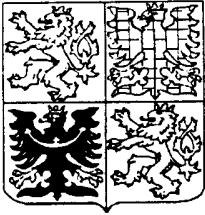


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 15.07.94
(32) 16.07.93
(31) 93/092733
(33) US
(40) 16.10.96

(21) 119-96

(13) A3

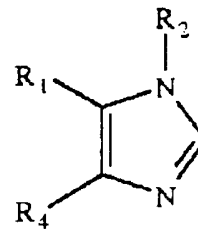
6(51)

C 07 D 401/04
C 07 D 401/14
C 07 D 413/04
C 07 D 413/14
A 61 K 31/415
A 61 K 31/44
A 61 K 31/445
A 61 K 31/505
A 61 K 31/535

(71) SmithKline Beecham Corporation, Philadelphia, PA, US;

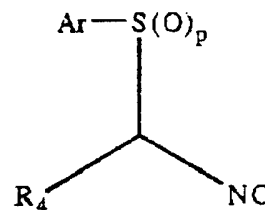
(72) Adams Jerry Leroy, Wayne, PA, US;
Sheldrake Peter William, Tunbridge Wells, GB;
Gallagher Timothy Francis, Harleysville, PA, US;
Garigipati Ravi Shanker, Wayne, PA, US;
Bender Paul Elliot, Cherry Hill, NJ, US;
Boehm Jeffrey Charles, King of Prussia, PA, US;

(54) **Tri-substituované imidazoly, způsob jejich
přípravy, meziprodukty tohoto způsobu,
farmaceutický prostředek a použití uvedených
sloučenin pro různé terapeutické účely**

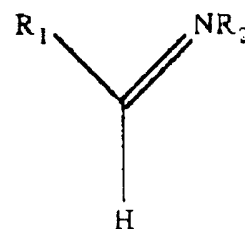


(I)

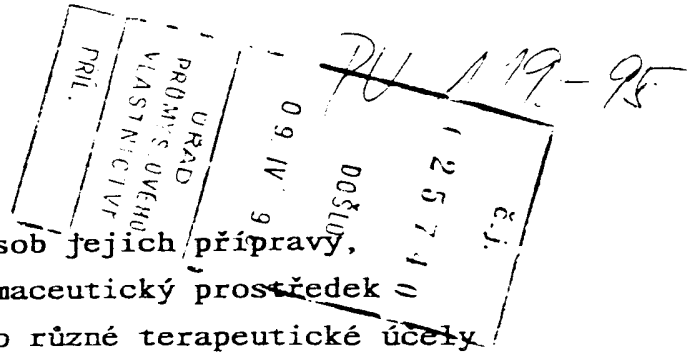
(57) Tri-substituované imidazolové sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém mají R_1 , R_2 a R_4 řadu různých významů uvedených v popisné části, které představují sloučeniny, jichž je možno použít pro léčení nemocí zprostředkovaných cytokiny. Do rozsahu řešení rovněž náleží farmaceutický prostředek obsahující tyto sloučeniny a použití těchto sloučenin pro nejrůznější terapeutické účely, a rovněž tak i postup přípravy, při kterém se vychází ze sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém R_4 má stejný výše uvedený význam, n je 0, 1 nebo 2, a Ar znamená případně substituovanou fenylovou skupinu, a která rovněž znamená meziprodukt spadající do rozsahu uvedeného vynálezu, přičemž tato sloučenina se uvádí do reakce se sloučeninou obecného vzorce III, ve které R_1 a R_2 mají stejný uvedený význam.



(II)



(III)



Tri-substituované imidazoly, způsob jejich přípravy, meziproducty tohoto způsobu, farmaceutický prostředek a použití uvedených sloučenin pro různé terapeutické účely.

Oblast techniky

Vynález se týká nové skupiny substituovaných imidazolových sloučenin, způsobu přípravy těchto sloučenin, meziproductů používaných při tomto postupu, použití těchto sloučenin pro léčení nemocí zprostředkovaných cytokiny a farmaceutického prostředku pro použití při uvedené terapii.

Dosavadní stav techniky

Interleukin-1 (IL-1) a faktor nekrotizující nádory (TNF) představují biologické látky, které jsou produkovány řadou různých buněk, jako jsou například monocyty a makrofágy. V případě IL-1 bylo prokázáno, že zprostředkovává řadu různých biologických aktivit, o kterých se předpokládá, že jsou důležité při imunoregulaci orgánů a jiných fyziologických stavů, jako jsou například zánětová onemocnění, viz. *Dinarello a kol., Rev. Infect. Disease, 6, 51 (1984)*. Mezi obrovský počet známých biologických aktivit IL-1 je možno zařadit aktivaci T-pomocných buněk, vyvolání horečkovitých stavů, stimulaci prostaglandinu nebo produkce kolagenázy, chemotaxi neutrofilů, vyvolání akutních fázových proteinů a potlačování úrovně železa v plasmě.

Existuje velký počet nemocí, do kterých je zapojena nadměrná nebo neregulovaná produkce IL-1, přičemž tato nadměrná nebo neregulovaná produkce aktivuje a/nebo

způsobuje toto onemocnění. Mezi tyto nemoci je možno zařadit revmatoidní artritidu, osteoartritidu, endotoxemii a/nebo syndrom toxického šoku, další jiné akutní nebo chronické zánětové nemoci, jako je například zánětová reakce vyvolaná endotoxinem nebo zánětové střevy; a dále tuberkulóza, atheroskleróza, degenerace svalů, kachexie, psoriatická artritida, Reiterův syndrom, revmatoidní artritida, dna, traumatická artritida, rubeolová artritida a akutní synovitida. V poslední době bylo rovněž prokázáno evidentní spojení aktivity IL-1 s diabetes a pankreatickými β -buňkami.

V publikaci *Dinarello, J. Clinical Immunology, 5(5), 287-297 (1985)* jsou přehledně uvedeny biologické aktivity, které jsou přisuzovány IL-1. V této souvislosti je třeba poznamenat, že některé z těchto účinků byly již uváděny jinými autory jako nepřímé účinky IL-1.

Nadměrná nebo neregulovaná produkce TNF má za následek zprostředkování nebo aktivování řady nemocí, včetně revmatoidní artritidy, revmatoidní spodylitidy, osteoartritidy, dnové artritidy a jiných artritidových stavů, dále sepse, septického šoku, endotoxického šoku gramnegativní sepse, syndromu toxického šoku, ARDS ("adult respiratory distress syndrom"), mozkové malárie, chronického pulmonálního zánětového onemocnění, silikózy, pulmonální sarkoidózy, resorpce kostí, reperfučního poškození, reakce štěp versus hostitel, odmítnutí aloimplantátu, horečka a myalgie v důsledku infekce, jako je například chřipka, kachexie sekundárně k infekci nebo zhoubnému bujení, kachexie sekundárně k syndromu získané imunodeficiencie (AIDS), AIDS, ARC (komplex souvisící s AIDS), keloidní tvorba, skarifikace tkáně, Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida nebo pyresis.

K AIDS dochází v důsledku infekce T lymfocytů virem lidské imunodeficiencie (HIV, Human Immunodeficiency Virus). Do současně doby byly identifikovány přinejmenším tři typy nebo kmeny HIV, to znamená HIV-1, HIV-2 a HIV-3. Důsledkem HIV infekce je to, že imunita zprostředkovaná T-buňkami se zhorší a u infikovaných jedinců se projevují závažné oportunní infekce a/nebo neobvyklý neoplasmus. Vstup HIV do T lymfocytu vyžaduje aktivaci tohoto T lymfocytu. Viry, jako jsou HIV-1, HIV-2, infikují T-lymfocyty po aktivaci T buněk a tato virová proteinová exprese a/nebo replikace je zprostředkována nebo udržena aktivací T buněk. Jakmile je T lymfocyt aktivován, je infikován HIV, přičemž tento T lymfocyt musí být kontinuálně udržován v aktivovaném stavu aby byla umožněna HIV genová exprese a/nebo HIV replikace. Bylo prokázáno, že monokiny, zejména TNF, jsou zapojeny do aktivování HIV proteinové exprese a/nebo virové replikace zprostředkované T buňkami tím, že udržují T lymfocytovou aktivaci. Z výše uvedeného vyplývá, že narušování monokinové aktivity, jako je například zabraňování nebo inhibování produkce monokinů, zejména TNF, u jedinců infikovaných HIV, napomáhá k omezování udržování infekce HIV způsobené T lymfocyty, čímž se zmenšuje postup HIV infekce na předtím neinfikované buňky, což má za následek zpomalení nebo eliminaci postupu imunitní dysfunkce způsobené HIV infekcí. Monocyty, makrofágy a příbuzné buňky, jako jsou například kupfer-buňky a gliové buňky, jsou rovněž zapojeny do udržování HIV infekce. Tyto buňky, podobně jako T buňky, jsou cílem virových replikací, přičemž úroveň virové replikace je závislá na aktivačním stavu těchto buněk [viz. *Rosenberg a kol., Immunopathogenesis of HIV Infection, Advances in Immunology, 57 (1989)*]. Z provedených výzkumů bylo zjištěno, že monokiny, jako je TNF, aktivují HIV

replikace v monocytech a/nebo makrofázích [viz. *Poli a kol.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 87, 782-784 (1990)], takže ze shora uvedeného je patrné, že prevence nebo inhibování produkce monokinů nebo jejich aktivity napomáhá při omezování šíření HIV, podobně jako to bylo uvedeno výše v případě T buněk.

Z dosavadního stavu techniky bylo rovněž zjištěno, že TNF je zapojen různým způsobem do jiných virových infekcí jako je například cytomegalovirus (CMV), virus chřipky a virus herpes, a sice z podobných důvodů jako bylo výše uvedeno.

Interleukin-8 (neboli IL-8) představuje chemotaktický faktor, který byl prvně identifikován a charakterizován v roce 1987. Tento IL-8 je produkován několika typy buněk, včetně mononukleárních buněk, fibroblastů, endotheliálních buněk a keratinocytů. Produkce IL-8 z endotheliálních buněk je vyvolávána IL-1, TNF nebo lipopolysacharidy (LPS). V případě lidského IL-8 bylo prokázáno, že působí na neutrofily myší, morčat, krys a králíků. Podle literatury z dosavadního stavu techniky bylo v případě IL-8 použito řady různých označení, jako je například neutrofilový atraktační/aktivační protein-1 (NAP-1), neutrofilový chemotaktický faktor odvozený od monocytů (MDNCF), neutrofilový aktivační faktor (NAF) a T-buňkový lymfocytový chemotaktický faktor.

IL-8 stimuluje řadu různých funkcí *in vitro*. Až dosud bylo prokázáno, že projevuje chemoatraktační vlastnosti pro neutrofily, T-lymfocyty a bazofilní granulocyty. Kromě toho vyvolává uvolnění histaminu z bazofilních granulocytů jak v případě normálních tak atopických individuí, a rovněž tak uvolnění lysozomálních enzymů a respirační průnik účinkem

neutrofilů. Rovněž bylo prokázáno, že IL-8 způsobuje zvýšení povrchové exprese Mac-1 (CD11b/CD18) na neutrofilů aniz by nastala *de novo* proteinová syntéza, což může přispívat ke zvýšení adheze neutrofilů na vaskulární endotheliální buňky. Dále je třeba poznamenat, že mnoho různých nemocí je charakterizováno masivní infiltrací neutrofilů. Stav souvisící se zvýšením tvorby IL-8 (která je zodpovědná za chemotaxi neutrofilů do míst zánětu) je možno zlepšit pomocí sloučenin, která jsou supresiva produkce IL-8.

IL-1 a TNF ovlivňují řadu různých buněk a tkání a tyto cytokiny, stejně jako další cytokiny odvozené od leukocytů, představují důležité a rozhodující zánětové mediátory řady různých nemocí a stavů. Inhibování těchto cytokinů přispívá ke kontrolování, zmenšování a zmírňování mnoha těchto stavů nemocí.

V daném oboru tedy stále existuje potřeba nalézt vhodné metody léčení a sloučeniny, vhodné pro léčení výše uvedených stavů, které představují protizánětová cytokinová supresiva, to znamená sloučeniny, které jsou schopné inhibovat cytokiny, jako je například IL-1, IL-6, IL-8 a TNF.

Podstata vynálezu

Uvedený vynález se týká nových sloučenin dále uvedeného obecného vzorce I a farmaceutických prostředků obsahujících tyto sloučeniny obecného vzorce I a farmaceuticky přijatelné ředidlo nebo nosičovou látku.

Uvedený vynález se rovněž týká způsobu inhibování cytokinů a způsobu léčení onemocnění zprostředkovaných

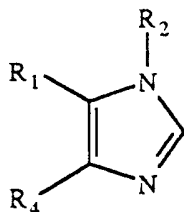
těmito cytokiny u savců potřebujících toto léčení, jehož podstata spočívá v tom, že se těmto savcům podává účinné množství této sloučeniny obecného vzorce I.

Konkrétně je možno uvést, že se uvedený vynález týká způsobu inhibování produkce IL-1 u savců, kteří potřebují toto léčení, jehož podstata spočívá v tom, že se těmto savcům podává účinné množství dále uvedené sloučeniny obecného vzorce I.

Dále je možno konkrétně uvést, že se předmětný vynález týká způsobu inhibování produkce IL-8 u savců, kteří potřebují toto léčení, jehož podstata spočívá v tom, že se těmto savcům podává účinné množství dále uvedené sloučeniny obecného vzorce I.

Dále je možno konkrétně uvést, že se předmětný vynález týká způsobu inhibování produkce TNF u savců, kteří potřebují toto léčení, jehož podstata spočívá v tom, že se těmto savcům podává účinné množství dále uvedené sloučeniny obecného vzorce I.

Podstatu předmětného vynálezu tedy tvoří sloučeniny obecného vzorce I :



(I)

ve kterém :

R_1 znamená 4-pyridylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu, chinolylovou skupinu, isochinolinyllovou skupinu, chinazolin-4-ylovou skupinu, 1-imidazolylovou skupinu nebo 1-benzimidazolylovou skupinu, ve kterých je heteroarylový kruh případně substituován jedním nebo dvěma substituenty, přičemž každý z těchto substituentů je nezávisle zvolen ze skupiny zahrnující alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogeny, hydroxylovou skupinu, alkokyskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu CH_2OR_{12} , skupinu $NR_{10}R_{20}$ a N-heterocyklylový kruh, přičemž tento kruh je pětičlenný až sedmičlenný a případně obsahuje další heteroatom vybraný ze souboru zahrnujícího kyslík, síru a NR_5 .

R_4 představuje fenylovou skupinu, naft-1-ylovou skupinu nebo naft-2-ylovou skupinu, nebo heteroarylovou skupinu, která je případně substituována jedním nebo dvěma substituenty, přičemž každý z těchto substituentů je nezávisle vybrán, v případě 4-fenylové skupiny, 4-naft-1-ylové skupiny, 5-naft-2-ylové skupiny nebo 6-naft-2-ylové skupiny, ze souboru zahrnujícího halogeny, kyanoskupinu, nitroskupinu, skupiny $-C(Z)NR_7R_{17}$, $-C(Z)OR_{16}$, $-(CR_{10}R_{20})_mCOR_{12}$, $-SR_5$, $-SOR_5$, $-OR_{12}$, halogensubstituované alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupiny $-ZC(Z)R_{12}$, $-NR_{10}C(Z)R_{16}$ a $-(CR_{10}R_{20})_mNR_{10}R_{20}$, a pro další substituční polohy jsou tyto substituenty nezávisle vybrány ze souboru zahrnujícího halogeny, kyanoskupinu, $-C(Z)NR_{13}R_{14}$, $-C(Z)OR_3$, $-(CR_{10}R_{20})_mCOR_3$, $-S(O)_mR_3$, $-OR_3$, halogensubstituované alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy

uhlíku, skupiny $-(CR_{10}R_{20})_mNR_{10}C(Z)R_3$, $-NR_{10}S(O)_mR_8$,
 $-NR_{10}S(O)_mNR_7R_{17}$, $-ZC(Z)R_3$ a $-(CR_{10}R_{20})_mNR_{13}R_{14}$),

R_2 znamená alkyl- N_3 obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, skupinu $-(CR_{10}R_{20})_nOR_9$, heterocyklylovou skupinu, heterocyklyl-alkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, halogensubstituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 10 atomů uhlíku, alkinylovou skupinu obsahující 2 až 10 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, cykloalkyl-alkylovou skupinu obsahující v cykloalkylové části 3 až 7 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, cykloalkenylovou skupinu obsahující 5 až 7 atomů uhlíku, cykloalkenyl-alkylovou skupinu obsahující v cykloalkenylové části 5 až 7 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, arylovou skupinu, aryl-alkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, heteroarylovou skupinu, heteroaryl-alkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, $(CR_{10}R_{20})_nOR_{11}$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_{18}$, $(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_{18}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{13}R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nNO_2$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nSO_2R_{18}$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mNR_{13}R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_{11}$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_{11}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_{11}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_{13}R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_{11}OR_9$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)R_{11}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)NR_{13}R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(OR_6)C(Z)NR_{13}R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(OR_6)C(Z)R_{11}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(=NOR_6)R_{11}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(=NR_{19})NR_{13}R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_{13}R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)NR_{13}R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)OR_{10}$, 5-(R_{18})-1,2,4-oxadiazol-3-yl a 4-(R_{12})-5-($R_{18}R_{19}$)-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl, přičemž uvedené arylové skupiny, arylalkylové skupiny, heteroarylové skupiny, heteroaryl-alkylové skupiny,

heterocyklické a heterocyklo-alkylové skupiny mohou být případně substituovány,

\underline{n} je celé číslo mající hodnotu od 1 do 10,

\underline{n}' je 0, nebo celé číslo mající hodnotu od 1 do 10,

\underline{m} je 0 nebo celé číslo 1 nebo 2,

Z znamená kyslík nebo síru,

\underline{m}' je 1 nebo 2,

R_3 představuje heterocyklickou skupinu, heterocyklo-alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku v alkylové části nebo R_8 ,

R_5 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu obsahující 2 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu NR_7R_{17} , s výjimkou skupiny $-SR_5$ představující $-SNR_7R_{17}$ a skupiny $-SOR_5$ představující $-SOH$,

R_6 znamená atom vodíku, farmaceuticky přijatelný kation, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, arylovou skupinu, aryl-alkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, heteroarylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, heterocyklickou skupinu, aroylovou skupinu nebo alkanoylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku,

R_7 a R_{17} jsou nezávisle na sobě vybrány ze souboru zahrnujícího atom vodíku a alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo R_7 a R_{17} společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny tvoří pětičlenný až sedmičlenný heterocyklický kruh, který případně obsahuje další heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující kyslík, síru a NR_{15} .

R_8 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, halogensubstituovanou alkylovou skupinu obsahující

1 až 10 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 10 atomů uhlíku, alkynylovou skupinu obsahující 2 až 10 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, cykloalkenylovou skupinu obsahující 5 až 7 atomů uhlíku, arylovou skupinu, aryl-alkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, heteroarylovou skupinu, heteroaryl-alkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, $(CR_{10}R_{20})_nOR_{11}$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_{18}$, $(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_{18}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{13}R_{14}$, přičemž uvedené arylové skupiny, arylalkylové skupiny, heteroarylové skupiny a heteroaryl-alkylové skupiny mohou být případně substituovány,

R_9 znamená atom vodíku, $-C(Z)R_{11}$ nebo případně substituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, $S(O)_2R_{18}$, případně substituovanou arylovou skupinu nebo případně substituovanou aryl-alkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku,

R_{10} a R_{20} jsou navzájem na sobě nezávisle vybrány ze souboru zahrnujícího atom vodíku a alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

R_{11} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, heterocyklickou skupinu, heterocyklo-alkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, arylovou skupinu, aryl-alkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, heteroarylovou skupinu nebo heteroaryl-alkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku,

R_{12} znamená atom vodíku nebo R_{16} .

R_{13} a R_{14} jsou navzájem na sobě nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, případně substituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, případně

substituovanou arylovou skupinu nebo případně substituovanou aryl-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, nebo společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tyto substituenty tvoří pětičlenný až sedmičlenný heterocyklický kruh, přičemž tento kruh případně obsahuje další heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující kyslík, síru a NR₉.

R₁₅ znamená R₁₀ nebo C(Z)-alkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku,

R₁₆ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogensubstituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku,

R₁₈ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, heterocyklickou skupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heterocyklickou skupinu, heterocyklo-alkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, heteroarylovou skupinu nebo heteroarylalkylovou skupinu,

R₁₉ znamená atom vodíku, kyanoskupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku nebo arylovou skupinu,

a farmaceuticky přijatelné soli odvozené od těchto sloučenin.

Výše uvedené sloučeniny obecného vzorce I podle předmětného vynálezu je možno použít pro veterinární účely pro léčení savců, jiných než lidí, u kterých je potřeba zpomalit proces inhibování nebo produkce cytokinů. Konkrétně je možno uvést, že pokud se týče nemocí zvířat, léčených ať již terapeuticky nebo profylakticky, zprostředkovaných

cytokiny, potom mezi tyto nemoci je možno zařadit všechny druhy nemocí, které jsou uvedeny v části věnované metodám léčení, ale zejména jsou to virové infekce. Jako příklady těchto virů, které ovšem nijak neomezují rozsah možných aplikací podle vynálezu, je možno uvést lentivirové infekce, jako je například infekční virus koňské anémie, virus kozí artritidy, visna virus nebo maedi virus, nebo různé retrovirové infekce, jako je například virus kočičí imunodeficiencie (FIV), virus hovězí imunodeficiencie nebo virus psí imunodeficiencie a další podobné retrovirové infekce, přičemž ovšem výše uvedené virové infekce představují pouze ilustrativními příklad.

Ve výše uvedeném obecném vzorci I patří mezi vhodné substituenty R_1 4-pyridylová skupina, 4-pyrimidinylová skupina, 4-chinolylová skupina, 6-isochinolinyllová skupina, 4-chinazolinyllová skupina, 1-imidazolylová skupina a 1-benzimidazolylová skupina, přičemž mezi zejména vhodné patří 4-pyridylová skupina, 4-pyrimidinylová skupina a 4-chinolylová skupina. Z těchto skupin patří mezi ještě výhodnější skupiny případně substituovaná 4-pyrimidinylová skupina a případně substituovaná 4-pyridylová skupina a mezi vůbec nejvýhodnější patří případně substituovaná 4-pyrimidinylová skupina.

Mezi vhodné substituenty v případě R_1 heteroarylových kruhů patří alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogeny, skupina OH, alkoxy skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupiny CH_2OR_{12} , $NR_{10}R_{20}$ nebo N-heterocyklický kruh, který představuje pětičlenný až sedmičlenný kruh a který případně obsahuje další heteroatom vybraný ze souboru zahrnujícího

kyslík, síru a NR_{15} . Mezi výhodné substituenty v případě všech R_1 částí patří alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, zejména je výhodná methylová skupina, a skupina $\text{NR}_{10}\text{R}_{20}$, zejména tato výše uvedená skupina, ve které R_{10} a R_{20} představují atom vodíku nebo methylovou skupinu, přičemž ještě výhodnější je tato uvedená skupina, ve které R_{10} a R_{20} představuje atom vodíku. Výhodná poloha substituentu R_1 v případě 4-pyridylového derivátu je poloha 2, jako je například 2-methyl-4-pyridyl. Výhodná poloha tohoto substituentu v případě 4-pyrimidinylového derivátu je rovněž poloha 2, jako je například 2-methyl-pyrimidin nebo 2-aminopyrimidin.

Ve výhodném provedení R_4 představuje fenylovou skupinu, naft-1-ylovou skupinu nebo naft-2-ylovou skupinu, nebo heteroarylovou skupinu, která je případně substituována jedním nebo dvěma substituenty. Podle ještě výhodnějšího provedení je substituentem R_4 fenylová skupina nebo naftylová skupina. Mezi vhodné substituenty v případě R_4 , kdy tento substituent představuje 4-fenylovou skupinu, 4-naft-1-ylovou skupinu, 5-naft-2-ylovou skupinu nebo 6-naft-2-ylovou skupinu, je možno zařadit jeden nebo dva substituenty nezávisle na sobě zvolené ze souboru zahrnujícího halogeny, $-\text{SR}_5$, $-\text{SOR}_5$, $-\text{OR}_6$, CF_3 nebo $-(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_m\text{NR}_{10}\text{R}_{20}$, a v případě ostatních poloh substituce na těchto kruzích jsou výhodnými substituenty halogeny, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_3$, $-\text{OR}_3$, CF_3 , $-(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_m\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{10}\text{C}(\text{Z})\text{R}_3$ a $-\text{NR}_{10}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_3$. Mezi výhodné substituenty v případě polohy 4 na fenylové skupině a naft-1-ylové skupině a v případě polohy 5 na naft-2-ylové skupině patří halogeny, zejména atom fluoru a chloru a skupina $-\text{SR}_5$ a $-\text{SOR}_5$, ve kterých R_5 výhodně představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 2 atomy uhlíku, přičemž ještě výhodnější je methylová skupina,

a z těchto skupin patří mezi nejvýhodnější atom fluoru a chloru a zejména je výhodný atom fluoru. Mezi výhodné substituenty v případě polohy 3 v případě fenylové skupiny a naft-1-yllové skupiny patří halogeny, zejména je výhodný atom fluoru a chloru, dále skupiny $-OR_3$, přičemž zejména je výhodná alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, dále skupina CF_3 , skupina $NR_{10}R_{20}$, jako je například aminoskupina, dále skupina $-NR_{10}C(Z)R_3$, zejména je výhodná $-NHCO$ -alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, dále skupina $-NR_{10}S(O)_mR_8$, zejména je výhodná $-NHSO_2$ -alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, a skupina $-SR_3$ a skupina $-SOR_3$, ve kterých R_3 ve výhodném provedení představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 2 atomy uhlíku, nejvýhodněji methylovou skupinu. V případě, že je fenylový kruh disubstituován, potom ve výhodném provedení obsahuje na sobě nezávisle dva atomy halogenu, jako je například atom fluoru a atom chloru, ve výhodném provedení dva atomy chloru a nejvýhodněji jsou tyto substituenty v polohách 3,4.

Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu substituent R_4 představuje nesubstituovanou nebo substituovanou fenylovou skupinu. Podle ještě výhodnějšího provedení R_4 představuje fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu substituovanou na poloze 4 atomem fluoru a/nebo substituovanou na poloze 3 atomem fluoru, chloru, alkoxy skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, methansulfonamidovou skupinou nebo acetamidovou skupinou, nebo substituent R_4 představuje fenylovou skupinu disubstituovanou na polohách 3,4 chlorem nebo fluorem, ve výhodném provedení chlorem. Podle nejvýhodnějšího provedení R_4 představuje 4-fluorfenylovou skupinu.

Ve sloučenině obecného vzorce I představuje Z výhodně atom kyslíku.

Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu R_2 představuje alkyl- N_3 skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, skupinu $-(CR_{10}R_{20})_n \cdot OR_9$, heterocyklickou skupinu, heterocyklo-alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, halogensubstituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 10 atomů uhlíku, alkinylovou skupinu obsahující 2 až 10 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, cykloalkyl-alkylovou skupinu obsahující v cykloalkylové části 3 až 7 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, cykloalkenylovou skupinu obsahující 5 až 7 atomů uhlíku, cykloalkenyl-alkylovou skupinu obsahující v cykloalkenylové části 5 až 7 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, arylovou skupinu, aryl-alkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, heteroarylovou skupinu, heteroaryl-alkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, $(CR_{10}R_{20})_n OR_{11}$, $(CR_{10}R_{20})_n S(O)_m R_{18}$, $(CR_{10}R_{20})_n NHS(O)_2 R_{18}$, $(CR_{10}R_{20})_n NR_{13} R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_n NO_2$, $(CR_{10}R_{20})_n CN$, $(CR_{10}R_{20})_n \cdot SO_2 R_{18}$, $(CR_{10}R_{20})_n S(O)_m \cdot NR_{13} R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_n C(Z) R_{11}$, $(CR_{10}R_{20})_n OC(Z) R_{11}$, $(CR_{10}R_{20})_n C(Z) OR_{11}$, $(CR_{10}R_{20})_n C(Z) NR_{13} R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_n C(Z) NR_{11} OR_9$, $(CR_{10}R_{20})_n NR_{10} C(Z) R_{11}$, $(CR_{10}R_{20})_n NR_{10} C(Z) NR_{13} R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_n N(OR_6) C(Z) NR_{13} R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_n N(OR_6) C(Z) R_{11}$, $(CR_{10}R_{20})_n C(=NOR_6) R_{11}$, $(CR_{10}R_{20})_n NR_{10} C(=NR_{19}) NR_{13} R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_n OC(Z) NR_{13} R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_n NR_{10} C(Z) NR_{13} R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_n NR_{10} C(Z) OR_{10}$, 5-(R_{18})-1,2,4-oxadiazol-3-yl a 4-(R_{12})-5-($R_{18}R_{19}$)-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl, přičemž uvedené arylové skupiny, arylalkylové skupiny,

heteroarylové skupiny, heteroaryl-alkylové skupiny, heterocyklické a heterocyklo-alkylové skupiny mohou být případně substituovány; ve kterých n je celé číslo mající hodnotu od 1 do 10, m je 0 nebo celé číslo 1 nebo 2, n' je 0 nebo celé číslo mající hodnotu od 1 do 10, a m' je 1 nebo 2. Ve výhodném provedení podle vynálezu n znamená číslo 1 až 4.

Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu R_2 znamená případně substituovaný heterocyklický kruh a případně substituovanou heterocyklyl-alkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, případně substituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, případně substituovanou cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, případně substituovanou cykloalkyl-alkylovou skupinu obsahující v cykloalkylové části 3 až 7 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, skupinu $(CR_{10}R_{20})_n C(Z)OR_{11}$, skupinu $(CR_{10}R_{20})_n NR_{13}R_{14}$, skupinu $(CR_{10}R_{20})_n NHS(O)_2R_{18}$, skupinu $(CR_{10}R_{20})_n S(O)_m R_{18}$; dále případně substituovanou arylovou skupinu, případně substituovanou aryl-alkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, skupinu $(CR_{10}R_{20})_n OR_{11}$, skupinu $(CR_{10}R_{20})_n C(Z)R_{11}$ nebo skupinu $(CR_{10}R_{20})_n C(=NOR_6)R_{11}$.

Podle ještě výhodnějšího provedení R_2 představuje případně substituovaný heterocyklický kruh a případně substituovanou heterocyklyl-alkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, případně substituovanou arylovou skupinu, skupinu $(CR_{10}R_{20})_n NR_{13}R_{14}$ nebo skupinu $(CR_{10}R_{20})_n C(Z)OR_{11}$.

V případě, že substituent R_2 představuje případně substituovanou heterocyklylovou skupinu, potom tímto kruhem je ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu morfolinová skupina, pyrrolidinylová skupina nebo piperidinylová skupina. V případě, že je tento kruh případně substituován, mohou být tyto substituenty přímo připojeny na volný dusíkový atom, jako je tomu například v případě piperidinylového kruhu nebo pyrrolového kruhu, nebo mohou být připojeny přímo na tento kruh. Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu může být tímto kruhem piperidinový kruh nebo pyrrolový kruh, podle ještě výhodnějšího provedení piperidinový kruh. Tento heterocyklylový kruh může být případně substituován jedním až čtyřmi substituenty, které jsou nezávisle vybrány ze souboru zahrnujícího atomy halogenů, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, aryllovou skupinu, jako je například fenylová skupina, aryl-alkylovou skupinu, jako je například benzylová skupina, kde uvedená aryllová skupina nebo sama arylalkylová skupina mohou být případně substituovány (jak to bude ještě uvedeno dále), dále skupinu $C(O)OR_{11}$, jako je například $C(O)$ -alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo skupina $C(O)OH$, dále $C(O)$ -alkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxysubstituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, $S(O)_m$ -alkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku (kde m je 0, 1 nebo 2), skupinu $NR_{10}R_{20}$ (ve které R_{10} a R_{20} představují nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku).

Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu, jestliže uvedeným kruhem je piperidinový kruh, je tento kruh připojen na imidazolový kruh v poloze 4, a substituenty jsou

připojeny přímo na přístupný dusíkový atom, to znamená 1-formyl-4-piperidin, 1-benzyl-4-piperidin, 1-methyl-4-piperidin, 1-ethoxykarbonyl-4-piperidin. V případě, že je tento kruh substituován alkylovou skupinou a tento kruh je připojen na polohu 4, potom je ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu substituován na poloze 2 nebo 6 nebo na obou těchto polohách, jako je například 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidin. Podobným způsobem, jestliže je tímto kruhem pyrrolový kruh, je tento kruh připojen na imidazolový kruh v poloze 3 a substituenty jsou rovněž přímo připojeny na přístupný atom dusíku.

V případě, že R_2 představuje případně substituovanou heterocyklyl-alkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, potom je tímto kruhem ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu morfolinová skupina, pyrrolidinylová skupina nebo piperidinylová skupina. Ve výhodném provedení podle vynálezu je touto alkylovou skupinou alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji 3 nebo 4 atomy uhlíku a nejvýhodněji 3 atomy uhlíku, jako je to v případě propylové skupiny. Mezi výhodné heterocyklo-alkylové skupiny je možno zařadit morfolinethylovou skupinu, morfolinpropylovou skupinu, pyrrolidinylpropylovou skupinu a piperidinylpropylovou skupinu, přičemž ovšem tímto výčtem není rozsah možných uvedených výhodných skupin nijak omezen a uvedené skupiny byly uvedeny pouze ilustrativně. Uvedený heterocyklický kruh může být rovněž případně substituován podobným způsobem jako to bylo uvedeno výše v případě přímého připojení substituentů na heterocyklickou skupinu.

V případě, že substituent R_2 představuje případně substituovanou cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7

atomů uhlíku nebo případně substituovanou cykloalkyl-alkylovou skupinu obsahující v cykloalkylové části 3 až 7 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, potom touto cykloalkylovou skupinou je ve výhodném provedení pětičlenný až šestičlenný kruh, přičemž tento kruh může být případně substituován jedním nebo více substituenty, které jsou na sobě nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující atomy halogenů, jako je například atom fluoru, chloru, bromu a jodu, dále hydroxyskupinu, alkoxykupiny obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, jako je například methoxykupina nebo ethoxykupina, dále $S(O)_m$ -alkylové skupiny, kde m je 0, 1 nebo 2, jako je například methylthioskupina, methylsulfinylová skupina nebo methylsulfonylová skupina, dále aminovou skupinu, monosubstituovanou a disubstituovanou aminovou skupinu, jako je například skupina NR_7R_{17} , nebo v případě kdy tato skupina R_7R_{17} může společně s atomem dusíku, ke které je připojena, vytvořit kruh, potom vytváří pětičlenný až sedmičlenný kruh, který případně zahrnuje další heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující kyslík, dusík a síru; dále alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, jako je například methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina nebo t-butylová skupina, dále halogensubstituovanou alkylovou skupinu, jako je například skupina CF_3 , dále hydroxysubstituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, dále skupinu $C(O)OR_{11}$, jako je například volná kyselina nebo methylesterový derivát, dále případně substituovanou arylovou skupinu, jako je například fenylová skupina, dále případně substituovanou arylalkylovou skupinu, jako je například benzylová skupina nebo fenetylová skupina, a dále substituenty, kdy mohou být uvedené arylové skupiny rovněž substituovány jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího halogeny, hydroxyskupinu,

alkoxyskupiny obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, $S(O)_m$ -alkylové skupiny, aminoskupiny, monosubstituované a disubstituované aminové skupiny, jako je tomu v případě skupiny NR_7R_{17} , dále alkylové skupiny a halogensubstituované alkylové skupiny.

V případě, že substituent R_2 představuje skupinu $(CR_{10}R_{20})_nNR_{13}R_{14}$, potom R_{13} a R_{14} mají stejný význam bylo uvedeno v souvislosti s uvedeným obecným vzorcem I, to znamená, že R_{13} a R_{14} jsou navzájem na sobě nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, případně substituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, případně substituovanou aryllovou skupinu nebo případně substituovanou aryl-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, nebo společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tyto substituenty tvoří pětičlenný až sedmičlenný heterocyklický kruh, přičemž tento kruh případně obsahuje další heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující kyslík, síru a NR_9 . Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu jsou R_{13} a R_{14} nezávisle na sobě vybrány ze souboru zahrnujícího atom vodíku a alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nejvýhodněji znamenají metylovou skupinu nebo benzylovou skupinu. Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu n znamená 1 až 4, podle ještě výhodnějšího provedení číslo 3 nebo 4 a nejvýhodněji n znamená 3, jako je tomu v případě propylové skupiny. Mezi výhodné skupiny je možno zařadit aminopropylovou skupinu, (N-methyl-N-benzyl)aminopropylovou skupinu, (N-fenylmethyl)amino-1-propylovou skupinu a diethylaminopropylovou skupinu, přičemž ovšem těmito významy není rozsah těchto výhodných možných skupin nijak omezen.

V případě, kdy substituent R_2 představuje skupinu $(CR_{10}R_{20})_n C(Z)OR_{11}$, potom R_{11} ve výhodném provedení představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, zejména je výhodná methylová skupina. Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu n znamená 1 až 4 a podle ještě výhodnějšího provedení 2 nebo 3, jako je tomu v případě ethylové skupiny nebo propylové skupiny. Mezi výhodné výše uvedené skupiny je možno zahrnout kárboksymethyl-1-butylovou skupinu, kárboksy-1-propylovou skupinu nebo 2-acetoksyethylovou skupinu, přičemž ovšem tímto není rozsah uvedených možných výhodných skupina nijak omezen.

V případě, že substituent R_2 znamená skupinu $(CR_{10}R_{20})_n S(O)_m R_{18}$, potom m je 0, 1 nebo 2, a R_{18} ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu znamená arylovou skupinu, zejména je výhodná fenylová skupina, nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, zejména je výhodná methylová skupina. V tomto případě n ve výhodném provedení znamená číslo 1 až 4 a podle ještě výhodnějšího provedení 2 nebo 3, jako je tomu například v případě ethylové skupiny nebo propylové skupiny.

V případě, že substituent R_2 znamená skupinu $(CR_{10}R_{20})_n OR_{11}$, potom R_{11} znamená výhodně atom vodíku, arylovou skupinu, zejména je výhodná fenylová skupina, nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, zejména je výhodná methylová skupina nebo ethylová skupina. Ve výhodném provedení v tomto případě n znamená číslo 1 až 4 a podle ještě výhodnějšího provedení číslo 2 nebo 3, jako je tomu v případě ethylové skupiny nebo propylové skupiny.

V případě, že substituent R_2 znamená skupinu $(CR_{10}R_{20})_n NHS(O)_2R_{18}$, potom R_{18} znamená ve výhodném provedení alkylovou skupinu, zejména methylovou skupinu. V tomto případě n znamená výhodně číslo 1 až 4 a podle ještě výhodnějšího provedení číslo 2 nebo 3, jako je tomu v případě ethylové skupiny nebo propylové skupiny.

V případě, že substituent R_2 představuje případně substituovanou arylovou skupinu, potom touto arylovou skupinou je ve výhodném provedení podle vynálezu fenylová skupina. Tento arylový kruh může být případně substituován jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle na sobě zvoleny ze skupiny zahrnující alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a halogeny, zejména jsou výhodné atom fluoru nebo chloru, skupinu $(CR_{10}R_{20})_t OR_{11}$, skupinu $-(CR_{10}R_{20})_t NR_{10}R_{20}$, zejména je výhodná aminová skupina nebo monoalkylaminová nebo dialkylaminová skupina, skupinu $-(CR_{10}R_{20})_t S(O)_m R_{18}$, kde m je 0, 1 nebo 2, skupinu $-SH$, skupinu $-(CR_{10}R_{20})_n NR_{13}R_{14}$, skupinu $-NR_{10}C(Z)R_3$ (jako je například $-NHCO$ -alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku), skupinu $-NR_{10}S(O)_m R_8$ (jako je například $-NHSO_2$ -alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, přičemž ve výše uvedených skupinách t je 0 nebo celé číslo od 1 do 4. Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu je tato fenylová skupina substituována v poloze 3 nebo 4 skupinou $-(CR_{10}R_{20})_t S(O)_m R_{18}$, a R_{18} je ve výhodném provedení podle vynálezu alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, zejména je výhodná methylová skupina.

V případě, kdy substituent R_2 představuje případně substituovanou heteroarylovou skupinu nebo heteroarylalkylovou skupinu, potom tento kruh může být

případně substituován jedním nebo více substituenty, ve výhodném provedení jedním nebo dvěma substituenty, přičemž tento jeden nebo více substituentů jsou nezávisle na sobě vybrány ze souboru zahrnujícího alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogeny, zejména atom fluoru nebo chloru, skupinu $(CR_{10}R_{20})_tOR_{11}$, skupinu $-(CR_{10}R_{20})_tNR_{10}R_{20}$, zejména je výhodná aminová skupina nebo monoalkylaminová nebo dialkylaminová skupina, skupinu $-(CR_{10}R_{20})_tS(O)_mR_{18}$, kde m je 0, 1 nebo 2, skupinu -SH, skupinu $-(CR_{10}R_{20})_nNR_{13}R_{14}$, skupinu $-NR_{10}C(Z)R_3$ (jako je například -NCO-alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku), skupinu $-NR_{10}S(O)_mR_8$ (jako je například -NHSO₂-alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, přičemž ve výše uvedených skupinách t je 0 nebo celé číslo od 1 do 4.

Každý odborník v daném oboru snadno zjistí, že v případě, kdy substituent R_2 znamená skupinu $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_{11}$ nebo skupinu $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_{13}R_{14}$ nebo libovolnou jinou podobnou substituovanou skupinu, potom n je ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu přinejmenším 2, což umožňuje přípravu stabilních sloučenin.

Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu substituent R_2 představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku (ať již s rozvětveným nebo nerozvětveným řetězcem), zejména je výhodná methylová skupina, dále methylthiopropylovou skupinu, methylsulfinylpropylovou skupinu, aminopropylovou skupinu, N-methyl-N-benzylaminopropylovou skupinu, diethylaminopropylovou skupinu, cyklopropylmethylovou skupinu, morfolinylbutylovou skupinu, morfolinylpropylovou skupinu, morfolinylethylovou skupinu, piperidinovou skupinu

nebo substituovanou piperidinovou skupinu. Podle ještě výhodnějšího provedení tent osubstituent R_2 představuje methylovou skupinu, isopropylovou skupinu, butylovou skupinu, τ -butylovou skupinu, n-propylovou skupinu, methylthiopropylovou skupinu nebo methylsulfinylovou skupinu, morfolinpropylovou skupinu, morfolinylbutylovou skupinu, fenylovou skupinu substituovanou halogenem, thioalkylovou skupinou nebo sulfinylalkylovou skupinou. jako je například methylthioskupina, methylsulfinylovou skupinou nebo methylsulfonylovou skupinou, dále piperidinylovou skupinu, 1-formyl-4-piperidinovou skupinu, 1-benzyl-4-piperidinovou skupinu, 1-methyl-4-piperidinovou skupinu nebo 1-ethoxykarbonyl-4-piperidinovou skupinu.

Ve všech výše uvedených případech, ve kterých se vyskytují alkenylová skupina nebo alkinylová skupina jako substituční skupiny, není nenasycená vazba, to znamená vinylenová část nebo acetylenová část, ve výhodném provedení podle vynálezu přímo napojena na části obsahující atom dusíku, kyslíku nebo síry, například v OR_3 nebo v určitých případech skupin R_2 .

Jak již bylo výše uvedeno, termín "případně substituovaný(á)", pokud nebude výslovně v daném případě definováno jinak, znamená takové skupiny jako jsou atomy halogenů, jako například atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, hydroxyskupinu, hydroxysubstituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkoxykupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, jako je například methoxyskupina nebo ethoxyskupina, $S(O)_m$ -alkylovou skupinu, kde m znamená číslo 0, 1 nebo 2, jako je například methylthioskupina, methylsulfinylová skupina nebo methylsulfonylová skupina, dále aminovou skupinu,

monosubstituovanou a disubstituovanou aminovou skupinu, jako je tomu například ve skupině NR_7R_{17} , nebo kdy R_7R_{17} mohou společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, vytvořit pětičlenný až sedmičlenný kruh, který může případně zahrnovat další heteroatom vybraný ze souboru obsahujícího kyslík, dusík a síru, dále alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu nebo cykloalkyl-alkylovou skupinu, jako je například methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina, t-butylová skupina, atd. nebo cyklopropylmethylová skupina, dále halogensubstituované alkylové skupiny obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, jako je například CF_3 , dále případně substituovanou arylovou skupinu, jako je například fenylová skupina, nebo případně substituovanou arylalkylovou skupinu, jako je například benzylová skupina nebo fenethylová skupina, kde uvedené arylové části mohou být rovněž substituovány jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího halogeny, hydroxyskupinu, hydroxysubstituovanou alkylovou skupinu, alkoxyskupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, $S(O)_m$ -alkylovou skupinu, aminovou skupinu, monosubstituovanou a disubstituovanou aminovou skupinu, jako je tomu v případě skupiny NR_7R_{17} , alkylovou skupinu nebo CF_3 .

Ve výhodném provedení v případě podskupiny výše uvedených sloučenin obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu, substituent R_1 představuje 4-pyridylovou skupinu, 2-alkyl-4-pyridylovou skupinu, 4-chinolylovou skupinu, 4-pyrimidinylovou skupinu nebo 2-amino-4-pyrimidinylovou skupinu, substituent R_2 představuje morfolinypropylovou skupinu, aminopropylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, N-benzyl-4-piperidinovou skupinu, a substituent R_4 znamená fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu substituovanou

jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, alkoxykupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, -S(O)-alkylovou skupinu, methansulfonamidovou skupinu nebo acetamidovou skupinu.

Výhodnou podskupinu sloučenin obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu tvoří sloučeniny, ve kterých substituent R_2 má jiný význam než methylovou skupinu, v případě, že substituent R_1 představuje pyridylovou skupinu, a substituent R_4 představuje případně substituovanou fenylovou skupinu.

Mezi vhodné farmaceuticky přijatelné soli patří všeobecně dobře známé látky pro odborníky v daném oboru, přičemž konkrétně je možno uvést bazické soli anorganických a organických kyselin, jako je například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, kyselina octová, kyselina jablečná, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina mléčná, kyselina šťavelová, kyselina sukcinová, kyselina fumarová, kyselina maleinová, kyselina benzoová, kyselina salicylová, kyselina fenyloctová a kyselina mandlová. Kromě toho je třeba uvést, že farmaceuticky přijatelné soli sloučenin obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu mohou být rovněž získány s farmaceuticky přijatelným kationtem, například v případě, kdy substituovaná skupina obsahuje karboxylovou část. Mezi vhodné farmaceuticky přijatelné kationty patří takové kationty, které jsou pro odborníky v daném oboru všeobecně dobře známé, přičemž konkrétně je možno uvést kationty alkalických kovů, kationty kovů alkalických zemin, amonné kationty a kvarterní amonné kationty.

V popisu uvedeného vynálezu jsou použity termíny, které mají následující význam.

Termín "halogen" nebo "halogeny" znamená chlor, fluor, brom a jod.

Termín "alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku" nebo "alkylová skupina" jsou skupiny jak s přímým řetězcem tak s rozvětveným řetězcem obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, pokud nebude délka jejich řetězce jiným způsobem omezena, přičemž jako příklad těchto skupin, kterými není rozsah možných vhodných skupin nijak omezen a které jsou pouze ilustrativní, je možno uvést methylovou skupinu, ethylovou skupinu, *n*-propylovou skupinu, *iso*-propylovou skupinu, *n*-butylovou skupinu, *sek*-butylovou skupinu, *iso*-butylovou skupinu, *terc.*-butylovou skupinu, *n*-pentylovou skupinu, a podobné další skupiny.

Termínem "cykloalkylová" skupina se v tomto textu míní cyklické skupiny, které ve výhodném provedení obsahují 3 až 8 atomů uhlíku, přičemž jako příklad těchto skupin, který nijak neomezuje rozsah těchto vhodných příkladů a které jsou pouze ilustrativní, je možno uvést cyklopropylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, a podobné další skupiny.

Termínem "cykloalkenylová" skupina se v tomto textu míní cyklické skupiny obsahující ve výhodném provedení 5 až 8 atomů uhlíku, které mají přinejmenším jednu nenasycenou vazbu, přičemž jako příklad těchto skupin, který nijak neomezuje rozsah možných výše uvedených skupin a které jsou pouze ilustrativní, je možno uvést cyklopentenylovou skupinu, cyklohexenylovou skupinu, a podobné další skupiny.

Termínem "alkenylová" skupina se v tomto textu míní ve všech situacích, kdy se tato skupina vyskytuje, skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující 2 až 10 atomů uhlíku, pokud není délka řetězce nějak omezována, přičemž jako příklad těchto skupin, kterými ovšem není rozsah možných výše uvedených skupin nijak omezen a které jsou pouze ilustrativní, je možno uvést ethenylovou skupinu, 1-propenylovou skupinu, 2-propenylovou skupinu, 2-methyl-1-propenylovou skupinu, 1-butenylovou skupinu, 2-butenylovou skupinu, a podobné další skupiny.

Termínem "arylová" skupina se míní fenylová skupina a naftylová skupina.

Termínem "heteroarylová" skupina (ve významu samotné této skupiny nebo v libovolných kombinacích, ve kterých se tento význam vyskytuje, jako je například "heteroaryloxyskupina" nebo "heteroaryl-alkylová" skupina) se míní pětičlenný až desetičlenný aromatický kruhový systém, ve kterém jeden nebo více kruhů obsahuje jeden nebo více heteroatomů vybraných ze souboru zahrnujícího dusík, kyslík a síru, přičemž jako příklad těchto skupin, kterými ovšem není rozsah možných výše uvedených skupin nijak omezen a které jsou pouze ilustrativní, je možno uvést pyrrolovou skupinu, furanovou skupinu, thiofenovou skupinu, chinolinovou skupinu, isochinolinovou skupinu, chinazolinovou skupinu, pyridinovou skupinu, pyrimidinovou skupinu, oxazolovou skupinu, thiazolovou skupinu, thiadiazolovou skupinu, triazolovou skupinu, imidazolovou skupinu a benzimidazolovou skupinu.

Termínem "heterocyklická" skupina (ve významu samotné této skupiny nebo v libovolných kombinacích, ve kterých se

tento význam vyskytuje, jako je například "heterocyklylalkylová" skupina) se míní nasycený nebo částečně nenasycený čtyřčlenný až desetičlenný kruhový systém, ve kterém jeden nebo více kruhů obsahují jeden nebo více heteroatomů vybraných ze skupiny zahrnující atom dusíku, kyslíku a síry, přičemž jako příklad těchto skupin, kterými ovšem není rozsah možných výše uvedených skupin nijak omezen a které jsou pouze ilustrativní, je možno uvést pyrrolidinovou skupinu, piperidinovou skupinu, piperazinovou skupinu, morfolinovou skupinu, tetrahydropyranovou skupinu nebo imidazolidinovou skupinu.

Termínem "aralkylová" skupina nebo "heteroarylalkylová" skupina nebo "heterocyklická alkylová" skupina se v tomto textu míní alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, která je připojená na arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu nebo heterocyklickou skupinu, které mají stejný význam jako bylo uvedeno shora, pokud nebude výslovně uvedeno jinak.

Termínem "sulfinyl" se míní oxid S(O) odpovídajícího sulfidu, termínem "thio" se míní sulfid a termínem "sulfonyl" se míní plně oxidovaná S(O)₂ skupina.

Termínem "aroylová" skupina se míní skupin C(O)Ar, ve které Ar znamená fenylový derivát, naftylový derivát nebo arylalkylový derivát, stejného významu jako bylo uvedeno výše, přičemž jako příklad těchto skupin, kterými ovšem není nijak omezen rozsah těchto skupin a které jsou pouze ilustrativní, je možno uvést benzylovou skupinu a fenethyllovou skupinu.

Termínem "alkanoylová" skupina se míní skupina C(O)-alkyl obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, kde alkylová skupina má stejný význam jako již bylo definováno výše.

Tyto výše uvedené sloučeniny podle vynálezu mohou obsahovat jeden nebo více asymetrických atomů uhlíku, přičemž mohou existovat v racemických a opticky aktivních formách. Všechny tyto sloučeniny patří do rozsahu uvedeného vynálezu.

Jako příklad sloučenin výše uvedeného obecného vzorce I podle vynálezu je možno uvést následující sloučeniny

1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;

1-(3-chlorpropyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol;

1-(3-azidopropyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol;

1-(3-aminopropyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol;

1-(3-methylsulfonamidopropyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;

1-[3-(N-fenylmethyl)aminopropyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;

1-[3-(N-fenylmethyl-N-methyl)aminopropyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;

1-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;

1-(3-diethylaminopropyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;

1-[3-(1-piperidinyl)propyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;

1-[3-(methylthio)propyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;
1-[2-(4-morfolinyl)ethyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;
1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-4-(3-methylthiofenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;
1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-4-(3-methylsulfinylfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;
1-[3-(N-methyl-N-benzyl)aminopropyl]-4-(3-methylthiofenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;
1-[3-(N-methyl-N-benzyl)aminopropyl]-4-(3-methylsulfinylfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;
1-[4-(methylthio)fenyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;
1-[4-(methylsulfinyl)fenyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;
1-[3-(methylthio)fenyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;
1-[3-(methylsulfinyl)fenyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;
1-[2-(methylthio)fenyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;
1-[2-(methylsulfinyl)fenyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;
1-[4-(4-morfolinyl)butyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;
1-cyklopropyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;
1-isopropyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;
1-cyklopropylmethyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;
1-terc-butyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;

1-(2,2-diethoxyethyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol;

1-formylmethyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol;

1-hydroxyiminylmethyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol;

1-kyanomethyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;

1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(2-methyl-pyrid-4-yl)imidazol;

4-(4-fluorfenyl)-1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-5-(2-chlorpyridin-4-yl)imidazol;

4-(4-fluorfenyl)-1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-5-(2-amino-4-pyridinyl)imidazol;

1-(4-karboxymethyl)propyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;

1-(4-karboxypropyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol;

1-(3-karboxymethyl)ethyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;

1-(3-karboxy)ethyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol;

1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;

5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-4-(4-fluorfenyl)-1-[3-(4-morfolinyl)propyl]imidazol;

5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-4-(4-fluorfenyl)-1-(1-benzylpiperidin-4-yl)imidazol;

5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-4-(4-fluorfenyl)-1-(2-propyl)imidazol;

5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-4-(4-fluorfenyl)-1-(cyklopropylmethyl)imidazol;

5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-4-(4-fluorfenyl)-1-(1-karboxyethyl-4-piperidinyl)imidazol;

5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-4-(4-fluorfenyl)-1-(4-piperidinyl)imidazol;
1-methyl-4-fenyl-5-(4-pyridyl)imidazol;
1-methyl-4-[3-(chlorfenyl)]-5-[4-pyridinyl]imidazol;
1-methyl-4-(3-methylthiofenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol;
1-methyl-4-(3-methylsulfinylfenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol;
(+/-)-4-(4-fluorfenyl)-1-[3-(methylsulfinyl)propyl]-5-(4-pyridinyl)imidazol;
4-(4-fluorfenyl)-1-[(3-methylsulfonyl)propyl]-5-(4-pyridinyl)imidazol;
1-(3-fenoxypopyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridinyl)-imidazol;
1-[3-(fenylthio)propyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridinyl)imidazol;
1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-chinolyl)imidazol;
(+/-)-1-(3-fenylsulfinylpropyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridinyl)imidazol;
1-(3-ethoxypropyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridinyl)-imidazol;
1-(3-fenylsulfonylpropyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridinyl)imidazol;
1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-4-(3-chlorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;
1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-4-(3,4-dichlorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;
4-[4-(4-fluorfenyl)-1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-5-(pyrimid-2-on-4-yl)imidazol;
4-(4-fluorfenyl)-5-[2-(methylthio)-4-pyrimidinyl]-1-[3-(4-morfolinyl)propyl]imidazol;

4-(4-fluorfenyl)-5-[2-(methylsulfinyl)-4-pyrimidinyl]-1-[3-(4-morfolinyl)propyl]imidazol;
(E)-1-(1-propenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridinyl)-imidazol;
1-(2-propenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridinyl)-imidazol;
5-[(2-N,N-dimethylamino)pyrimidin-4-yl]-4-(4-fluorfenyl)-1-[3-(4-morfolinyl)propyl]imidazol;
1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-5-(4-pyridinyl)-4-[4-(trifluormethyl)fenyl]imidazol;
1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-5-(4-pyridinyl)-4-[3-(trifluormethyl)fenyl]imidazol;
1-(cyklopropylmethyl)-4-(3,4-dichlorfenyl)-5-(4-pyridinyl)imidazol;
1-(cyklopropylmethyl)-4-(3-trifluormethylfenyl)-5-(4-pyridinyl)imidazol;
1-(cyklopropylmethyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(2-methylpyrid-4-yl)imidazol;
1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-5-(4-pyridinyl)-4-(3,5-bistrifluormethylfenyl)imidazol;
5-[4-(2-aminopyrimidinyl)]-4-(4-fluorfenyl)-1-(2-karboxy-2,2-dimethylethyl)imidazol;
1-(1-formyl-4-piperidinyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridinyl)imidazol;
5-(2-amino-4-pyrimidinyl)-4-(4-fluorfenyl)-1-(1-methyl-4-piperidinyl)imidazol;
1-(2,2-dimethyl-3-morfolin-4-yl)propyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(2-amino-4-pyrimidinyl)imidazol;
4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)-1-(2-acetoxyethyl)-imidazol;
5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-4-(fluorfenyl)-1-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)imidazol; a

5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-4-(fluorfenyl)-1-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl)imidazol;

Mezi výhodné sloučeniny obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu patří :

5-[4-(2-amino)pyrimidinyl]-4-(4-fluorfenyl)-1-(4-N-morfolin-1-propyl)imidazol;

5-[4-(2-amino)pyrimidinyl]-4-(4-fluorfenyl)-1-(1-benzyl-4-piperidinyl)imidazol;

5-(2-amino-4-pyrimidinyl)-4-(4-fluorfenyl)-1-(4-piperidinyl)imidazol; a

5-(2-amino-4-pyrimidinyl)-4-(4-fluorfenyl)-1-(1-methyl-4-piperidinyl)imidazol.

Další aspekt uvedeného vynálezu představuje sloučenina 4-fenyl-5-(4-pyridyl)imidazol. Dalším aspektem uvedeného vynálezu je farmaceutický prostředek obsahující nosičovou látku nebo ředidlo a účinné množství 4-fenyl-5-(4-pyridyl)imidazolu. Dalším aspektem uvedeného vynálezu je nová metoda léčení nemocí zprostředkovaných cytokiny u savců, potřebujících toto léčení, za použití účinného množství 4-fenyl-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Z hlediska uvedeného vynálezu se dávkovací množství, podrobnosti týkající se formulování prostředku podle vynálezu a metody přípravy vztahují na sloučeniny obecného vzorce I.

Sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu je možno připravit za použití syntetických postupů, které jsou ilustrovány v dále uvedených reakčních schématech I až V. Tyto syntetické postupy ilustrované v následujících schématech jsou

aplikovatelné na přípravu sloučenin obecného vzorce I, které mají řadu různých významů v případě R_1 , R_2 a R_4 skupin uváděných do reakce, přičemž k tomu, aby byly tyto reakční postupy použitelné, se případně použije při těchto postupech substituentů, které jsou vhodně chráněny. Při následně provedeném odstranění chránicí skupiny, v případě, kdy jsou tyto chránicí skupiny použity, se získají původní obecné formy těchto sloučenin. Po vytvoření imidazolového jádra je možno připravit další sloučeniny obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu aplikací standardních metod používaných pro vzájemnou konverzi funkčních skupin, které jsou běžně z dosavadního stavu techniky známé.

Například je možno uvést, že skupina $C(O)NR_{13}R_{14}$ se získá ze skupiny $-CO_2CH_3$ zahříváním bez použití nebo s použitím kovového kyanidu jako katalyzátoru, jako je například kyanid sodný $NaCN$, a $HNR_{13}R_{14}$ v CH_3OH ;
skupina $-OC(O)R_3$ se získá ze skupiny $-OH$ zpracováním například se skupinou $ClC(O)R_3$ v pyridinu;
skupina $-NR_{10}-C(S)NR_{13}R_{14}$ se získá ze skupiny $-NHR_{10}$ zpracováním s alkyliothiokyanátovou skupinou nebo thiokyanátovou kyselinou;
skupina $NR_6C(O)OR_6$ se získá ze skupiny $-NHR_6$ zpracováním s alkylchlormravenčanem;
skupina $-NR_{10}C(O)NR_{13}R_{14}$ se získá ze skupiny $-NHR_{10}$ zpracováním s isokyanátem, jako je například $HN=C=O$ nebo $R_{10}N=C=O$;
skupina $-NR_{10}-C(O)R_8$ se získá zpracováním s $Cl-C(O)R_3$ v pyridinu;
skupina $-C(=NR_{10})NR_{13}R_{14}$, se získá ze skupiny $-C(NR_{13}R_{14})SR_3$ zpracováním s $H_3NR_3^+OAc^-$ při zahřívání v alkoholu;
skupina $-C(NR_{13}R_{14})SR_3$ se získá ze skupiny $-C(S)NR_{13}R_{14}$

zpracováním s R_6 -I v inertním rozpouštědle, jako je například aceton;

skupina $-C(S)NR_{13}R_{14}$ (ve které R_{13} nebo R_{14} nejsou atom vodíku) se získá ze skupiny $-C(S)NH_2$ zpracováním s $HNR_{13}R_{14}$;

skupina $-C(=NCN)-NR_{13}R_{14}$ se získá ze skupiny $-C(=NR_{13}R_{14})-SR_3$ zpracováním s NH_2CN při zahřívání v bezvodém alkoholu, nebo alternativně ze skupiny $-C(=NH)-NR_{13}R_{14}$ zpracováním s $BrCN$ a $NaOEt$ v $EtOH$;

skupina $-NR_{10}-C(=NCN)SR_8$ se získá ze skupiny $-NHR_{10}$ zpracováním s $(R_8S)_2C=NCN$;

skupina $NR_{10}SO_2R_3$ se získá ze skupiny $-NHR_{10}$ zpracováním s $ClSO_2R_3$ při zahřívání v pyridinu;

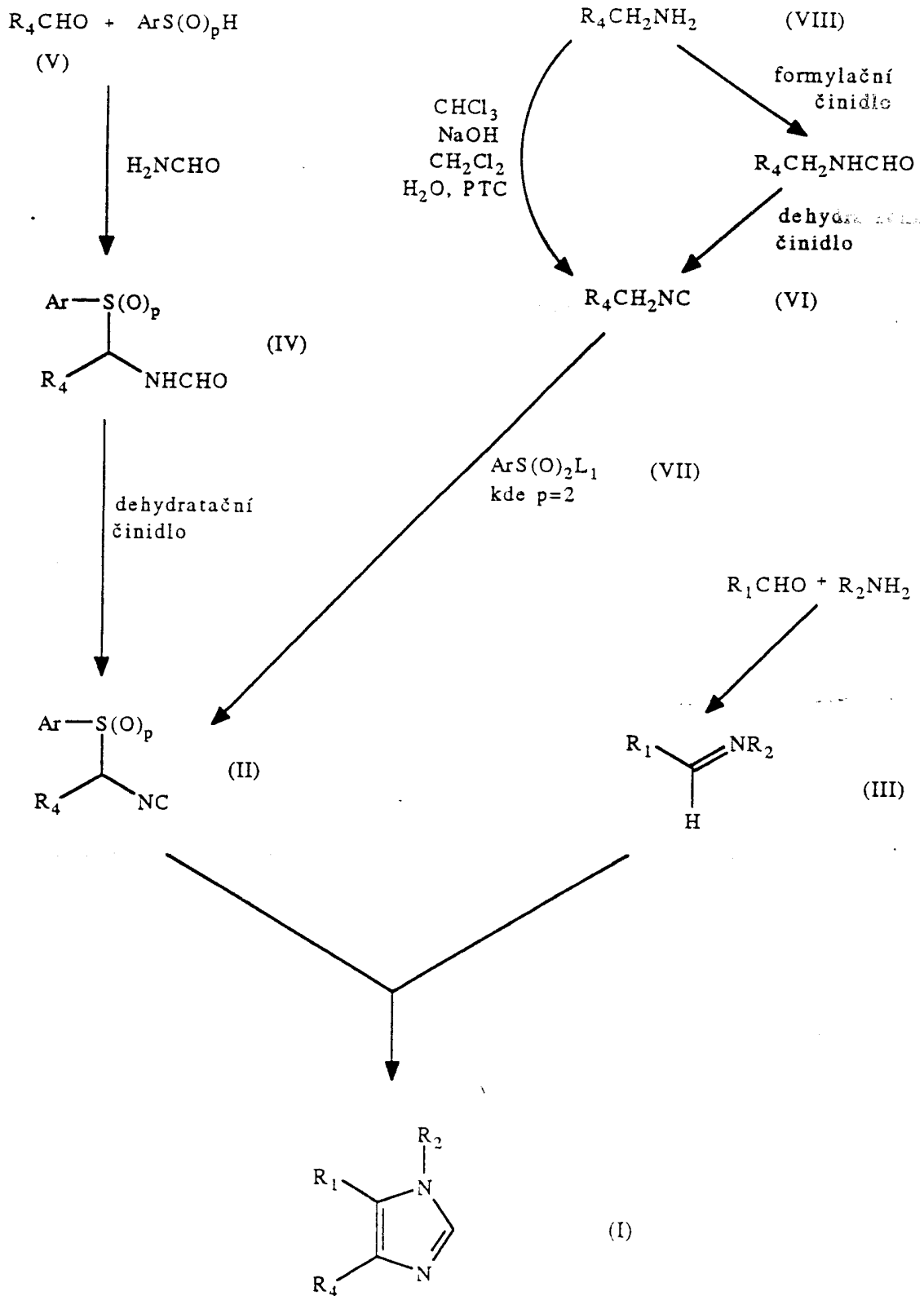
skupina $-NR_{10}C(S)R_3$ se získá ze skupiny $-NR_{10}C(O)R_8$ zpracováním s Lawesonovým reakčním činidlem

[2,4-bis(4-methoxyfenyl)-1,3,2,4-dithiodifosfetan-2,4-disulfid];

skupina $-NR_{10}SO_2CF_3$ se získá ze skupiny $-NHR_6$ zpracováním s anhydridem kyseliny trifluormethansulfonové a s bazickou látkou,

přičemž ve výše uvedených skupinách mají R_3 , R_6 , R_{10} , R_{13} a R_{14} mají stejný význam jako bylo uvedeno v souvislosti s obecným vzorcem I, viz výše.

Reakční schéma I



Podle tohoto reakčního schématu I se sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu připraví výhodně tak, že se do reakce uvede sloučenina obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III, ve které p je 0, 1 nebo 2, a R_1 , R_2 a R_4 mají stejný význam jako je uvedeno shora, nebo představují prekurzory těchto výše uvedených skupin R_1 , R_2 a R_4 , a Ar znamená případně substituovanou fenylovou skupinu, přičemž v případě potřeby potom následuje převedení prekurzorů skupin R_1 , R_2 a R_4 na skupiny R_1 , R_2 a R_4 .

Vhodnou Ar skupinou je podle tohoto provedení fenylová skupina, která je případně substituována alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenem. Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu je touto Ar skupinou fenylová skupina nebo 4-methylfenylová skupina. Tuto výše uvedenou reakci je vhodné provádět při teplotě okolí nebo za chlazení (například na teplotu -50 °C až 10 °C) v inertním rozpouštědle, jako je například methylenchlorid, tetrahydrofuran, toluen a nebo dimethoxyethan v přítomnosti vhodné bazické sloučeniny, jako je například 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en (DBU) nebo guanidinová báze, jako je například 1,5,7-triazabicyklo[4,4,0]dec-5-en (TBD). Výhodně znamená p ve výše uvedených sloučeninách 0 nebo 2, a ještě výhodněji p představuje 0, přičemž v tomto případě jsou takto získané meziprodukty obecného vzorce II velice stabilní a je možno je skladovat po dlouhé časové intervaly.

Prekurzory skupin R_1 , R_2 a R_4 mohou představovat jiné skupiny R_1 , R_2 a R_4 než jaké jsou požadované, které je možno podrobit vzájemné konverzi aplikací standardních metod používaných pro vzájemnou konverzi funkčních skupin.

Například je možno uvést, že sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_2 představuje halogensubstituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku může být převedena na odpovídající alkyl- N_3 derivát obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku reakcí se vhodnou azidovou solí, přičemž potom je možno tuto skupinu popřípadě redukovat na odpovídající alkyl- NH_2 sloučeninu obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, kterou je možno zase uvést do reakce s $R_{18}S(O)_2X$, kde X znamená atom halogenu (jako je například chlor), čímž se získají odpovídající alkyl- $NHS(O)_2R_{18}$ sloučeniny obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku.

V alternativním provedení je možno sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R_2 znamená halogensubstituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, uvést do reakce s aminem obecného vzorce $R_{13}R_{14}NH$ za vzniku odpovídající sloučeniny alkyl- $NR_{13}R_{14}$, obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, nebo je možno tuto sloučeninu uvést do reakce se solí alkalického kovu $R_{18}SH$ za vzniku odpovídající alkyl- SR_{18} sloučeniny obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku.

Dalším aspektem uvedeného vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce II, definované výše, s tou podmínkou, že v případě, že $ArS(O)_p$ představuje tosylovou skupinu, potom R_4 neznámá nesubstituovanou fenylovou skupinu.

Uvedené sloučeniny obecného vzorce II ve výše uvedeném schematu I je možno připravit všeobecně známými metodami podle dosavadního stavu techniky, viz například publikace : *Van Leusen a kol., JOC, 42, 1153 (1977)*. Tyto sloučeniny obecného vzorce II je možno připravit například

dehydratováním sloučenin obecného vzorce IV, ve kterých Ar, R₄ a p mají stejný význam jako bylo uvedeno shora.

Mezi vhodná dehydratační činidla patří oxychlorid fosforečný, oxalylchlorid nebo tosylchlorid, přičemž reakce se provádí v přítomnosti vhodné bazické sloučeniny, jako je například triethylamin.

Uvedené sloučeniny obecného vzorce IV je možno připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce V :

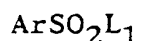


ve kterém R₄ má stejný význam jako bylo uvedeno shora, se sloučeninou obecného vzorce ArS(O)_pH a formamidem, přičemž tato reakce se provádí za dehydratačních podmínek při teplotě okolí nebo při zvýšené teplotě, jako například při teplotě v rozmezí od 30 °C do 150 °C, přičemž obvykle se tato reakce provádí při teplotě varu pod zpětným chladičem, případně v přítomnosti kyselinového katalyzátoru. Jako příklad těchto katalyzátorů je možno uvést kafr-10-sulfonovou kyselinu, p-toluensulfonovou kyselinu, chlorovodík a kyselinu sírovou.

Tyto výše uvedené sloučeniny obecného vzorce II, ve kterých p znamená 2 je možno rovněž připravit reakcí prováděnou v přítomnosti silné báze, při které se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce VI :



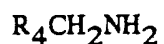
se sloučeninou obecného vzorce VII :



(VII)

ve které R_4 a Ar mají stejný význam jako bylo uvedeno shora. a L_1 znamená odštěpitelnou skupinu, jako je například halogen, konkrétně fluor. Mezi silné bazické sloučeniny je možno zařadit alkylolithiové sloučeniny, jako je například butyllithium nebo lithiumdiisopropylamid.

Uvedenou sloučeninu obecného vzorce VI je možno připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce VIII :



(VIII)

s alkylmravenčanem (jako je například ethylmravenčan) za vzniku amidu jako meziprojektu, který je možno potom převést na požadovanou isonitrilovou sloučeninu reakcí s dehydratačním činidlem, jako je například oxalylchlorid, oxychlorid fosforečný nebo tosylchlorid, a reakce se provede v přítomnosti vhodné bazické sloučeniny, jako je například triethylamin.

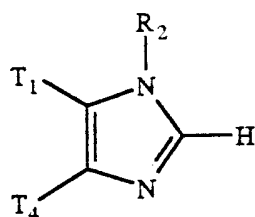
V alternativním provedení je možno sloučeninu obecného vzorce VIII převést na sloučeninu obecného vzorce VI reakcí s chloroformem a hydroxidem sodným ve vodném roztoku dichlormethanu za podmínek katalytického fázového přenosu.

Sloučeniny obecného vzorce III je možno připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce $R_1\text{CHO}$ s primárním aminem obecného vzorce $R_2\text{NH}_2$.

Aminové sloučeniny obecného vzorce VIII představují všeobecně známé sloučeniny nebo je možno tyto sloučeniny připravit z odpovídajících alkoholů, oximů nebo amidů za

použití standardních postupů k provádění vzájemných konverzí funkčních skupin.

Podle dalšího postupu je možno sloučeniny obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu připravit adiční reakcí vhodného derivátu sloučeniny obecného vzorce IX :



(IX)

ve kterém :

T₁ znamená atom vodíku a

T₄ představuje R₄.

nebo alternativně :

T₁ představuje R₁ a

T₄ znamená atom vodíku,

příčemž R₁, R₂ a R₄ mají stejný význam jako bylo uvedeno shora,

(i) v případě, že T₁ znamená atom vodíku, se vhodným derivátem heteroarylového kruhu R₁H za podmínek adice na kruh, čímž se dosáhne připojení heteroarylového kruhu R₁ na imidazolové jádro v poloze 5,

(ii) v případě, že T₄ znamená atom vodíku, se vhodným derivátem arylového kruhu R₄H, což se provede za podmínek adice na kruh, čímž se dosáhne připojení arylového kruhu R₄ na imidazolové jádro v poloze 4.

Tyto výše uvedené arylové/heteroarylové adiční reakce jsou z dosavadního stavu techniky pro odborníky pracující

v daném oboru běžně známé. Obecně je možno pouze uvést, že organokovový syntetický ekvivalent aniontu jedné složky se aduje na reaktivní derivát druhé složky v přítomnosti vhodného katalyzátoru. Tento aniontový ekvivalent může být získán buďto z imidazolu výše uvedeného obecného vzorce IX, přičemž v tomto případě arylová/heteroarylová sloučenina představuje reaktivní derivát, nebo z arylové/heteroarylové sloučeniny, přičemž v tomto případě imidazol představuje reaktivní derivát. Vzhledem k výše uvedenému je možno vhodné deriváty sloučenin obecného vzorce IX nebo deriváty sloučenin s arylovým/heteroarylovým kruhem zařadit organokovové deriváty, jako jsou například organohořčíkové deriváty, organozinkové deriváty, organocínové deriváty a deriváty kyselin boru, a mezi vhodné reaktivní deriváty je možno zařadit deriváty bromu, deriváty jodu, fluorsulfonátové deriváty a trifluormethansulfonátové deriváty. V této souvislosti je možno uvést, že vhodné metody jsou popsány v mezinárodní patentové přihlášce WO91/19497, která je zde uvedena jako odkazový materiál.

Vhodné organohořčíkové a organozinkové deriváty sloučeniny obecného vzorce IX je možno uvést do reakce s halogenovým, fluorsulfonátovým nebo s trifluormethansulfonátovým derivátem obsahujícím heteroarylový nebo arylový kruh v přítomnosti katalyzátoru pro kondenzaci tohoto kruhu, jako je například paládium(0) katalyzátor nebo paladnatý katalyzátor, přičemž potom následuje postup podle *Kumada a kol.*, viz. publikace : *Tetrahedron Letters*, 22, 5319 (1981). Ve výhodném provedení mezi tyto katalyzátory patří *tetrakis*-(trifenylfosfin)-paládium a PdCl_2 [1,4-*bis*(difenylfosfino)-butan], přičemž se tato reakce provádí popřípadě v přítomnosti chloridu lithného a bazické látky, jako je například triethylamin.

Kromě toho je možno rovněž použít pro kondenzaci arylového kruhu nikelnatý katalyzátor, jako je například $\text{Ni(II)Cl}_2(1,2\text{-bifenylfosfino})\text{ethan}$, přičemž potom následuje postup popsáný v publikaci : *Pridgen, J. Org. Chem. 1982, 47, 4319*. Mezi vhodná reakční rozpouštědla k provedení této reakce je možno zařadit hexamethylfosforamid. V případě, že uvedeným heteroarylovým kruhem je 4-pyridyl, potom je možno mezi vhodné deriváty zařadit 4-brom-pyridin a 4-jod-pyridin a fluorsulfonátové a trifluormethansulfonátové estery 4-hydroxypyridinu. Podobně je možno uvést, že vhodnými deriváty v případě, kdy arylovým kruhem je fenylová skupina, jsou bromové deriváty, fluorsulfonátové deriváty, trifluormethansulfonátové deriváty a ve výhodném provedení jodové deriváty. Uvedené vhodné organohořčíkové a organozinkové deriváty je možno získat zpracováním sloučeniny obecného vzorce IX nebo bromového derivátu této sloučeniny a alkylolithiovou sloučeninou za vzniku odpovídajícího lithiového reakčního činidla deprotonací nebo transmetalací. Tato lithiová sloučenina jako meziprodukt může být potom zpracována přebytkovým množstvím halogenidu hořečnatého nebo halogenidu zinku, přičemž se získá odpovídající organokovové reakční činidlo.

Trialkylcínové deriváty sloučeniny obecného vzorce IX je možno zpracovat bromidovým, fluorsulfonátovým, trifluormethansulfonátovým nebo ve výhodném provedení jodovým derivátem sloučeniny s arylovým nebo heteroarylovým kruhem v inertním rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran, ve výhodném provedení obsahující 10 % hexamethylfosforamidu, v přítomnosti vhodného adičního katalyzátoru, jako je například paládium(0), například *tetrakis*-(trifenylfosfin)paládium, přičemž se k provedení této reakce použije postupu běžně známého z dosavadního

stavu techniky, viz. například publikace : *Stille, J. Amer. Chem. Soc., 1987, 109, 5478*, nebo patenty Spojených států amerických č. 4 719 218 a 5 002 942, nebo se použije paladnatého katalyzátoru v přítomnosti chloridu lithného, za současného případného přídavku bazické látky, jako je například triethylamin, a reakce se provede v inertním rozpouštědle, jako je například dimethylformamid. Trialkylcínové deriváty je možno běžným způsobem získat metalací odpovídajících sloučenin výše uvedeného obecného vzorce IX s lithiačným činidlem, jako je například *s*-butyllithium nebo *n*-butyllithium, přičemž se tato reakce provede v eterickém rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran, nebo se použije zpracování bromového derivátu odpovídající sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce IX s alkyllithiem, přičemž potom následuje v každém z uvedených případů zpracování s trialkylcínhalogenidem. V alternativním provedení je možno bromový derivát sloučeniny obecného vzorce IX zpracovávat vhodnou heteroaryl- nebo aryltrialkylcínovou sloučeninou v přítomnosti katalyzátoru, jako je například *tetrakis*-(trifenylfosfin)paládium, přičemž se tato reakce provede na podobných podmínkách jako bylo uvedeno shora.

Rovněž jsou vhodné deriváty kyselin boru. V tomto případě je možno vhodné deriváty sloučenin výše uvedeného obecného vzorce IX, jako jsou například bromové deriváty, jodové deriváty, trifluormethansulfonátové deriváty nebo fluorsulfonátové deriváty, uvést do reakce s heteroaryl- nebo arylborovou kyselinou v přítomnosti paladiového katalyzátoru, jako je například *tetrakis*-(trifenylfosfin)-paládium nebo $\text{PdCl}_2[1,4\text{-bis}(\text{difenylfosfin})\text{butan}]$ a v přítomnosti bazické látky, jako je například hydrogenuhličitan sodný, přičemž se tento postup provádí za

podmínek teploty varu pod zpětným chladičem v rozpouštědle, jako je například dimethoxyethan [viz. například publikace : *Fischer a Haviniga, Rec. Trav. Chim. Pays Bas*, 84, 439, 1965; *V. Tetrahedron Lett.*, 29, 2135, 1988, a *Terashimia, M., Chem. Pharm. Bull*, 11, 4755, (1985)]. Rovněž je možno v tomto případě použít nevodné podmínky, přičemž jako rozpouštědla je možno použít například DMF, a postup probíhá při teplotě asi 100 °C v přítomnosti paladnatého katalyzátoru (viz. například publikace : *Thompson W.J. a kol., J. Org. Chem.* 49, 5237, 1984). Vhodné deriváty kyseliny boru je možno připravit zpracováním hořčíkového nebo lithiového derivátu esterem kyseliny trialkylborité, jako je například triethylboritan, tri-isopropylboritan nebo tributylboritan, přičemž se použije standardních postupů.

Snadno je možno odhadnout, že při provádění těchto adičních reakcí je třeba věnovat odpovídající náležitou pozornost přítomným funkčním skupinám, které jsou přítomny v uvedených sloučeninách obecného vzorce IX. Obecně je možno konstatovat, že aminové substituenty nebo substituenty obsahující síru by neměly být oxidovány nebo by měly být chráněny.

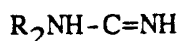
Sloučeniny obecného vzorce IX představují imidazoly, přičemž tyto sloučeniny je možno připravit libovolným způsobem, který byl již popsán ve shora uvedeném textu v souvislosti s přípravou sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu. Konkrétně je možno uvést, že α -halogen-ke-ton nebo jiné vhodné aktivované ketony obecného vzorce :



(v případě sloučenin obecného vzorce IX, ve kterých T_1 znamená atom vodíku) nebo obecného vzorce :



(v případě sloučenin obecného vzorce IX, ve kterých T_4 znamená atom vodíku) je možno uvést do reakce s amidinovou sloučeninou obecného vzorce :

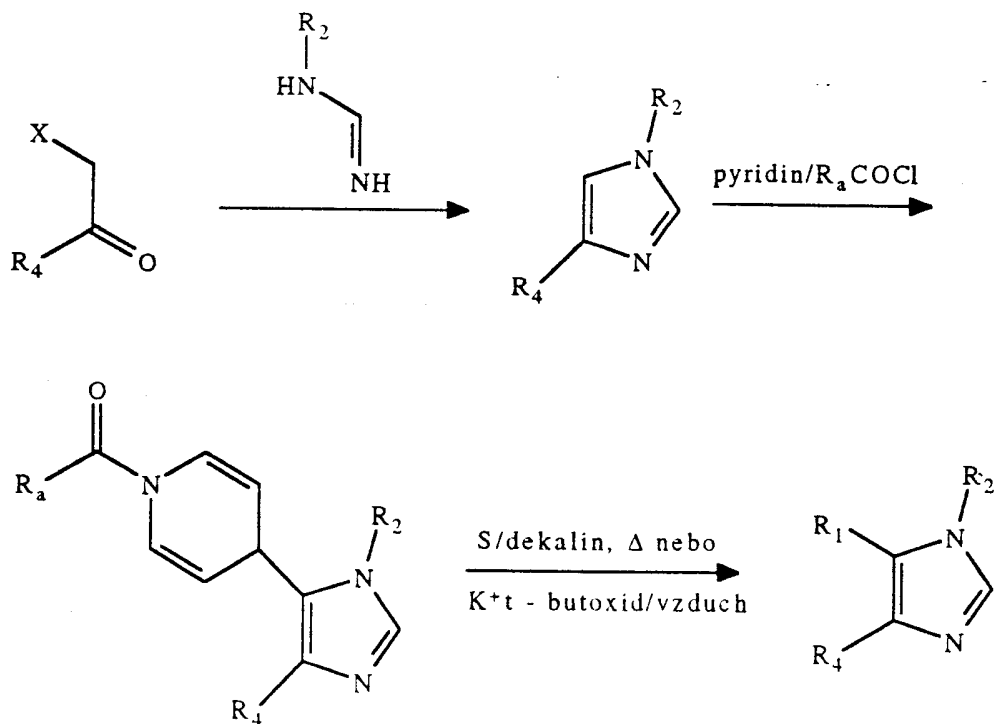


kde R_2 má stejný význam jako bylo uvedeno u obecného vzorce I, nebo se solí této sloučeniny v inertním rozpouštědle, jako je například halogenované uhlovodíkové rozpouštědlo, například chloroform, při mírně zvýšené teplotě, a v případě potřeby v přítomnosti vhodného kondenzačního činidla, jako je například bazická sloučenina. Postup přípravy vhodných halogenketonů je popsán v mezinárodní patentové přihlášce W091/19497. Mezi vhodné reaktivní estery je možno zařadit estery silných organických kyselin, jako je například nižší alkansulfonová kyselina nebo arylsulfonová kyselina, například methansulfonová kyselina nebo *p*-toluensulfonová kyselina. Uvedená amidinová sloučenina se ve výhodném provedení podle vynálezu použije ve formě soli, výhodně ve formě hydrochloridové soli, kterou je potom možno převést na volnou amidinovou sloučeninu *in situ*, přičemž se použije dvoufázového systému, ve kterém je reaktivní ester v inertním organickém rozpouštědle, jako je například chloroform, a sůl je ve vodné fázi, přičemž do tohoto roztoku se pomalu přidává vodná báze, ve dvoumolárním množství a postup se provádí za intenzivního promíchávání. Vhodné amidinové sloučeniny je možno získat standardními metodami podle dosavadního stavu techniky, viz například

publikace : *Garigipati R, Tetrahedron Letters, 190, 31, (1989).*

Sloučeniny obecného vzorce I je možno rovněž připravit postupem, který zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce IX, ve kterém T_1 znamená atom vodíku, s N-acyl-heteroarylovou solí, přičemž tato metoda je popsána v patentu Spojených států amerických č. 4 803 279, v patentu Spojených států amerických č. 4 719 218 a v patentu Spojených států amerických č. 5 002 942, přičemž se získá meziprodukt, ve kterém je heteroarylový kruh připojen na imidazolové jádro, přičemž tento produkt je ve formě svého 1,4-dihydro derivátu, a tento meziprodukt se potom podrobí zpracování za oxidačně-deacylačních podmínek (viz. následující reakční schema II).

Reakční schema II

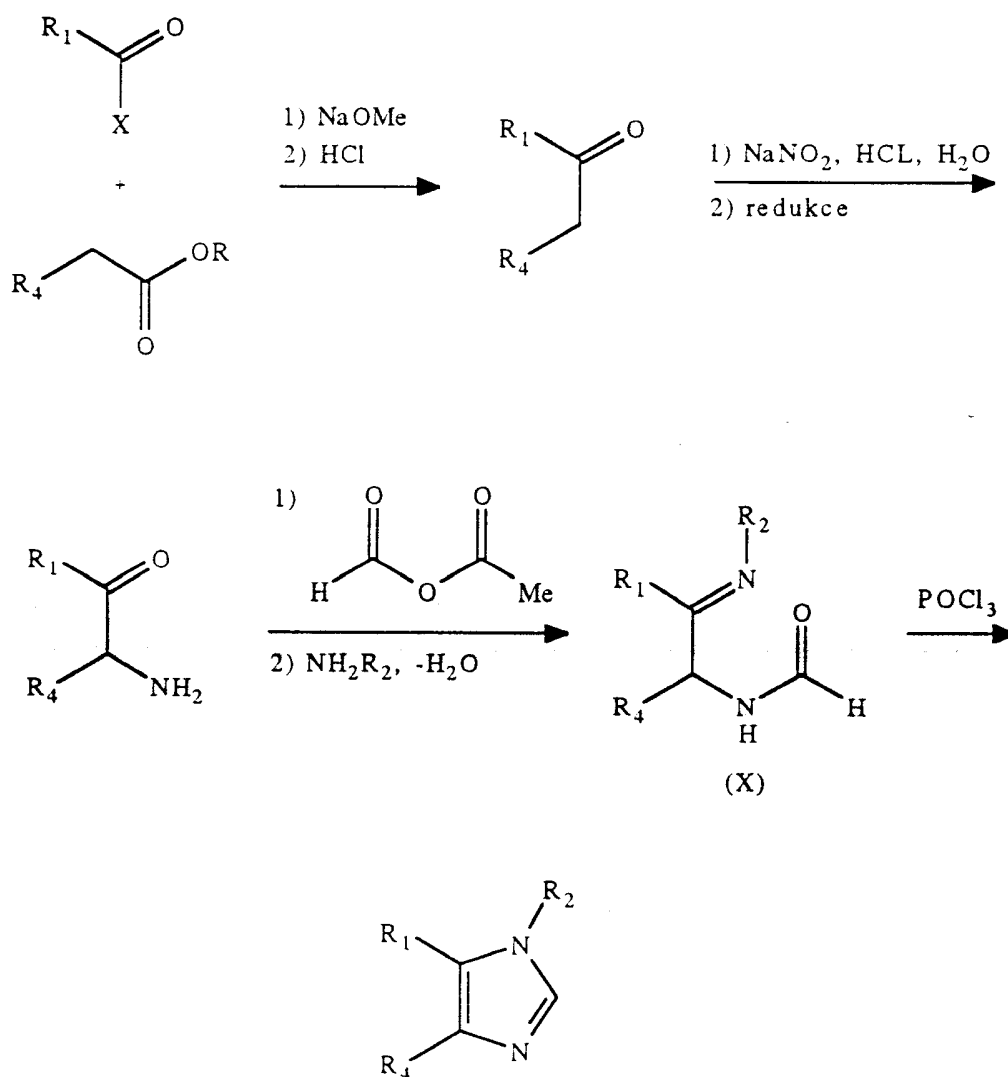


Uvedenou heteroarylovou sůl, jako je například pyridiniová sůl, je možno buďto připravit předem nebo podle výhodnějšího provedení je možno již připravit *in situ* přidáním karbonylhalogenidu (jako je například acylhalogenid, aroylhalogenid, arylalkylhalogenmravenčanový ester, nebo ve výhodném provedení alkylhalogenmravenčanový ester, jako je například acetylbromid, benzoylchlorid, benzylchlormravenčan nebo ve výhodném provedení ethylchlormravenčan) do roztoku obsahujícího sloučeninu obecného vzorce IX v heteroarylové sloučenině R_1H nebo v inertním rozpouštědle, jako je například methylenchlorid, do kterého se potom přidá heteroarylová sloučenina. Vhodné deacylační a oxidační podmínky jsou popsány například v patentech Spojených států amerických č. 4 803 279, 4 719 218 a 5 002 942, které jsou zde uvedeny pouze jako odkazové materiály. Vhodné oxidační systémy obsahují síru v inertním rozpouštědle nebo rozpouštědlové směsi, jako je například dekalín, dekalín a diglym, *p*-cymen, xylen nebo mesitylen, kdy postup probíhá za teploty varu pod zpětným chladičem, nebo ve výhodném provedení tento systém obsahuje *t*-butoxid draselný v *t*-butanolu a postup probíhá za použití suchého vzduchu nebo kyslíku.

Podle dalšího postupu, který je ilustrován v následujícím reakčním schématu III, je možno sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu připravit tepelným zpracováním sloučeniny obecného vzorce X za pomoci cyklizačního činidla, jako je například oxychlorid fosforečný nebo chlorid fosforečný (viz. například publikace : *Engel a Steglich, Liebigs Ann Chem, 1978, 1916; a Strzybny a kol., J. Org. Chem., 1963, 28, 3381*). Sloučeniny obecného vzorce X je možno získat například acylací odpovídajícího ketoaminu za pomoci aktivovaného

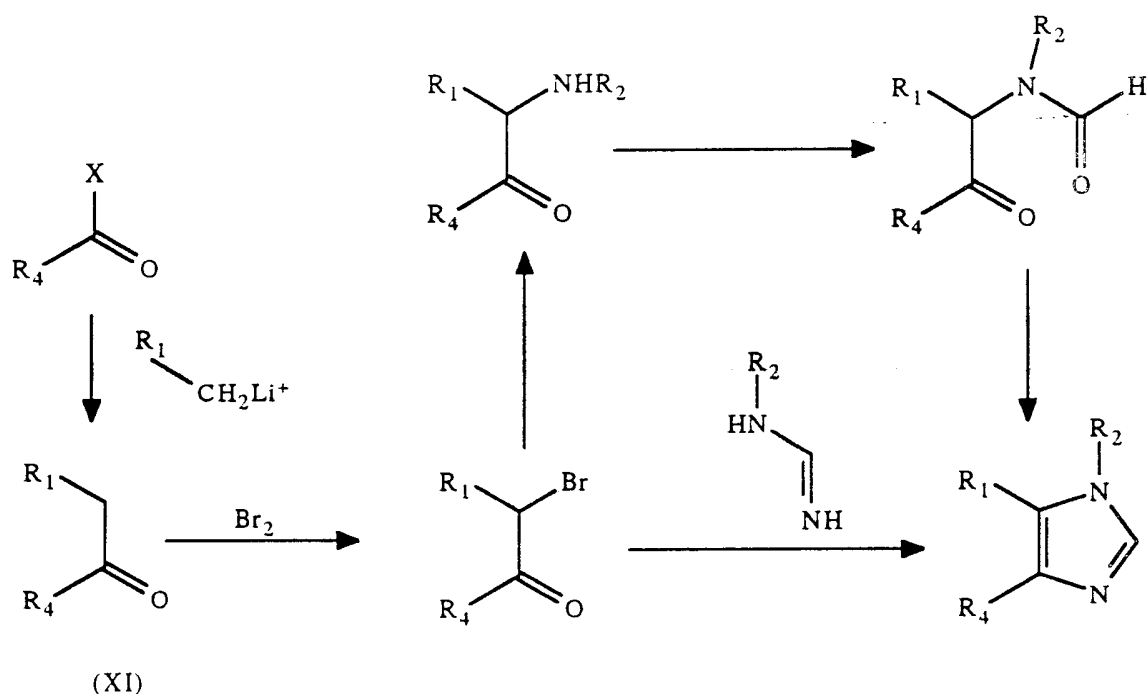
mravenčanového derivátu, jako je například odpovídající anhydrid, a za standardních acylačních podmínek, přičemž potom následuje příprava iminové sloučeniny v přítomnosti R_2NH_2 . Uvedený aminoketon je možno získat od základního ketonu oxaminací a redukcí, přičemž uvedený požadovaný keton je možno připravit dekarboxylací beta-ketoesteru získaného kondenzací esteru aryl- (popř. heteroaryl)- octové kyseliny se sloučeninou R_1COX .

Reakční schéma III



V následujícím reakčním schématu IV jsou ilustrovány dvě různé metody, při kterých se pro přípravu sloučenin obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu používá ketonu obecného vzorce XI. Podle tohoto postupu se heterocyklický keton obecného vzorce XI připraví přidáním aniontu alkylheterocyklické sloučeniny, jako je například 4-methylchinolin (přípravený zpracováním této sloučeniny alkylolithiovou sloučeninou, jako je například *n*-butyllithium), k esteru N-alkyl-O-alkoxybenzamidů nebo k libovolnému jinému vhodnému aktivovanému derivátu ve stejném oxidačním stavu. V alternativním provedení je možno tento anion kondenzovat s benzaldehydem, čímž se získá alkohol, který se potom oxiduje na keton obecného vzorce XI.

Reakční schéma IV



Podle dalšího postupu je možno N-substituované sloučeniny obecného vzorce I připravit zpracováním aniontu amidové sloučeniny obecného vzorce XII :



ve kterém R_1 a R_2 mají stejný význam jako bylo uvedeno,

(a) s nitrilovou sloučeninou obecného vzorce XIII :



ve kterém R_4 má stejný význam jako bylo uvedeno shora,

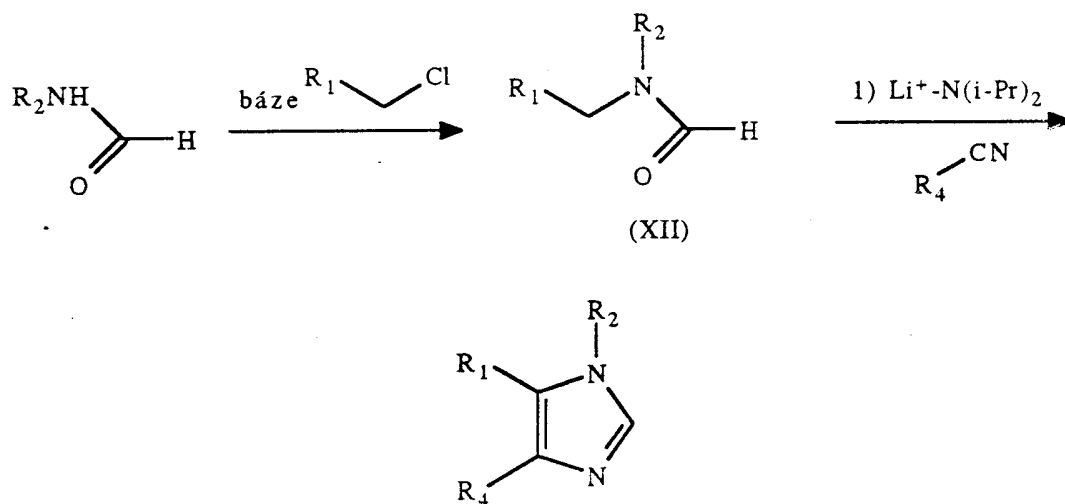
(b) nebo s přebytkovým podílem acylhalogenidu, jako je například acylchlorid, obecného vzorce XIV :



ve kterém má R_4 stejný význam jako bylo uvedeno shora, a Hal znamená halogen,

nebo s odpovídajícím anhydridem, přičemž se získá *bis*-acylovaný meziprodukt, který se potom zpracuje se zdrojem amoniaku, jako je například acetát amonný.

R e a k č n í s c h é m a V



Jedna z těchto metod je ilustrována ve výše uvedeném reakčním schématu V. Podle tohoto postupu se primární aminová sloučenina (R_2NH_2) zpracovává halogenmethylheterocyklickou sloučeninou obecného vzorce R_1CH_2X , přičemž se získá sekundární amin, který se potom převede na amidovou sloučeninu běžnými standardními metodami podle dosavadního stavu techniky. V alternativním provedení je možno tuto amidovou sloučeninu připravit postupem ilustrovaným v tomto reakčním schématu V alkyací formamidu sloučeninou R_1CH_2X . Deprotonací této amidové sloučeniny silnou amidovou bazickou sloučeninou, jako je například *di-iso*-propylamid lithný nebo *bis*-(trimethylsilyl)amid sodný, po které následuje přidavek přebytkového množství aroylchloridu, se získá *bis*-acylovaná sloučenina, která se potom uzavře za vzniku imidazolové sloučeniny obecného vzorce I, což se provede zahříváním v kyselině octové

obsahující acetát amonný. V alternativním provedení je možno anion této amidové sloučeniny uvést do reakce se substituovaným arylnitridem, čímž se přímo získá imidazolová sloučenina obecného vzorce I.

Vhodné chránicí skupiny, které se používají pro chránění hydroxylových skupin a imidazolového dusíku jsou z dosavadního stavu techniky velmi dobře známy, přičemž jsou popisovány v mnoha literárních odkazech, například : *Protecting Groups in Organic Synthesis, Greene T.W., Wiley-Interscience, New York, 1981.* Jako vhodné příklady chránících skupin hydroxylových skupin je možno uvést silylethery, jako je například t-butyldimethylová skupina nebo t-butyldifenylová skupina, a alkyletherové vazby, jako je například methylová skupina, napojené alkylovým řetězcem na různé vazby $(CR_{10}R_{20})_n$. Jako vhodný příklad chránicí skupiny imidazolového dusíku je možno uvést tetrahydropyranylovou skupinu.

Farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami odvozené od sloučenin obecného vzorce I je možno získat běžně známým způsobem, jako je například zpracování těchto sloučenin se vhodným množstvím kyseliny v přítomnosti vhodného rozpouštědla.

Příklady provedení vynálezu

Tri-substituované imidazoly, postup jejich přípravy, metody a formy použití a farmakologické testy, při kterých byl zjišťován účinek těchto sloučenin, jsou podrobněji popisovány v následující příkladové části, přičemž tyto příklady jsou pouze ilustrativní a nijak neomezují rozsah tohoto vynálezu.

Ve všech uvedených příkladech jsou uváděné teploty ve stupních Celsia (°C). Hmotová spektra byla měřena na VG Zab hmotovém spektrometru za použití metody s ostřelováním rychlými atomy, pokud nebude výslovně uváděno jinak. Hodnoty $^1\text{H-NMR}$ (označované jako "NMR" hodnoty) byly zaznamenávány při 250 MHz za použití spektrometru Bruker AM 250 nebo Am 400. Multiplikace jsou označovány následujícím způsobem: s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kvartet, m = multiplet a br označuje pásový signál. Zkratka sat. znamená, že se jedná o nasycený roztok, zkratka eq. znamená ekvivalentní molární podíl reakčního činidla vzhledem k základní reakční látce.

Mžiková chromatografie byla prováděna na silikagelu Merck Silica gel 60 (230 - 400 mesh).

Příklady syntetických postupů

Nejdříve bude vynález ilustrován pomocí následujících postupů přípravy sloučenin podle vynálezu, které pouze blíže objasňují tento vynález aniž by jakýmkoliv způsobem omezovaly jeho rozsah. Všechny teploty jsou uváděna ve stupních Celsia, všechna rozpouštědla byla použita v nejvyšší možné dostupné čistotě a všechny reakce byly

prováděny za bezvodých podmínek v atmosféře argonu, pokud nebude uvedeno jinak.

P ř í k l a d 1

Postup přípravy 1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

(a) Postup přípravy 4-fluorfenyl-tolylthiomethylformamidu.

Podle tohoto provedení byl připraven roztok, který obsahoval p-fluorbenzaldehyd (v množství 13,1 mililitru, což představuje 122 mmol), thiokresol (v množství 16,64 gramu, což je 122 mmol), formamid (v množství 15,0 mililitrů, což je 445 mmol) a toluen (300 mililitrů), načež byl tento roztok zahříván při teplotě varu toluenu pod zpětným chladičem za současného azeotropického odstraňování vody, což bylo prováděno po dobu 18 hodin. Získaná ochlazená reakční směs byla potom zředěna ethylesterem kyseliny octové EtOAc (500 mililitrů) a potom byl tento podíl promyt nasyceným vodným roztokem uhličitanu sodného Na_2CO_3 (tři podíly po 100 mililitrech) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného NaCl (100 mililitrů), načež byl produkt usušen (za pomoci síranu sodného NaSO_4) a zkoncentrován. Vzniklý zbytek byl triturován petroletherem, zfiltrován a produkt byl usušen ve vakuu, čímž byla získána požadovaná výsledná sloučenina, uvedená v záhlaví, ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 28,5 gramu (85 %).

Teplota tání : 199 - 120 °C.

(b) Postup přípravy 4-fluorfenyl-tolylthiomethylisokyanidu.

Podle tohoto provedení byla použita sloučenina získaná postupem podle příkladu 1(a) (v množství 25 gramů, což je 91 mmol), která byla vložena do dichlormethanu CH_2Cl_2 (300 mililitrů), přičemž tato směs byla ochlazená na teplotu $-30\text{ }^\circ\text{C}$ a za mechanického promíchávání byl po kapkách k této směsi přidán POCl_3 (v množství 11 mililitrů, což je 110 mmol), načež následoval přídavek Et_3N (45 mililitrů, což je 320 mmol), přičemž tento přídavek byl rovněž prováděn po kapkách za současného udržování teploty pod $-30\text{ }^\circ\text{C}$. Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě $-30\text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 30 minut a při teplotě $5\text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 2 hodin, načež byla zředěna dichlormethanem CH_2Cl_2 (300 mililitrů) a potom byla tato reakční směs promyta 5 %-ním vodným roztokem uhličitanu sodného Na_2CO_3 (tři podíly po 100 mililitrech), tento produkt byl usušen (za pomoci síranu sodného Na_2SO_4) a zkoncentrován na objem 500 mililitrů. Tento roztok byl potom zfiltrován za použití válce 12 x 16 centimetrů naplněného oxidem křemičitým a velké nálevky ze sintrovaného skla a za použití dichlormethanu CH_2Cl_2 , čímž byl získán požadovaný vyčištěný isonitril ve formě světle hnědé voskovité látky.

Výtěžek : 12,5 gramu (53 %).

IR (CH_2Cl_2) 2130 cm^{-1} .

(c) Postup přípravy [4-morfolinylprop-3-yl]iminu pyridin-4-karboxaldehydu.

Podle tohoto provedení byly spojeny pyridin-4-karboxaldehyd (v množství 2,14 gramu, což je 20 mmol), 4-(aminopropyl)morfolin (v množství 2,88 gramu, což je 20 mmol), toluen (50 mililitrů) a síran hořečnatý MgSO_4 (2 gramy) a tato směs byla potom promíchávána pod atmosférou argonu po dobu 18 hodin. Síran hořečnatý byl potom

odfiltrován a filtrát byl zkoncentrován, přičemž získaný zbytek byl znovu rozpuštěn v dichlormethanu CH_2Cl_2 a zkoncentrován, přičemž tímto shora uvedeným způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě žlutého oleje, který obsahoval méně než 5 % aldehydu, což bylo zjištěno metodou ^1H NMR.

Výtěžek : 4,52 gramů (97 %).

^1H NMR (CDCl_3) d :

8,69 (d, J = 4,5 Hz, 2 H),	8,28 (s, 1 H),
7,58 (d, J = 4,5 Hz, 2 H),	3,84 (m, 6 H),
2,44 (m, 6 H),	1,91 (m, 2 H).

(d) Postup přípravy 1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Podle tohoto provedení byly sloučenina získaná postupem podle příkladu 1(b) (v množství 1,41 gramu, což je 5,5 mmol) a sloučenina získaná postupem podle příkladu 1(c) (v množství 1,17 gramu, což je 5,0 mmol) a dichlormethan CH_2Cl_2 (10 mililitrů) spojeny a ochlazeny na 5 °C. K této reakční směsi byl potom přidán 1,5,7-triazabicyklo-[4,4,0]dec-5-en, v dalším textu označovaný jako TBD, (v množství 0,71 gramu, což je 5,0 mmol) a tato reakční směs byla potom udržována při teplotě 5 °C po dobu 16 hodin, načež byla zředěna ethylesterem kyseliny octové EtOAc (80 mililitrů) a tento podíl byl promyt nasyceným vodným roztokem uhličitanu sodného Na_2CO_3 (dva podíly po 15 mililitrech). Ethylacetát EtOAc byl extrahován 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové (tři podíly po 15 mililitrech) a kyselinová fáze byla promyta ethylesterem kyseliny octové EtOAc (dva podíly po 25 mililitrech), převrstvena ethylesterem kyseliny octové EtOAc (25 mililitrů) a zalkalizována přidávkem uhličitanu draselného K_2CO_3 na

hodnotu pH 8,0 a potom byl přidáván 10 %-ní hydroxid sodný tak dlouho, dokud nebyla dosažena hodnota pH 10. Fáze byly odděleny a vodná váze byla extrahována dalším množstvím ethylesteru kyseliny octové EtOAc (tři podíly po 25 mililitrech). Získané extrakty byly usušeny (za pomoci uhličitanu draselného K_2CO_3), tento podíl byl zkoncentrován a získaný zbytek byl vykrytalován ze směsi acetonu a hexanu, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina
Výtěžek : 0,94 gramu (51 %).
Teplota tání : 149 - 150 °C.

P ř í k l a d 2

Postup přípravy 1-(3-chlorpropyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

(a) Postup přípravy pyridin-4-karboxaldehyd-(3-chlorpropyl)iminu.

Podle tohoto provedení byl ke směsi obsahující hydrochlorid 3-chlorpropylaminu (v množství 15,1 gramu, což je 0,120 mmol) a vodu (100 mililitrů) přidán pyridin-4-karboxaldehyd (v množství 9,55 mililitru, což je 0,100 mol), načež byl přidán uhličitan draselný K_2CO_3 (8,28 gramu, což je 0,060 mol) a potom dichlormethan CH_2Cl_2 (100 mililitrů) a takto získaná reakční směs byla potom promíchávána po dobu 40 minut. Jednotlivé fáze byly odděleny a vodná fáze byla extrahována dalším podílem dichlormethanu CH_2Cl_2 (dva podíly po 50 mililitrech), načež byl tento podíl usušen (za pomoci síranu sodného Na_2SO_4) a zkoncentrován, čímž byla získána požadovaná sloučenina.

Výtěžek : 17,1 gramu (94 %).

1H NMR (CD_3Cl) d:

8,69 (d, $J = 4,5$ Hz, 2 H), 8,32 (s, 1 H),

8,28 (s, 1 H), 7,58 (d, J = 4,5 Hz, 2 H),
3,71 (m, 2 H), 3,63 t, J = 6 Hz, 2 H),
2,24 (t, J = 6 Hz, 2 H).

Pomocí těchto ^1H NMR dat byla zjištěna evidentní přítomnost 9 % aldehydu.

(b) Postup přípravy 1-(3-chlorpropyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Podle tohoto provedení byly do reakce uvedeny sloučenina získaná postupem podle příkladu 1(b) (v množství 6,85 gramu, což je 26,6 mmol), sloučenina získaná postupem podle příkladu 2(a) (v množství 6,32 gramu, což je 34,6 mmol), dichlormethan CH_2Cl_2 (70 mililitrů) a TBD (v množství 4,07 gramu, což je 28,4 mmol), přičemž postup byl prováděn stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 1(d), čímž byla získána požadovaná sloučenina.

Výtěžek : 3,19 gramu (38 %).

Teplota tání : 139 - 140 °C.

P ř í k l a d 3

Postup přípravy 1-(3-azidopropyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Podle tohoto příkladu byl k roztoku, který obsahoval sloučeninu získanou postupem podle příkladu 2(b) (v množství 250 miligramů, což je 0,79 mmol) a DMF (5 mililitrů), přidán NaN_3 (v množství 256 miligramů, což je 3,95 mmol) a jodid sodný NaI (v množství 12 miligramů, což je 0,08 mmol) a tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě 90 °C tak dlouho, dokud nebyla reakce neproběhla úplně, což bylo zjištěno chromatografií v tenké vrstvě (TLC analýza) (eluční činidlo dichlormethan CH_2Cl_2 a methanol MeOH v poměru

19 : 1). Do této ochlazené reakční směsi byl potom přidán 5 %-ní vodný roztok uhličitanu sodného Na_2CO_3 (20 mililitrů) a tento podíl byl potom extrahován ethylesterem kyseliny octové EtOAc (tři podíly po 25 mililitrech). Jednotlivé extrakty byly spojeny a spojený podíl byl promyt vodou (tři podíly po 25 mililitrech) a zpracován mžikovou chromatografickou metodou (kolona o rozměrech 2,2 x 10 centimetrů), přičemž jako elučního činidla bylo použito 0 až 1 % methanolu MeOH v dichlormethanu CH_2Cl_2 , čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 254 miligramů (100 %)

Teplota tání : 64 - 65 °C.

P ř í k l a d 4

Postup přípravy 1-(3-aminopropyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Podle tohoto příkladu byla sloučenina získaná postupem podle příkladu 3 (v množství 254 miligramů, což je 0,79 mmol) rozpuštěna v tetrahydrofuranu THF (2 mililitry) a potom byl tento roztok přidáván po kapkách do 1 N roztoku lihiumaluminiumhydridu LiAlH_4 v tetrahydrofuranu THF (v množství 1,2 mililitru, což je 1,2 mmol) o teplotě 0 °C a tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě 0 °C po dobu 15 minut, načež byl opatrným způsobem přidán ethylester kyseliny octové EtAOc (4 mililitry) a potom byla tato reakční směs přidána do 10 %-ního roztoku hydroxidu sodného NaOH (15 mililitrů, chlazeného na ledové lázni, a takto získaný produkt byl extrahován ethylesterem kyseliny octové EtAOc (čtyři podíly po 25 mililitrech) a potom byl usušen (pomocí uhličitanu draselného K_2CO_3) a zkoncentrován na voskovitou pevnou látku.

Výtěžek : 175 miligramů (což je 75 %)

Teplota tání : 81 - 72 °C.

P ř í k l a d 5

Postup přípravy 1-(3-methylsulfonamidopropyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Podle tohoto příkladu byl ke sloučenině získané postupem podle příkladu 4, viz. výše (v množství 79 miligramů, což je 0,26 mmol) v dichlormethanu CH_2Cl_2 (0,5 mililitru) přidán Et_3N (v množství 72 μl , což je 0,52 mmol), načež byl přidán methansulfonylchlorid (v množství 25 μl , což je 0,31 mmol). Tato reakční směs byla krátce zahřívána při teplotě varu dichlormethanu CH_2Cl_2 pod zpětným chladičem za exothermických podmínek. Tato reakce byla dokončena v intervalu 1 minuty, což bylo zjištěno chromatografickou analýzou v tenké vrstvě TLC (eluční činidlo dichlormethan CH_2Cl_2 a methanol MeOH v poměru 19 : 1) a reakční směs byla potom nalita do 10 %-ního roztoku hydroxidu sodného NaOH (5 mililitrů) a extrahována ethylesterem kyseliny octové EtAOc (tři podíly po 20 mililitrech). Takto získané extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl promyt vodou (10 mililitrů) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného NaCl (10 mililitrů), načež byl tento podíl usušen (síranem sodným Na_2SO_4), zkoncentrován a zpracován mžikovou chromatografií (v koloně 1 x 10 centimetrů na silikagelu), přičemž jako elučního činidla bylo použito 0 - 8 % methanolu MeOH v dichlormethanu CH_2Cl_2 , čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina.

Výtěžek : 63 miligramů (65 %)

Teplota tání : 186 - 187 °C.

P ř í k l a d 6

Postup přípravy 1-[3-(N-fenylmethyl)aminopropyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Postup podle tohoto příkladu byl prováděn stejným způsobem jako je postup podle shora uvedeného příkladu 3 s tím rozdílem, že bylo použito benzylaminu jako nukleofilního činidla a čištění surového produktu bylo prováděno triturací horkým hexanem, přičemž požadovaná titulní sloučenina byla připravena ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 32 %

Teplota tání : 125 - 126 °C.

P ř í k l a d 7

Postup přípravy 1-[3-(N-fenylmethyl-N-methyl)aminopropyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Postup podle tohoto příkladu byl prováděn stejným způsobem jako je postup podle shora uvedeného příkladu 3 s tím rozdílem, že bylo použito N-benzylmethylaminu jako nukleofilního činidla a čištění surového produktu bylo prováděno triturací horkým hexanem, přičemž požadovaná titulní sloučenina byla připravena ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 42 %

Teplota tání : 90 - 91 °C.

P ř í k l a d 8

Postup přípravy 1-[3-(1-pyrrolidiny)propyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Postup podle tohoto příkladu byl prováděn stejným

způsobem jako je postup podle shora uvedeného příkladu 3 s tím rozdílem, že bylo použito pyrrolidinu jako nukleofilního činidla a čištění surového produktu bylo prováděno triturací horkým hexanem, přičemž požadovaná titulní sloučenina byla připravena ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 35 %

Teplota tání : 105 - 107 °C.

P ř í k l a d 9

Postup přípravy 1-(3-diethylaminopropyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Postup podle tohoto příkladu byl prováděn stejným způsobem jako je postup podle shora uvedeného příkladu 3 s tím rozdílem, že bylo použito diethylaminu jako nukleofilního činidla a izolování produktu bylo provedeno extrakcí diethyletherem, přičemž požadovaná titulní sloučenina byla připravena ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 21 %

Teplota tání : 94 - 95 °C.

P ř í k l a d 10

Postup přípravy 1-[3-(1-piperidiny)propyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Postup podle tohoto příkladu byl prováděn stejným způsobem jako je postup podle shora uvedeného příkladu 3 s tím rozdílem, že bylo použito piperidinu jako nukleofilního činidla a čištění surového produktu bylo prováděno triturací horkým hexanem, přičemž požadovaná titulní sloučenina byla připravena ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 63 %

Teplota tání : 105 - 108 °C.

P ř í k l a d 11

Postup přípravy 1-[3-(methylthio)propyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu

Postup podle tohoto příkladu byl prováděn stejným způsobem jako je postup podle shora uvedeného příkladu 3 s tím rozdílem, že bylo použito thiomethanu sodného jako nukleofilního činidla, přičemž byl vynechán přídavek jodidu sodného, a čištění surového produktu bylo prováděno triturací horkým hexanem, přičemž požadovaná titulní sloučenina byla připravena ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 50 %

Teplota tání : 85 - 86 °C.

P ř í k l a d 12

Postup přípravy 1-[2-(4-morfolinyl)ethyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

(a) Postup přípravy pyridin-4-karboxaldehyd-[2-(4-morfolinyl)ethyl]iminu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(c) s tím rozdílem, že jako aminu bylo použito 4-(2-aminoethyl)morfolinu, přičemž požadovaná titulní sloučenina byla připravena ve formě světle žlutého oleje obsahujícího méně než 10 % aldehydu, což bylo zjištěno metodou ^1H NMR.

Výtěžek : 100 %.

^1H NMR (CD_3Cl) d:

8,68 (d, $J = 6$ Hz, 2 H), 8,28 (s, 1 H),

7,58 (d, J = 6 Hz, 2 H), 3,82 (m, 2 H),
3,72 (m, 4 H), 2,72 (m, 2 H),
2,55 (m, 4 H).

(b) Postup přípravy 1-[2-(4-morfolinyl)ethyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(d) s tím rozdílem, že jako iminové sloučeniny bylo použito sloučeniny podle příkladu 20(a), a požadovaná titulní sloučenina byla připravena ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 21 %

Teplota tání : 114 - 115 °C.

P ř í k l a d 13

Postup přípravy 1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-4-(3-methylthiofenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

(a) Postup přípravy N-[3-methylthiofenyl-(tolylthio)-methyl]formamidu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(a) s tím rozdílem, že jako aldehydu bylo použito m-methylthiobenzaldehydu, a požadovaná titulní sloučenina byla připravena ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 73 %

Teplota tání : 103 - 104 °C.

(b) Postup přípravy 3-methylthiofenyl-(tolylthio)-methylisokyanidu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(b) s tím rozdílem, že jako formamid bylo použito sloučeniny získané v předchozím výše uvedeném stupni, a požadovaná titulní sloučenina byla připravena ve formě světlého hnědého oleje.

Výtěžek : 77 %

IR (CH₂Cl₂) 2120 cm⁻¹.

(c) Postup přípravy 1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-4-(3-methylthiofenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(d) s tím rozdílem, že jako isonitrilu bylo použito sloučeniny získané v předchozím výše uvedeném stupni, a požadovaná titulní sloučenina byla připravena ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 31 %

Teplota tání : 105 - 106 °C.

P ř í k l a d 14

Postup přípravy 1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-4-(3-methylsulfinylnylfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Podle tohoto postupu byla sloučenina získaná postupem podle příkladu 13(c) (v množství 200 miligramů, což je 0,49 mmol) rozpuštěna v HOAc (4 mililitry). Potom byl k této reakční směsi přidán roztok K₂S₂O₈ (v množství 151 miligramů, což je 0,56 mmol) ve vodě a získaný konečný roztok byl promícháván po dobu 16 hodin, načež byl nalit do 10 %-ního vodného roztoku hydroxidu sodného NaOH (50 mililitrů) (výsledný roztok měl hodnotu pH > 10) a tato reakční směs byla potom extrahována ethylesterem kyseliny octové EtOAc (tři podíly po 25 mililitrech). Získané

extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl usušen (uhličitanem draselným K_2CO_3), a zkoncentrován, přičemž získaný zbytkový olej byl potom vykrystalován ze směsi acetonu a hexanu a tímto shora uvedeným způsobem byla získána bílá pevná látka.

Výtěžek : 87 miligramů (42 %).

Teplota tání : 117 - 118 °C.

P ř í k l a d 15

Postup přípravy 1-[3-(N-methyl-N-benzyl)aminopropyl]-4-(3-methylthiofenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

(a) Postup přípravy pyridin-4-karboxaldehyd-3-(N-methyl-N-benzylaminopropyl)iminu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(d) s tím rozdílem, že jako aminu bylo použito 3-(N-methyl-N-benzylamino)propylaminu (viz. Ueda T.; Ishizaki, K.; *Chem. Pharm. Bull.*, 1967, 15, 228-237), přičemž požadovaná titulní sloučenina byla získána ve formě světle žlutého oleje (výtěžek : 100 %) obsahujícího méně než 10 % aldehydu, což bylo zjištěno metodou 1H NMR.

1H NMR (CD_3Cl) d :

8,65 (d, J = 7 Hz, 2 H),	8,21 (s, 1 H),
7,54 (d, J = 4,5 Hz, 2 H),	7,52 (m, 5 H),
3,69 (t, J = 11 Hz, 2 H),	3,48 (s, 2 H),
2,44 (t, J = 11 Hz, 2 H),	2,18 (s, 3 H),
1,91 (m, 2 H).	

(b) Postup přípravy 1-[3-(N-methyl-N-benzyl)aminopropyl]-4-(3-methylthiofenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným

způsobem jako postup v příkladu 1(d) s tím rozdílem, že jako isonitrilu bylo použito sloučeniny získané postupem podle příkladu 13(b) a jako iminové sloučeniny bylo použito sloučeniny získané postupem uvedeným v předchozím výše uvedeném stupni, a požadovaná titulní sloučenina byla připravena ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 36 %

Teplota tání : 87 - 88 °C.

P ř í k l a d 16

Postup přípravy 1-[3-(N-methyl-N-benzyl)aminopropyl]-4-(3-methylsulfinylfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 14 s tím rozdílem, že jako sulfidu bylo použito sloučeniny získané postupem podle příkladu 15(b), a požadovaná titulní sloučenina byla připravena ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 97 %

Teplota tání : 84 - 85 °C.

P ř í k l a d 17

Postup přípravy 1-[4-(methylthio)fenyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

(a) Postup přípravy pyridin-4-karboxaldehyd-(4-methylthiofenyl)iminu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(c) s tím rozdílem, že jako aminu bylo použito 4-(methylthio)anilinu, a požadovaná titulní sloučenina byla připravena ve formě světlého žlutého oleje (výtěžek : 100 %), ve kterém nebylo možno zjistit

žádné měřitelné množství aldehydu metodou ^1H NMR.

^1H NMR (CD_3Cl) d :

8,75 (d, J = 6 Hz, 2 H), 8,47 (s, 1 H),
7,74 (d, J = 6 Hz, 2 H), 7,30 (d, J = 8 Hz, 2 H),
7,22 (d, J = 8 Hz, 2 H), 2,52 (s, 3 H).

(b) Postup přípravy 1-[4-(methylthio)fenyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(d) s tím rozdílem, že jako iminové sloučeniny bylo použito sloučeniny získané v předchozím výše uvedeném stupni, a požadovaná titulní sloučenina byla připravena ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 27 %

Teplota tání : 172 - 173 °C.

P ř í k l a d 18

Postup přípravy 1-[4-(methylsulfinyl)fenyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 14 s tím rozdílem, že jako sulfidu bylo použito sloučeniny získané postupem podle příkladu 17(b), a požadovaná titulní sloučenina byla připravena ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 67 %

Teplota tání : 202 - 203 °C.

P ř í k l a d 19

Postup přípravy 1-[3-(methylthio)fenyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

(a) Postup přípravy pyridin-4-karboxaldehyd-(3-methylthiofenyl)iminu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(c) s tím rozdílem, že jako aminu bylo použito 3-(methylthio)anilinu, a požadovaná titulní sloučenina byla připravena ve formě světlého žlutého oleje (výtěžek : 98 %), který obsahoval asi 2,5 % aldehyd, což bylo zjištěno metodou ^1H NMR.

^1H NMR (CD_3Cl) d :

8,76 (d, J = 6 Hz, 2 H),	8,44 (s, 1 H),
7,74 (d, J = 6 Hz, 2 H),	7,30 (d, J = 8 Hz, 2 H),
7,34 - 6,98 (m, 4H),	2,52 (s, 3 H).

(b) Postup přípravy 1-[3-(methylthio)fenyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(d) s tím rozdílem, že jako iminové sloučeniny bylo použito sloučeniny získané postupem podle shora uvedeného stupně, a požadovaná titulní sloučenina byla připravena ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 42 %

Teplota tání : 155 - 156 °C.

• P ř í k l a d 20

Postup přípravy 1-[3-(methylsulfinyl)fenyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 14 s tím rozdílem, že jako sulfidové sloučeniny bylo použito sloučeniny získané postupem podle příkladu 19(b), a požadovaná titulní

sloučenina byla připravena ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 67 %

Teplota tání : 233 - 234 °C.

P ř í k l a d 21

Postup přípravy 1-[2-(methylthio)fenyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

(a) Postup přípravy pyridin-4-karboxaldehyd-(2-methylthiofenyl)iminu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(c) s tím rozdílem, že jako aminu bylo použito 2-(methylthio)anilinu, a požadovaná titulní sloučenina byla připravena ve formě světlého žlutého oleje (výtěžek : 98 %), který obsahoval asi 8 % aldehydu, což bylo zjištěno metodou ^1H NMR.

^1H NMR (CD_3Cl) d :

8,75 (d, J = 6 Hz, 2 H), 8,41 (s, 1 H),
7,79 (d, J = 6 Hz, 2 H), 7,36 - 7,00 (m, 4 H),
2,47 (s, 3 H)'

(b) Postup přípravy 1-[2-(methylthio)fenyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(d) s tím rozdílem, že jako iminové sloučeniny bylo použito sloučeniny získané postupem podle shora uvedeného stupně, a produkt byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, přičemž jako elučního činidla bylo použito 0 - 1 % methanolu MeOH v dichlormethanu CH_2Cl_2 , a požadovaná titulní sloučenina byla získána ve formě nekrystalické bílé pěny.

Výtěžek : 63 %

Teplota tání : 59 - 60 °C.

P ř í k l a d 22

Postup přípravy 1-[2-(methylsulfinyl)fenyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 14 s tím rozdílem, že jako sulfidové sloučeniny bylo použito sloučeniny získané postupem podle příkladu 21(b), a produkt byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, přičemž jako elučňní činidla bylo použito 0 - 4 % methanolu MeOH v dichlormethanu CH₂Cl₂, a požadovaná titulní sloučenina byla získána ve formě nekrystalické bílé pěny.

Výtěžek : 52 %

Teplota tání : 60 - 165 °C (špatně definovaná hodnota teploty tání byla pravděpodobně výsledkem směsi konformačních isomerů, což je jasně patrné z hodnot ¹H a ¹³C NMR spekter této sloučeniny).

P ř í k l a d 23

Postup přípravy 1-(3-chlorpropyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

(viz rovněž výše uvedený příklad 2 popisující alternativní postup přípravy)

(a) Postup přípravy 4-fluorfenyl-tosylmethylformamidu.

Podle tohoto provedení byl do roztoku hydrátu sodné soli toluensulfinové kyseliny (v množství 120 gramů) ve vodě (750 mililitrů) přidán koncentrovaný roztok kyseliny sírové (16 mililitrů). Potom byl přidán k této reakční směsi

dichlormethan (500 mililitrů) a organická vrstva byla oddělena od vodné vrstvy, přičemž takto získaná vodná vrstva byla extrahována dichlormethanem (dva podíly po 200 mililitrech). Organické extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl usušen (za pomoci síranu sodného Na_2SO_4) a odpařen do sucha, čímž byla získána sulfinová kyselina v pevné formě (v množství 71,79 gramu, což je 0,46 mol). Tento podíl byl potom přidán k p-fluorbenzaldehydu (v množství 57,04 gramu, což je 0,46 mol) a formamidu (61 gramů, což je 1,38 mol) a tato výsledná reakční směs byla potom promíchávána společně s kafr-10-sulfonovou kyselinou (v množství 21,3 gramu, což je 0,092 mol), což bylo prováděno při teplotě pohybující se v rozmezí od 60 do 65 °C pod atmosférou dusíku po dobu 22 hodin. Potom byl roztok hydrogenuhličitanu sodného (v množství 33,6 gramu, což je 0,40 mol) přidán k tomuto pevnému produktu chlazenému na ledu, přičemž tento produkt se rozpadl a směs byla promíchávána po dobu 30 minut. Takto získaný surový produkt byl potom oddělen a promyt acetonem (220 mililitrů) a potom etherem (tři podíly po 220 mililitrech), načež byl usušen a tímto shora uvedeným způsobem byla získána požadovaná sloučenina.

Výtěžek : 61,5 gramu (64,8 %).

(b) Postup přípravy 4-fluorfenyl-tosylmethylisokyanidu.

Podle tohoto provedení byl k suspenzi sloučeniny získané postupem podle shora uvedeného stupně (v množství 3,22 gramu, což je 10,5 mol) v dimethoxyethanu (21 mililitrů) za míchání a při teplotě -10 °C přidán oxychlorid fosforečný (v množství 2,36 mililitru, což je 25,3 mmol), přičemž tento přídavek byl prováděn po kapkách v intervalu 5 minut. Potom byl k této reakční směsi přidáván po kapkách

triethylamin (v množství 7,35 mililitru, což je 52,5 mmol), přičemž tento přídavek byl prováděn po dobu 10 minut, a vzniklá reakční směs byla nalita do nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (100 mililitrů) a získaný olejový produkt byl potom extrahován do dichlormethanu (dva podíly po 30 mililitrech). Získané organické extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl odpařen, čímž vznikl černý olejový produkt (v množství 3,51 gramu), který byl potom eluován z bazické aluminy Grade III (v množství 60 gramů) za pomoci dichlormethanu. Frakce obsahující produkt byly spojeny a odpařeny a ke zbytku byl přidán ether k vykrytlování požadovaného produktu.
Výtěžek : 4,735 gramu (57 %).

(c) Postup přípravy 1-(3-chlorpropyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Podle tohoto provedení byl k roztoku, který obsahoval sloučeninu získanou postupem podle shora uvedeného stupně (v množství 1,183 gramu, což je 4,09 mmol) a sloučeninu získanou postupem podle příkladu 2(a) (v množství 1,122 gramu, což je 6,15 mmol) v dimethoxyethanu (15 mililitrů) při teplotě okolí přidáván po kapkách roztok DBU (v množství 0,67 mililitru, což je 4,51 mmol) v dimethoxyethanu (10 mililitrů), přičemž tento přídavek byl prováděn v intervalu 10 minut. Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě okolí po dobu 1 až 1,5 hodiny, načež byla odpařena za vzniku oleje, který byl potom eluován z bazické aluminy Grade III (v množství 100 gramů) a tímto shora uvedeným postupem byl získán požadovaný produkt.
Výtěžek : 1,096 gramu (95 %).

P ř í k l a d 24

Postup přípravy 1-[4-(4-morfolinyl)butyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

(a) Postup přípravy 4-(4-morfolin)butyl-1-ftalimidu.

Podle tohoto provedení byly 4-brombutyl-1-ftalimid (v množství 5,0 gramu, což je 17,7 mmol) a morfolin (20 mililitrů) spojeny a takto získaná směs byla potom promíchávána po dobu 3 hodin, načež byla zředěna diethyletherem Et_2O (200 mililitrů) a zfiltrována. Získaný pevný podíl byl promyt dalším podílem diethyletheru Et_2O a filtráty byly spojeny a tento spojený podíl byl potom extrahován 3 N roztokem kyseliny chlorovodíkové (tři podíly po 25 mililitrech). Takto získané kyselinové fáze byly spojeny a tento spojený podíl byl promyt diethyletherem Et_2O (tři podíly po 50 mililitrech), produkt byl rozdělen na jednotlivé vrstvy pomocí ethylesteru kyseliny octové EtOAc a zalkalizován přidávkem pevného uhličitanu draselného K_2CO_3 , což bylo prováděno tak dlouho, dokud nebylo zastaveno pění, a potom byl přidáván 10 % vodný roztok hydroxidu sodného, což bylo prováděno tak dlouho dokud nebyla hodnota $\text{pH} > 10$. Získaný produkt byl potom extrahován ethylacetátem EtOAc (tři podíly po 100 mililitrech), usušen (za pomoci uhličitanu draselného K_2CO_3 , zkoncentrován a zpracován mžikovou filtrací na 1 litru oxidu křemičitého, přičemž jako elučního činidla bylo použito nejdříve 0 - 4 % methanolu MeOH v dichlormethanu CH_2Cl_2 a potom byl produkt eluován 4 %-ním methanolem MeOH a 1 % Et_3N v dichlormethanu CH_2Cl_2 , čímž byl získán požadovaný produkt uvedený v záhlaví ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 5,52 gramu (což je 54 %).

(b) Postup přípravy 4-(4-morfolin)butylaminu.

Při provádění tohoto postupu byly spojeny sloučenina získaná postupem podle příkladu 24(a) (v množství 1,0 gram, což je 3,47 mmol), hydrazinmonohydrát (v množství 190 μ l, což je 3,82 mmol) a methanol CH_3OH (20 mililitrů) a tento spojený podíl byl promícháván při teplotě 23 °C po dobu přes noc. Potom byl tento methanol MeOH odstraněn ve vakuu a zbytek byl zkoncentrován do sucha z ethanolu EtOH . Tento zbytek byl potom spojen s 2 N roztokem kyseliny chlorovodíkové HCl (20 mililitrů) a získaný roztok byl promícháván po dobu 2 hodin, načež byl zfiltrován a pevný podíl byl promyt vodou. Filtráty byly potom spojeny a tento spojený podíl byl zkoncentrován ve vakuu a potom byl opět zkoncentrován z ethanolu EtOH (celkem dvakrát), čímž byl získán produkt ve formě bílé pěny, která byla potom rozpuštěna ve směsi dichlormethanu CH_2Cl_2 a methanolu CH_3OH v poměru 3 : 1 a tato reakční směs byla potom promíchávána s pevným uhličitanem draselným K_2CO_3 po dobu 5 minut, načež byla zfiltrována. Získaný filtrát byl potom zkoncentrován za vzniku hnědého oleje.

Výtěžek : 0,535 gramu (80 %).

^1H NMR (CD_3Cl) :

3,7 - 3,2 (m, 6 H), 2,7 - 2,2 (m, 6 H),

1,6 - 1,3 (m, 6 H).

(c) Postup přípravy pyridin-4-karboxaldehyd-[4-(4-morfolinyl)butyl]iminu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(c) s tím rozdílem, že jako aminu bylo použito sloučeniny získané postupem podle příkladu 24(b), a požadovaná titulní sloučenina byla

připravena ve formě světlého žlutého oleje (výtěžek : 100 %), který obsahoval asi 30 % aldehydu, což bylo zjištěno metodou ^1H NMR.

^1H NMR (CD_3Cl) d :

8,60 (d, J = 6 Hz, 2 H),	8,19 (s, 1 H),
7,51 (d, J = 6 Hz, 2 H),	3,7 - 3,2 (m, 6 H),
2,5 - 2,2 (m, 6 H),	1,7 - 1,4 (m, 4 H).

(d) Postup přípravy 1-[4-(4-morfolinyl)butyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(d) s tím rozdílem, že jako iminové sloučeniny bylo použito sloučeniny získané postupem podle příkladu 24(c), čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina.

Výtěžek : 38 %

Teplota tání : 103 - 104 °C.

P ř í k l a d 25

Postup přípravy 1-cyklopropyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

(a) Postup přípravy pyridin-4-karboxaldehydcyklopropyl-iminu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(c) s tím rozdílem, že bylo použito 100 %-ního přebytku těkavého cyklopropylaminu a požadovaná titulní sloučenina byla připravena ve formě světle žlutého oleje.

Výtěžek : 100 %.

^1H NMR (CD_3Cl) d :

8,65 (d, $J = 6$ Hz, 2 H), 8,40 (s, 1 H),

7,51 (d, $J = 6$ Hz, 2 H), 3,07 (m, 1 H),

1,01 (m, 4 H).

(b) Postup přípravy 1-cyklopropyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Podle tohoto provedení byly sloučenina získaná podle předchozího výše uvedeného stupně (v množství 20 mmol), sloučenina získaná postupem podle příkladu 1(b) (v množství 5,65 gramu, což je 22 mmol) a dichlormethan CH_2Cl_2 (20 mililitrů) ochlazeny na teplotu 0°C , načež byl k této reakční směsi přidán TBD (v množství 2,84 gramu, což je 20 mmol). Tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě 5°C po dobu 2 hodin a při teplotě 23°C po dobu 48 hodin a potom byla zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. Získaný surový reakční produkt byl potom mžikově zfiltrován na použití nálevky ze sintrovaného skla naplněné oxidem křemičitým (1 litr oxidu křemičitého), přičemž jako elučního činidla bylo použito 0 - 4 % methanolu MeOH v dichlormethanu CH_2Cl_2 . Produkt byl vykrytalován ze směsi hexanu a acetonu.

Výtěžek : 839 miligramů (15 %)

Teplota tání : $129,0 - 129,5^\circ\text{C}$.

P ř í k l a d 26

Postup přípravy 1-isopropyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazolu.

(a) Postup přípravy pyridin-4-karboxaldehydisopropyliminu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným

způsobem jako postup v příkladu 1(c) s tím rozdílem, že jako aminové sloučeniny bylo použito isopropylaminu a požadovaná titulní sloučenina byla připravena ve formě světle žlutého oleje.

Výtěžek : 100 %.

^1H NMR (CD_3Cl) d :

8,67 (d, $J = 4,4$ Hz, 2 H), 8,27 (s, 1 H),
7,59 (d, $J = 4,43$ Hz, 2 H), 3,59 (m, 1 H),
1,27 (d, $J = 6,3$ Hz, 6 H).

(b) Postup přípravy 1-isopropyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(d), přičemž jako iminová sloučenina byla použita sloučenina z předchozího stupně a požadovaná titulní sloučenina byla získána modifikovaným způsobem zpracování surového reakčního produktu mžikovou filtrací za použití oxidu křemičitého (jako elučního činidla bylo použito 0 - 4 % methanolu CH_3OH v dichlormethanu CH_2Cl_2). Provedením dvou krystalizací ze směsi hexanu a acetonu byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě červenohnědých jehliček.

Výtěžek : 30 %

Teplota tání : 179,0 - 179,5 °C.

P ř í k l a d 27

Postup přípravy 1-cyklopropylmethyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

(a) Postup přípravy pyridin-4-karboxaldehydcyklopropylmethyliminu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(c) s tím rozdílem, že jako aminové sloučeniny bylo použito cyklopropylmethylaminu a požadovaná titulní sloučenina byla připravena ve formě světle žlutého oleje.

Výtěžek : 100 %.

^1H NMR (CD_3Cl) d :

8,69 (d, J = 4,5 Hz, 2 H),	8,27 (s, 1 H),
7,61 (d, J = 4,5 Hz, 2 H),	3,55 (d, J = 6,7 Hz, 2 H),
1,15 (m, 1 H),	0,57 (m, 2 H),
0,27 (m, 2 H).	

(b) Postup přípravy 1-cyklopropylmethyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(d), přičemž jako iminová sloučenina byla použita sloučenina z předchozího stupně a požadovaná titulní sloučenina byla získána modifikovaným způsobem zpracování surového reakčního produktu mžikovou filtrací za použití oxidu křemičitého (jako elučňního činidla bylo použito 0 - 4 % methanolu CH_3OH v dichlormethanu CH_2Cl_2). Krystalizací ze směsi hexanu a acetonu byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě bílých vloček.

Výtěžek : 62 %

Teplota tání : 162,0 - 162,5 °C.

P ř í k l a d 28

Postup přípravy 1-terc-butyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

(a) Postup přípravy pyridin-4-karboxaldehyd-terc-butyliminu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(c) s tím rozdílem, že jako aminové sloučeniny bylo použito terc.-butylaminu a požadovaná titulní sloučenina byla připravena ve formě světle žlutého oleje.

Výtěžek : 100 %.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3Cl) d :

8,67 (d, $J = 4,4$ Hz, 2 H), 8,22 (s, 1 H),
7,61 (d, $J = 4,4$ Hz, 2 H), 1,30 (s, 9 H).

(b) Postup přípravy 1-terc-butyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(d), přičemž jako iminová sloučenina byla použita sloučenina z předchozího stupně a požadovaná titulní sloučenina byla získána modifikovaným způsobem zpracování surového reakčního produktu mžikovou filtrací za použití oxidu křemičitého (jako elučního činidla bylo použito 0 - 4 % methanolu CH_3OH v dichlormethanu CH_2Cl_2), přičemž požadovaná titulní sloučenina byla získána ve formě červenohnědého prášku.

Výtěžek : 16 %

Teplota tání : 199,0 - 200,0 °C.

P ř í k l a d 29

Postup přípravy 1-(2,2-diethoxyethyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

(a) Postup přípravy pyridin-4-karboxaldehyd-2,2-diethoxyethyliminu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(c) s tím rozdílem, že jako aminové sloučeniny bylo použito 2,2-diethoxyethylaminu a požadovaná titulní sloučenina byla připravena ve formě světle žlutého oleje.

Výtěžek : 100 %.

^1H NMR (CD_3Cl) d :

8,69 (d, J = 4,4 Hz, 2 H),	8,28 (s, 1 H),
7,60 (d, J = 4,4 Hz, 2 H),	4,82 (t, J = 5,1 Hz, 1 H),
3,82 (d, J = 5,1 Hz, 1 H),	3,72 (m, 2 H),
3,57 (m, 2 H),	1,21 (t, J = 7,3 Hz, 6 H).

(b) Postup přípravy 1-(2,2-diethoxyethyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(d), přičemž jako iminová sloučenina byla použita sloučenina z předchozího stupně a požadovaná titulní sloučenina byla získána modifikovaným způsobem zpracování surového reakčního produktu mžikovou filtrací za použití oxidu křemičitého (jako elučního činidla bylo použito 0 - 4 % methanolu CH_3OH v dichlormethanu CH_2Cl_2), načež následovalo zpracování mžikovou chromatografickou metodou prováděnou na oxidu křemičitém (přičemž jako elučního činidla bylo použito 25 - 100 % ethylacetátu EtOAc v hexanu) a požadovaná titulní sloučenina byla získána po triturování výsledného gumovitého produktu hexanem ve formě bílého prášku.

Výtěžek : 47 %

Teplota tání : 69,5 - 70,0 °C.

P ř í k l a d 30

Postup přípravy 1-formylmethyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Podle tohoto příkladu byly spojeny produkt získaný postupem podle příkladu 29(b) (v množství 400 miligramů, což je 1,13 mmol), voda (10 mililitrů), aceton (10 mililitrů) a koncentrovaná kyselina sírová H_2SO_4 (1 mililitr) a takto získaná reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 24 hodin. Většina z použitého acetonu byla odstraněna ve vakuu a získaný zbytek byl spojen s 5 %-ním vodným roztokem uhličitanu sodného Na_2CO_3 a potom byl tento podíl extrahován ethylacetátem EtOAc, usušen (za pomoci síranu sodného Na_2SO_4), zkoncentrován a produkt byl vykrytalován z acetonu, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bílého prášku.

Výtěžek : 47 %

Teplota tání : 118,5 - 119,0 °C.

P ř í k l a d 31

Postup přípravy 1-hydroxyiminylmethyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Při provádění tohoto postupu byl spojen produkt získaný postupem podle příkladu 30 (v množství 317 miligramů, což je 1,13 mmol), hydrochlorid hydroxylaminu (v množství 317 miligramů), pyridin (v množství 317 μ l) a ethanol EtOH (3,8 mililitru) a takto získaná reakční směs byla zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin, načež byla nalita do 5 %-ního vodného roztoku uhličitanu sodného Na_2CO_3 a tento produkt byl extrahován ethylacetátem EtOAc, usušen (síranem sodným (Na_2SO_4))

a zpracován mžikovou filtrací (přičemž jako elučního činidla bylo použito 0 - 4 % methanolu MeOH v dichlormethanu CH₂Cl₂) a tímto shora uvedeným způsobem byla připravena titulní sloučenina ve formě bílého prášku.

Výtěžek : 78 %

Teplota tání : 184,0 - 185,0 °C.

P ř í k l a d 32

Postup přípravy 1-kyanomethyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Podle tohoto příkladu byl produkt získán postupem podle příkladu 31 (v množství 250 miligramů, což je 0,84 mmol) spojen se síranem měďnatým CuSO₄ a tato reakční směs byla zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Ochlazená reakční směs byla potom zpracována mžikovou filtrací (přičemž jako elučního činidla bylo použito 0 - 4 % methanolu MeOH v dichlormethanu CH₂Cl₂), a tímto shora uvedeným způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě bílého prášku.

Výtěžek : 129 miligramů (55 %)

Teplota tání : 132,0 - 133,0 °C.

P ř í k l a d 33

Postup přípravy 1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(2-methylpyrid-4-yl)imidazolu.

(a) Postup přípravy 4-formyl-2-methylpyridinu.

Podle tohoto provedení byl nejdříve připraven 4-kyano-2-methylpyridin z 2,6-lutidinu, přičemž bylo použito postupu známé z dosavadního stavu techniky, viz. publikace : *Yamanaka, H., Abe, H., Sakamoto, T., Hidetoshi, Hiranumuna*

H., Kamata, A., *Chem. Pharm. Bull.* 25(7), 1821-1826. Roztok tohoto 4-kyano-2-methylpyridinu (v množství 0,367 gramu, což je 3,11 mmol) a toluenu (3,5 mililitru) byl potom ochlazen na teplotu $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, načež byl přidán 1 M roztok DIBAL v hexanech (3,6 mililitru, což je 3,6 mmol), přičemž tento přídatek byl prováděn po kapkách pomocí stříkačky (při teplotě $< -65\text{ }^{\circ}\text{C}$). Takto připravená reakční směs byla ohřáta na teplotu $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ a potom byla promíchávána po dobu 5 minut, načež byla opět ochlazená na teplotu $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a potom byl přidán methanol CH_3OH (3,5 mililitru) (o teplotě $< -40\text{ }^{\circ}\text{C}$), potom byla reakční směs ohřáta na teplotu $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ a promíchávána po dobu 5 minut, načež byl přidán 25 %-ní roztok Rochelovy soli, reakční směs byla promíchávána po dobu 3 minut a potom byla okyselena na hodnotu $\text{pH} < 1,0$ pomocí 10 %-ního roztoku kyseliny sírové H_2SO_4 . Vodná fáze byla potom zalkalizována přidávkem pevného uhličitanu draselného K_2CO_3 a potom byla extrahována ethylacetátem EtOAc . Získané extrakty byly usušeny a spojeny a tento podíl byl usušen (pomocí síranu sodného Na_2SO_4), zkoncentrován a zfiltrován na oxidu křemičitém (jako elučního činidla bylo použito 2 %-ního methanolu MeOH v dichlormethanu CH_2Cl_2), čímž byl získán požadovaný aldehyd.

Výtěžek : 253 miligramů (84 %).

^1H NMR (CD_3Cl): d

10,05 (s, 1 H), 8,74 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 1 H),

7,51 (s, 1 H), 7,30 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 1 H),

2,68 (s, 3 H).

(b) Postup přípravy pyridin-4-karboxaldehyd-[3-(4-morfolinyl)propyl]iminu.

Podle tohoto provedení byl produkt získán postupem podle shora uvedeného stupně uveden do reakce

s 4-(3-aminopropyl)morfolinem, přičemž bylo použito stejného postupu jako v příkladu 1(c), čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě žlutého oleje, který neobsahoval žádný aldehyd, což bylo zjištěno metodou ^1H NMR.

^1H NMR (CD_3Cl): d

8,57 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H),	8,25 (s, 1 H),
7,46 (s, 1 H),	7,36 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H),
3,71 (m, 6 H),	2,60 (s, 1 H),
2,35 (m, 6 H),	1,90 (m, 2 H).

(c) Postup přípravy 1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(2-methyl-pyrid-4-yl)imidazolu.

Podle tohoto provedení byla uvedena do reakce sloučenina získaná podle shora uvedeného stupně se sloučeninou získanou postupem podle příkladu 1(d), čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 51 % ze sloučeniny 33(a),

Teplota tání : 116 - 117 °C.

P ř í k l a d 34

Postup přípravy 4-(4-fluorfenyl)-1-[3-(4-morfolinyl)-propyl]-5-(2-chlorpyridin-4-yl)imidazolu.

(a) Postup přípravy 2-chlorpyridin-4-karboxaldehyd-[3-(4-morfolinyl)propyl]iminu.

Podle tohoto provedení byl nejdříve připraven 2-chlorpyridin-4-karboxaldehyd, přičemž bylo použito postupu známého z dosavadního stavu techniky (viz. *WPI Acc. No.* 88-258820/37), který zde slouží jako odkazový materiál. Tento aldehyd byl potom uveden do reakce se

4-(3-aminopropyl)morfolinem, přičemž bylo použito stejného postupu jako je postup uvedený v příkladu 1(c), a tímto shora uvedeným způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě žlutého oleje.

^1H NMR (CD_3Cl): δ

8,45 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H),
7,63 (s, 1 H), 7,51 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H),
3,72 (m, 6 H), 2,44 (m, 6 H),
1,91 (m, 2 H).

(b) Postup přípravy 4-(4-fluorfenyl)-1-[3-(4-morfolinyl)-propyl]-5-(2-chlor-4-pyridinyl)imidazolu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(d) s tím rozdílem, že jako iminové sloučeniny bylo použito sloučeniny získané postupem podle shora uvedeného stupně, a požadovaná titulní sloučenina byla připravena ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 93 %

Teplota tání : 97,0 - 97,5 °C.

P ř í k l a d 35

Postup přípravy 4-(4-fluorfenyl)-1-[3-(4-morfolinyl)-propyl]-5-(2-amino-4-pyridinyl)imidazolu.

(a) Postup přípravy 4-(4-fluorfenyl)-1-[3-(4-morfolinyl)-propyl]-5-(2-hydrazinyl-4-pyridinyl)imidazolu.

Podle tohoto postupu byly společně zahřívány při teplotě 115 °C (teplota lázně) sloučenina připravená postupem podle příkladu 34(b) (v množství 872 miligramů, což je 2,18 mmol) a 98 %-ní hydrazinhydrát (9 mililitrů), načež byla takto získaná reakční směs ochlazená na teplotu 23 °C

a potom byla přidána voda (20 mililitrů) a tato reakční směs byla extrahována ethylacetátem EtOAc (tři podíly po 25 mililitrech). Jednotlivé extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl potom promyt vodou (dva podíly po 20 mililitrech) a usušen (pomocí síranu sodného Na_2SO_4). Produkt byl potom zpracován mžikovou chromatografickou metodou, přičemž jako elučního činidla bylo použito 0 - 8 % methanolu CH_3OH v dichlormethanu CH_2Cl_2 , čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky. Výtěžek : 547 miligramů (63 %).

(b) Postup přípravy 4-(4-fluorfenyl)-1-[3-(4-morfolinyl)-propyl]-5-(2-amino-4-pyridinyl)imidazolu.

Podle tohoto provedení byla směs obsahující sloučeninu získanou postupem podle předchozího stupně (v množství 100 miligramů, což je 0,25 mmol), absolutní ethanol EtOH (15 mililitrů) a Raneyův nikl (0,4 mililitru) protřepávána pod atmosférou vodíku (o tlaku přibližně 310 kPa) po dobu 4 hodiny. Takto získaný produkt byl potom podroben zpracování mžikovou chromatografickou metodou (kde jako elučního činidla bylo použito 0 - 8 % methanolu CH_3OH v dichlormethanu CH_2Cl_2), přičemž tímto shora uvedeným způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 34 miligramů (37 %).

Teplota tání : 186 - 187 °C.

P ř í k l a d 36

Postup přípravy 1-(4-karboxymethyl)propyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

(a) Postup přípravy pyridin-4-karboxaldehyd-(4-karboxymethylbutyl)iminu.

Podle tohoto postupu byl pyridin-4-karboxaldehyd uveden do reakce s methyl-4-aminobutyratem, přičemž bylo použito stejného postupu jako je postup v příkladu 1(c), a tímto shora uvedeným způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě žlutého oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3Cl): δ

8,69 (d, $J = 5,8$ Hz, 2 H), 8,27 (s, 1 H),

7,56 (d, 5,8 Hz, 2 H), 3,70 (m, 2 H),

2,31 (t, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 2,08 (m, 2 H).

(b) Postup přípravy 1-(4-karboxymethyl)propyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(d) s tím rozdílem, že jako iminové sloučeniny bylo použito sloučeniny získané postupem podle shora uvedeného stupně, a požadovaná titulní sloučenina byla připravena ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 35 %

Teplota tání : 69,0 - 70,0 °C.

P ř í k l a d 37

Postup přípravy 1-(4-karboxypropyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Podle tohoto příkladu byly spojeny sloučenina získaná postupem podle příkladu 36 (v množství 100 miligramů, což je 0,29 mmol), methanol CH_3OH (3 mililitry) a tetrahydrofuran THF (1,5 mililitru) a získaný roztok byl potom zpracován roztokem hydroxidu lithného LiOH (v množství 62 miligramů,

což je 1,5 mmol) ve vodě (1,5 mililitru), načež byl takto získaný roztok promícháván po dobu 4 hodin. V dalším postupu byly odstraněny těkavé složky ve vakuu, produkt byl rozpuštěn ve vodě a potom byl zpracováván chromatografickou metodou v koloně HP-20 vodou tak dlouho, dokud nebyly eluáty neutrální, načež bylo jako elučního činidla použito 25 %-ního vodného roztoku methanolu MeOH, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě lithiové soli.

Výtěžek : 65 miligramů (68 %),

ES(+) MS m/e = 326 (MH⁺).

P ř í k l a d 38

Postup přípravy 1-(3-karboxymethyl)ethyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

(a) Postup přípravy pyridin-4-karboxaldehyd-(3-karboxymethyl)ethyliminu.

Podle tohoto postupu byl do reakce uveden pyridin-4-karboxaldehyd s methylesterem β -alaninu, přičemž bylo použito stejného postupu jako je postup podle příkladu 1(c) a tímto shora uvedeným způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě žlutého oleje.

¹H NMR (CD₃Cl): δ

8,68 (d, J = 4,5 Hz, 2 H),	8,33 (s, 1 H),
7,57 (d, J = 4,5 Hz, 2 H),	3,93 (t, J = 6,7 Hz, 2 H),
3,68 (s, 3 H),	2,76 (t, J = 6,7 Hz, 2 H).

(b) Postup přípravy 1-(3-karboxymethyl)ethyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol SB-219302.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(d) s tím rozdílem, že jako

iminové sloučeniny bylo použito sloučeniny získané postupem podle shora uvedeného stupně, a požadovaná titulní sloučenina byla připravena ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 40 % (z aminu)

Teplota tání : 119,0 - 120,0 °C.

P ř í k l a d 39

Postup přípravy 1-(3-karboxy)ethyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Podle tohoto příkladu byla sloučenina získaná postupem podle příkladu 38(b) hydrolyzována stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 37, přičemž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě lithiové soli.

Výtěžek : 71 %

ES(+) MS $m/e = 312$ (MH^+).

P ř í k l a d 40

Postup přípravy 1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

(a) Postup přípravy pyridin-4-karboxaldehyd-(3-benzylpiperidin-4-yl)iminu.

Podle tohoto postupu byl do reakce uveden 4-pyridin-4-karboxaldehyd se 4-amino-N-benzylpiperidinem, přičemž bylo použito stejného postupu jako v příkladu 1(c) a požadovaná titulní sloučenina byla získána ve formě žlutého oleje.

(b) Postup přípravy 1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(d) s tím rozdílem, že jako iminové sloučeniny bylo použito sloučeniny získané postupem podle shora uvedeného stupně, a požadovaná titulní sloučenina byla připravena ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 9 % (z aminu)
ES(+) MS m/e = 413 (MH⁺).

P. ř í k l a d 41

Postup přípravy 5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-4-(4-fluorfenyl)-1-[3-(4-morfolinyl)propyl]imidazolu.

(a) Postup přípravy 2-aminopyrimidin-4-karboxaldehyd-dimethylacetalu.

Podle tohoto provedení byly spojeny dimethylacetal dimethylformamidu (v množství 55 mililitrů, což je 0,41 mol) a dimethylacetal aldehydu kyseliny pyrohroznové (v množství 50 mililitrů, což je 0,41 mol) a tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě 100 °C po dobu 18 hodin. Methanol byl odstraněn ve vakuu a tímto způsobem byl získán olejovitý produkt.

Roztok hydroxidu sodného NaOH (v množství 18 gramů, což je 0,45 mol) ve vodě (50 mililitrů) byl přidán do roztoku hydrochloridu guanidinu (v množství 43 gramů, což je 0,45 mol) ve vodě (100 mililitrů) a takto získaný výsledný roztok byl potom přidán do výše uvedeného oleje. Výsledná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě 23 °C po dobu 48 hodin. Zfiltrováním této směsi byla získána požadovaná titulní sloučenina.

Výtěžek : 25 gramů (50 %).

(b) Postup přípravy 2-aminopyrimidin-4-karboxaldehydu.

Při tomto postupu byla spojena sloučenina získaná podle shora uvedeného stupně (v množství 1,69 gramu, což je 10 mmol) a 3 N roztok kyseliny chlorovodíkové (v množství 7,3 mililitru, což je 22 mmol) a tato reakční směs byla zahřívána při teplotě 48 °C po dobu 14 hodin, načež byla ochlazena, převrstvena ethylacetátem EtOAc (50 mililitrů) a neutralizována přidavkem hydrogenuhličitanu sodného NaHCO_3 (v množství 2,1 gramu což je 25 mmol), přičemž tento přídavek byl prováděn po malých podílech. Vodná fáze byla potom extrahována ethylacetátem EtOAc (pět podílů po 50 mililitrech) a získané extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl usušen (síranem sodným Na_2SO_4) a zkoncentrován, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina. Výtěžek : 0,793 gramu (64 %).

(c) Postup přípravy 2-aminopyrimidin-4-karboxaldehyd-[3-(4-morfolinyl)propyl]iminu.

Podle tohoto provedení byla sloučenina získaná podle shora uvedeného stupně uvedena do reakce se 4-(3-aminopropyl)morfolinem, přičemž bylo použito stejného postupu jako v příkladu 1(c) a tímto shora uvedeným způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě žlutého oleje.

(d) Postup přípravy 5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-4-(4-fluorfenyl)-1-[3-(4-morfolinyl)propyl]imidazolu, SB 216385.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(d) s tím rozdílem, že jako

iminové sloučeniny bylo použito sloučeniny získané postupem podle shora uvedeného stupně, a tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (CD_3Cl): δ

8,15 (d, $J = 5,4$ Hz, 1 H),	7,62 (s, 1 H),
7,46 (dd, 2 H),	7,00 (t, $J = 8,6$ Hz, 2 H),
6,50 (d, $J = 5,4$ Hz, 1 H),	5,09 (pás s, 2 H),
4,34 (t, $J = 7,0$ Hz, 2 H),	3,69 (m, 4 H),
2,35 (pás s, 4 H),	2,24 (t, $J = 4,6$ Hz, 2 H),
1,84 (m, 2 H).	

P ř í k l a d 42

Postup přípravy 5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-4-(4-fluorfenyl)-1-(1-benzylpiperidin-4-yl)imidazolu.

(a) Postup přípravy 2-aminopyrimidin-4-karboxaldehyd-(1-benzylpiperidin-4-yl)iminu.

Podle tohoto provedení byl 2-aminopyrimidin-4-karboxaldehyd uveden do reakce s 4-aminobenzylpiperidinem, přičemž bylo použito stejného postupu jako v příkladu 1(c), čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě žlutého oleje.

(b) Postup přípravy 5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-4-(4-fluorfenyl)-1-(1-benzylpiperidin-4-yl)imidazolu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(d) s tím rozdílem, že jako iminové sloučeniny bylo použito sloučeniny získané postupem podle shora uvedeného stupně, a tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 31 % (z aminu)

Teplota tání : 227 - 229 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 43

Postup přípravy 5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-4-(4-fluorfenyl)-1-(2-propyl)imidazolu.

(a) Postup přípravy 2-aminopyrimidin-4-karboxaldehyd-(2-propyl)iminu.

Podle tohoto provedení byl 2-aminopyrimidin-4-karboxaldehyd uveden do reakce se 2-propylaminem, přičemž bylo použito stejného postupu jako v příkladu 1(c), a tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě žlutého oleje.

(b) Postup přípravy 5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-4-(4-fluorfenyl)-1-(2-propyl)imidazolu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(d) s tím rozdílem, že jako iminové sloučeniny bylo použito sloučeniny získané postupem podle shora uvedeného stupně, a požadovaná titulní sloučenina byla připravena ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 32 % (z aminu)

Teplota tání : 201 - 202 °C.

P ř í k l a d 44

Postup přípravy 5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-4-(4-fluorfenyl)-1-(cyklopropylmethyl)imidazolu.

(a) Postup přípravy 2-aminopyrimidin-4-karboxaldehyd-(cyklopropylmethyl)iminu.

Podle tohoto provedení byl 2-aminopyrimidin-4-karboxaldehyd uveden do reakce se 2-cyklopropylmethylaminem, přičemž bylo použito stejného postupu jako v příkladu 1(c), a tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě žlutého oleje.

(b) Postup přípravy 5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-4-(4-fluorfenyl)-1-(cyklopropylmethyl)imidazolu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(d) s tím rozdílem, že jako iminové sloučeniny bylo použito sloučeniny získané postupem podle shora uvedeného stupně, a požadovaná titulní sloučenina byla připravena ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 38 % (z 2-aminopyrimidinaldehydu)

Teplota tání : 187 - 189 °C.

P ř í k l a d 45

Postup přípravy 5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-4-(4-fluorfenyl)-1-(1-karboxyethyl-4-piperidinyl)imidazolu.

(a) Postup přípravy 2-aminopyrimidin-4-karboxaldehyd-(1-karboxyethyl-4-piperidinyl)iminu.

Podle tohoto provedení byl 2-aminopyrimidin-4-karboxaldehyd uveden do reakce se 1-karboxyethyl-4-amino-piperidinem, přičemž bylo použito stejného postupu jako v příkladu 1(c), a tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě žlutého oleje.

(b) Postup přípravy 5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-4-(4-fluorfenyl)-1-(1-karboxyethyl-4-piperidinyl)imidazolu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(d) s tím rozdílem, že jako iminové sloučeniny bylo použito sloučeniny získané postupem podle shora uvedeného stupně, a požadovaná titulní sloučenina byla připravena ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 26 % (z 2-aminopyrimidinaldehydu)

Teplota tání : 216 - 218 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 46

Postup přípravy 5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-4-(4-fluorfenyl)-1-(4-piperidinyl)imidazolu.

(a) Postup přípravy 2-aminopyrimidin-4-karboxaldehyd-(1-*t*-butoxykarbonyl-4-aminopiperidinyl)iminu.

Podle tohoto provedení byly uvedeny do reakce 2-aminopyrimidin-4-karboxaldehyd, který byl připraven postupem podle příkladu 41, a 1-*tert*-butoxykarbonyl-4-aminopiperidin, připravený postupem známým z dosavadního stavu techniky (viz. *Mach R.H. a kol., J. Med. Chem. 36, str. 3707-3719, 1993*), přičemž bylo použito stejného postupu jako v příkladu 1(c) a tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě žlutého oleje.

(b) Postup přípravy 5-[4-(2-amino)pyrimidinyl]-4-(4-fluorfenyl)-1-(1-*tert*-butoxykarbonylpiperidin-4-yl)-imidazolu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(d) s tím rozdílem, že jako iminové sloučeniny bylo použito sloučeniny získané postupem podle shora uvedeného stupně, a požadovaná titulní

sloučenina byla připravena ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 27 % (z 2-aminopyrimidinaldehydu).

(c) Postup přípravy 5-[4-(2-amino)pyrimidinyl]-4-(4-fluorfenyl)-1-(4-piperidinyl)imidazolu, SB-220025.

Sloučenina získaná postupem podle předchozího stupně byla podle tohoto provedení spojena se 4 N roztokem kyseliny chlorovodíkové HCl v dioxanu (5 mililitrů) a tato reakční směs byla promíchávána po dobu 10 minut, načež byla zředěna ethylacetátem EtOAc a kapalná fáze byla dekantována. Pevný podíl byl dvakrát promyt diethyletherem Et₂O (25 mililitrů) a kapalná fáze byla opět dekantována. Potom byla provedena trituration za použití ethanolu EtOH (absolutní) a potom diethyletheru Et₂O a produkt byl sušen ve vakuu při teplotě 50 °C po dobu 16 hodin, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě trihydrochloridu.

Výtěžek : 41 %

Teplota tání : 265 - 275 (za rozkladu).

P ř í k l a d 47

Postup přípravy 1-methyl-4-fenyl-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Podle tohoto příkladu se postupovalo stejným způsobem jako v příkladu 48(b) s tím rozdílem, že nebylo použito benzonitrilu, přičemž požadovaná titulní sloučenina byla získána ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání : 161 - 162 °C.

P ř í k l a d 48

Postup přípravy 1-methyl-4-[3-(chlorfenyl)]-5-[4-pyridinyl]-imidazolu.

(a) Postup přípravy N-(4-pyridinylmethyl)-N'-methylformamidu.

Podle tohoto provedení byla k promíchávanému roztoku, který byl přečištěn argonem a které obsahoval 4-pikolylochlorid (v množství 15 gramů, což je 91,4 mmol) a N-methylformamid (v množství 53,4 mililitru, což je 914 mmol) ve 300 mililitrech tetrahydrofuranu THF při teplotě místnosti přidávána po částech 80 %-ní suspenze hydridu sodného NaH (v množství 5,48 gramu, což je 183 mmol), přičemž toto přidávání probíhalo v intervalu 20 minut. Tato reakční směs byla potom po 18 hodinách ochlazená přidávkem ledu, potom byla rozdělena mezi methylenchlorid a vodu, promyta vodou a solankou, usušena (za pomoci síranu hořečnatého $MgSO_4$) a odpařena do sucha, čímž byl získán tmavý olej. Tento produkt byl potom zpracován mžikovou chromatografickou metodou na silikagelu, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě světle žlutého oleje. Výtěžek : 10,5 gramu (76 %).
Chromatografie v tenké vrstvě TLC; silikagel (eluční činidlo $CHCl_3/MeOH$ v poměru 9 : 1) $R_f = 0,54$.

(b) Postup přípravy 1-methyl-4-[3-(chlorfenyl)]-5-[4-pyridinyl]imidazolu.

Podle tohoto provedení byl k promíchávanému roztoku, převrstvenému argonem, který byl ochlazen na teplotu $-78\text{ }^\circ\text{C}$, obsahujícímu lithiumdiisopropylamid (označovaný LDA) (který byl připraven z 11,2 mililitru diisopropylaminu ve 150 mililitrech tetrahydrofuranu, ke kterému bylo přidáno 31,9 mililitru 2,5 M roztoku n-BuLi v hexanech) přidáván po kapkách produkt získaný podle předchozí reakce (v množství 10 gramů, což je 66,5 mmol) ve 100 mililitrech

tetrahydrofuranu. Takto získaný výsledný červenohnědý roztok byl potom bez přerušení promícháván při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 40 minut, přičemž po uplynutí tohoto intervalu byl přidán 3-chlorbenzonitril (v množství 18,3 gramu, což je 133 mmol) ve 100 mililitrech tetrahydrofuranu, přičemž tento přídatek byl prováděn po kapkách během intervalu 20 minut. Takto získaná reakční směs byla potom ponechána ohřát na teplotu místnosti, potom byla promíchávána po dobu 1 hodiny a zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 12 hodin. Tato reakční směs byla potom ochlazena a zpracována podobným způsobem jako bylo uvedeno u předchozí reakce. Produkt byl zpracován chromatografickým způsobem na silikagelu, čímž bylo získáno 2,15 gramu oleje, který byl vykrystalován tak, že byl rozpuštěn při zahřívání v 10 mililitrech ethylacetátu. Po krystalizaci byla pevná látka oddělena, promyta a usušena (při tlaku 53,2 Pa) a tímto postupem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě světle červenohnědé pevné látky.

Výtěžek : 1,43 gramu (8 %)

Teplota tání : $119 - 121\text{ }^{\circ}\text{C}$.

P ř í k l a d 49

Postup přípravy 1-methyl-4-(3-methylthiofenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Podle tohoto příkladu se postupovalo stejným způsobem jako v příkladu 48(b) s tím rozdílem, že jako arylnitřilové sloučeniny bylo použito sloučeniny získané postupem podle příkladu 13(b), přičemž tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.
ES(+) MS $m/e = 281$ (MH^+).

P ř í k l a d 50

Postup přípravy 1-methyl-4-(3-methylsulfinylfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Podle tohoto příkladu se postupovalo stejným způsobem jako v příkladu 14 s tím rozdílem, že místo sulfidové sloučeniny bylo použito sloučeniny získané postupem podle příkladu 49, přičemž tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.
ES(+) MS m/e = 297 (MH⁺).

P ř í k l a d 51

Postup přípravy (+/-)-4-(4-fluorfenyl)-1-[3-(methylsulfinyl)propyl]-5-(4-pyridinyl)imidazolu.

Podle tohoto příkladu se postupovalo stejným způsobem jako v příkladu 14 s tím rozdílem, že místo sulfidové sloučeniny bylo použito sloučeniny získané postupem podle příkladu 11 a dále bylo provedeno ukončení reakce přidavkem nasyceného vodného roztoku hydroxidu amonného NH₄OH, přičemž tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 0,87 gramu (80 %)

Teplota tání : 122 - 123 °C.

P ř í k l a d 52

Postup přípravy 4-(4-fluorfenyl)-1-[(3-methylsulfonyl)propyl]-5-(4-pyridinyl)imidazolu.

Podle tohoto postupu byla sloučenina získaná podle příkladu 51 (v množství 0,5087 gramu, což je 1,48 mmol) rozpuštěna v methanolu (8 mililitrů) a tato reakční směs byla ochlazená na teplotu 0 °C. Po přidavku kyseliny

trifluoroctové) v množství 0,12 mililitru) potom následoval
přídavek meta-chlorperoxybenzoové kyseliny (v množství 0,23
gramu, což je 2,22 mmol), rozpuštěné v dichlormethanu
 CH_2Cl_2 (10 mililitrů), přičemž tento přídavek byl proveden
po kapkách. Tato reakční směs byla promíchávána po dobu 1
hodiny, načež byla použitá rozpouštědla odpařena. Vzniklý
zbytek byl rozdělen mezi vodu a ethylacetát EtOAc a vodná
fáze byla zalkalizována přidavkem 2 N roztoku hydroxidu
sodného. Organická fáze byla oddělena, usušena (síranem
hořečnatým MgSO_4) a zkoncentrována, přičemž zbytek byl
přečištěn mžikovou chromatografickou metodou (na silikagelu,
jako elučního činidla bylo použito 5 % methanolu MeOH
v dichlormethanu CH_2Cl_2), a tímto způsobem byla získána
požadovaná titulní sloučenina.

Výtěžek : 0,37 gramu (69 %)

Teplota tání : 146 - 147 °C.

P ř í k l a d 53

Postup přípravy 1-(3-fenoxypropyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-
pyridinyl)imidazolu.

Podle tohoto příkladu byl k roztoku obsahujícímu
sloučeninu připravenou postupem podle příkladu 2(b)
(v množství 0,22 gramu, což je 70 mmol) v acetonitrilu (10
mililitrů) přidán uhličitán draselný K_2CO_3 (v množství 0,19
gramu, což je 1,40 mmol) a fenol (v množství 0,10 gramu, což
je 1,05 mmol). Tato reakční směs byla potom promíchávána při
teplotě 70 °C po dobu 24 hodin, načež byla zředěna vodou.
Organická fáze byla oddělena a zkoncentrována a vzniklý
zbytek byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou (na
silikagelu; jako elučního činidla bylo použito 5 % methanolu
MeOH v dichlormethanu CH_2Cl_2), načež následovala
rekrytalizace získaného produktu z hexanu a tímto způsobem

byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 0,02 gramu (8 %)

Teplota tání : 95 - 96 °C.

P ř í k l a d 54

Postup přípravy 1-[3-(fenylthio)propyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridinyl)imidazolu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu se postupovalo stejným způsobem jako v příkladu 3 s tím rozdílem, že bylo použito thiofenolu jako nukleofilního činidla, dále bylo použito přídavku 2,2 ekvivalentu uhličitanu draselného K_2CO_3 a nebylo použito jodidu sodného NaI. Ochlazená reakční směs byla zředěna 10 %-ním roztokem hydroxidu sodného a získaný produkt byl extrahován etherem. Po zpracování produktu mžikovou chromatografickou metodou následovala rekrystalizace z hexanu, přičemž tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě bílých jehliček.

Výtěžek : 0,13 gramu (53 %)

Teplota tání : 98 - 99 °C.

P ř í k l a d 55

Postup přípravy 1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-chinolyl)imidazolu.

(a) Postup přípravy chinoyl-4-karboxaldehyd-[3-(4-morfolinyl)propyl]iminu.

Podle tohoto provedení byl chinoyl-4-karboxaldehyd uveden do reakce se 4-(3-aminopropyl)morfolinem, přičemž bylo použito stejného postupu jako v příkladu 1(c), a tímto

způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě žlutého oleje.

(b) Postup přípravy 1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-chinolyl)imidazolu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(d) s tím rozdílem, že jako iminové sloučeniny bylo použito sloučeniny získané postupem podle shora uvedeného stupně, a požadovaná titulní sloučenina byla připravena ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 48 % (z 2-aminu)

Teplota tání : 138,5 - 140 °C.

P ř í k l a d 56

Postup přípravy (+/-)-1-(3-fenylsulfinylpropyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridinyl)imidazolu.

Podle tohoto příkladu se postupovalo stejným způsobem jako v příkladu 14 s tím rozdílem, že místo sulfidové sloučeniny bylo použito sloučeniny získané postupem podle příkladu 54 a dále bylo provedeno ukončení reakce přidáním nasyceného vodného roztoku hydroxidu amonného NH_4OH , přičemž tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání : 146,5 - 148 °C.

P ř í k l a d 57

Postu přípravy 1-(3-ethoxypropyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridinyl)imidazolu.

Podle tohoto provedení byl k roztoku, který obsahoval sloučeninu získanou postupem podle příkladu 2(b) (v množství

0,40 gramu, což je 1,26 mmol) v ethanolu (25 mililitrů), přidán ethoxid sodný (v množství 0,8 mililitru, roztok o koncentraci 21 % hmotnostních v ethanolu). Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 16 hodin, načež byla tato reakční směs ochlazená, zředěna vodou a extrahována ethylacetátem EtOAc. Produkt byl potom zkoncentrován a přečištěn mžikovou chromatografickou metodou (na silikagelu; jako elučního činidla bylo použito 5 %-ního methanolu MeOH v dichlormethanu CH_2Cl_2), čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina.

Výtěžek : 0,05 gramu (12 %)

Teplota tání : 85 - 86 °C.

P ř í k l a d 58

Postu přípravy 1-(3-fenylsulfonylpropyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridinyl)imidazolu.

Podle tohoto příkladu se postupovalo stejným způsobem jako v příkladu 52 s tím rozdílem, že jako sulfoxidu bylo použito sloučeniny získané postupem podle příkladu 56 a po rekrystalizaci z hexanu bylo provedeno chromatografické zpracování produktu, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání : 109 - 110 °C.

P ř í k l a d 59

Postup přípravy 1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-4-(3-chlorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

(a) Postup přípravy 3-chlorfenyl-tolylthiomethylisokyanidu.

Podle tohoto provedení se postupovalo stejným způsobem

jako v příkladu 1(a,b) s tím rozdílem, že jako aldehydu bylo použito 3-chlorbenzaldehydu, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina.

(b) Postup přípravy 1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-4-(3-chlorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Podle tohoto provedení se postupovalo stejným způsobem jako v příkladu 1(d) s tím rozdílem, že místo isokyanidu bylo použito sloučeniny získané postupem podle předchozího stupně, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina. MS-DCI $\text{NH}_3 = 383$ [M + H].

P ř í k l a d 60

Postup přípravy 1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-4-(3,4-dichlorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Podle tohoto provedení se postupovalo stejným způsobem jako v příkladu 1(d) s tím rozdílem, že místo isokyanidu bylo použito sloučeniny získané postupem podle příkladu 67(a), čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina. Teplota tání : 106 °C.

P ř í k l a d 61

Postup přípravy 4-[4-(4-fluorfenyl)-1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-5-(pyrimid-2-on-4-yl)imidazolu.

(a) Postup přípravy 2-methylthiopyrimidin-4-karboxaldehyd-[3-(4-morfolinyl)propyl]iminu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup podle příkladu 1(c) s tím rozdílem, že bylo použito 2-methylthiopyrimidin-4-karboxaldehydu [viz.

publikace : *Bredereck H. a kol., Chem. Ber. 1964, 3407*],
čímž byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě
žlutého oleje.

(b) Postup přípravy 4-(4-fluorfenyl)-1-[3-(4-morfolinyl)-
propyl]-5-(pyrimid-2-on-4-yl)imidazolu.

Podle tohoto provedení byl koncentrovaný vodný roztok
hydroxidu amonného (2 mililitry) přidán ke
4-(4-fluorfenyl)-5-[2-(methylsulfinyl)-4-pyrimidinyl]-
1-[3-(4-morfolinyl)propyl]imidazolu (v množství 0,14 gramu,
což představuje 0,37 mmol) [tato sloučenina byla připravena
postupem podle příkladu 63] a takto získaná reakční směs
byla potom zahřívána při teplotě 150 °C po dobu 18 hodin. Po
ochlazení této reakční směsi na teplotu okolí byl hydroxid
amonný dekantován. Získaný zbytek byl přečištěn mžikovou
chromatografickou metodou, přičemž eluování bylo prováděno
postupně 4 %-ním a 10 %-ním methanolem v dichlormethanu,
přičemž následovalo postupné eluování směsmi chloroformu,
methanolu a koncentrovaného hydroxidu amonného v poměru
90/10/1 a 70/30/3. Triturací takto získaného produktu
etherem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě
šedavě bílé pevné látky.

Výtěžek : 0,035 gramu (24 %)

ESMS (m/z) : 384 (M⁺+H).

P ř í k l a d 62

Postup přípravy 4-(4-fluorfenyl)-5-[2-(methylthio)-4-
pyrimidinyl]-1-[3-(4-morfolinyl)propyl]imidazolu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným
způsobem jako postup podle příkladu 1(d) s tím rozdílem, že
bylo použito 2-methylthiopyrimidin-4-karboxaldehyd-[3-(4-

morfolinyl)propyl]iminu [tato sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 61(a)], čímž byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě žlutého oleje.

^1H NMR (CDCl_3) δ :

8,31 (d, $J = 7$ Hz, 1 H),	7,64 (s, 1 H),
7,46 (dd, 2 H),	7,05 (t, $J = 8$ Hz, 2 H),
6,81 (d, $J = 5$ Hz, 1 H),	4,42 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H),
3,71 (t, $J = 5$ Hz, 4 H),	2,58 (s, 3 H),
2,37 (pás s, 4 H),	2,27 (t, $J = 6$ Hz, 2 H),
1,85 (m, 2 H).	

P ř í k l a d 63

Postup přípravy 4-(4-fluorfenyl)-5-[2-(methylsulfinyl)-4-pyrimidinyl]-1-[3-(4-morfolinyl)propyl]imidazolu.

Podle tohoto příkladu byl roztok $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (v množství 0,20 gramu, což je 0,73 mmol) ve vodě (5 mililitrů) přidán k 4-(4-fluorfenyl)-5-[2-(methylthio)-4-pyrimidinyl]-1-[3-(4-morfolinyl)propyl]imidazolu (v množství 0,20 gramu, což je 0,48 mmol) v ledové kyselině octové (10 mililitrů). Tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě okolí po dobu 72 hodin, načež byla tato reakční směs nalita do vody neutralizována koncentrovaným vodným roztokem hydroxidu amonného a potom byl tento produkt extrahován čtyřikrát dichlormethanem. Organické fáze byly spojeny a tento spojený podíl byl odpařen. Takto získaný zbytek byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, přičemž jako elučního činidla bylo použito postupně 1 %, 2 %, 4 % a 10 % methanolu v dichlormethanu, přičemž tímto shora uvedeným způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě čirého oleje.

Výtěžek : 0,15 gramu (73 %).

^1H NMR (CDCl_3) δ

8,57 (d, $J = 7$ Hz, 1 H),	7,77 (s, 1 H),
7,47 (dd, 2 H),	7,18 (d, $J = 5$ Hz, 1 H),
7,09 (t, $J = 9$ Hz, 2 H),	4,56 (m, 2 H),
3,72 (t, $J = 5$ Hz, 4 H),	3,00 (s, 3 H),
2,40 (pás s, 4 H),	2,33 (t, $J = 8$ Hz, 2 H),
1,94 (m, 2 H).	

P ř í k l a d 64

Postup přípravy (E)-1-(1-propenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridinyl)imidazolu.

(a) Postup přípravy pyridin-4-karboxaldehyd-(2-propenyl)-iminu.

Podle tohoto provedení byl pyridin-4-karboxaldehyd uveden do reakce s 2-propenylaminem, přičemž bylo použito stejného postupu jako v příkladu 1(c) a tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě žlutého oleje.

(b) Postup přípravy (E)-1-(1-propenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridinyl)imidazolu.

Podle tohoto provedení se postupovalo stejným způsobem jako v příkladu 1(d) s tím rozdílem, že jako iminové sloučeniny bylo použito sloučeniny získané postupem podle předchozího stupně, a tímto postupem byla získána směs titulní požadované sloučeniny a 1-(2-propenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridinyl)imidazolu. Tato reakční směs byla zpracována chromatografickým způsobem, přičemž jako elučního činidla bylo použito 0 - 50 % ethylacetátu EtOAc v hexanech, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina.

Výtěžek : 43 %

Teplota tání : 173,5 - 174,0.

P ř í k l a d 65

Postup přípravy 1-(2-propenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridinyl)imidazolu.

Dalším chromatografickým zpracováním reakční směsi připravené postupem podle příkladu 64(b) byla získána požadovaná titulní sloučenina.

Výtěžek : 54 %

Teplota tání : 116,0 - 117,0.

P ř í k l a d 66

Postup přípravy 5-[(2-N,N-dimethylamino)pyrimidin-4-yl]-4-(4-fluorfenyl)-1-[3-(4-morfolinyl)propyl]imidazolu.

Postup podle tohoto příkladu byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 61(b) s tím rozdílem, že bylo použito vodného roztoku dimethylaminu, a tímto postupem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě žluté sklovité hmoty.

ESMS (m/z) : 411 (M^+ + H).

P ř í k l a d 67

Postup přípravy 1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-5-(4-pyridinyl)-4-[4-(trifluormethyl)fenyl]imidazolu.

(a) Postup přípravy 4-trifluormethylfenyl-tolylthiomethylisokyanidu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup podle příkladu 1(a,b) s tím rozdílem,

že jako aldehydu bylo použito 4-trifluormethylbenzaldehydu, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina.

(b) Postup přípravy 1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-5-(4-pyridinyl)-4-[4-(trifluormethyl)fenyl]imidazolu.

Podle tohoto postupu byla iminová sloučenina připravená postupem podle příkladu 1(c) uvedena do reakce s isokyanidovou sloučeninou připravenou podle předchozího stupně, přičemž bylo použito stejného postupu jako v příkladu 1(d) a tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina.

Teplota tání : 133 °C.

P ř í k l a d 68

Postup přípravy 1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-5-(4-pyridinyl)-4-[3-(trifluormethyl)fenyl]imidazolu.

(a) Postup přípravy 3-trifluormethylfenyl-tolylthiomethylisokyanidu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup podle příkladu 1(a,b) s tím rozdílem, že jako aldehydu bylo použito 3-trifluormethylbenzaldehydu, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina.

(b) Postup přípravy 1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-5-(4-pyridinyl)-4-[4-(trifluormethyl)fenyl]imidazolu.

Podle tohoto postupu byla iminová sloučenina připravená postupem podle příkladu 1(c) uvedena do reakce s isokyanidovou sloučeninou připravenou podle předchozího stupně, přičemž bylo použito stejného postupu jako

v příkladu 1(d) a tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina.

ESMS = 417 [M + H].

P ř í k l a d 69

Postup přípravy 1-(cyklopropylmethyl)-4-(3,4-dichlorfenyl)-5-(4-pyridinyl)imidazolu.

(a) Postup přípravy 3,4-dichlorfenyl-tolylthiomethylisokyanidu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup podle příkladu 1(a,b) s tím rozdílem, že jako aldehydu bylo použito 3,4-dichlorbenzaldehydu, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina.

(b) Postup přípravy 1-(cyklopropylmethyl)-4-(3,4-dichlorfenyl)-5-(4-pyridinyl)imidazolu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(d), přičemž iminová sloučenina byla nahrazena sloučeninou připravenou postupem podle příkladu 27(a) a isokyanátová sloučenina byla nahrazena sloučeninou připravenou podle předchozího stupně, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina.

Teplota tání : 145,5 °C.

P ř í k l a d 70

Postup přípravy 1-(cyklopropylmethyl)-4-(3-trifluormethylfenyl)-5-(4-pyridinyl)imidazolu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(d), přičemž iminová

sloučenina byla nahrazena sloučeninou připravenou postupem podle příkladu 27(a) a isokyanátová sloučenina byla nahrazena sloučeninou připravenou podle příkladu 68(a), čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina.

Teplota tání : 105,5 °C.

P ř í k l a d 71

Postup přípravy 1-(cyklopropylmethyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(2-methyl-pyrid-4-yl)imidazolu.

(a) Postup přípravy 2-methylpyridin-4-karboxaldehyd-(cyklopropylmethyl)iminu.

Podle tohoto provedení byl 4-formyl-2-methylpyridin [tato sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 33(a)] uveden do reakce s cyklopropylmethylaminem, přičemž bylo použito stejného postupu jako v příkladu 1(c), a tímto shora uvedeným způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě žlutého oleje.

(b) Postup přípravy 1-(cyklopropylmethyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(2-methyl-pyrid-4-yl)imidazolu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(d) s tím rozdílem, že jako iminové sloučeniny bylo použito sloučeniny získané postupem podle shora uvedeného stupně, a požadovaná titulní sloučenina byla připravena ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 62 % (z 2-aminopyrimidinaldehydu)

Teplota tání : 141,0 - 141,5 °C.

P ř í k l a d 72

Postup přípravy 1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-5-(4-pyridinyl)-4-(3,5-bistrifluormethylfenyl)imidazolu.

(a) Postup přípravy 3,5-bistrifluormethylfenyltolylthiomethylisokyanidu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup podle příkladu 1(a,b) s tím rozdílem, že jako aldehydu bylo použito 3,5-bistrifluormethylbenzaldehydu, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina.

(b) Postup přípravy 1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-5-(4-pyridinyl)-4-(3,5-bistrifluormethylfenyl)imidazolu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(d), přičemž byla nahražena iminová sloučenina připravená postupem podle příkladu 1(c) a isokyanátová sloučenina byla nahražena sloučeninou připravenou podle předchozího stupně, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina.

Teplota tání : 136,5 - 137,5 °C.

P ř í k l a d 73

Postup přípravy 5-[4-(2-aminopyrimidinyl)]-4-(4-fluorfenyl)-1-(2-karboxy-2,2-dimethylethyl)imidazolu.

(a) Postup přípravy 2-aminopyrimidin-4-karboxaldehyd-(ethyl 3-amino-2,2-dimethylpropionát)iminu.

Podle tohoto provedení byl 2-aminopyrimidin-4-karboxaldehyd uveden do reakce s ethylesterem kyseliny

3-amino-2,2-dimethylpropionové, přičemž bylo použito stejného postupu jako je postup v příkladu 1(c), a tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě žlutého oleje.

(b) Postup přípravy 5-[4-(2-aminopyrimidinyl)]-4-(4-fluorfenyl)-1-(2-karboxethyl-2,2-dimethylpropyl)-imidazolu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(d) s tím rozdílem, že jako iminové sloučeniny bylo použito sloučeniny získané postupem podle shora uvedeného stupně, a požadovaná titulní sloučenina byla připravena ve formě bílé pevné látky.
Výtěžek : 11 % (z aminu).

(c) Postup přípravy lithné soli 5-[4-(2-aminopyrimidinyl)]-4-(4-fluorfenyl)-1-(2-karboxy-2,2-dimethylethyl)imidazolu.

Podle tohoto postupu byla sloučenina připravená postupem podle příkladu 73(c) hydrolyzována stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 37, přičemž tímto shora uvedeným způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě lithné soli.

Výtěžek : 67 %

ES(+) MS m/e = 356.

P ř í k l a d 74

Postup přípravy 1-(1-formyl-4-piperidinyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridinyl)imidazolu.

Podle tohoto příkladu byl 1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-

4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol (v množství 100 miligramů; tato sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 40) rozpuštěn v 10 %-ní kyselině mravenčí v methanolu pod atmosférou argonu, přičemž k této reakční směsi byla přidána palladiová čern (v množství 100 miligramů) smíchaná s 10 %-ní kyselinou mravenčí v methanolu. Tato reakční směs byla potom promíchávána pod atmosférou argonu při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Tato reakční směs byla potom odpařena a zbytek byl smíchán se směsí ethylacetátu a vody, přičemž hodnota pH byla upravena na 10. Jednotlivé vrstvy byly odděleny a vodná fáze byla extrahována ethylacetátem. Spojené organické vrstvy byly potom odpařeny a zbytek byl zpracován mžikovou chromatografickou metodou (silikagel; eluční činidlo směs methylenchloridu a methanolu), přičemž tímto shora uvedeným postupem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě šedavě bílé pevné látky.
ES(+) MS m/e = 351 (MH⁺).

P ř í k l a d 75

Postup přípravy 5-(2-amino-4-pyrimidinyl)-4-(4-fluorfenyl)-1-(1-methyl-4-piperidinyl)imidazolu.

(a) Postup přípravy 4-amino-1-methylpiperidinu.

Podle tohoto provedení byl spojen 1-methylpiperidin-4-on (v množství 4,22 gramu, což je 37 mmol) a ledově chladný roztok 1 N kyseliny chlorovodíkové v diethyletheru Et₂O (v množství 37 mililitrů, což je 37 mmol). Po tritraci potom následovalo odpaření diethyletheru Et₂O při teplotě 23 °C a pod proudem argonu, čímž byl získán hydrochlorid. K této reakční směsi byl přidán methanol MeOH (v množství 114 mililitrů), bezvodý acetát amonný NH₄OAc (v množství

28,7, což je 373 mmol) a 3A molekulové síto. Takto připravená reakční směs byla potom promíchávána po dobu 10 minut, načež byl přidán NaCNBH_3 (v množství 2,33 gramu, což je 37 mmol) a tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 1 hodiny. V dalším postupu byla tato směs okyselena na hodnotu $\text{pH} < 1$ za pomoci koncentrované kyseliny chlorovodíkové a potom byla promyta diethyletherem Et_2O . Výsledná reakční směs byla zalkalizována 50 %-ním vodným roztokem hydroxidu sodného a extrahována ethylacetátem EtOAc , usušena (za pomoci uhličitanu draselného K_2CO_3) a zpracována destilací (teplota varu = 55-60 °C, tlak přibližně 2 kPa), přičemž tímto shora uvedeným způsobem byla získána požadovaná sloučenina.

Výtěžek : 3,88 gramu (88 %).

(b) Postup přípravy 2-aminopyrimidin-4-karboxaldehyd-(1-methylpiperidin-4-yl)iminu.

Podle tohoto provedení byl 2-aminopyrimidin-4-karboxaldehyd uveden do reakce se sloučeninou připravenou podle předchozího stupně, přičemž bylo použito stejného postupu jako je postup v příkladu 1(c), a tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě žlutého oleje.

(c) Postup přípravy 5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-4-(4-fluorfenyl)-1-(1-benzylpiperidin-4-yl)imidazolu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(d) s tím rozdílem, že jako iminové sloučeniny bylo použito sloučeniny získané postupem podle shora uvedeného stupně, a požadovaná titulní sloučenina byla získána po přečištění chromatografickým

postupem na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 0 - 1 % Et_3N v dichlormethanu CH_2Cl_2 , načež následovalo frakční vysrážení z methanolu MeOH a diethyletheru Et_2O . Požadovaný produkt byl získán ve formě žluté pevné látky.

Výtěžek : 20 % (z aminu)

Teplota tání : 235 - 237 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 76

Postup přípravy 1-(2,2-dimethyl-3-morfolin-4-yl)propyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(2-amino-4-pyrimidinyl)imidazolu.

(a) Postup přípravy N-(1-amino-2,2-dimethylpropyl)-morfolinu.

Podle tohoto provedení byl 2,2-dimethyl-3-N-morfolinylpropionaldehyd (viz. *Cheney, L.L. J. Amer. Chem. Soc. 1951, 73, str. 685-686*; v množství 855 miligramů, což je 5,0 mmol) rozpuštěn v diethyletheru Et_2O (2 mililitry), načež byl přidán 1 N roztok kyseliny chlorovodíkové v diethyletheru Et_2O (5 mililitrů, což je 5 mmol). Tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 5 minut, načež byl použitý diethylether Et_2O odpařen za použití proudu argonu. Pevná látka byla potom rozpuštěna v bezvodém methanolu MeOH (15 mililitrů), načež následoval přídavek bezvodého acetátu amonného NH_4OAc (v množství 3,85 gramu, což je 50 mmol) a 3 A molekulového síta. Tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 5 minut, načež byl přidán NaCNBH_3 (v množství 0,314 gramu, což je 4,0 mmol). Tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 45 minut a potom byla přidávána koncentrovaná kyselina chlorovodíková dokud hodnota $\text{pH} < 1$. Použitý methanol MeOH byl odstraněn ve vakuu a zbytková směs byla rozpuštěna ve vodě (15 mililitrů)

a tento roztok byl potom extrahován diethyletherem Et₂O (25 mililitrů). Vodná fáze byla potom převrstvena dalším podílem diethyletheru Et₂O a zalkalizována přidavkem 50 %-ního vodného roztoku hydroxidu sodného NaOH, přičemž hodnota pH byla upravena nad 10. Potom následovala extrakce diethyletherem Et₂O (tři podíly po 40 mililitrech), sušení (za pomoci uhličitanu draselného K₂CO₃) a zkoncentrování, čímž byla připravena požadovaná titulní sloučenina.
Výtěžek : 86 %.

(b) Postup přípravy 2-aminopyrimidin-4-karboxaldehyd-[3-(4-morfolinyl)-2,2-dimethylpropyl]iminu.

Podle tohoto provedení byl 2-aminopyrimidin-4-karboxaldehyd uveden do reakce s produktem připraveným podle předchozího stupně, přičemž bylo použito stejného postupu jako je postup v příkladu 1(c), a tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě žlutého oleje.

(c) Postup přípravy 1-(2,2-dimethyl-3-morfolin-4-yl)propyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(2-Amino-4-pyrimidinyl)imidazolu.

Postup podle tohoto provedení byl prováděn stejným způsobem jako postup v příkladu 1(d) s tím rozdílem, že jako iminové sloučeniny bylo použito sloučeniny získané postupem podle shora uvedeného stupně, a požadovaná titulní sloučenina byla připravena ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 16 % (z aminu)

Teplota tání : 242 - 245 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 77

Postup přípravy 4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)-1-(2-acetoxyethyl)imidazolu.

Podle tohoto příkladu bylo 500 miligramů 4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu sušeno při teplotě 50 °C po dobu přes noc ve vakuu a potom byl tento podíl vložen do nádoby obsahující 20 mililitrů usušeného (za pomoci molekulového síta) dimethylformamidu (označovaný DMF) a potom byl tento podíl zpracován hydridem sodným NaH (při teplotě 0 °C), načež byla tato reakční směs promíchávána při teplotě místnosti, a potom byl po kapkách přidáván 2-acetoxyethylbromid. Po třech dnech byla takto získaná reakční směs nalita na směs ledu a vody a potom extrahována methylenchloridem, organická fáze byla promyta vodou, usušena síranem sodným a podrobena stripování ve vakuu. Získaný zbytek byl potom mžikově zpracován na oxidu křemičitém za použití směsi dichlormethanu CH_2Cl_2 a acetonu (v poměru 85 : 15) a při eluování bylo použito stoupající koncentrace methanolu CH_3OH od 0 do 10 %. Tímto způsobem byly získány dvě hlavní frakce produktu, přičemž čisté podíly byly spojeny a tímto způsobem byla získána pomalu se elující frakce a rychleji se elující isomer. Tyto isomery byly potom podrobeny stripování a rekrystalizaci ze směsi ethylacetátu EtOAc a hexanu, čímž byl získán minoritní isomer (pomaleji se pohybující) a rychleji se pohybující hlavní isomer (požadovaná titulní sloučenina).
NMR (250 MHz, CDCl_3) : singlet při δ 4,1 ppm, velmi čistý, H-orto při F, triplet t při 6,9 ppm.

Analýza :

vypočteno :	66,60 % C	4,86 % H	12,92 % N
nalezeno :	67,10, 67,03 % C	5,07, 4,94 % H	13,08, 13,09 % N.

IR (nujol) : 1740 cm^{-1} (ostrá čára, ester).

Metody léčení

Sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I podle vynálezu nebo farmaceuticky přijatelné soli odvozené od těchto sloučenin je možno použít pro přípravu léčiva k profylaktickému nebo terapeutickému léčení různých libovolných stavů nemoci u lidí, nebo u jiných savců, které jsou aktivovány nebo způsobeny nadměrnou nebo neregulovanou produkcí cytokinů buňkami těchto savců, jako jsou například monocyty a/nebo makrofágy, přičemž ovšem těmito příklady není rozsah nijak omezován.

Sloučeniny obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu jsou schopné inhibovat prozáněťové cytokiny, jako jsou například IL-1, IL-6, IL-8 a TNF a z tohoto důvodu je možno je použít k terapeutickým aplikacím. Tyto IL-1, IL-6, IL-8 a TNF postihují širokou škálu buněk a tkání a tyto cytokiny, stejně jako i další cytokiny odvozené od leukocytů, představují důležité a rozhodující záněťové mediátory celé řady stavů nemoci. Inhibování těchto prozáněťových cytokinů přispívá ke kontrole, potlačování a zmírňování mnoha těchto stavů nemoci.

Vzhledem k výše uvedenému poskytuje předmětný vynález metodu léčení nemocí zprostředkovaných cytokiny, jejíž podstata spočívá v tom, že se danému objektu podává účinné množství sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I podle vynálezu nebo farmaceuticky přijatelné soli odvozené od této sloučeniny, přičemž tímto účinným množstvím se rozumí takové množství, které postihuje cytokiny.

Konkrétně je možno uvést, že sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelné soli odvozené od těchto sloučenin podle vynálezu je možno použít k profylaxi nebo k terapeutickému léčení libovolného stavu nemoci u lidí, nebo u jiných savců, který je aktivován nebo způsoben nadměrnou nebo neregulovanou produkcí IL-1, IL-8 nebo TNF buňkami těchto savců, jako jsou například monocyty a/nebo makrofágy, přičemž těmito příklady není daný rozsah nijak omezen.

Podle dalšího aspektu se uvedený vynález týká způsobu inhibování produkce IL-1 u savců, u kterých je zapotřebí provádět toto inhibování, jehož podstata spočívá v tom, že zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu nebo farmaceuticky přijatelné soli odvozené od této sloučeniny těmto savcům.

Existuje mnoho různých stavů nemoci, které souvisí s nadměrnou nebo neregulovanou produkcí IL-1, přičemž tato nadměrná nebo neregulovaná produkce IL-1 aktivuje a/nebo způsobuje tuto nemoc. Mezi tyto stavy nemoci je možno zahrnout například revmatoidní artritidu, osteoartritidu, endotoxemii a/nebo syndrom toxického šoku, jiné akutní nebo chronické zánětové stavy nemoci, jako je například zánětová reakce vyvolaná endotoxinem nebo zánětové střevo, tuberkulóza, ateroskleróza, svalová degenerace, roztroušená skleróza, kachexie, resorpce kosti, psoriatická artritida, Reiterův syndrom, revmatoidní artritida, dna, traumatická artritida, rubeolová artritida a akutní synovitida. V poslední době bylo zjištěno, že aktivita IL-1 rovněž souvisí s diabetes, pankreatickými β -buňkami a Alzheimerovou nemocí.

Podle dalšího aspektu se předmětný vynález týká způsobu inhibování produkce TNF u savců, které potřebují toto léčení, jehož podstata spočívá v tom, že uvedenému savci podává účinné množství sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu nebo farmaceuticky přijatelné soli odvozené od této sloučeniny.

Nadměrná nebo neregulovaná produkce TNF má za následek zprostředkování nebo aktivování řady nemocí, včetně například revmatoidní artritidy, revmatoidní spondylitidy, osteoartritidy, dnové artritidy a jiných dalších artritických stavů, dále sepse, septického šoku, endotoxického šoku gramnegativní sepse, syndromu toxického šoku, ARDS ("adult respiratory distress syndrom"), mozkové malárie, chronického pulmonálního zánětového onemocnění, silikózy, pulmonální sarkoidózy, resorpce kostí, jako je například osteoporóza, dále reperfuze poškození, reakce štěp versus hostitel, odmítnutí aloimplantátu, horečky a myalgie v důsledku infekce, jako je například chřipka, dále kachexie sekundárně k infekci nebo zhoubnému bujení, kachexie sekundárně k syndromu získané imunodeficiencie (AIDS), AIDS, ARC (komplex souvisící s AIDS), keloidní tvorby, skarifikace tkáně, Crohnovy nemoci, ulcerózní kolitidy nebo pyresis.

Sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I podle vynálezu jsou rovněž vhodné pro léčení virových infekcí v takových případech, kdy jsou tyto viry sensitivní na udržování jejich zvýšené hladiny prostřednictvím TNF nebo kdy budou vyvolávat produkci TNF *in vivo*. Těmito viry, uvažovanými v souvislosti s tímto léčením, se míní takové viry, které produkují TNF jako výsledek infekce nebo takové viry, které jsou sensitivní k inhibování, jako například

v důsledku snížení replikace, ať již přímo nebo nepřímo, účinkem sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu k inhibování TNF. Mezi tyto viry, přičemž ovšem těmito příklady není rozsah vynálezu nijak omezen, je možno zařadit HIV-1, HIV-2 a HIV-3, cytomegalovirus (CMV), virus chřipky, adenovirus a viry ze skupiny herpes, jako například herpes zoster a herpes simplex, přičemž ovšem ani těmito příklady není rozsah možných aplikací nijak omezen. Vzhledem k výše uvedenému je dalším aspektem uvedeného vynálezu postup léčení savců postižených virem lidské imunodeficiencie (HIV), jehož podstata spočívá v tom, že zahrnuje podávání účinného množství, to znamená inhibujícího množství, sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu nebo farmaceuticky přijatelné soli odvozené od této sloučeniny tomuto postiženému savci.

Sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I podle vynálezu je možno rovněž použít v souvislosti s veterinárním léčením savců, jiných než lidí, u kterých je nutno inhibovat produkci TNF. Mezi tyto nemoci zprostředkované TNF, které jsou léčeny ať již terapeuticky nebo profylakticky, pokud se týče zvířat, je možno zařadit takové stavy nemoci, které již byly uvedeny výše, ovšem zejména je třeba zmínit virové infekce. Jako příklad těchto virových infekcí, přičemž těmito ilustrativními příklady ovšem není rozsah předmětného vynálezu nijak omezen, je možno zařadit lentivirové infekce, jako je například virus infekční anémie u koní, virus artritidy u koz, visna virus nebo maedi virus, nebo retrovirové infekce, jako je například virus kočičí imunodeficiencie (FIV), virus bovinní imunodeficiencie nebo virus psí imunodeficiencie a jiné retrovirové infekce, přičemž ovšem těmito příklady není opět rozsah vynálezu nijak omezen.

Sloučeniny uvedeného obecného vzorce I podle vynálezu je možno rovněž použít topicky k léčení nebo profylaxi topických onemocnění zprostředkovaných nebo aktivovaných nadměrnou produkcí cytokinů, jako například IL-1 nebo TNF, jako jsou například záněty kloubů, ekzém, psoriáza a jiné další zánětové stavy vyskytující se na kůži, jako je například sluneční spálení, dále záněty očí, včetně například konjunktivitidy, dále pyresis, bolesti a jiné stavy souvisící se záněty.

U sloučenin uvedeného obecného vzorce I podle vynálezu bylo rovněž zjištěno, že jsou vhodné k inhibování produkce IL-8 (interleukin-8, NAP). Vzhledem k výše uvedenému je dalším aspektem uvedeného vynálezu způsob inhibování produkce IL-8 u savců, kteří potřebují toto léčení, jehož podstata spočívá v tom, že se těmto savcům podává účinné množství sloučeniny obecného vzorce I podle předmětného vynálezu nebo farmaceuticky přijatelné soli odvozené od těchto sloučenin.

Existuje mnoho stavů nemoci, které souvisí s nadměrnou nebo neregulovanou produkcí IL-8, přičemž tato nadměrná produkce IL-8 aktivuje a/nebo způsobuje tyto nemoci. Tyto nemoci jsou charakterizovány masivní infiltrací neutrofilů, a mezi tyto nemoci je možno zařadit například psoriázu, zánětové střevo, astma, kardiální nebo renální reperfuční poškození, ARDS ("adult respiratory distress syndrom"), trombózu a glomerulonefritidu. Všechna tato onemocnění jsou spojena se zvýšenou produkcí IL-8, která je zodpovědná za chemotaxi neutrofilů do zánětových míst. Na rozdíl od jiných zánětových cytokinů (jako je IL-1, TNF a IL-6) má IL-8 jedinečnou vlastnost týkající se promotování chemotaxe

a aktivování neutrofilů. Z výše uvedeného je patrné, že inhibování produkce IL-8 povede k přímému snížení infiltrace neutrofilů.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu se podávají v množství dostatečném k inhibování produkce cytokinů, zejména IL-1, IL-6, IL-8 a nebo TNF, to znamená k takovému zásahu, že se jejich produkce sníží na normální úroveň, nebo v některých případech na nižší než normální úroveň, čímž se dosáhne zmírnění nebo zabránění vzniku dané nemoci. Tuto abnormální úroveň IL-1, IL-6, IL-8 nebo TNF v kontextu předmětného vynálezu například představuje :

(i) úroveň volného (to znamená nevázaných v buňkách) IL-1, IL-6, IL-8 nebo TNF vyšší nebo rovnající je 1 pikogramu na mililitr,

(ii) veškerý podíl s buňkami spojených IL-1, IL-6, IL-8 nebo TNF,

(iii) přítomnost IL-1, IL-6, IL-8 nebo TNF mRNA nad základní úroveň v buňkách nebo tkáních, ve kterých je IL-1, IL-6, IL-8 a TNF produkován.

Podle uvedeného vynálezu bylo zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce I představují inhibitory cytokinů, zejména IL-1, IL-6, IL-8 a TNF, přičemž tento objev byl učiněn na základě účinku sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu na produkci IL-1, IL-8 a TNF při *in vivo* prováděných testech, které budou dále popsány.

V textu uvedeného vynálezu se termínem "inhibování produkce IL-1 (IL-6, IL-8 nebo TNF)" míní :

(a) snížení nadměrné *in vivo* hladiny cytokinů (IL-1, IL-6, IL-8 nebo TNF) v lidském organismu na normální nebo pod-normální úroveň inhibováním uvolňování cytokinů *in vivo*

všemi buňkami, včetně monocytů nebo makrofágů, bez jakéhokoliv omezení,

(b) na genomické úrovni snižování regulace nadměrných *in vivo* hladin cytokinů (IL-1, IL-6, IL-8 nebo TNF) v lidském organismu na normální nebo pod-normální úroveň,

(c) snižování regulace inhibováním přímé syntézy cytokinů (IL-1, IL-6, IL-8 nebo TNF) jako posttranslační zásah, nebo

(d) na translační úrovni snižování regulace nadměrné *in vivo* úrovně cytokinů (IL-1, IL-6, IL-8 a TNF) v lidském organismu na normální nebo pod-normální úroveň.

Jak již bylo uvedeno ve shora uvedeném textu, termínem "nemoc nebo stav nemoci zprostředkovaný TNF" se míní libovolný stav nemoci nebo všechny druhy nemocí, při kterých TNF hraje nějakou roli, ať již pokud se týče produkce samotného TNF nebo stav, při kterém TNF způsobuje, že se uvolňuje jiný monokin, jako je například IL-1, IL-6 nebo IL-8, přičemž těmito příklady není uvedený účinek nijak omezen. Libovolný stav nemoci, při kterém například hraje IL-1 hlavní roli, přičemž jeho produkce nebo účinek je aktivován nebo secernován v odezvu na TNF je takto považován za stav nemoci zprostředkovaný TNF.

V textu tohoto vynálezu se termínem "cytokin" míní libovolný vylučovaný polypeptid, který ovlivňuje funkce buněk, přičemž představuje molekulu, která moduluje interakce mezi buňkami při imunitních, zánětových nebo hematopoietických odezvách. Mezi tyto cytokiny je možno zařadit například monokiny a lymfokiny, přičemž ovšem těmito příklady není uvedený rozsah nijak omezen, bez ohledu na to, jakými buňkami jsou tyto cytokiny produkovány. Například o monokinech se všeobecně uvádí, že jsou produkovány

a vylučovány mononukleárními buňkami, jako jsou například makrofágy a/nebo monocyty. Ovšem monokiny produkuje celá řada dalších jiných buněk, jako jsou například buňky představující přirozené zabíječe, fibroblasty, bazofily, neutrofilny, endotheliální buňky, mozkové astrocyty, stromální buňky kostní dřeně, epidermální keratinocyty a B-lymfocyty. O lymfokinech se všeobecně uvádí, že jsou produkovány lymfocytovými buňkami. Jako příklad cytokinů, aniž by se tím jejich rozsah nějak omezoval, je možno uvést interleukin-1, (IL-1), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), faktor-alfa nekrotizující nádory (TNF- α) a faktor-beta nekrotizující nádory (TNF- β).

V textu předmětného vynálezu jsou použity termíny "množství blokuující cytokiny" nebo "množství potlačující cytokiny", přičemž tímto termínem se míní účinné množství sloučeniny obecného vzorce I, které způsobuje pokles *in vivo* hladiny cytokinů na normální úroveň nebo na úroveň nižší než je normální úroveň jestliže je toto množství sloučeniny obecného vzorce I podáno pacientovi ať již k profylaxi nebo léčení stavu nemoci, který je aktivován nebo způsoben nadměrnou nebo neregulovanou produkcí cytokinů.

V textu předmětného vynálezu se termínem cytokin v souvislosti s vyjádřením "inhibování cytokinu, které je použito při léčení lidského jedince infikovaného HIV" míní cytokin, který je zapojen :

(a) do iniciování a/nebo udržování aktivace T buněk a/nebo HIV genové exprese zprostředkované aktivovanými T buňkami a/nebo replikace, a/nebo

(b) do libovolného jiného problémového stavu souvisícího s nemocí, který je zprostředkován cytokiny, jako

je například kachexie nebo svalová degenerace.

Vzhledem k tomu, že TNF- β (který je rovněž znám pod označením lymfotoxin) je pokud se týče strukturální homologie velice podobný TNF- α (který je rovněž znám pod označením cachectin) a vzhledem k tomu, že každý z těchto faktorů vyvolává podobné biologické odezvy a váže se na stejné buněčné receptory, jsou oba tyto faktory TNF- α a TNF- β inhibovány sloučeninami podle uvedeného vynálezu a v textu předmětného vynálezu jsou oba tyto faktory souhrnně označovány "TNF", pokud není ve specifickém případě uvedeno jinak.

Pokud se týče použití sloučenin výše uvedeného obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu nebo farmaceuticky přijatelných solí odvozených od těchto sloučenin pro terapeutické účely, jsou tyto sloučeniny obvykle formulovány do formy farmaceutických prostředků, přičemž při přípravě těchto prostředků se používá běžných metod známých ze standardní farmaceutické praxe. Do rozsahu uvedeného vynálezu tedy rovněž náleží farmaceutický prostředek, který obsahuje účinné netoxické množství sloučeniny obecného vzorce I a farmaceuticky přijatelnou nosičovou látku nebo ředidlo.

Sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu, farmaceuticky přijatelné soli odvozené od těchto sloučenin a farmaceutické prostředky, které obsahují tyto sloučeniny, je možno běžným způsobem podávat libovolnými způsoby, které se obvykle používají pro podávání léčiv, jako je například perorální podávání, topická aplikace, parenterální podávání nebo aplikace inhalováním. Tyto sloučeniny obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu

je možno podávat v běžných dávkových formách, které se připraví kombinováním sloučeniny obecného vzorce I se standardně používanými nosičovými látkami, přičemž se použije běžných postupů podle dosavadního stavu techniky, obvyklých v tomto oboru. Tyto sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu je možno rovněž podávat ve formě běžných dávkovacích forem v kombinaci s další známou, druhou terapeuticky účinnou sloučeninou. Tyto postupy mohou například zahrnovat mísení, granulování a stlačování nebo rozpouštění jednotlivých složek podle potřeby do formy požadovaného přípravku. Předpokládá se jako samozřejmé, že forma a charakter farmaceuticky účinné látky nebo ředící látky je určován množstvím použité účinné složky, se kterou se tato ředící látka, resp. nosičová látka spojuje, na způsobu podávání nebo aplikace a na jiných běžně známých parametrech. Tato nosičová látka nebo nosičové látky musí být "přijatelné" v tom smyslu, že jsou kompatibilní s ostatními složkami tohoto prostředku, přičemž nemají nežádoucí vliv na příjemce.

Touto farmaceuticky přijatelnou nosičovou látkou, použitou pro přípravu uvedeného farmaceutického prostředku, může být například buďto pevná látka nebo kapalina. Jako příklad pevných nosičových látek je možno uvést laktózu, bílou hlinku (mletý vápenec), sacharózu, mastek, želatinu, agar, pektin, akácii, stearát hořečnatý, kyselinu stearovou a podobné další látky. Jako příklad kapalných nosičových látek (nebo ředidel) je možno uvést sirup, podzemnicový olej, olivový olej, vodu a podobné další látky. Podobně může nosičová látka nebo ředící látka obsahovat látku zpožďující uvolňování vlastní účinné látky, které jsou z dosavadního stavu techniky všeobecně dobře známé, a jako příklad těchto látek je možno uvést glycerylmonostearát nebo

glyceryldistearát, které je možno podávat samotné nebo v kombinaci s voskem.

Podle uvedeného vynálezu je možno účinné látky formulovat do mnoha různých farmaceutických forem. Jestliže se například použije pevná látka jako nosičová látka, potom je možno přípravek formulovat do formy tablety, vložit tento přípravek do tvrdé želatinové kapsle v práškové nebo peletizované formě nebo je možno formulovat tento přípravek do formy dražé nebo pastilky. Množství pevné nosičové látky se mění v širokém rozmezí, ovšem ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu je toto množství v rozmezí od přibližně 25 miligramů do asi 1 gramu. V případě, že se použije kapalně nosičové látky, potom je tento přípravek ve formě sirupu, emulze, měkké želatinové kapsle, sterilního roztoku pro injekce, jako jsou například ampule nebo nevodné kapalně suspenze.

Sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I podle vynálezu je možno aplikovat topicky, to znamená formou nesystemického podávání. Mezi tyto aplikační způsoby, kterými se podává sloučenina obecného vzorce I podle vynálezu, je možno zahrnout externí aplikování na pokožku nebo do ústní dutiny a vpravení této sloučeniny do očí, uší a do nosu, takže při tomto způsobu aplikování tato sloučenina v podstatě nevstupuje do krevního oběhu. Na rozdíl od výše uvedeného nesystemického podávání, systemický způsob podávání zahrnuje perorální podávání, intravenózní podávání, intraperitoneální podávání a intramuskulární podávání.

Mezi prostředky, které jsou vhodné pro topické podávání je možno zahrnout kapalně nebo polokapalně

přípravky vhodné pro proniknutí do pokožky na místo zánětu, jako jsou například různá mazání, lotiony (tekuté lékové formy), krémy, masti nebo pasty, a dále kapky vhodné pro aplikaci do očí, uší nebo do nosu. V případě tohoto topického podávání může být účinná složka obsažena v množství v rozmezí od 0,001 % hmotnosti do 10 % hmotnostních, například v rozmezí od 1 % hmotnostního do 2 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost prostředku. I když tento prostředek podle vynálezu může obsahovat až 10 % hmotnostních účinné látky, vztaženo na hmotnost prostředku, ve výhodném provedení podle vynálezu tento prostředek obsahuje méně než 5 % hmotnostních účinné látky na hmotnost prostředku, a ještě výhodněji od asi 0,1 % hmotnostního do asi 1 % hmotnostního účinné látky, vztaženo na hmotnost prostředku.

Lotiony (neboli tekuté lékové formy) podle uvedeného vynálezu zahrnují přípravky, které jsou vhodné pro aplikaci na kůži nebo do oka. Lotiony pro aplikaci do očí mohou obsahovat sterilní vodný roztok, případně obsahující baktericidní látku, přičemž tuto tekutou lékovou formu je možno připravit metodami podobnými jako jsou postupy přípravy kapek. Lotiony neboli tekuté lékové formy nebo mazání pro aplikaci na pokožku mohou rovněž obsahovat činidlo, které urychluje vysušení a ochlazení pokožky, jako je například alkohol nebo aceton, a/nebo může obsahovat zvlhčovač, jako je například glycerol nebo olej, jako je například ricinový olej nebo arachový olej.

Krémy, masti nebo pasty podle uvedeného vynálezu představují polopevné prostředky, obsahující účinnou látku podle uvedeného vynálezu, které jsou určeny pro zevní (neboli externí) aplikování. Tyto prostředky je možno

připravit smícháním účinné látky ve formě jemných částic nebo v práškovité formě, samotné nebo ve formě roztoku nebo suspenze ve vodné nebo nevodné kapalině, s mastnou mazlavou nebo nemastnou základní látkou, přičemž se použije vhodného zařízení, běžně používaného pro podobné účely. Tato základní látka neboli báze může obsahovat uhlovodíky, jako je například tvrdý, měkký nebo kapalný parafin, glycerol, včelí vosk, mýdlo na bázi kovových solí; dále rostlinný sliz, olej přírodního původu, jako je například mandlový olej, kukuřičný olej, arachový olej, ricinový olej nebo olivový olej; dále tuk z ovčí vlny (lanolínový tuk) nebo jeho deriváty nebo mastnou kyselinu, jako je například kyselina stearová nebo kyselina olejová, společně s alkoholem, jako je například propylenglykol nebo makrogel. Tento prostředek může obsahovat libovolnou povrchově aktivní látku, jako jsou například aniontové, kationtové nebo neiontové povrchově aktivní látky, jako je například sorbitanester nebo polyoxyethylenové deriváty tohoto činidla. Rovněž může tento prostředek obsahovat suspenzační činidla, jako jsou například přírodní klovatiny, celulósová deriváty nebo anorganické materiály, jako jsou například křemičitanové oxidy křemičité, a jiné další látky, jako je například lanolin.

Kapky podle uvedeného vynálezu mohou obsahovat sterilní vodné nebo olejové roztoky nebo suspenze, přičemž tato forma farmaceutického prostředku může být připravena rozpuštěním účinné látky ve vhodném vodném roztoku baktericidního a/nebo fungicidního činidla a/nebo jiné vhodné konzervační látky, přičemž ve výhodném provedení podle vynálezu obsahuje povrchově aktivní činidlo. Takto získaný výsledný roztok je možno vyčistit filtrací, převést do vhodného zásobníku, který se potom utěsní a sterilizuje

autoklávováním nebo udržováním na teplotě v rozmezí od 98 do 100 °C po dobu půl hodiny. V alternativním provedení je možno tento roztok sterilizovat filtrací a převedením do zásobníku aseptickou metodou. Jako příklad těchto baktericidních a fungicidních činidel, které jsou vhodné pro vpravení do těchto kapek, je možno uvést dusičnan nebo acetát fenylrtuťnatý (v množství 0,002 %), benzalkoniumchlorid (v množství 0,01 %) a chlorhexidinacetát (v množství 0,01 %). Mezi vhodná rozpouštědla pro přípravu olejových roztoků je možno zařadit glycerol, zředěný alkohol a propylenglykol.

Sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I podle vynálezu je možno podávat parenterálně, to znamená intravenózně, intramuskulárně, subkutánně, intranasálně, intrarektálně, intravaginálně nebo intraperitoneálně. Obecně je možno uvést, že podle uvedeného vynálezu jsou výhodné subkutánní a intramuskulární formy parenterálního podávání. Vhodné dávkové formy pro tyto způsoby podávání je možno připravit běžně známými metodami podle dosavadního stavu techniky z tohoto oboru. Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu je možno podávat rovněž inhalováním, to znamená intranasální inhalací nebo perorální inhalací. Rovněž i tyto vhodné formy pro výše uvedený způsob aplikování, jako je například aerosolový přípravek nebo nadávkovaný odměřený inhalovač, je možno připravit běžnými metodami známými z dosavadního stavu techniky.

V případě všech výše uvedených metod podávání a aplikací, které jsou zmiňovány ve výše uvedeném textu pro dávkování sloučenin obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu, představuje denní dávkový režim ve výhodném provedení asi 0,1 miligramu/kg až asi 80 miligramů/kilogram

celkové tělesné hmotnosti, přičemž podle ještě výhodnějšího provedení je tento dávkový režim přibližně 0,2 miligramu/kilogram až asi 30 miligramů/kilogram tělesné hmotnosti a nejvýhodněji je toto aplikované dávkové množství v rozmezí od přibližně 0,5 miligramu do 15 miligramů/kilogram tělesné hmotnosti. Pokud se týče parenterálního podávání potom je dávkový režim sloučeniny uvedeného obecného vzorce I podle vynálezu v tomto případě v rozmezí od asi 0,1 miligramu/kilogram celkové tělesné hmotnosti do asi 80 miligramů/kg tělesné hmotnosti, ve výhodném provedení je tento dávkovací režim v rozmezí od asi 0,2 miligramu/kg tělesné hmotnosti do přibližně 30 miligramů/kg tělesné hmotnosti a nejvýhodněji je tento dávkovací režim v rozmezí od přibližně 0,5 miligramu/kg tělesné hmotnosti do 15 miligramů/kg tělesné hmotnosti. V případě topické aplikace představuje denní dávkovací režim ve výhodném provedení asi 0,1 miligramu/kg tělesné hmotnosti až asi 150 miligramů/kg tělesné hmotnosti, přičemž tato dávka je podávána ve formě jedné až čtyř denních dávek, ve výhodném provedení ve formě dvou až tří denních dávek. V případě aplikace inhalováním představuje denní dávkovací režim ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu asi 0,01 miligramu/kg tělesné hmotnosti až asi 1 miligram/kg tělesné hmotnosti. Pokud se týče výše uvedených dávkovacích režimů, potom je třeba uvést, že každý odborník pracující v daném oboru snadno zjistí optimální množství a interval aplikování jednotlivých dávek sloučeniny obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu nebo farmaceuticky přijatelné soli odvozené od této sloučeniny, což se určí na základě povahy a rozsahu stavu nemoci, který se má léčit, dále na základě aplikované formy prostředku, na způsobu podávání a místa aplikování, a dále podle charakteristik každého jednotlivého pacienta, který se má léčit, přičemž tyto

dávkovací režimy se na základě uvedených parametrů určí běžnými metodami používanými podle dosavadního stavu techniky. Rovněž se předpokládá jako samozřejmé, že každý odborník pracující v daném oboru snadno zjistí optimální způsob léčení, to znamená počet dávek sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu nebo farmaceuticky přijatelné soli odvozené od této sloučeniny za den pro určitý definovaný počet dní, což je možno stanovit pomocí běžných testů na stanovování způsobu léčení, které jsou z dosavadního stavu techniky pro odborníky běžně známy.

Předmětný vynález a účinky sloučenin podle uvedeného vynálezu budou v dalším blíže ilustrovány s pomocí biologických testů, které jsou ovšem pouze ilustrativní a nijak tudíž neomezují rozsah tohoto vynálezu.

Biologické testy

Inhibiční účinek sloučenin podle uvedeného vynálezu na cytokiny bude v dalším určen na základě dále popsanych *in vitro* testů.

Interleukin - 1 (IL-1).

Při provádění tohoto postupu byly izolovány a vyčištěny lidské periferní krevní monocyty, přičemž se vycházelo buďto z krevních preparátů od dobrovolných dárců nebo bylo jako zdroje použito krevní banky (krevní izoláty), a k tomuto účelu bylo použito postupu podle publikace : Colotta a kol., *J. Immunol*, 132, 936 (1984). Tyto monocyty (1×10^6) byly umístěny do 24-jímkových plat o koncentraci 1 až 2 miliony na mililitr v každé jímce. Tyto buňky byly potom ponechány adherovat po dobu 2 hodin, přičemž po tomto

časovém intervalu byly neadherované buňky odstraněny opatrným promytím. Testované sloučeniny byly potom přidány k těmto buňkám 1 hodinu před přidavkem lipopolysacharidu (50 ng/ml) a tyto kultury byly potom inkubovány při teplotě 37 °C po dobu dalších 24 hodin. Na konci tohoto intervalu byl kultivační supernatant odstraněn a vyčištěn od ostatních buněk a zbytků. Kultivační supernatant byl potom okamžitě testován na biologickou aktivitu IL-1, přičemž bylo použito metody podle publikace : *Simon a kol., J. Immunol. Methods, 84, 85 (1985)* (na bázi schopnosti IL-1 stimulovat produkovaní buněčných linií interleukinu 2 (EL-4) při sekreci IL-2 v součinnosti s A23187 ionofórem), nebo metody podle publikace : *Lee a kol. J. Immuno Therapy, 6 (1), 1-12 (1990)* (test ELISA). Při provádění těchto testů bylo zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu, které byly uvedeny v příkladech 1 až 24, představují *in vitro* inhibitory IL-1 produkovaného lidskými monocyty.

Faktor nekrotizující nádory (TNF).

Při provádění tohoto testu byly izolovány a vyčištěny lidské periferní krevní monocyty, přičemž se vycházelo buďto z krevní banky nebo z plateletferézních zbytků (frakce obsahující krevní destičky) a použito bylo postupu podle publikace : *Colotta, R. a kol., J. Immunol., 132 (2), 936 (1984)*. Tyto monocyty byly umístěny do 24-jímkových multi-plate o koncentraci 1×10^6 buněk/ml média/jímku. Buňky byly potom ponechány adherovat po dobu 1 hodiny, přičemž po tomto intervalu byl supernatant odsát a přidáno bylo čerstvé médium (1 mililitr, RPMI-1640, Whitaker Biomedical Products, Whitaker, CA) obsahující 1 % fetálního kravského séra plus penicilin a streptomycin (10 jednotek/mililitr). Tyto buňky

byly potom ponechány inkubovat po dobu 45 minut v přítomnosti nebo v nepřítomnosti testované sloučeniny v dávkovém množství 1 nM až 10 mM (testované sloučeniny byly rozpuštěny v dimethylsulfoxidu/ethanolu takovým způsobem, aby konečná koncentrace rozpouštědla v kultivačním médiu byla 0,5 % dimethylsulfoxidu/0,5 % ethanolu). Potom byl přidán bakteriální lipopolysacharid (E.coli 055:B5 [LPS] od výrobce Sigma Chemicals Co.) v množství 100 ng/ml v 10 mililitrech fosfátového slaného pufru, přičemž takto získané kultury byly inkubovány po dobu 16 až 18 hodin při teplotě 37 °C v inkubátoru s 5 % oxidu uhličitého. Na konci této inkubační periody byl kultivační supernatant oddělen od buněk, načež byl odstředěn při 3000 otáčkách za minutu za účelem odstranění buněčných zbytků. Tento supernatant byl potom testován na účinnost TNF buďto za použití radio-immuno-testu nebo testu ELISA, což je podrobně uvedeno a popsáno v mezinárodní patentové přihlášce EO 92/10190 a v publikaci : *Becker a kol., J. Immunol, 1991, 147, 4307.* Po provedení těchto testů bylo potvrzeno, že sloučeniny obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu, které jsou uvedeny v příkladech 1 až 24, představují inhibitory *in vitro* TNF produkovaného lidskými monocyty.

Nezdá se, že by IL-1 a TNF inhibiční aktivita byla v korelaci s vlastnostmi sloučenin obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu týkajícími se zprostředkování inhibice metabolismu arachidonové kyseliny. Kromě toho je nutno uvést, že schopnost inhibovat produkci prostaglandinu a/nebo syntézu leukotrienu nesteroidními protizáněťovými léčivy s účinnou cyklooxygenázovou a/nebo lipoxygenázovou inhibiční aktivitou neznamena, že tyto sloučeniny budou nutně rovněž inhibovat produkci TNF nebo IL-1 v netoxických dávkách.

Interleukin - 8 (IL-8).

Při provádění tohoto testu byly primární lidské endotheliální buňky z pupeční šňůry (HUVEC) (Cell Systems, Kirland, VA) udržovány v kultivačním médiu s přidavkem 15 % fetálního bovinního séra a 1 % CS-HBGF sestávající z aFGF a heparinu. Buňky byly potom 20-ti násobně zředěny, načež byly umístěny na 96-jímková plata s želatinou potaženými jímkami (250 μ l). Před použitím bylo kultivační médium nahrazeno čerstvým médiem (200 μ l). Potom byl přidán do každé jímky rozdělené na čtyři prostory pufr nebo testovaná sloučenina (25 μ l, o koncentraci v rozmezí od 1 do 10 μ M) a plata byla inkubována po dobu 6 hodin ve zvlhčovaném inkubátoru při teplotě 37 °C v atmosféře obsahující 5 % oxidu uhličitého CO₂. Na konci této inkubační periody byl supernatant odstraněn a testován na koncentraci IL-8 za použití IL-8 ELISA kitu, který byl získán od firmy R & D Systems (Minneapolis, MN). Všechny hodnoty byly uváděny jako střední hodnota (ng/ml) z více vzorků za použití standardní křivky. Hodnoty IC₅₀, kdy to bylo žádoucí, byly získány metodou nelineární regresní analýzy.

Test na cytokinový specifický vazebný protein.

Radiokompetitivní vazebný test byl vyvinut k získání vysoce reprodukovatelného primárního obrazu k provádění studií na strukturální aktivitu. Tento test poskytuje mnoho výhod v porovnání s běžně prováděnými biologickými testy, které používají čerstvě izolované lidské monocytů jako zdroj cytokinů a ELISA testu k jejich kvantifikování. Kromě toho, že je tento test na vazby mnohem snadněji proveditelný, bylo na četných pokusech ověřeno, že výsledky tohoto testu jsou

ve vysoké shodě s výsledky biologických testů. K tomuto účelu byl tedy vyvinut specifický a reprodukovatelný CSAIDTM cytokinový inhibitorový vazebný test, při kterém se používá rozpustné cytosolová frakce z THP.1 buněk a radiooznačené sloučeniny. Například je možno uvést, že touto vhodnou radiooznačenou sloučeninou ze skupiny těchto CSAIDTM cytokinových inhibitorů je 4-(fluorfenyl)-2-(4-hydroxyfenyl-3,5-t₂)-5-(4-pyridyl)imidazol. Ve stručnosti je možno uvést, že THP.1 cytosol byl běžným způsobem připraven z buněčného lysátu, který byl získán dusíkovou kavitací, načež následovalo nízkorychlostní 10 K x g a vysokorychlostní 100 K x g odstřeďování, přičemž supernatant z tohoto zpracování je označován jako cytosolová frakce. THP.1 cytosol byl inkubován se vhodně zředěným radioligandem při teplotě místnosti po předem stanovený časový interval, aby bylo dosaženo vazebné rovnováhy. Takto získaný vzorek byl potom umístěn do kolony G-10 a eluován 20 mililitry TRN, 50 mMβ-merkaptoethanol, NaN₃. Frakce zaujímající prázdný objem byla shromážděna, přičemž radioaktivita byla stanovena kapalnou scintilační metodou. Toto bylo provedeno z toho důvodu, aby zjištěné hodnoty odpovídaly vázanému radioligandu, neboť radioaktivní signál byl zrušen přítomností přebytečného podílu chladného ligandu v inkubační směsi nebo v případě, kdy není přítomna žádná cytosolová frakce. Sloučeniny obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu byly přidávány při provádění tohoto vazebného testu v různých dávkách k dosažení inhibování navázání radiooznačených ligandů. Hodnoty IC₅₀ stejně jako Ki hodnoty byly stanoveny regresní analýzou, resp. "scatchard plot" analýzou. Obecně byla zaznamenána vynikající shoda mezi hodnotami IC₅₀ u testovaných sloučenin v případě obou vazebných testů a biologického testu, přičemž v mnoha případech je možno tyto testy použít navzájem

zaměnitelně.

V patentové přihlášce Spojených států amerických č. USSN 08/123175, autor Lee a kol., podána v září 1993, přičemž tato patentová přihláška zde slouží jako odkazový materiál, je popsána výše uvedená metoda testování léčiv za účelem zjištění sloučenin, které vzájemně reagují a vážou se na cytokinový specifický vazebný protein (zde označovaný CSBP). Ovšem pro účely předmětného vynálezu může být vazebný protein v izolované formě v roztoku nebo v imobilizované formě nebo může být metodami genetického inženýrství exprimován na povrch rekombinantních hostitelských buněk, jako je tomu v případě fágového displayového systému nebo jako fúzované proteiny. V alternativním případě je možno pro screeningový protokol použít celé buňky nebo cytosolové frakce obsahující CSBP. Bez ohledu na formu vazebného proteinu se podle tohoto testu se sloučeniny uvedou do kontaktu s tímto vazebným proteinem za podmínek dostatečných k vytvoření komplexu sloučenina/vazebný protein, přičemž se stanoví sloučeniny, které jsou schopné vytvářet, podporovat vznik nebo narušovat tvorbu uvedených komplexů.

Konkrétně je možno uvést, že se vazebný test provádí následujícím způsobem.

Použité materiály :

- Inkubační pufr : 20 mM Tris, 1 mM $MgCl_2$, 20 mM HEPES, 0,02 % NaN_3 , skladovaný při teplotě 4 °C.
- Eluční pufr : 20 mM Tris, 50 mM 2-merkaptoethanol, NaN_3 , skladovaný při teplotě 4 °C.
- G-10 Sephadex : přidáno 100 gramů Sephadexu G-10 (Pharmacia, Uppsala, Švédsko) do 400 mililitrů destilované vody a ponecháno bobtnat při teplotě místnosti po dobu 2

hodin. Dekantuje se, vyčeří a promyje, celkem třikrát. Přidá se NaN_3 a obsah se doplní destilovanou vodou na objem 500 mililitrů a skladuje se při teplotě 4 °C.

Sestava kolon :

- Trubicová kolona, filtrační frit a zakončení (Kontes, SP 420160-000, 420162-002). Pro vazebnou reakci použity Lowsobr trubice (Nunc).

- THP-1 cytosol získán odstředivým zpracováním při 15000 otáčkách za minutu po dobu 5 minut za účelem jeho vyčištění. Tento THP-1 cytosol byl připraven zpracováním buněk v nereaktivním stavu (hypnotické zpracování) a lýzou dekompresí dusíkem.

- Fragmenty jader a membrán byly odstraněny diferenciálním odstředěním (10 000 g po dobu 1 hodiny a 100 000 g po dobu 1 hodiny).

Sloučeniny :

Neradioaktivní sloučenina I s odpovídající EtOH kontrolním vzorkem (zředění provedeno v inkubačním roztoku) a ^3H -sloučenina obecného vzorce I (zředění provedeno v inkubačním pufu).

Metoda :

A. Příprava kolony :

1. Začátek 30 minut před uvažovaným eluováním reakční směsí.
2. Přidány 3 mililitry suspenze G-10 do kolony k dosažení objemu lože 1,5 mililitru.
3. Opláchnutí 7 mililitry elučního pufu (plnění z horního konce kolony).
4. Zmenšení kolony na požadovaný rozměr.

B. Inkubace vzorku :

1. 10-ti minutové inkubování při teplotě 4 °C.
2. Vazebná reakční směs : 100 µl cytosolu, 10 µl ochlazené sloučeniny obecného vzorce I nebo 3EtOH kontrolního vzorku, 10 µl ³H-sloučeniny obecného vzorce I (molární koncentrace závisí na povaze testu).
3. "Volný" kontrolní vzorek = 100 µl inkubačního pufru v prostředí cytosolového přípravku.

C. Eluování vzorku :

1. Eluování při teplotě 4 °C.
2. Přidání celkového reakčního objemu do kolony G-10.
3. Přidání 400 µl elučního pufru do kolony a odvedení eluátu.
4. Přidání 500 µl elučního pufru do kolony, odebrání eluovaného objemu ve 20 mililitrové scintilační zkumavce.
5. Přidání 15 mililitrů scintilační kapaliny Ready Safe.
6. Rozvíření a vyhodnocování v počítači na kapalinovou scintilaci po dobu 5 minut, včetně stanovení "celkového počtu vstupních impulzů jako kontrola" (10 µl označeného ligandu).

D. Analýza hodnot :

1. Vynesení DPMS jako výstupu do grafické formy a analyzování metodou regresní analýzy za použití softwaru "Lundon ligand binding" pro stanovení hodnot IC₅₀, resp. Kd/Ki.
2. Sestavení pořadí hodnot IC₅₀ testovaných sloučenin v případě biologického testu a porovnání s hodnotami získanými při vazebném testu

a stanovení korelační křivky.

Vazebný test byl dále vyhodnocen pomocí následujícího kritéria : THP.1 cytosol vykazoval nasycené a specifické vazby v případě radiooznačených sloučenin.

Postup přípravy 4-(fluorfenyl)-2-(4-hydroxyfenyl-3,5- t_2)-5-(4-pyridyl)-imidazolu, (sloučenina I).

Podle tohoto postupu byl 2,9 miligramový podíl (což představuje 0,0059 mmol) 2-(3,5-dibrom-4-hydroxyfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu, sloučenina I(p), rozpuštěno v 0,95 mililitru suchého dimethylformamidu DMF a 0,05 mililitru triethylaminu v nádobě s kulatým dnem o objemu 2,4 mililitru, která byla vybavena malým magnetickým míchadlem. Potom bylo přidán 1,7 miligramový podíl 5 % Pd/C (Engelhard lot 28845) a nádoba byla připojena na korozivzdorný ocelový rozdělovací kus k napojení na zdroj tritia. Reakční směs byla odplyněna pomocí čtyř cyklů zmrazení-odčerpání-roztavení, načež bylo zavedeno plynné tritium (5,3 Ci, 0,091 mmol). Tato reakční směs byla potom ponechána ohřát na teplotu místnosti, načež byla intenzivně promíchávána po dobu 20 hodin. Tato směs byla potom zmrazena v kapalném dusíku, zbývající plynné tritium (2,4 Ci) bylo odstraněno a nádoba byla odpojena od rozdělovacího kusu. Tato reakční směs byla potom převedena (za pomoci tří jednomililitrových podílů methanolu pro oplachování) do nádoby s kulatým dnem o objemu 10 mililitrů, načež byla použitá rozpouštědla odstraněna vakuovým odvedením. K tomuto zbytku byl potom přidán podíl 1,5 mililitru methanolu, načež bylo provedeno odstranění zbytku vakuovým odvedením. Tento poslední proces byl opakován. Nakonec byl vzniklý zbytek suspendován v 1,5 mililitru ethanolu a zfiltrován přes filtr

Milipore (0,45 mikronu) se stříkačkovým zakončením, přičemž pro oplach bylo použito methanolu ve formě tří podílů po přibližně 1 mililitru. Celkový objem filtrátu byl zjištěn jako 3,9 mililitru, přičemž celková radioaktivita byla 94,2 mCi. Dále byla provedena HPLC (vysokoúčinná kapalná chromatografie) analýza filtrátu (Partisil 5 ODS-3, 4,6 mm vnitřní průměr x 25 centimetrů, 1 mililitr/minutu směsi vody, acetonitrilu a trifluoroctové kyseliny v poměru 70 : 30 : 1, Radiomatic Flo-One Beta radio-detektor s použitím 3 mililitrů/minutu Ecoscint-H-coctailu celou o objemu 0,75 mililitru), přičemž byla zjištěna přítomnost sloučeniny obecného vzorce I ($R_t = 60$ minut, přibližně 37 % celkové radioaktivity), a o diskrétním meziprojektu se předpokládalo, že se jedná o monobrom-derivát sloučeniny obecného vzorce Ia ($R_t = 11,8$ minuty, asi 9 %).

Roztok filtrátu byl odpařen takřka do sucha za pomoci proudu dusíku, přičemž takto získaný zbytek byl rozpuštěn v přibližně 1,2 mililitru HPLC mobilní fáze. Tento roztok byl rozdělen metodou HPLC (vysokoúčinná kapalinová chromatografie), přičemž podrobnosti jsou uvedeny dále, a píky odpovídající sloučenině obecného vzorce I a Ia a SB byly shromážděny odděleně.

HPLC metoda (vysokoúčinná kapalinová chromatografie).

- Kolona : Altex Ultrasphere;
10 milimetrů vnitřní průměr x 25 centimetrů;
- Mobilní fáze : voda/acetonitril/trifluoroctová kyselina v poměru 70 : 30 : 0,1;
- Průtočné množství : 5 mililitrů/minutu;
- UV detekce : 210 nm;
- Vstříkované objemy : 0,05 - 0,4 ml;

- Retenční časy : 7,8 minut sloučenina obecného vzorce I,
24 minut sloučenina obecného vzorce Ia.

Shromážděné frakce sloučeniny obecného vzorce I měly celkový objem 32 mililitrů a radioaktivní koncentrace byla 1,52 mCi/mililitr (celkem 48,6 mCi). Shromážděné frakce SB sloučeniny obecného vzorce Ia [³H] (celkově 10,1 mCi) byly odpařeny do sucha a takto vzniklý zbytek byl převeden kvantitativně do skleněné nádobky za použití 3,8 mililitrů absolutního ethanolu k provedení další analýzy.

Podíl 8 mililitrů (což je 12,2 mCi) sloučeniny obecného vzorce I byl odpařen do sucha ve vakuu při teplotě < 35 °C, načež byl tento podíl opětně rozpuštěn v 0,5 mililitru mobilní fáze. Celý tento objem byl potom nastříknut do HPLC systému, který je popsán výše, a odebrán byl vhodný pík. Odpařením odebraného eluátu ve vakuu při teplotě < 35 °C a převedením takto získaného žlutého zbytku do nádobky s absolutním ethanolom byl získán roztok (o objemu 3,8 mililitru, 2,44 mCi/mililitr) sloučeniny obecného vzorce I. Podíl tohoto roztoku použitý k provedení NMR analýzy byl nejdříve odpařen do sucha za použití proudy dusíku a potom byl tento podíl vložen do CD₃OD.

Analýza 4-(4-fluorfenyl)-2-(4-fluorfenyl)-2-(4-hydroxyfenyl-3,5-t₂)-5-(4-pyridyl)imidazolu, sloučenina obecného vzorce I.

Stanovení radiochemické čistoty metodou HPLC.

Metoda :

- kolona : Ultrasphere Octyl, 5 mm, 4,6 mm
vnitřní průměr x 25 centimetrů,

- Beckmann;
- Mobilní fáze : voda/acetonitril/trifluoroctová kyselina v poměru 350 : 150 : 0,5 (obj./obj./obj.);
 - Průtočné množství : 1,0 mililitr/minutu;
 - Detekce hmotnosti : UV při 210 nm;
 - Stanovení radioaktivity : průtokový detektor na stanovení radioaktivity Ramona-D;
 - scintilátor : Tru-Count (Tru-Lab Supply Co.);
 - průtočné množství : 5,0 mililitrů/minutu;
 - objem cely : 0,75 mililitru;
 - doba retence : 7,7 minuty;

Výsledek : 98,7.

Koncentrace radioaktivity stanovená scintilačním měřením.

Metoda :

- scintilátor : Ready Safe (Beckman Instruments, Inc.);
- přístroj : TM Analytic model 6881;
- účinnost : automatizované DPM vyhodnocení ze zhášecí křivky;

Výsledek : 2,44 mCi/mililitr.

Specifická aktivita zjišťovaná hmotovou spektrometrií.

Metoda : CI-MS, NH₃ reakční plyn;

Výsledek : 20,0 Ci/mmol;

³H distribuce :

- neoznačené : 44 %;
- jednoduché označení : 43 %;
- dvojitě označení : 13 %.

^3H NMR⁹.

Metoda :

- přístroj : Bruker AM 400;
- experiment : protonové narušení vazby ^3H NMR;
protonové ne-narušení vazby ^3H NMR;
protonové ne-narušení vazby ^3H NMR;
- reference píku : rozpouštědlový pík methanolu δ 3,3;
- rozpouštědlo : methanol- d_4 .

Výsledek : tritium bylo inkorporováno výlučně na uhlíkové atomy v poloze ortho k aromatické hydroxylové skupině.

Přehled analytických výsledků

Stanovení	Výsledek
Radiochemická čistota stanovená metodou HPLC	98,7 %
Koncentrace radioaktivity stanovená scintilačním měřením	2,44 mCi/ml
Specifická aktivita stanovená hmotovou spektrometrií	20,0 Ci/mmol
^3H NMR	shoda s navrženou strukturou

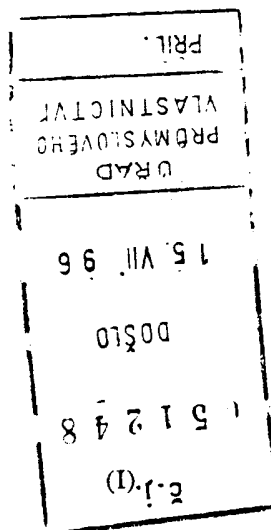
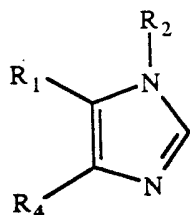
Reprezentativní sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu, uvedené v příkladech 1 až 77, s výjimkou sloučeniny podle příkladu 2, která nebyla testována, a sloučeniny podle příkladu 72, všechny projevovaly pozitivní inhibiční účinnost při provádění výše uvedených vazebných testů.

Ve výše uvedeném popisu byl vynález popsán v celém svém rozsahu včetně jeho výhodných provedení. V této souvislosti je třeba uvést, že do rozsahu uvedeného vynálezu náleží všechny modifikace a úpravy představující zlepšení uváděných konkrétních provedení podle vynálezu, která jsou v rozsahu dále uvedených patentových nároků. Předpokládá se jako samozřejmé, že aniž by musely být uváděny další podrobnosti může každý odborník pracující v daném oboru na základě předchozího popisu využít předmětný vynález v celém jeho rozsahu. Vzhledem k výše uvedenému tedy jednotlivé uvedené příklady slouží pouze k ilustrativním účelům a nijak neomezují jakýmkoliv způsobem rozsah tohoto vynálezu. Jednotlivá provedení předmětného vynálezu v jeho význačných znacích a nárocích jsou definovány v následujících patentových nárocích.

PV 119-95

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina obecného vzorce I :



ve kterém :

R₁ znamená 4-pyridylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu, chinolylovou skupinu, isochinolinyllovou skupinu, chinazolin-4-ylovou skupinu, 1-imidazolylovou skupinu nebo 1-benzimidazolylovou skupinu, ve kterých je heteroarylový kruh případně substituován jedním nebo dvěma substituenty, přičemž každý z těchto substituentů je nezávisle zvolen ze skupiny zahrnující alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogeny, hydroxylovou skupinu, alkoxy skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu CH₂OR₁₂, skupinu NR₁₀R₂₀ a N-heterocyklylový kruh, přičemž tento kruh je pětičlenný až sedmičlenný a případně obsahuje další heteroatom vybraný ze souboru zahrnujícího kyslík síru a NR₅.

R₄ představuje fenylovou skupinu, naft-1-ylovou skupinu nebo naft-2-ylovou skupinu, nebo heteroarylovou skupinu, které jsou případně substituovány jedním nebo dvěma substituenty, přičemž každý z těchto substituentů je nezávisle vybrán, v případě 4-fenylové skupiny.

4-naft-1-ylové skupiny, 5-naft-2-ylové skupiny nebo 6-naft-2-ylové skupiny, ze souboru zahrnujícího halogeny, kyanoskupinu, nitroskupinu, skupiny $-C(Z)NR_7R_{17}$, $-C(Z)OR_{16}$, $-(CR_{10}R_{20})_mCOR_{12}$, $-SR_5$, $-SOR_5$, $-OR_{12}$, halogensubstituované alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupiny $-ZC(Z)R_{12}$, $-NR_{10}C(Z)R_{16}$ a $-(CR_{10}R_{20})_mNR_{10}R_{20}$, a pro další substituční polohy jsou tyto substituenty nezávisle vybrány ze souboru zahrnujícího halogeny, kyanoskupinu, $-C(Z)NR_{13}R_{14}$, $-C(Z)OR_3$, $-(CR_{10}R_{20})_mCOR_3$, $-S(O)_mR_3$, $-OR_3$, halogensubstituované alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupiny $-(CR_{10}R_{20})_mNR_{10}C(Z)R_3$, $-NR_{10}S(O)_mR_8$, $-NR_{10}S(O)_mNR_7R_{17}$, $-ZC(Z)R_3$ a $-(CR_{10}R_{20})_mNR_{13}R_{14}$,

R_2 znamená alkyl- N_3 obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, skupinu $-(CR_{10}R_{20})_nOR_9$, heterocyklylovou skupinu, heterocyklyl-alkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, halogensubstituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 10 atomů uhlíku, alkinylovou skupinu obsahující 2 až 10 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, cykloalkyl-alkylovou skupinu obsahující v cykloalkylové části 3 až 7 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, cykloalkenylovou skupinu obsahující 5 až 7 atomů uhlíku, cykloalkenyl-alkylovou skupinu obsahující v cykloalkenylové části 5 až 7 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, arylovou skupinu, aryl-alkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, heteroarylovou skupinu, heteroaryl-alkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, $(CR_{10}R_{20})_nOR_{11}$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_{18}$, $(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_{18}$.

$(CR_{10}R_{20})_nNR_{13}R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nNO_2$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$,
 $(CR_{10}R_{20})_nSO_2R_{18}$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mNR_{13}R_{14}$,
 $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_{11}$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_{11}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_{11}$,
 $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_{13}R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_{11}OR_9$,
 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)R_{11}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)NR_{13}R_{14}$,
 $(CR_{10}R_{20})_nN(OR_6)C(Z)NR_{13}R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(OR_6)C(Z)R_{11}$,
 $(CR_{10}R_{20})_nC(=NOR_6)R_{11}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(=NR_{19})NR_{13}R_{14}$,
 $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_{13}R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)NR_{13}R_{14}$,
 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)OR_{10}$, 5-(R₁₈)-1,2,4-oxadiazol-3-yl
a 4-(R₁₂)-5-(R₁₈R₁₉)-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl,
příčemž uvedené arylové skupiny, arylalkylové skupiny,
heteroarylové skupiny, heteroaryl-alkylové skupiny,
heterocyklické a heterocyklo-alkylové skupiny mohou být
případně substituovány,

n je celé číslo mající hodnotu od 1 do 10,

n' je 0, nebo celé číslo mající hodnotu od 1 do 10,

m je 0 nebo celé číslo 1 nebo 2,

Z znamená kyslík nebo síru,

m' je 1 nebo 2,

R₃ představuje heterocyklickou skupinu,
heterocyklo-alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů
uhlíku v alkylové části nebo R₈,

R₅ představuje atom vodíku, alkylovou skupinu
obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu
obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu
obsahující 2 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu NR₇R₁₇,
s vyjimkou skupiny -SR₅ představující -SNR₇R₁₇ a skupiny
-SOR₅ představující -SOH,

R₆ znamená atom vodíku, farmaceuticky přijatelný
kation, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku,
cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku,
arylovou skupinu, aryl-alkylovou skupinu obsahující
v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, heteroarylovou

skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, heterocyklickou skupinu, aroylovou skupinu nebo alkanoylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku,

R_7 a R_{17} jsou nezávisle na sobě vybrány ze souboru zahrnujícího atom vodíku a alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo R_7 a R_{17} společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny tvoří pětičlenný až sedmičlenný heterocyklický kruh, který případně obsahuje další heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující kyslík, síru a NR_{15} ,

R_8 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, halogensubstituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 10 atomů uhlíku, alkinylovou skupinu obsahující 2 až 10 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, cykloalkenylovou skupinu obsahující 5 až 7 atomů uhlíku, arylovou skupinu, aryl-alkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, heteroarylovou skupinu, heteroaryl-alkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, $(CR_{10}R_{20})_nOR_{11}$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_{18}$, $(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_{18}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{13}R_{14}$, přičemž uvedené arylové skupiny, arylalkylové skupiny, heteroarylové skupiny a heteroaryl-alkylové skupiny mohou být případně substituovány,

R_9 znamená atom vodíku, $-C(Z)R_{11}$ nebo případně substituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, $S(O)_2R_{18}$, případně substituovanou arylovou skupinu nebo případně substituovanou aryl-alkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku,

R_{10} a R_{20} jsou navzájem na sobě nezávisle vybrány ze souboru zahrnujícího atom vodíku a alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

R_{11} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, heterocyklickou skupinu, heterocyklo-alkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, arylovou skupinu, aryl-alkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, heteroarylovou skupinu nebo heteroaryl-alkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku,

R_{12} znamená atom vodíku nebo R_{16} ,

R_{13} a R_{14} jsou navzájem na sobě nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, případně substituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, případně substituovanou arylovou skupinu nebo případně substituovanou aryl-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, nebo společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tyto substituenty tvoří pětičlenný až sedmičlenný heterocyklický kruh, přičemž tento kruh případně obsahuje další heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující kyslík, síru a NR_9 ,

R_{15} znamená R_{10} nebo C(Z)-alkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku,

R_{16} znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogensubstituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku,

R_{18} znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, heterocyklickou skupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heterocyklickou skupinu, heterocyklo-alkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, heteroarylovou skupinu nebo heteroarylalkylovou skupinu,

R_{19} znamená atom vodíku, kyanoskupinu, alkylovou

skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku nebo arylovou skupinu,

s tou podmínkou, že v případě, kdy R_2 je methylová skupina, potom R_1 a R_4 nejsou oba 4-pyridylová skupina, a farmaceuticky přijatelné soli odvozené od těchto sloučenin.

2. Sloučenina podle nároku 1, ve které R_1 znamená případně substituovanou 4-pyridylovou skupinu nebo 4-pyrimidinylovou skupinu.

3. Sloučenina podle nároku 2, ve které je případným substituentem methylová skupina nebo aminová skupina.

4. Sloučenina podle nároku 2, ve které R_4 představuje případně substituovanou fenylovou skupinu.

5. Sloučenina podle nároku 4, ve které fenylová skupina je substituována jedním nebo více substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího halogeny, skupinu $-SR_5$, $-S(O)R_5$, $-OR_{12}$, halogensubstituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

6. Sloučenina podle nároku 1, ve které je R_2 vybrán ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, případně substituovanou heterocyklickou skupinu, případně substituovanou heterocyklo-alkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, skupinu $(CR_{10}R_{20})_nNS(O)_2R_{18}$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_{18}$, arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{13}R_{14}$, případně substituovanou

cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku nebo případně substituovanou cykloalkyl-alkylovou skupinu obsahující v cykloalkylové části 3 až 7 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku.

7. Sloučenina podle nároku 1, ve které R_2 představuje morfolinpropylovou skupinu, piperidinovou skupinu, N-methylpiperidinovou skupinu nebo N-benzylpiperidinovou skupinu.

8. Sloučenina podle nároku 1, kterou je :

1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;

1-(3-chlorpropyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol;

1-(3-azidopropyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol;

1-(3-aminopropyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol;

1-(3-methylsulfonamidopropyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;

1-[3-(N-fenylmethyl)aminopropyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;

1-[3-(N-fenylmethyl-N-methyl)aminopropyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;

1-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;

1-(3-diethylaminopropyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;

1-[3-(1-piperidinyl)propyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;

1-[3-(methylthio)propyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;

1-[2-(4-morfolinyl)ethyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;

1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-4-(3-methylthiofenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;

1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-4-(3-methylsulfinylfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;

1-[3-(N-methyl-N-benzyl)aminopropyl]-4-(3-methylthiofenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;

1-[3-(N-methyl-N-benzyl)aminopropyl]-4-(3-methylsulfinylfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;

1-[4-(methylthio)fenyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;

1-[4-(methylsulfinyl)fenyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;

1-[3-(methylthio)fenyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;

1-[3-(methylsulfinyl)fenyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;

1-[2-(methylthio)fenyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;

1-[2-(methylsulfinyl)fenyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;

1-[4-(4-morfolinyl)butyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;

1-cyklopropyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;

1-isopropyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;

1-cyklopropylmethyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;

1-terc-butyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;

1-(2,2-diethoxyethyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;

1-formylmethyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)-
imidazol;

1-hydroxyiminylmethyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)-
imidazol;

1-kyanomethyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol;

1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-
(2-methyl-pyrid-4-yl)imidazol;

4-(4-fluorfenyl)-1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-5-
(2-chlorpyridin-4-yl)imidazol;

4-(4-fluorfenyl)-1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-5-
(2-amino-4-pyridinyl)imidazol;

1-(4-karboxymethyl)propyl-4-(4-fluorfenyl)-5-
(4-pyridyl)imidazol;

1-(4-karboxypropyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)-
imidazol;

1-(3-karboxymethyl)ethyl-4-(4-fluorfenyl)-5-
(4-pyridyl)imidazol;

1-(3-karboxy)ethyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)-
imidazol;

1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-4-(4-fluorfenyl)-5-
(4-pyridyl)imidazol;

5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-4-(4-fluorfenyl)-1-[3-(4-
morfolinyl)propyl]imidazol;

5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-4-(4-fluorfenyl)-1-(1-
benzylpiperidin-4-yl)imidazol;

5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-4-(4-fluorfenyl)-1-(2-
propyl)imidazol;

5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-4-(4-fluorfenyl)-1-
(cyklopropylmethyl)imidazol;

5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-4-(4-fluorfenyl)-1-
(1-karboxyethyl-4-piperidinyl)imidazol;

5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-4-(4-fluorfenyl)-1-(4-
piperidinyl)imidazol;

1-methyl-4-fenyl-5-(4-pyridyl)imidazol;
1-methyl-4-[3-(chlorfenyl)]-5-[4-pyridinyl]imidazol;
1-methyl-4-(3-methylthiofenyl)-5-(4-pyridyl)-
imidazol;
1-methyl-4-(3-methylsulfinylfenyl)-5-(4-pyridyl)-
imidazol;
(+/-)-4-(4-fluorfenyl)-1-[3-(methylsulfinyl)propyl]-
5-(4-pyridinyl)imidazol;
4-(4-fluorfenyl)-1-[(3-methylsulfonyl)propyl]-5-(4-
pyridinyl)imidazol;
1-(3-fenoxypropyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridinyl)-
imidazol;
1-[3-(fenylthio)propyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-
pyridinyl)imidazol;
1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-
chinolyl)imidazol;
(+/-)-1-(3-fenylsulfinylpropyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-
(4-pyridinyl)imidazol;
1-(3-ethoxypropyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridinyl)-
imidazol;
1-(3-fenylsulfonylpropyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-
pyridinyl)imidazol;
1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-4-(3-chlorfenyl)-5-(4-
pyridyl)imidazol;
1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-4-(3,4-dichlorfenyl)-5-(4-
pyridyl)imidazol;
4-[4-(4-fluorfenyl)-1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-5-
(pyrimid-2-on-4-yl)imidazol;
4-(4-fluorfenyl)-5-[2-(methylthio)-4-pyrimidinyl]-
1-[3-(4-morfolinyl)propyl]imidazol;
4-(4-fluorfenyl)-5-[2-(methylsulfinyl)-4-
pyrimidinyl]-1-[3-(4-morfolinyl)propyl]imidazol;

(E)-1-(1-propenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridinyl)-imidazol;

1-(2-propenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridinyl)-imidazol;

5-[(2-N,N-dimethylamino)pyrimidin-4-yl]-4-(4-fluorfenyl)-1-[3-(4-morfolinyl)propyl]imidazol;

1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-5-(4-pyridinyl)-4-[4-(trifluormethyl)fenyl]imidazol;

1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-5-(4-pyridinyl)-4-[3-(trifluormethyl)fenyl]imidazol;

1-(cyklopropylmethyl)-4-(3,4-dichlorfenyl)-5-(4-pyridinyl)imidazol;

1-(cyklopropylmethyl)-4-(3-trifluormethylfenyl)-5-(4-pyridinyl)imidazol;

1-(cyklopropylmethyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(2-methylpyrid-4-yl)imidazol;

1-[3-(4-morfolinyl)propyl]-5-(4-pyridinyl)-4-(3,5-bistrifluormethylfenyl)imidazol;

5-[4-(2-aminopyrimidinyl)]-4-(4-fluorfenyl)-1-(2-karboxy-2,2-dimethylethyl)imidazol;

1-(1-formyl-4-piperidinyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridinyl)imidazol;

5-(2-amino-4-pyrimidinyl)-4-(4-fluorfenyl)-1-(1-methyl-4-piperidinyl)imidazol;

1-(2,2-dimethyl-3-morfolin-4-yl)propyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(2-amino-4-pyrimidinyl)imidazol;

4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)-1-(2-acetoxyethyl)-imidazol;

a farmaceuticky přijatelné soli odvozené od těchto sloučenin.

9. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje sloučeninu podle některého z nároků 1 až 8

a farmaceuticky přijatelnou nosičovou látku nebo ředidlo.

10. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1 pro přípravu léčiva pro léčení nemocí zprostředkovaných cytokiny u savců potřebujících toto léčení, vyznačující se tím, že se tomuto savci podává účinné množství sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1.

11. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1 pro přípravu léčiva pro léčení nemocí zprostředkovaných cytokiny ze souboru zahrnujícího revmatoidní artritidu, revmatoidní spodylitidu, osteoartritidu, dnové artritidy a jiné artritidové stavy, dále sepse, septický šok, endotoxický šok, gramnegativní sepse, syndromu toxického šoku, ARDS ("adult respiratory distress syndrom"), mozkovou malárii, chronické pulmonální zánětové onemocnění, silikózu, pulmonální sarkoidózu, resorpci kostí, osteoporózu, kardiální a renální reperfuzní poškození, trombózu, glomerulonefritidu, reakci štěp versus hostitel, odmítnutí aloimplantátu, aterosklerózu, roztroušenou sklerózu, diabetes, pankreatické β -buňky, Alzheimerovu nemoc, Crohnovu nemoc, ulcerózní kolitidu, ekzém, psoriázu a další jiná zánětové stavy kůže, a pyresis.

12. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1 pro přípravu léčiva pro léčení nemocí je zprostředkovaných IL-1, IL-6, IL-8 nebo TNF.

13. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1 pro přípravu léčiva pro léčení astma nebo artritidy.

14. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1 pro přípravu léčiva pro léčení zánětových stavů u savců, kteří

potřebují toto léčení.

15. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, vyznačující se tím, že se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce II :



se sloučeninou obecného vzorce III :



ve kterých :

p znamená 0, 1 nebo 2,

a R_1 , R_2 a R_4 mají stejný význam jako bylo uvedeno v nároku 1, nebo představují prekurzory těchto skupin R_1 , R_2 a R_4 , a

Ar představuje případně substituovanou fenylovou skupinu,

a potom popřípadě následuje převedení prekurzorů skupin R_1 , R_2 a R_4 na skupiny R_1 , R_2 a R_4 .

16. Sloučenina obecného vzorce II podle nároku 16, pro kterou platí podmínka, že v případě, že ArS(O)_p je tosylová skupina, potom R_4 není nesubstituovaná fenylová skupina.

17. Sloučenina obecného vzorce II podle nároku 16, ve které p je 0 nebo 2.

18. 4-Fenyl-5-(4-pyridyl)imidazol pro přípravu léčiva k inhibování cytokinů u savců.

Zastupuje :

Dr. Pavel Zelený