

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 800519 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 800519

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D233/58
C07D405/06
C07D471/08

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 21.02.1980

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 21.02.1980

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 01.01.1981

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

22.02.1979 GB 7906243

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • The Wellcome Foundation Limited, 980 Great West Road, BRENTFORD MIDDLESEX TW8 9GS, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Thorogood, Peter Brian, TOWN UNKNOWN, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

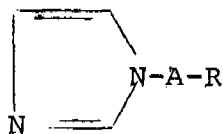
Imidatsolijohdannaisia ja niiden suoloja, niiden synteesi ja niitä sisältävät farmaseuttiset koostumukset.

Imidazolderivat och salter därav, synter av dessa och farmaceutiska preparat innehållande dessa.

The Wellcome Foundation Limited, 183-193 Euston Road, Lontoo N.W.1,
Englanti

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 1-substituoitujen imidatsolien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 1-substituerade imidazoler

Keksintö koskee menetelmää uusien kaavan I mukaisten 1-substituoitujen imidatsolien ja niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi,



(I)

jossa kaavassa A on kemiallinen sidos tai suora tai haarautunut alkyleeni- tai alkenyleeniryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, ja R on dekahydronaftyyliryhmä tai karbosyklinen spirosyklinen rengassysteemi, jossa on enintään 15 hiiliatomia, jolloin systeemin yhdessä renkaassa voi olla yksi tai kaksi happi-heteroatomia, tai R on karbosyklinen siltapolysyklinen rengassysteemi, jossa voi olla typpi-rengasheteroatomia ja jossa on yksi tai useampi silta, sillä edellytyksellä, että kun A on kemiallinen sidos, R ei ole adamantyyli-ryhmä, tai AR muodos-

tavat yhdessä suoran tai haarautuneen alkyleeni- tai alkenyleeniryhmän, jossa on 1-4 hiiliatomia ja joka on substituoitu vähintään kahdella samanlaisella tai erilaisella edellä määritellyllä ryhmällä R. Näillä uusilla yhdisteillä on TXA_2 -syntetaasia inhiboiva vaikutus.

Tromboksaani A_2 :a (TXA_2), joka on verihiutaleiden kasautumista edistävä aine, muodostuu verihiutaleissa prostaglandiiniendoperoksideista PGG_2 ja PGH_2 . Prostasykliiniä (PGI_2), jolla on voimakas kasautumista estävä vaikutus, muodostuu (verisuonen seinämissä) myös PGG_2 :sta ja onkin ehdotettu, että TXA_2 :n ja PGI_2 :n tuottamisen tasapaino on kontrolloivana tekijänä veritulppien synnyssä. Veritukkotulppauminen ennaltaehkäisyssä olisi tämän johdosta toivottua, että voitaisiin selektiivisesti estää TXA_2 -syntetaasi ja siten edistää kasautumista estävän PGI_2 :n muodostumista.

On tunnettua, että imidatsoli ja 1-metyyli-imidatsoli, jossain määrin ehkäisevät endoperoksidien (PGG_2 ja PGH_2) entsymaattista muuttumista tromboksaani A_2 :ksi verihiutalemikrosomien avulla (Moncada et al. Prostaglandins, 13/4, 611-618, 1977). Tiettyjen 1-n-alkyyli-imidatsolien varsinkin 1-n-dodekyyli-imidatsolin ja sen korkeampien homologien on ilmoitettu pystyvän alentamaan seerumin kolesterolitasoja (GB-patenttijulkaisu 1 364 312; Biochem. Pharmacol, 24, 1902-1903, 1975).

Kaavan I mukaisten kanssa läheistä rakennetta olevia yhdisteitä on kuvattu FI-patenttihakemuksessa 790 314, US-patenttijulkaisussa 4 036 975, FR-patenttijulkaisussa 2 129 838 ja julkaisussa Chemical Abstracts, vol 90, no 17, 1979, 137736x.

Näillä tunnetuilla yhdisteillä on joko erilainen vaikutus tai huomattavasti heikompi vaikutus kuin kaavan I mukaisilla yhdisteillä, kuten ilmenee jäljempänä esitetyistä biologisista kokeista, joissa vertailuyhdisteinä on käytetty US-patenttijulkaisusta tunnettuja yhdisteitä. Kaavan I mukaisten yhdisteiden voimakas verihiutaleiden kasautumista estävä vaikutus tekee ne käyttökelpoisiksi erilaisten veritukkotulppaumasairauksien hoidossa ja ennaltaehkäisyssä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voivat sisältää asymmetrisen keskuksen ja yhdisteryhmä käsittää siten myös optisesti aktiiviset stereoisomeerit sekä niiden raseemiset seokset. Haluttaessa optiset isomeerit voidaan erottaa tavallisella tavalla, esim. fraktiokiteytyksellä.

Symboli A tarkoittaa edullisesti metyleeniä ($-\text{CH}_2-$) tai etyleeniä ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$).

Edellä ryhmän R merkityksenä mainitut karbosykliset spirosykliset siltapolysykliset rengassysteemit ovat edullisesti sellaisia, joissa ei ole heteroatomeja.

Esimerkkejä spirosyklisistä ryhmistä R ovat spiro[3,3]heptan-2-yyli, spiro[3,4]oktan-2-yyli, spirobisykloheksan-4-yyli ja sykloheksaanispirosyklopentan-4-yyli.

Ilmaisu "siltapolysyklinen rengassysteemi" tarkoitetaan polysyklistä systeemiä, jossa on kaksi vierekkäistä rengasta, joilla on vähintään kolme yhteistä atomia.

On huomattava, että ryhmä R saattaa muodostua siltarengassysteemin (edellä määritellyn mukainen) ja fuusioituneen rengassysteemin yhdistelmästä, josta esimerkkinä on trisyklo[3.2.1.0^{2,4}]oktan-6-yyli.

Kun R on polysyklinen siltaradikaali, niin edullista bisyklisiä radikaaleja ovat bisyklo[3,1,1]heptanyyli-, varsinkin 6,6-dimetyyllibisyklo[3.1.1]heptanyylliradikaali, kuten 6,6-dimetyyllibisyklo[3.1.1]heptan-2-yyli. Edullisista trisyklisistä siltaradikaaleista mainittakoon varsinkin adamantan-1-yyli.

Esimerkkejä muista ryhmistä, joissa R on polysyklinen siltaradikaali, ovat sellaiset bisykliset radikaalit kuin bisyklo[2.2.1]heptan-1-yyli, 3,3-dimetyyllibisyklo[2.2.1]heptan-2-ylideeni, bornan-2-yyli, pinan-3-yyli ja 3,3-dimetyyllinorbornan-2-yyli, ja trisykliset radikaalit kuin trisyklo[1.1.0.0^{2,4}]butyyli, trisyklo[4.2.1.1^{7,9}]undekan-2-yyli, trisyklo[5.4.0.0^{2,9}]undekan-4-yyli, trisyklo[4.4.1.1^{1,5}]dodekan-3-yyli ja trisyklo[4.1.0.0^{2,4}]heptan-3-yyli.

Kun R on tyydyttymätön polysyklinen siltaradikaali, niin se on edullisesti bisyklo[3.1.1]heptenyyli, varsinkin 6,6-dimetyyllibisyklo[3.1.1]heptenyyli ja erityisesti 6,6-dimetyyllibisyklo[3.1.1]hept-2-en-2-yyli.

Esimerkkejä muista tyydyttymättömistä ryhmistä R ovat spiro[4.5]deka-1,6-dien-9-yyli, 2-syklohekseenispiro-2'-syklopenten-3'-yyli, 2-syklohekseenispirosyklobutan-3'-yyli, 1-isopropyllibisyklo[3.1.0]heks-3-en-2-yyli, 5,7,7-trimetyyllinorborn-5-en-2-yyli, norborn-5-en-2-yyli, 5-bornen-3-yyli, bisyklo[2.2.2]okt-5-en-2-yyli, trisyklo[3.2.1.0^{2,7}]okt-3-en-6-yyli, trisyklo[3.2.1.0^{2,6}]okt-2-en-4-yyli ja trisyklo[3.2.0.0^{2,7}]hept-3-en-6-yyli.

Esimerkkejä sellaisista ryhmistä R, jotka sisältävät happi-heteroatomin, ovat sykloheksaanispiro-2'-tetrahydrofuran-4'-yyli, ja tetrahydropyran-2-spirosykloheksan-3'-yyli.

Esimerkkejä vastaavista bisykloryhmistä ovat: 7-atsabisyklo/[2.2.1]heptan-2-yyli, 4-atsabisyklo/[2.2.2]oktan-2-yyli ja 8 metyyli-8-atsabisyklo/[3.2.1]oktan-3-yyli.

Esimerkkejä tällaisista trisyklisistä ryhmistä ovat: 2-atsatri-syklo/[3.3.3.0^{2,4}]nonan-6-yyli ja 3-atsatrisyklo/[3.2.2.0^{2,4}]nonan-6-yyli.

Esimerkki tyydyttymättömästä ryhmästä on 3-atsatrisyklo-[3.2.1.0^{2,4}]okt-6-en-yyli.

Esimerkkejä fuusioituneista polysyklisistä radikaaleista R, ovat sekä bisykliset että trisykliset radikaalit, kuten 1- tai 2-dekahydronaftyli, 1- tai 2-dekahydroatsulenyyli tai 1- tai 2-oktahydro-pentalenyyli.

Erityisen edullista kaavan I mukaista yhdisteitä ovat:

1-[2-(6,6-dimetyyllibisyklo/[3.1.1]hept-2-en-2-yyli)etyyli]-imidatsoli,

1-[2-(6,6-dimetyyllibisyklo/[3.1.1]heptan-2-yyli)etyyli]-imidatsoli,

1-(bisyklo/[2.2.1]hept-5-en-2-yylimetyyli)imidatsoli,

1-(bisyklo/[2.2.1]heptan-2-yylimetyyli)imidatsoli,

1-(6,6-dimetyyllibisyklo/[3.1.1]heptan-2-yylimetyyli)imidatsoli,

1-[2-(adamantan-1-yyli)etyyli]-imidatsoli,

1-(2-syklohekseenispirosyklobutan-3'-yylimetyyli)imidatsoli,

1-(6,6-dimetyyllibisyklo/[3.1.1]hept-2-en-2-yylimetyyli)imidatsoli,

1-[2-(3,3-dimetyyllibisyklo/[2.2.1]heptan-2-yylideeni)etyyli]-imidatsoli,

1-(4-atsabisyklo/[2.2.2]oktan-2-yylimetyyli)imidatsoli,

1-(8-metyyli-8-atsabisyklo/[3.2.1]oktan-3-yylimetyyli)imidatsoli.

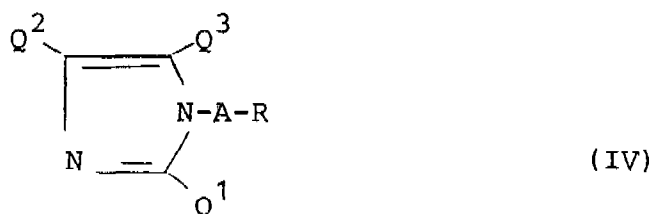
Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat verrattuna imidatsoliin ja 1-metyyli-imidatsoliin voimakkaammin vaikuttavia TXA₂-syntetaasi-inhibiittoreita. Monet näistä yhdisteistä ovat myös vaikutukseltaan selektiivisempiä siinä suhteessa, että ne eivät inhiboi muita kasautumista estävää prostaglandiinia synnyttäviä entsyymejä. Kaavan I

mukaisilla yhdisteillä ei myöskään ole in vivo sellaisia sivuvaikutuksia kuin imidatsolilla. Kaavan I mukaiset yhdisteet pystyvät inhiboimaan verihiutale-aggregaatiota in vivo ja myös hajottamaan verihiutale-kasaumat.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden happoadditiosuoloja voidaan valmistaa siten, että

(a) imidatsoli tai sen suola saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on Z-A-R (III), jossa R ja A tarkoittavat samaa kuin edellä ja Z on poistuva ryhmä, kuten halogeeni, tai

(b) yhdiste, jonka kaava on



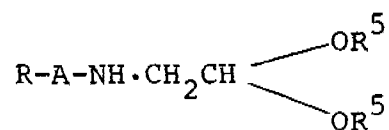
jossa A ja R tarkoittavat samaa kuin edellä, ja Q^1 , Q^2 ja Q^3 ovat samoja tai erilaisia ja ainakin yksi niistä on pelkistyksellä tai hapetuksella poistettavissa oleva radikaali, kuten tio, C_{1-4} -alkyyli- tai halogeeni, ja muut substituentit tarkoittavat vetyä tai radikaalia, joka voidaan poistaa samalla tai eri tavalla kuin ensin mainittu radikaali, muutetaan kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi; ja haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan happoadditiosuolaksi.

Menetelmävaihtoehtona a) mukainen reaktio on kirjallisuudesta hyvin tunnettu, ja poistuva ryhmä voidaan valita monista erilaisista substituentteista, joista erityisen edullisia ovat kuitenkin halogeenit, edullisesti kloori tai bromi, tai p-tolueenisulfonyylioksi, vaikka myös muita aryylisulfonyylioksi-, alkaanisulfonyylioksi- tai aryylialkyyli- sulfonyylioksiradikaaleja voidaan käyttää. Reaktio suoritetaan edullisesti happoa sitovan aineen, esimerkiksi alkalimetallialkoxidin, kuten natriummetoksidin tai kalium-tert-butoksidin läsnäollessa alkanolissa. Kun Z on halogeeni, niin reaktio voidaan suorittaa kuparikatalysaattorin läsnäollessa, esimerkiksi samoin kuin Ullman-reaktiossa, varsinkin, jos A on kemiallinen sidos. Poistuva ryhmä Z voidaan muodostaa in situ vastaavan alkanolin ($Z = OH$) ja halogeenivedyn (esim. kloorivetyhappo tai Lewis-happo, kuten aluminiumkloridi;

ks. JA-hakemusjulkaisu 131 577/77) reaktiossa ja saatu kaavan III mukainen yhdiste voidaan eristämättä saattaa suoraan reagoimaan imidatsolin kanssa. Vaihtoehtoisesti alkanoli ($Z = OH$) tai sen johdannainen (esim. $Z = R-A-O-$) voidaan saattaa reagoimaan suoraan imidatsolin (II) kanssa kuumentamalla dehydratoivan aineen, kuten fosforihapon tai fosfaatin (ks. JA-patenttijulkaisu 51 105 060), rikkihapon tai sulfaatin (ks. JA-patenttijulkaisu 51 105 061) läsnäollessa.

Menetelmävaihtoehdossa b) Q^1 , Q^2 ja Q^3 ovat samoja tai erilaisia ja ainakin yksi niistä on radikaali, joka voidaan poistaa esimerkiksi pelkistämällä tai hapettamalla, ja muut merkitsevät vetyä tai radikaalia, joka voidaan poistaa samalla tai muulla tavalla (esim. karboksyyli-ryhmä, joka voidaan poistaa dekarboksyloimalla). Q^1 , Q^2 ja Q^3 voivat olla esimerkiksi tio ($-SH$), alkyylitio (S -alkyyli, jossa alkyylisi sisältää 1-4 hiiliatomia) tai halogeeni, edullisesti kloori tai bromi. Reaktio-olosuhteet valitaan radikaalien Q^1 , Q^2 ja Q^3 luonteen mukaan. Desulfurointi voidaan suorittaa hapettavasti tai pelkistävasti käyttäen esimerkiksi typpihappoa tai Raney-nikkeliä, ja pelkistävä dehalogeenointi voidaan suorittaa käyttäen sinkkiä ja etikkahappoa tai Raney-nikkeliä tai muita alalla tunnettuja tai kirjallisuudessa kuvattuja reagensseja.

Kaavan III mukaiset lähtöaineet voidaan valmistaa tunnetulla tavalla, edullisesti halogenoimalla vastaavista alkoholeista (kaava III, jossa $Z = -OH$), jolloin, kun kyseessä ovat sellaiset yhdisteet, joissa R sisältää hiili-hiili-kaksoissidoksen, alkoholi valmistetaan sopivasti Prins-reaktiolla paraformaldehydistä ja vastaavasta tyydyttymättömästä yhdisteestä, jossa on yksi hiiliatomi vähemmän (ks. Bull. Chem. Japan 46/48, 2512-5, 1973). Samoin $A:n$ ollessa tyydyttymättömän 3-6 hiiliatomia (tai heteroatomia) sisältävä ryhmä alkoholi voidaan valmistaa paraformaldehydistä ja vastaavasta tyydyttyneestä A -yhdisteestä, jossa on 2-5 hiili- (tai hetero-) atomia. Substituoidut imidtasolilähtöaineet (kaava IV) voidaan valmistaa tunnetulla tavalla, esimerkiksi teoksessa "Imidazole and its derivatives" osa 1, toimittanut K. Hoffmann, Inter-science Publishers Inc. New York, 1973, kuvatulla tavalla. Esimerkiksi kaavan IV mukainen 2-tioimidatsoli voidaan valmistaa syklisoimalla tiosyanaatilla asetaali, jonka kaava on



jossa R^5 on alkyyli, aryyli tai aryylialkyyli.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan valmistaa alalla tunnetuin menetelmin. Niitä voidaan erityisesti valmistaa käsittelemällä lähtöimidatsolia sopivalla hapolla tai anionivaihtajalla. Esimerkkejä kaavan I mukaisen yhdisteen suoloista ovat seuraavista hapoista johdetut suolat: oksaalihappo, kloorivetyhappo, bromivetyhappo, rikkihappo, typpihappo, perkloorihappo, fumaarihappo, maleiinihappo, salisyylihappo, meripihkahappo, tolueeni-p-sulfonihappo, viinihappo, etikkahappositruunahappo, metaanisulfonihappo, muurahaishappo, bentsoehappo, malonihappo, naftaleeni-2-sulfonihappo ja bentseenisulfonihappo.

Kaavan I mukaisia imidatsoleja voidaan käyttää yhdessä fosfodiesteri-inhibiittorin kanssa, joka edelleen parantaa toisella vaikutusmekanismilla synergistisesti niiden tehoa verihiutaleiden yhteenliittymisen estämiseksi.

~~Sopivia kaavan I mukaisten yhdisteiden antiaggregaattorista vaikutusta potensioivia fosfodiesteriaseja ovat seuraavat joko sinällään tai farmaseuttisesti hyväksyttävänä suoloinaan:~~

(a) Ksantiini johdannaiset, kuten teofylliini (3,7-1,3-dimetyyli-1H-puriinidioni), kofeiini (3,7-dihydro-1,3,7-trimetyyli-1H-puriini-2,6-dioni) ja aminofylliini (teofylliinin ja 1,2-etaanidiamiinin 2:1-addukti);

(b) Isokinoliini johdannaiset, esimerkiksi papaveriini 1-[(3,4-dimetoksifenyyli)metyyli]-6,7-dimetoksi-isokinoliini;

(c) Pyrimido[5,4-d]pyrimidiini johdannaiset, esimerkiksi dipyriramoli [2,2',2'',2'''-(4,8-dipiperidinopyrimido[5,4-d]pyrimidiini-2,6-diyylidinitriilo)tetraetanoli] ja sen suolat;

(d) Tieno[3,2-d]pyrimidiini johdannaiset, esimerkiksi N-[4-(4-morfolinyyli)tieno[3,2-d]pyrimidin-2-yyli]-1,2-etaanidiamiini;

(e) Pyratsolo[3',4':2,3]pyrido[4,5-b][1,5]bentsodiatsepin-6-(3H)-onijohdannaiset, esimerkiksi 3-etyyli-7,12-dihydro-7,12-dimetyyllipyratsolo[4',4':5,6]pyrido[4,3-b][1,5]bentodiatsepin-6-(3H)-oni;

~~(f) 1H- tai 2H-pyratsolo/3,4-b/pyridiinijohdannaiset, esimerkiksi 4-(butyyliamino)-1-etyyli-1H-pyratsolo-/3,4-b/pyridiini-5-karboksyylimahapon etyyliesteri ja 2-metyyli-6-fenyyli-4-(1-piperidinyyli)-2H-pyratsolo/3,4-b/pyridiini;~~

(g) 5H-furo/3,4-b/pyratsolo-/3,4-b/pyridin-5-onijohdannaiset, esimerkiksi 4-(butyyliamino)-1-etyyli-1,7-dihydro-7-hydroksi-5H-furo/3,4-b/pyratsolo/3,4-b/pyridin-5-oni ja

(h) 1-(2H)-naftalenonijohdannaiset, esimerkiksi 2-(dimetyyliamino)metyyli-3,4-dihydro-7-metoksi-1-(2H)-naftalenoni.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat erityisen käyttökelpoisia imettäväisten, ihminen mukaan luettuna, veritukkotulppaumien hoitoon ja/tai ennaltaehkäisyyn. Veritukkotulppaumilla käsitetään sellaisia häiriötiloja, joiden etiologia liittyy verihiutaleaggregaatioon.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia aina, kun halutaan ehkäistä verihiutaleiden aggregaatiota ja/tai alentaa verihiutaleiden tartuntaluonnetta eli kun halutaan käsitellä tai estää veritulppien syntyminen imettävällä, myös ihmisellä. Yhdisteet ovat vaikuttavia esimerkiksi sydäninfarktin, aivoverisuonitukoksen ja iskeemisen perifeerisen verisuontitaudin ehkäisyssä ja käsittelyssä; leikkauksenjälkeisen verisuonitukoksen ehkäisyssä ja käsittelyssä ja edistettäessä leikkauksenjälkeistä verisuonten haarautuminen syntyy.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat myös käyttökelpoisia lisäaineita vereen, verituotteisiin, verikorvikkeisiin ja muihin nesteisiin, joita käytetään eristettyjen kehonosien keinotekoiseen kehonulkopuoliseen verenkiertoon ja perfuusioon, esimerkiksi raajojen ja elinten verenkiertoon ja perfuusioon riippumatta siitä, ovatko ne kiinni alkuperäisessä kehossa, irti siitä tai säilytettynä valmiina siirroksina tai kiinnitettynä uuteen kehoon. Niitä voidaan käyttää myös laboratorioeläimissä, esimerkiksi kissoissa, koirissa, kaniineissa, apinoissa ja rotissa samoihin tarkoituksiin uusien menetelmien kehittämiseksi elinten ja raajojen siirrosta.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voivat myös olla verisuonia laajentavia aineita ja siten hyödyllisiä antihypertensiivejä imettävän, myös ihmisen kohoneen verenpaineen käsittelyssä.

Uusia yhdisteitä voidaan myös käyttää angina pectoris-taudin käsittelyyn ja ehkäisyyn sekä shokin ehkäisyyn tai viivyttämiseen.

Tarvittava aktiivisen yhdisteen määrä terapeuttisen tai profylaktisen vaikutuksen saamiseksi vaihtelee riippuen lääkkeen antovasta ja potilaan kunnosta. Yleensä sopiva annos imettävälle, myös ihmiselle, on 0,1 - 300 mg aktiivista ainetta kehon kg:aa kohti, varsinkin 0,5 - 10 mg/kg, esimerkiksi 8 mg/kg. Oraalisesti annettava yksikköannos aikuiselle on 50 - 1 800 mg, edullisesti 200 - 900 mg ja varsinkin 300 - 700 mg, esimerkiksi 550 mg, annettuna esim. kolme kertaa vrk:ssa.

Vaikka aktiivista ainetta voidaankin antaa puhtaana kemikaalina, niin että annetaan lääkkeeksi edullisemmin farmaseuttisen koostumuksen muodossa. Sekä eläin- että ihmislääkitykseen tarkoitettut koostumukset sisältävät edellä määriteltäviä aktiivista yhdistettä yhdessä yhden tai useamman kantaja-aineen tai muun terapeuttisen aineosan kanssa. Kantaja-aineen tai -aineiden tulee olla hyväksyttäviä siinä mielessä, että ne sopivat yhteen koostumuksen muiden aineosien kanssa, eivätkä ole haitallisia lääkkeen ottajalle. Koostumuksen yksikköannokset voivat sisältää 60 mg - 1,5 g aktiivista yhdistettä.

Koostumukset voivat olla sopivia oraaliseen rektaaliseen, vaginaaliseen tai parenteraaliseen (mikä käsittää ihonalaisen, lihaksensisäisen ja suonensisäisen) lääkeantoon. Edullisia valmistemuotoja ovat tabletit, kapselit, eliksiirit ja injektoitavat suspensiot tai liuokset.

Koostumukset ovat sopivasti annosyksikkömuodossa, ja ne voidaan valmistaa millä tahansa farmasiassa tunnetulla menetelmällä. Kaikissa menetelmissä aktiivinen yhdiste (joko emäksenä tai farmaseuttisesti hyväksyttävänä happoadditiosuolana) saatetaan yhteen kantaja-aineen kanssa, joka koostuu yhdestä tai useammasta lisäaineesta. Yleensä koostumukset valmistetaan saattamalla aktiivinen yhdiste ja nestemäiset kantaja-aineet tai hienojakoiset kiinteät kantaja-aineet tai molemmat tasaisesti ja hyvin sekoitetuiksi, ja sitten tarpeen mukaan muovaamalla tuote haluttuun muotoon.

Biologiset kokeet

Valmistettiin hevosen verihiutaleita differentiaalisentrifugomalla hevosen kokoverta. Noin 10^6 verihiutaletta homogenoitiin 1 ml:aan 100 mM trispurskuria (pH 7,4). Aktiiviyhdistettä lisättiin 20 nanomoolia radioaktiivisesti merkittyä arakkidonihappoa, joka antoi 10^6 hajoamissignaalin minuutissa (DPM), ja putkia inkuboitiin kolme minuuttia 37° :ssa ravistusvesihauteessa. Inkuboinnin jälkeen radioaktiiviset tuotteet uutettiin happameksi tehdystä vesifaasista etyyliasetaatilla, etyyliasetaatiiuute haihdutettiin ja ohutkerroskromatografoitiin silikageelikerroksessa käyttäen kehittämiseen kloroformi/metanoli/etikkahappo/vesi-seosta (90:8:1:0,8). Tuotettu tromboksaanimäärä mitattiin raaputtamalla irti radioaktiivisen vyöhyke, joka vastasi tromboksaani B_2 :ta ja mittaamalla radioaktiivisuus nestetuike-laskimella.

Määritettiin konsentraatio, joka alensi entsyymiaktiiviteettia 50 % (ED_{50}). Tulokset nähdään taulukossa A.

Aktiivisten yhdisteiden selektiivisyys määritettiin edellä kuvatulla menetelmällä, jossa mitattiin toutetut PGE-, PGF- ja PGD-määrät. Mitä suurempi selektiivisyys on, sitä enemmän on tuotettu antiaggregatorisia prostaglandiineja.

ED_{50} - ja selektiivisyystulokset nähdään taulukossa A, jossa
 + = alhainen selektiivisyys, ++ = keskinkertainen selektiivisyys,
 +++ = korkea selektiivisyys ja ++++ = erityisen korkea selektiivisyys.
 ND = ei määritetty.

Taulukko A

Yhdiste esimerkistä no	ED ₅₀ µg/ml	Selektiivisyys
Imidatsoli (vertailuyhdiste)	≥500	0 - +
1-metyyli-imidatsoli (vertailuyhdiste)	≥200	++
3	3,5	+++
4	4,3	+++
5	10	+++
6	5	+++
9	15	+++
10	5	+++
11	15	++++
17b	<15	++ (+++)
17c	<10	+++
US 4036975 (vertailuyhdiste)	>20	++
US 4036975 (vertailuyhdiste)	>100	>+

1) 1-adamantyyli-1-imidatsolyylimetyyli-ketoni

2) 1-[2-(1-adamantyyli)-2-hydroksietyyli]imidatsoli

Seuraavat esimerkit valaisevat esillä olevaa keksintöä. Kaikki lämpötilat on ilmoitettu Celsius-asteina.

Esimerkki 1

1-/2-(adamantan-1-yyli)-2-oksoetyyli/imidatsoli

Adamantan-1-yylibromimetyyliketonin (6,43 g, 0,026 mol), imidatsolin (1,7 g, 0,025 mol) ja kalium-tert-butoksidin (2,81 g, 0,025 mol) seosta kuivassa butan-1-olissa (30 ml) sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttämällä kahdeksan tuntia.

Seoksen jäähdyttyä se suodatettiin, ja suodos haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin öljy, joka seisotettaessa muuttui kiinteäksi. Kiinteä aine liuotettiin kloorivetyhappoon (75 ml), ja hapan liuos pestiin eetterillä (1 x 100 ml). Hapan liuos tehtiin sitten emäksiseksi natriumhydroksidiliuoksella (10-m) ja emäksinen liuos uutettiin kloroformilla (3 x 100 ml). Kloroformiuutteet yhdistettiin, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Saatu kiinteä jäännös puhdistettiin silika-geelikolonissa eluoimalla kloroformi/metanoliseokselle (9:1). Tuotetta sisältävät fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, saatu kiinteä aine kiteytettiin etyyliasetaatista, jolloin saatiin 1-/2-(adamantan-1-yyli)-2-oksoetyyli/imidatsolia, sp. 130 - 130,5°C.

Esimerkki 2

1-/2-(adamantan-1-yyli)-2-hydroksietyyli/imidatsoli

1-/2-(adamantan-1-yyli)-2-oksoetyyli/imidatsolin (4,57 g, 18,7 mmol) liuos kuivassa tetrahydrofuraanissa (20 ml) lisättiin tipoittain sekoitettuun, jäähdytettyyn litiumaluminiumhydridin (0,76 g, 0,02 mol) suspensioon kuivassa tetrahydrofuraanissa typpikehässä sellaisella nopeudella, että reaktioseoksen lämpötila ei kohonnut yli 10°C.

Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitettiin 0,5 tuntia ja siihen lisättiin vettä (20 ml). Reaktioseos suodatettiin ja sakka pestiin tetrahydrofuraanilla (100 ml). Tetrahydrofuraaniliuokset yhdistettiin, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin alennetussa paineessa. Saatu ruskea kiinteä aine kiteytettiin etyyliasetaatti/etyyli-alkoholiseoksesta, jolloin saatiin 1-/2-(adamantan-1-yyli)-2-hydroksietyyli/imidatsolia, sp. 236°C.

Esimerkki 3

a) 2-(6,6-dimetyyllibisyklo[3.1.1]heptan-2-yyli)etan-1-olin valmistus

Tämä yhdiste valmistettiin R. Baronnet'in et al., Eur. J. Med. Chem., 1974, 9, n:o 2, 182, kuvaamalla menetelmällä.

b) 1-bromi-2-(6,6-dimetyylibisyklo[3.1.1]heptan-2-yyli)-etaanin valmistus

Myös tämä yhdiste valmistettiin R. Baronnet'in et al., Eur. J. Med. Chem., 1974, 9, n:o 2, 182, kuvaamalla menetelmällä.

c) 1-[2-(6,6-dimetyylibisyklo[3.1.1]heptan-2-yyli)etyyli]-imidatsolin valmistus

1-bromi-2-(6,6-dimetyylibisyklo[3.1.1]heptan-2-yyli)etaania (9,24 g, 0,04 mol) lisättiin tipoittain kalium-tert-butoksidin (4,48 g, 0,04 mol) ja imidatsolin (2,72 g, 0,04 mol) sekoitettuun liuokseen kuivassa butan-1-olissa (100 ml). Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttämällä kuusi tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin ja suodatettiin, suodos haihdutettiin alennetussa paineessa. Haihdutusjäännös suspendoitiin kloorivetyhappoon (150 ml, 2-m), ja hapan liuos pestiin eetterillä (70 ml). Hapan liuos tehtiin emäksiseksi natriumhydroksidiliuoksella, emäksinen liuos uutettiin kloroformilla (3 x 50 ml). Yhdistetyt kloroformiliuokset kuivattiin (MgSO_4), ja kloroformi haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin keltaista öljyä.

Raakaöljyn näyte (0,6 g) puhdistettiin silikageelikolonissa eluoimalla kloroformi/metanoliliuoksella (9:1). Tuotefraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin. Tislaamalla haihdutusjäännöksenä saatu keltainen öljy saatiin värittömänä öljynä 1-[2-(6,6-dimetyylibisyklo[3.1.1]heptan-2-yyli)etyyli]-imidatsolia, kp. $117^\circ/0,2$ mm Hg.

Esimerkki 4

1-bromi-2-(6,6-dimetyylibisyklo[3.1.1]hept-2-en-2-yyli)-etaanin valmistus

2-(6,6-dimetyylibisyklo[3.1.1]hept-2-en-2-yyli)etan-1-olin (16,6 g, 0,1 mol) liuosta petrolieetterissä (60 ml) sekoitettiin -10°C :ssa samalla, kun siihen lisättiin tipoittain -10° :seen jäähdytetty fosforitribromidin (14,08 g, 0,052 mol) liuos petrolieetterissä (25 ml). Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitettiin -10° :ssa tunnin ajan, sitten seos sai lämmetä huoneen lämpötilaan. Reaktioseos kaadettiin veteen (250 ml) ja orgaaninen kerros erotettiin. Vesikerros uutettiin petrolieetterillä (3 x 50 ml), orgaaninen kerros ja petrolieetteriuutteet yhdistettiin ja pestiin natriumhydroksidiliuoksella (1 x 250 ml, 2-m) ja vedellä (1 x 250 ml).

Petrolieetteriliuos kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin alennetussa paineessa. Saatu öljy puhdistettiin silikageelikolonissa eluoimalla kloroformilla. Tuotetta sisältävät fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin ja saatu öljy tislattiin, jolloin saatiin 1-bromi-2-(6,6-dimetyyli-bis(3,3,3-trifluorometyyli)hept-2-en-2-yyli)etaania, $\text{kp. } 51-54^\circ/0,275 \text{ mm Hg}$.

1-2-(6,6-dimetyyli-bis(3,3,3-trifluorometyyli)hept-2-en-2-yyli)etyyliimidatsolin valmistus

Kalium-tert-butoksidin (0,49 g, 4,4 mmol) ja imidatsolin (0,3 g, 4,4 mmol) seosta kuivassa butan-1-olissa (30 ml) sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttämällä samalla lisäten tipoittain 1-bromi-2-(6,6-dimetyyli-bis(3,3,3-trifluorometyyli)hept-2-en-2-yyli)etaania (0,73 g, 3,2 mmol). Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttämällä neljä tuntia.

Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos suodatettiin, ja suodos haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännös suspendoitiin kloorivetyhappoon (50 ml, 2-m), ja hapan liuos pestiin eetterillä (1 x 25 ml). Hapan liuos tehtiin sitten emäksiseksi natriumhydroksidiliuoksella (10-m), ja emäksinen seos uutettiin kloroformilla (3 x 25 ml). Kloroformiliuokset yhdistettiin ja kuivattiin (MgSO_4). Haihuttamalla liuos saatiin ruskeaa öljyä, joka puhdistettiin silikageelikolonissa eluoimalla kloroformi/metanoliseoksella (9:1). Tuotetta sisältävät fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin öljy. Tislaamalla öljy saatiin 1-2-(6,6-dimetyyli-bis(3,3,3-trifluorometyyli)hept-2-en-2-yyli)etyyliimidatsolia, $\text{kp. } 91-92^\circ/0,03 \text{ mm Hg}$.

Esimerkki 5

(a) Bis(3,3,3-trifluorometyyli)hept-5-eeni-2-metanolin valmistus

Natriumboorihydridin (15,49 g, 0,409 mol) liuos absoluutisessa etanolissa (350 ml) lisättiin tipoittain ja sekoittaen $50-60^\circ$:ssa bis(3,3,3-trifluorometyyli)hept-5-eeni-2-karboksaldehydin (50,0 g, 0,409 mol) liuokseen absoluutisessa etanolissa (300 ml). Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa neljä tuntia. Liuos tehtiin sitten happameksi (kongopunainen) laimealla kloorivetyhapolla (2-m), suodatettiin ja suodos haihdutettiin alennetussa paineessa pieneen tilavuuteen. Haihdutettiin liuokseen lisättiin vettä (200 ml), ja sitä sekoitettiin, jolloin siitä erottui kiinteä valkea aine. Reaktioseos suodatettiin ja vesiliuos uutettiin eetterillä (3 x 150 ml). Eetteriuutteet yhdistettiin, kuivat-

tiin (MgSO_4) ja haihdutettiin alennetussa paineessa. Haihdutusjäännöksenä saatu keltainen öljy tislattiin, jolloin saatiin bisyκλο/2.2.1/hept-5-eeni-2-metanolia, kp. $98-100^\circ/15$ mm Hg.

(b) 5-kloorimetyyli-bisyκλο/2.2.1/hept-2-eenin valmistus

Trifenyylifosfiinin (20,98 g, 0,08 mol) ja bisyκλο/2.2.1/hept-5-eeni-2-metanolin (5,0 g, 0,0403 mol) seosta kuivassa hiilitetrakloridissa (31,5 ml) sekoitettiin kuumentaen 60° :ssa kuusi tuntia. Reaktioseoksen jäähtyttyä se suodatettiin ja suodos haihdutettiin alennetussa paineessa, saatua puolikiteistä massaa trituroitiin n-pentaanissa (100 ml) Reaktioseos suodatettiin, ja suodos haihdutettiin alennetussa paineessa. Tislaamalla saatu keltainen öljy saatiin 5-kloorimetyyli-bisyκλο/2.2.1/hept-2-eenia värittömänä öljynä, kp. $70-72^\circ/24$ mm Hg.

(c) 1-(bisyκλο/2.2.1/hept-5-en-2-yyli-metyyli)imidatsolin valmistus

Imidatsolin (6,94 g, 0,102 mol), kalium-tert-butoksidin (11,45 g, 0,102 mol) ja 5-kloorimetyyli-bisyκλο/2.2.1/hept-2-eenin (14,52 g, 0,102 mol) seosta kuivassa butan-1-olissa (150 ml) sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähtyttäen kuivassa typpikehässä 45 tuntia.

Reaktioseoksen jäähtyttyä se haihdutettiin alennetussa paineessa, saatu ruskea öljy liuotettiin laimeaan kloorivetyhappoon (2-m). Hapan liuos pestiin eetterillä (150 ml), sitten hapan liuos tehtiin emäksiseksi natriumhydroksidiliuoksella (10-m). Emäksinen liuos uutettiin kloroformilla (3 x 100 ml), kloroformiuutteet yhdistettiin, kuivatettiin (MgSO_4) ja haihdutettiin sitten alennetussa paineessa. Saatu öljy kromatografoitiin silikageelikolonissa käyttäen eluënttina kloroformi/metanoliseosta (9:1). Tuotetta sisältävät fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin alennetussa paineessa. Tislaamalla haihdutusjäännöksenä saatu väritön öljy saatiin öljymäistä 1-(bisyκλο/2.2.1/hept-5-en-2-yyli-metyyli)imidatsolia, kp. $90-94^\circ/0,01$ mm Hg.

Esimerkki 6

1-(bisyklo[2.2.1]heptan-2-yylimetyyli)imidatsolin valmistus

1-(bisyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yylimetyyli)imidatsolin (2,0 g, 11,48 mol) ja palladium/hiilen (0,2 g, 10-%:inen) seosta kuivassa etanolissa ravisteltiin vetykaasussa 4,5 tuntia. Reaktioseos suodatettiin sitten Hyflo-Supercel'in avulla, ja suodos haihdutettiin alennetussa paineessa. Haihdutusjäännöksenä saadusta värittömästä öljystä saatiin tislamalla öljymäistä 1-(bisyklo[2.2.1]heptan-2-yylimetyyli)imidatsolia, kp. $82-84^{\circ}/0,15$ mm Hg.

Esimerkki 7

1-/2-(1-adamantanyyli)etyyli/imidatsolin suolojen valmistus

(a) Vetyfumaraatti

Fumaarihapon (0,5 g, 4,31 mmol) liuosta kiehuvasse etanolissa (15 ml) lisättiin 1-/2-(1-adamantanyyli)etyyli/imidatsolin (1,0 g, 4,34 mmol) liuokseen kuumassa etanolissa (10 ml). Seosta keitettiin 15 minuuttia, sitten seos haihdutettiin kuiviin. Saatu valkea kiinteä aine kiteytettiin etyyliasetaatista, jolloin saatiin väritöntä kiinteää 1-/2-(1-adamantanyyli)etyyli/imidatsoli-vetyfumaraattia, sp. $117-118^{\circ}$.

(b) Vetyoksalaatti

Oksaalihapon (0,18 g, 2,0 mmol) liuosta kiehuvasse etanolissa (10 ml) lisättiin kuumaan 1-/2-(1-adamantanyyli)etyyli/imidatsolin (0,5 g, 2,17 mmol) liuokseen. Seosta keitettiin 15 min, sitten se haihdutettiin alennetussa paineessa. Kiteyttämällä saatu valkea kiinteä aine propan-2-olista saatiin 1-/2-(1-adamantanyyli)etyyli/imidatsoli-vetyoksalaattia, sp. $182-183^{\circ}$.

Esimerkki 8

1-/2-(6,6-dimetyyllibisyklo[3.1.1]heptan-2-yyli)etyyli/imidatsolin suolojen valmistus

(a) Vetyfumaraatti

1-/2-(6,6-dimetyyllibisyklo[3.1.1]heptan-2-yyli)etyyli/imidatsolin (0,8 g, 3,67 mmol) liuos kuumassa etanolissa (20 ml) lisättiin fumaarihapon (0,39 g, 3,36 mmol) liuokseen kuumassa etanolissa (20 ml). Seosta keitettiin 15 minuuttia, sitten se haihdutettiin kuiviin. Kiteyttämällä jäännöksenä saatu kiinteä aine etyyliase-

taatista saatiin 1-/2-(6,6-dimetyylibisyklo/3.1.1/heptan-2-yyli)etyyliimidatsoli-vetyfumaraattia, sp. 100-102°.

(b) Vetyoksalaatti

1-/2-(6,6-dimetyylibisyklo/3.1.1/heptan-2-yyli)etyyliimidatsolin (0,8 g, 3,67 mmol) liuos kuumassa etanolissa (10 ml) lisättiin oksalaahapon (0,3 g, 3,33 mmol) liuokseen kuumassa etanolissa (20 ml). Reaktioseosta keitettiin 15 minuuttia, sitten se haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Kiteyttämällä propan-2-olista, saatiin 1-/2-(6,6-dimetyylibisyklo/3.1.1/heptan-2-yyli)etyyliimidatsoli-vetyoksalaattia, sp. 172-174°.

(c) Vetysukkinaatti

1-/2-(6,6-dimetyylibisyklo/3.1.1/heptan-2-yyli)imidatsolin (0,8 g, 3,67 mmol) liuos kuumassa etanolissa (10 ml) lisättiin meripihkahapon (0,4 g, 3,39 mmol) liuokseen kuumassa etanolissa. Seosta keitettiin 15 minuuttia, sitten se haihdutettiin kuiviin. Saatu väritön öljy kiteytyi trituroitaessa etyyliasetaatti/petrolieetteri (kp. 40-60°)-seoksessa. Kiteyttämällä saatu valkea aine etyyliasetaatti/petrolieetteri (kp. 40-60°) seoksesta saatiin 1-/2-(6,6-dimetyylibisyklo/3.1.1/heptan-2-yyli)etyyliimidatsoli-vetysukkinaattia, sp.

Esimerkki 9

(a) 2-kloorimetyyli-6,6-dimetyylibisyklo/3.1.1/hept-2-eenin valmistus

Trifenyylifosfiinin (7,87 g, 0,03 mol) ja 6,6-dimetyylibisyklo/3.1.1/hept-2-eeni-2-metanolin (3,04 g, 0,02 mol) seosta kuivassa hiilitetrakloridissa (14,0 ml) sekoitettiin ja kuumennettiin 60°:ssa neljä tuntia. Seos jäähdytettiin ja suodatettiin ja suodos haihdutettiin alennetussa paineessa. Saatua puolikiteistä massaa trituroitiin n-pentaanissa (30 ml), sitten seos suodatettiin. Suodos haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännöksenä saatu öljy tislattiin, jolloin saatiin värittömänä öljynä 2-kloorimetyyli-6,6-dimetyylibisyklo/3.1.1/hept-2-eeniä, kp. 32-33°/0,2 mm Hg.

(b) 1-(6,6-dimetyylibisyklo[3.1.1]hept-2-en-2-yylimetyyli)-imidatsolin valmistus

Kalium-tert-butoksidin (1,06 g, 9,4 mmol), imidatsolin (0,64 g, 9,4 mmol) ja 2-kloorimetyyli-6,6-dimetyylibisyklo[3.1.1]hept-2-eenin (1,6 g, 9,4 mmol) seosta kuivassa butan-1-olissa (25 ml) sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttään 1,5 tuntia. Seos jäähdytettiin ja suodatettiin, ja suodos haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin laimeaan kloorivetyhappoon (100 ml, 2-m), ja hapan liuos pestiin eetterillä (75 ml). Hapan liuos tehtiin sitten emäksiseksi natriumhydroksidiliuoksella (10-m), ja emäksinen liuos uutettiin kloroformilla (3 x 50 ml). Kloroformiuutteet yhdistettiin, kuivatettiin (MgSO_4) ja haihdutettiin alennetussa paineessa. Saatu ruskea öljy kromatografoitiin silikageelikolonissa eluoimalla kloroformi/metanoliseoksella (9:1). Tuotefraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, saatu öljy tislattiin, jolloin saatiin 1-(6,6-dimetyylibisyklo[3.1.1]hept-2-en-2-yylimetyyli)imidatsolia, kp. $98^\circ/0,1$ mm Hg.

Esimerkki 10

1-(6,6-dimetyylibisyklo[3.1.1]heptan-2-yylimetyyli)imidatsolin valmistus

1-(6,6-dimetyylibisyklo[3.1.1]hept-2-en-2-yylimetyyli)imidatsolin (0,75 g, 3,7 mmol) ja palladium/hiilen (0,075 g, 10-%:inen) seosta kuivassa etanolissa (40 ml) ravisteltiin vetykehässä 40° :ssa seitsemän tuntia. Seos jäähdytettiin ja suodatettiin Hyflo-supercel-suotimella. Suodos haihdutettiin alennetussa paineessa, saatu väritön öljy tislattiin, jolloin saatiin 1-(6,6-dimetyylibisyklo[3.1.1]heptan-2-yylimetyyli)imidatsolia, kp. $100-102^\circ/0,15$ mm Hg.

Esimerkki 11

(a) 1-(adamantan-1-yyli)-2-bromietaanin valmistus

Bronivetyhapon (26,2 g, 48-%:inen), väkevän rikkihapon (10,82 g) ja 2-(adamantan-1-yyli)etanolin (10,82 g, 0,06 mol) seosta sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttään kuusi tuntia. Seos jäähdytettiin, siihen lisättiin vettä (60 ml) ja sitä ravisteltiin. Orgaaninen kerros erotettiin, vesikerros uutettiin eetterillä (3 x 100 ml). Uutteet yhdistettiin, pestiin vedellä (1 x 20 ml) ja natriumkarbonaattiliuoksella (20 ml, 10-%:inen, paino/tilav.) ja

kuivattiin (MgSO_4). Eetteriliuos haihdutettiin alennetussa paineessa, saatu kiinteä jäännös kiteytettiin uudelleen vesipitoisesta etanolista, jolloin saatiin valkeina laattoina 1-(adamantan-1-yyli)-2-bromietaania, sp. $71-72^\circ$.

(b) 1- $\sqrt{2}$ -(adamantan-1-yyli)etyyliimidatsolin valmistus

Imidatsolin (1,09 g, 16,03 mmol), 1-(adamantan-1-yyli)-2-bromietaanin (3,90 g, 15,99 mmol) ja kalium-tert-butoksidin (1,8 g, 16,0 mmol) seosta kuivassa butan-1-olissa (50 ml) sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttään 9,5 tuntia. Seos jäähdytettiin, suodatettiin ja suodos haihdutettiin alennetussa paineessa, jäännöksenä saatu ruskea öljy liuotettiin laimeaan kloorivetyhappoon (2-m), ja hapan liuos pestiin eetterillä (75 ml). Hapan liuos tehtiin sitten emäksiseksi natriumhydroksidiliuoksella (10-m), ja emäksinen liuos uutettiin kloroformilla (3 x 100 ml). Kloroformiliuokset yhdistettiin, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Saatu öljy kromatografoitiin silikageelikolonissa eluimalla kloroformi/metanoliseoksella (9:1). Tuotetta sisältävät fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännöksenä saatu öljy tislattiin, jolloin saatiin $150-160^\circ/1,0$ mm Hg kiehuva öljy, joka muuttui seisotettaessa kiinteäksi. Kiteyttämällä tuote petrolieetteristä (kp. $40-60^\circ$) saatiin 1- $\sqrt{2}$ -(adamantan-1-yyli)etyyliimidatsolia, värittöminä laattoina, sp. $64-65^\circ$.

Esimerkki 12

(a) 2-kloorimetyyli-1,4-diokspiro[4.5]dekaanin valmistus

Sykloheksanonin (108,0 g, 1,1 mol), 3-klooripropaani-1,2-diolin (110,5 g, 1,0 mol) ja p-tolueenisulfonihapon (1,25 g) seosta bentseenissä (125 ml) keitettiin kolme tuntia, jolloin reaktiossa syntynyt vesi poistettiin Dean-Stark-laitteella.

Seos sai seistä huoneen lämpötilassa yön yli, sitten sitä käsiteltiin natriumasetaatilla (1,5 g) ja se suodatettiin. Suodos haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännöksenä saadusta ruskeasta öljystä saatiin tislaamalla väritöntä öljymäistä 2-kloorimetyyli-1,4-diokspiro[4.5]dekaania, kp. $107-110^\circ/10$ mm.

(b) 1-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yylimetyyli)imidatsolin valmistus

Kalium-tert-butoksidin (11,2 g, 0,1 mol), imidatsolin (6,8 g, 0,1 mol) ja 2-kloorimetyyli-1,4-dioksaspiro[4.5]dekaanin (19,05 g, 0,1 mol) seosta kuivassa butan-1-olissa (150 ml) sekoitettiin palautusjäähdyttäen 66 tuntia.

Seoksen jäähtyttyä se suodatettiin ja suodos haihdutettiin alennetussa paineessa. Saatu ruskea öljy puhdistettiin silikageelikolonissa eluoimalla kloroformi/metanoliseoksella (9:1). Tuotetta sisältävät fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, saatu keltainen öljy tislattiin, jolloin saatiin 1-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yylimetyyli)imidatsolia, kp. $120^{\circ}/0,09$ mm.

Esimerkki 13

2-klooribisyklo[2.2.1]heptaanin valmistus

Trifenyylifosfiinin (52,72 g, 0,2 mol) ja ekso-2-hydrobisyklo[2.2.1]heptaanin (15,0 g, 0,134 mol) seosta kuivassa hiilitetrakloridissa (80 ml) sekoitettiin ja kuumennettiin 60° :ssa neljä tuntia. Seoksen jäähtyttyä se suodatettiin ja suodos haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännöksenä saatua puolikiteistä ainetta jauhettiin n-pentaanin (50 ml) kanssa, ja saatu seos suodatettiin. Haihduttamalla n-pentaani alennetussa paineessa saatiin keltaista öljyä, josta tislaamalla saatiin värittömänä öljynä 2-klooribisyklo[2.2.1]heptaania, kp. $51-52^{\circ}/12$ mm.

(b) 1-(bisyklo[2.2.1]heptan-2-yyli)imidatsolin valmistus

Kalium-tert-butoksidin (2,15 g, 0,0192 mol), imidatsolin (1,31 g, 0,0192 mol) ja 2-klooribisyklo[2.2.1]heptaanin (2,5 g, 0,0192 mol) seosta kuivassa butan-1-olissa (25 ml) sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttäen 48 tuntia.

Seoksen jäähtyttyä se suodatettiin, ja suodos haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin kloorivetyhappoon (100 ml, 2-m) ja hapan liuos pestiin eetterillä (50 ml). Hapan liuos tehtiin sitten emäksiseksi natriumhydroksidiliuoksella (10-m) ja emäksinen liuos uutettiin kloroformilla (3 x 50 ml). Kloroformiuutteet yhdistettiin, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 1-(bisyklo[2.2.1]heptan-2-yyli)imidatsolia.

2

Esimerkki 14

(a) 3-syaani-3-hydroksi-1-atsabisyklo/2.2.2/oktaanin valmistus

Kaliumsyamidin (10,15 g, 0,156 mol) liuos vedessä (31,25 ml) lisättiin 0-5^o:ssa tipoittain 1-atsabisyklo/2.2.2/oktan-3-onihydrokloridin (25,0 g, 0,155 mol) liuokseen vedessä (31,25 ml). Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitettiin kolme tuntia, sitten seos suodatettiin. Sakka pestiin jääkylmällä vedellä (2 x 15 ml) ja kuivattiin yön yli fosforipentoksidin yllä, sp. 155-156^o. 1 g kiteytettiin uudelleen dioksaanista, jolloin saatiin puhdata 3-syaani-3-hydroksi-1-atsabisyklo/2.2.2/oktaania, sp. 172-173^o.

(b) 3-hydroksi-3-metoksikarbonyyli-1-atsabisyklo/2.2.2/oktaanin valmistus

Kloorivedyn (106 g, 2,9 mol) liuokseen kuivassa metanolissa (200 ml) lisättiin annoksittain jauhettua 3-syaani-3-hydroksi-1-atsabisyklo/2.2.2/oktaania (19,81 g, 0,13 mol). Lisäyksen päätyttyä reaktioseos sai seistä huoneen lämpötilassa 36 tuntia, sitten seosta sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttäen kolme tuntia.

Seoksen jäähdyttyä se haihdutettiin alennetussa paineessa, ja saatu kiinteä aine liuotettiin veteen (30 ml). Vesiliuos tehtiin alkaliseksi kaliumkarbonaatilla, ja emäksinen liuos uutettiin kloroformilla (3 x 100 ml). Kloroformiliuokset yhdistettiin ja kuivattiin (MgSO₄), ja kloroformi haihdutettiin alennetussa paineessa. Saatu kiinteä haihdutusjäännös kiteytettiin n-pentaanista, jolloin saatiin 3-hydroksi-3-metoksikarbonyyli-1-atsabisyklo/2.2.2/oktaania, sp. 122^o.

(c) 3-metoksikarbonyyli-1-atsabisyklo/2.2.2/okt-2-eenihydrokloridin valmistus

Tionyylikloridiin (100 ml) lisättiin annoksittain 0^o:ssa jauhettua 3-hydroksi-3-metoksikarbonyyli-1-atsabisyklo/2.2.2/oktaania (16,0 g, 0,086 mol). Lisäyksen päätyttyä seosta sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttäen 48 tuntia. Tionyylikloridi haihdutettiin alennetussa paineessa, saatu kiinteä jäännös kiteytettiin asetonista, jolloin saatiin 3-metoksikarbonyyli-1-atsabisyklo/2.2.2/okt-2-eenihydrokloridia, sp. 178-179^o.

(d) 3-metoksikarbonyyli-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaanihydrokloridin valmistus

3-metoksikarbonyyli-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaanihydrokloridin (6,4 g, 0,035 mol) ja platinaoksidin (0,47 g) seosta kuivassa metanolissa (75 ml) sekoitettiin vetykaasussa, kunnes vetyä ei enää sitoutunut. Reaktioseos suodatettiin Hyflo-supercel-suotimella, ja suodos haihdutettiin alennetussa paineessa. Saatu kiinteä jäännös kiteytettiin asetonista, jolloin saatiin 3-metoksikarbonyyli-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaanihydrokloridia, sp. 167-169°.

(e) 3-hydroksimetyyli-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaanihydrokloridin valmistus

3-metoksikarbonyyli-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaanihydrokloridin (4,0 g, 0,0375 mol) liuokseen vedessä (20 ml) lisättiin annoksittain natriumkarbonaattia, kunnes liuos oli lakmuspaperilla emäksinen. Vesiliuos uutettiin eetterillä (3 x 100 ml), eetteriliuokset yhdistettiin, kuivatettiin (MgSO_4) ja haihdutettiin.

Saatu öljy liuotettiin eetteriin (50 ml) ja liuos lisättiin kuivassa tyypikehässä tipoittain litiumaluminiumhydridin (1,7 g, 0,045 mol) sekoitettuun suspensioon kuivassa eetterissä (30 ml). Lisäys suoritettiin sellaisella nopeudella, että reaktioseoksen lämpötila ei ylittänyt 25°, ja lisäyksen päätyttyä seosta sekoitettiin kaksi tuntia. Ylimääräinen litiumaluminiumhydridi hajotettiin lisäämällä varovasti vettä (15 ml), reaktioseos suodatettiin ja kiinteä aine pestiin eetterillä. Eetteriliuos kuivatettiin (MgSO_4) ja eetteri haihdutettiin, jolloin tuote saatiin vaaleankeltaisena öljynä.

(f) 3-kloorimetyyli-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaanin valmistus

3-hydroksimetyyli-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaanin (3,0 g, 0,0213 mol) ja trifenyylifosfiinin (11,16 g, 0,0426 mol) seosta kuivassa hiilitetrakloridissa (10 ml) sekoitettiin ja kuumennettiin 60°:ssa viisi tuntia. Reaktioseos suodatettiin, suodos haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin puolikiteinen massa. Se jauhettiin n-pentaanin (20 ml) kanssa, ja trifenyylifosfiinioksidi suodatettiin. Suodos haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin keltaista öljymäistä 3-kloorimetyyli-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaania.

(g) 1-(1-atsabisyklo/2.2.2/oktan-3-yylimetyyli)imidatsolin valmistus

3-kloorimetyyli-1-atsabisyklo/2.2.2/oktaanin (2,5 g, 15,6 mol), imidatsolin (1,06 g, 15,6 mmol) ja kalium-tert-butoksidin (1,75 g, 15,6 mmol) seosta kuivassa butan-1-olissa (20 ml) sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttään 48 tuntia. Seoksen jäähdyttyä se suodatettiin ja suodos haihdutettiin alennetussa paineessa. Saatu ruskea öljy suspendoitiin kloorivetyhappoon (20 ml, 2-m), ja hapan liuos pestiin eetterillä. Hapan liuos tehtiin emäksiseksi natriumhydroksidiliuoksella (2-m), ja emäksinen liuos uutettiin kloroformilla (3 x 50 ml). Kloroformiliuokset yhdistettiin, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin alennetussa paineessa. Saatu ruskea öljy puhdistettiin silikageelikolonissa eluoimalla kloroformi/metanoliseoksella (9:1). Tuotetta sisältävät fraktiot yhdistettiin, jolloin saatiin 1-(1-atsabisyklo/2.2.2/oktan-3-yylimetyyli)imidatsolia.

Esimerkki 15

(a) 1,2-bis-(bisyklo/2.2.1/hept-5-en-2-yyli)etanolin valmistus

5-kloorimetyylibisyklo/2.2.1/hept-2-eenistä (16,6 g, 116,5 mmol) ja magnesiumista (3,00 g, 125 mmol) valmistettiin kuivassa eetterissä (20 ml) Grignard-reagenssi.

Grignard-reagenssi lisättiin 0-5^o:ssa bisyklo/2.2.2/hept-2-eeni-5-karboksaldehydin (13,0 g, 106,5 mmol) liuokseen kuivassa eetterissä (100 ml). Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttään kuivassa typpikaasussa tunnin ajan, sitten seos sai seistä huoneen lämpötilassa yön yli.

Seuraavana päivänä seokseen lisättiin tipoittain ammoniumkloridin (5 g) liuosta vedessä (60 ml) ja saatu seos suodatettiin. Kiinteä aine pestiin eetterillä, sitten vesikerros erotettiin ja pestiin eetterillä (3 x 100 ml). Eetterikerrokset yhdistettiin, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin, jolloin saatiin 1,2-bis-(bisyklo/2.2.1/hept-5-en-2-yyli)etanolia värittömänä öljynä.

(b) 1,2-bis-(bisyklo/2.2.1/hept-5-en-2-yyli)kloorietaanin valmistus

1,2-bis-(bisyklo/2.2.1/hept-5-en-3-yyli)etanolin (23,0 g, 0,1 mol) ja trifenyylifosfiinin (52,5 g, 0,2 mol) seosta kuivassa

hiilitetrakloridissa (100 ml) sekoitettiin ja kuumennettiin 60^o:ssa kuusi tuntia.

Seoksen jäähtyttyä se suodatettiin, ja suodos haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin puolikiteistä massaa. Sitä sekoitettiin n-pentaanin kanssa, ja trifenyylifosfiinioksidi poistettiin suodattamalla. Suodos haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 1,2-/bis-(bisyklo/2.2.1/hept-5-en-2-yyli)/kloorietaania värittömänä öljynä.

(c) 1-{1,2-/bis-(bisyklo/2.2.1/hept-5-en-3-yyli)/etyyli}imidatsolin valmistus

1,2-/bis-(bisyklo/2.2.1/hept-5-en-2-yyli)/kloorietaanin (12,4 g, 0,05 mol), imidatsolin (3,4 g, 0,05 mol) ja kalium-tert-butoksidin (5,6 g, 0,05 mol) seosta kuivassa butan-1-olissa (50 ml) sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttäen 48 tuntia.

Reaktioseos jäädytettiin ja suodatettiin, ja suodos haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännös suspendoitiin kloorivetyhappoon (75 ml, 2-m), ja hapan liuos pestiin eetterillä (1 x 50 ml). Hapan liuos tehtiin sitten alkaliseksi natriumhydroksidiliuoksella, ja emäksinen liuos uutettiin kloroformilla (3 x 100 ml). Kloroformiuutteet yhdistettiin, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Saatu ruskea öljy puhdistettiin silikageelikolonissa eluoimalla kloroformi/metanoliseoksella (9:1). Tuotetta sisältävät fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin värittömänä öljynä 1-{1,2-/bis-(bisyklo/2.2.1/hept-5-en-2-yyli)/etyyli}imidatsolia.

Esimerkki 16

(a) 2,3-/bis-(bisyklo/2.2.1/hept-5-en-2-yyli)/propan-1-olin valmistus

1,2-/bis-(bisyklo/2.2.1/hept-5-en-2-yyli)/etanolista (11,5 g, 0,5 mol) ja magnesiumista (1,5 g, 0,0625 mol) valmistettiin kuivassa eetterissä (50 ml) Grignard-reagenssi. Kuivaa paraformaldehydiä (2,0 g) kuumennettiin 190^o:ssa ja depolymeroitunutta formaldehydiä johdettiin jatkuvassa typpivirrassa voimakkaasti sekoitetun Grignard-reagenssin yli. Formaldehydi-lisäyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttäen 0,5 tuntia. Sitten seokseen lisättiin jäämurskaa (30 g) ja kloorivetyhappoa (100 ml, 2-m) ja seos vesihöyrytislattiin.

Eetterikerros erotettiin, ja vesikerros uutettiin eetterillä (3 x 100 ml). Orgaaniset liuokset yhdistettiin ja pestiin natriumhydraksidiliuoksella (30 ml, 2-m) ja sitten vedellä (1 x 35 ml) ja kuivatettiin kaliumkarbonaatilla. Eetteri haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin värittömänä öljynä 2,3-bis-(bisyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yyli)propan-1-olia.

(b) 1,2-bis-(bisyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yyli)-3-klooripropaanin valmistus

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 5 kuvatulla tavalla 2,3-bis-(bisyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yyli)propan-1-olista, trifenyylifosfiinista ja hiilitetrakloridista.

(c) 1-[1,2-bis-(bisyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yyli)prop-3-yyli]imidatsolin valmistus

Tämä yhdiste valmistettiin 1,2-bis-(bisyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yyli)-3-klooripropaanosta, kalium-tert-butoksidista ja imidatsolista esimerkissä 3 kuvatulla menetelmällä, ks. 2.

Esimerkki 17

Noudattaen esimerkin 5 vaiheissa (a), (b) ja (c) kuvattuja menetelmiä, valmistettiin seuraavat yhdisteet

- (a) 1-(2-sykloheksenispirosyklobutan-3'-yyli)imidatsoli,
- (b) 1-[2-(3,3-dimetyylibisyklo[2.2.1]heptan-2-ylideeni)etyyli]imidatsoli,
- (c) 1-(trisyklo[2.2.1.0^{3,5}]heptan-2-yyli)imidatsoli,
- (d) 1-(trisyklo[3.2.1.0^{2,4}]oktan-6-yyli)imidatsoli,
- (e) 1-(adamantan-1-yyli)imidatsoli,
- (f) 1-[3-(adamantan-1-yyli)propyyli]imidatsoli,
- (g) 1-[4-(adamantan-1-yyli)butyyli]imidatsoli,
- (h) 1-[3-(bisyklo[2.2.1]heptan-2-yyli)propyyli]imidatsoli,
- (i) 1-[2-(dekahydronaft-1-yyli)etyyli]imidatsoli,
- (j) 1-(dekahydronaft-1-yyli)imidatsoli.

Esimerkki 18

1-[2-(adamantan-1-yyli)etyyli]imidatsolin valmistus

a) N-[2-(adamantan-1-yyli)etyyli]-2,2-dimetoksietaaniamiinin valmistus

Adamant-1-aani-2-kloorietaania (3,97 g, 0,02 moolia) lisättiin annoksittain tunnin aikana sekoitettuun seokseen, joka sisälsi 2,2-dimetoksietaaniamiinia (8,4 g, 0,08 moolia), natriumbikarbonaattia (2,1 g, 0,025 moolia), vettä (2 ml) ja etanolia (25 ml), lämpötilassa 90-95°C. Lisäyksen jälkeen reaktioseosta sekoitettiin ja kuumennettiin

palautusjäähdyttään 1,5 tuntia. Reaktioseos suodatettiin kuumana ja jäljelle jäänyt osa pestiin kuumalla etanolilla (20 ml). Suodos väkevöitiin ja jäljelle jäänyt osa suspendoitiin veteen (60 ml) ja vesipitoinen liuos uutettiin eetterillä (100 ml). Eetteriuute kuivattiin (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin, jolloin saatiin vaaleankeltainen öljy. Tislaamalla öljy saatiin N-(2-adamantan-1-yyli)etyyli-2,2-dimetoksietaaniamiinia, k.p. 116-118^o/0,1 mmHg.

b) 1-(2-(adamantan-1-yyli)etyyli)-2-tioimidatsolin valmistus

Seosta, joka sisälsi N-(2-(adamantan-1-yyli)etyyli)-2,2-dimetoksietaaniamiinia (0,45 g, 0,0017 moolia) ja kaliumtiosyanaattia (0,165 g, 0,0017 moolia) vesipitoisessa etanolissa (50 %, 5 ml), käsiteltiin kloorivetyhapolla (12M, 0,29 ml) ja saatua seosta kuumennettiin 100^oC:ssa 3 tuntia. Reaktioseos väkevöitiin ja sitä käsiteltiin ammoniakkiliuoksella (ominaispaino 0,88, 20 ml), minkä jälkeen se väkevöitiin uudelleen. Senjälkeen lisättiin asetonia (100 ml) ja saatua seosta sekoitettiin ja suodatettiin. Kun suodos väkevöitiin saatiin valkoinen kinteä aine, joka uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista, jolloin saatiin 1-(2-(adamantan-1-yyli)etyyli)-2-tioimidatsolia, s.p. 260-264^oC.

c) 1-(2-(adamantan-1-yyli)etyyli)-imidatsolin valmistus

Seosta, jossa oli 1-(2-(adamantan-1-yyli)etyyli)-2-tioimidatsolia (0,09 g), vesipitoista etanolia (50 %, 30 ml), ammoniakkiliuosta (ominaispaino 0,88, 2 ml) ja Raney nikkeliä (0,25 g), sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttään 2 tuntia. Suodattamisen jälkeen (Hyflo) reaktioseos väkevöitiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin keltainen öljy. Tasapainotislaamalla öljy saatiin 1-(2-(adamantan-1-yyli)etyyli)-imidatsolia.

Patenttivaatimus

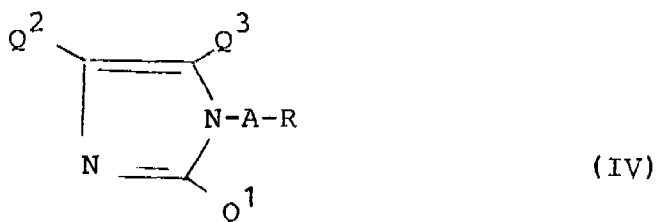
Menetelmä terapeutisesti käyttökelpoisten kaavan I mukaisten 1-substituoitujen imidatsolien ja niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi



jossa kaavassa A on kemiallinen sidos tai suora tai haarautunut alkyleeni- tai alkenyleeniryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, ja R on dekahydronaftyyliryhmä tai karboksyylinen spirosyklinen rengassysteemi, jossa on enintään 15 hiiliatomia, jolloin systeemin yhdessä renkaassa voi olla yksi tai kaksi happi-heteroatomia, tai R on karboksyylinen siltapolysyklinen rengassysteemi, jossa voi olla typpi-rengasheteroatomi ja jossa on yksi tai useampi silta, sillä edellytyksellä, että kun A on kemiallinen sidos, R ei ole adamantyyli-ryhmä, tai AR muodostavat yhdessä suoran tai haarautuneen alkyleeni- tai alkenyleeniryhmän, jossa on 1-4 hiiliatomia ja joka on substituoitu vähintään kahdella samanlaisella tai erilaisella edellä määritellyllä ryhmällä R, t u n n e t t u siitä, että

(a) imidatsoli tai sen suola saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on Z-A-R (III), jossa R ja A tarkoittavat samaa kuin edellä ja Z on poistuva ryhmä, kuten halogeeni, tai

(b) yhdiste, jonka kaava on



jossa A ja R tarkoittavat samaa kuin edellä, ja Q^1 , Q^2 ja Q^3 ovat samoja tai erilaisia ja ainakin yksi niistä on pelkistyksellä tai hapetuksella poistettavissa oleva radikaali, kuten tio, C_{1-4} -alkyyli- tai halogeeni, ja muut substituentit tarkoittavat vetyä tai radikaali-

lia, joka voidaan poistaa samalla tai eri tavalla kuin ensin mainittu radikaali, muutetaan kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi;
ja haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan happoadditio-suolaksi.

Patentkrav

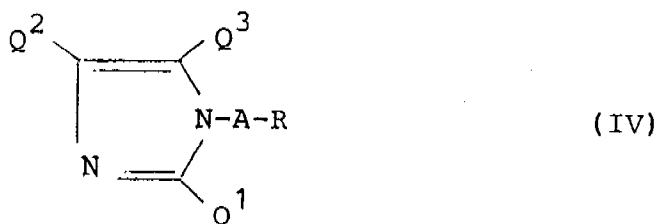
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 1-substituerade imidazoler med formeln I och syraadditionssalter därav,



i vilken formel A är en kemisk bindning eller en lineär eller förgrenad alkyl- eller alkenylengrupp med 1-4 kolatomer och R är en dekahydronaftyngrupp eller ett karbocykliskt spirocykliskt ringsystem med högst 15 kolatomer, varvid en ring i systemet kan ha en eller två syre-heteroatomer, eller R är ett karbocykliskt bryggpolycykliskt ringsystem, som kan ha en kväve-ringheteroatom och som har en eller flera bryggor, förutsatt att, då A är en kemisk bindning, är R ej en adamantylgrupp, eller AR bildar tillsammans en lineär eller förgrenad alkyl- eller alkenylengrupp med 1-4 kolatomer substituerad med minst två likadana eller olika ovan definierade grupper R, k ä n n e t e c k n a t därav, att

(a) imidazol eller ett salt därav omsätts med en förening med formeln Z-A-R (III), där R och A betecknar samma som ovan och Z är en avgående grupp, såsom halogen, eller

b) en förening med formeln



där A och R betecknar samma som ovan och Q^1 , Q^2 och Q^3 är lika eller olika och åtminstone en av dessa är en radikal, såsom tio, C_{1-4}^- alkyltio eller halogen, som kan avlägsnas genom reduktion eller oxidation, och de övriga substituenterna betecknar väte eller en radikal, som kan avlägsnas på samma sätt som eller annat sätt än den förstnämnda radikalen; och, om så önskas, omvandlas en erhållen förening med formeln I till ett syraadditionssalt.

L. II

Hak.n:o 800519

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

790314 (C07D 233/56)

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE

DK

FR H 2 129 838

GB

NO

SE

US P 4 036 975

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. suomal. Offenlegungsschrift) numeron
eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Chemical Abstracts, vol. 90 (1979), 137 736 x

19,3,-87

TVK

Allekirjoitus