

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 790314 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 790314

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **31.01.1979**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **31.01.1979**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **02.08.1979**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

01.02.1978 GB 7803984

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • The Wellcome Foundation, Limited, 183-193 Euston Road London, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Thorogood, Peter Brian, United Kingdom, 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 synteesejä ja väliyhdisteitä, ja farmaseuttisia yhdistelmiä
Imidazolderivat och deras salter, deras syntesis och mellanprodukter samt farmaceutiska blandningar**

The Wellcome Foundation Limited; 183-193 Euston Road, London NW1
Englanti

Menetelmä tromboembolien hoidossa ja ennakkoehkäisyssä käytet-
tävien 1-substituoitujen imidatsolijohdannaisten valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av 1-substituerade imidazolderivat
användbara vid behandlingen och profylax av tromboemboli

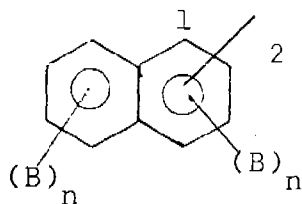
Tämä keksintö koskee menetelmää tromboembolien hoidossa ja
ennakkoehkäisyssä käytettävien kaavan I mukaisten 1-substituoii-
tujen imidatsolijohdannaisten ja niiden happoadditiosuolojen
valmistamiseksi,



jossa

(i) A on suora tai haarautunut alkyleeni- tai alkenylee-
niryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, ja R on

(a) naftyyliiryhmä, jonka kaava on



jossa symbolit n yhdessä ovat 0 tai kokonaisluku 1-3 ja mahdolliset substituentit B tarkoittavat toisistaan riippumatta halogeenia tai alkyyli- tai alkoksiryhmää, jossa on 1-3 hiiliatomia;

(b) tetrahydronaftyyliryhmä;

(c) pyridyyli-, tienyyli- tai indolyyliryhmä, sillä edellytyksellä, että kun R on 2-pyridyyli, 2- tai 3-indolyyli, ryhmässä A on 3 tai 4 hiiliatomia; tai

(ii) A on suora tai haarautunut alkyleeniryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomia, ja R on halogeenifenyyyliryhmä, sillä edellytyksellä, että

(a) kun A on metyleeniryhmä, R ei ole mono- tai dikloori-fenyyliryhmä tai 4-fluorifenyyliryhmä;

(b) kun A on etyleeniryhmä $(-\text{CH}_2)_2-$, R ei ole 2- tai 4-kloorifenyyli- tai 2,4- tai 3,4-dikloorifenyyli-ryhmä; ja

(c) kun A on haarautunut propyleeniryhmä, R ei ole 2,4-dikloorifenyyliryhmä.

Tromboksaani A_2 :ta (TXA_2), verihiutaleiden kasautumista tehokkaasti stimuloivaa ainetta, muodostuu verihiutaleissa prostaglandiiniendoperoksidoista PGG_2 ja PGH_2 . PGG_2 :sta ja PGH_2 :sta muodostuu myös (verisuoniseinämissä) prostasykliiniä (PGI_2), jolla on voimakas verihiutaleiden kasautumista ehkäisevä vaikutus ja on esitetty, että tukoksen muodostumista kontrolloivana tekijänä on TXA_2 :n ja PGI_2 :n muodostumisen välillä vallitseva tasapainotila. Näin ollen, hoidettaessa tai pyrittäessä ennalta ehkäisemään veritukkotulppaumasairauksia, olisi kyettävä ehkäisemään selektiivisesti TXA_2 :syntetaasia suosimalla täten kasautumista ehkäisevän aineen PGI_2 :n muodostumista.

Imidatsolin ja l-metyyli-imidatsolin tiedetään jossakin määrin ehkäisevän endoperoksidien (PGG_2 ja PGH_2) entsyymaattista muuttumista tromboksaani A_2 :ksi verihiutale-mikrosomien avulla (Moncada ym., Prostaglandins, 13/4, 611-618, 1977). Määrättyjen l-n-alkyyli-imidatsolien, erityisesti l-n-dodekyyli-imidatsolin ja sen korkeampien homologien on selostettu pystyvän alentamaan veriheran kolesterolipitoisuutta (U.K. Patent No. 1 364 312; Biochem. Pharmacol., 24, 1902-1903, 1975).

Julkaisusta J. Med. Chem. 1975, 18, No 8. p. 833-836, J. Org. Chem. 1957, 22, p. 1323-1326 ja US 4 105 762 tunnetaan erilaisia l-substituoituja imidatsoleja, jotka rakenteeltaan ovat analogisia kaavan I mukaisten yhdisteiden kanssa. Mainituissa julkaisuissa näille tunnetuille yhdisteille on esitetty erilaisia käyttötarkoituksia, mutta niiden käyttöä tromboksaanisyntetaasia ehkäisevinä aineina ei ole kuvattu.

Nyt on havaittu, että TXA_2 :n syntetaasia voidaan ehkäistä kaavan (I) mukaisilla l-substituoiduilla imidatsoleilla ja niiden happoadditiosuoloilla. Kaavan I mukaisia l-substituoituja imidatsolijohdannaisia ja niiden happoadditiosuolojen voidaan valmistaa siten, että imidatsoli tai sen suola saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on Z-A-R, jossa A ja R tarkoittavat samaa kuin edellä ja Z on poistuva ryhmä, kuten halogeeni.

Edullisia kaavan (I) mukaisia yhdisteitä ovat l-(2-naftyyliimetyyli)imidatsoli ja sen suolat, l-(2-bromibentsyyli)imidatsoli ja sen suolat, l-(3-bromibentsyyli)imidatsoli ja sen suolat ja l- β -(2,4-dikloorifenyyli)propyyliimidatsoli ja sen suolat.

Tämä reaktio on sinänsä tunnettu ja poistuvana ryhmänä voidaan käyttää esimerkiksi halogeenia, edullisesti klooria tai bromia, tai p-tolueenisulfonyylioksia. Käyttökelpoisia poistuvia ryhmiä voivat myös olla aryyliisulfonyylioksi-, alkaanisulfonyylioksi- tai aryylialkyyliisulfonyylioksi-radikaalit. Reaktio suoritetaan edullisesti happoa sitovan aineen, esimerkiksi alkali-metallialkoholaatin, kuten natriummetylaatin tai tertiäärisen kaliumbutylaatin läsnäollessa ja alkanolin läsnäollessa. Kun Z on halogeeni, reaktio voidaan suorittaa kupari-katalyytin läsnäollessa, esim. Ullman'in reaktion mukaisesti. Poistuvaa ryhmää Z itseään voidaan muodostaa in situ vastaavasta alkanolista (Z = OH) antamalla sen reagoida halogeenivetyhapon kanssa (esim. kloorivetyhapon tai Lewis-hapon, kuten aluminiumkloridin kanssa; (ks. JP-patenttijulkaisua 131577/77), ja saadun kaavan (III) mukaisen aineen annetaan reagoida suoraan, sitä ensin eristämättä, imidatsolin kanssa. Vaihtoehtoisesti alkanolin (Z = OH) tai sen johdannaisen (esim. Z = R-A-O) voidaan antaa reagoida suoraan imidatsolin (II) kanssa lämmittämällä dehydratoivan aineen, kuten

fosforihapon tai fosfaatin (ks. JP-patenttijulkaisua 51 105 060), rikkihapon tai sulfaattien (ks. JP-patenttijulkaisua 51 105 061), läsnäollessa.

Kaavan Z-A-R mukaisia lähtöaineita voidaan valmistaa tunnetulla tavalla edullisesti halogenoimalla vastaavia alkoholeja $[Z = -OH]$, R:n ollessa aryyli ja A:n ollessa tyydyttämätön ja sisältäessä 3 tai 4 hiiliatomia, alkoholia voidaan valmistaa paraformaldehydistä ja vastaavasta tyydyttämättömästä A-yhdisteestä, jossa on 2 tai 3 hiiliatomia.

Esimerkkejä kaavan (I) mukaisten yhdisteiden additiosuolista ovat suolat, joita on saatu käyttämällä seuraavia happoja: oksaalihappo, kloorivetyhappo, bromivetyhappo, rikkihappo, typpihappo, perkloorihappo, fumaarihappo, maleiinihappo, fosforihappo, glykolihihappo, maitohappo, salisyylhihappo, meripihkahappo, tolueni-p-sulfonihappo, viinihappo, etikkahappo, sitruunahappo, metaanisulfonihappo, muurahaishappo, bentsoehappo, malonihappo, naftaleeni-2-sulfonihappo ja bentseenisulfonihappo.

Kaavan (I) mukaisia imidatsoleja voidaan käyttää yhdessä fosfodiesteri-inibiittorin kanssa, jolloin saadaan aikaan synergistinen vaikutus yhdistelmän vaikuttaessa verihiutaleiden kasautumista ehkäisevästi eri tietä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat erityisen käyttökelpoisia hoidettaessa ja/tai pyrittäessä ennakolta ehkäisemään nisäkkäiden, ihminen mukaan lukien, veritukkotulppauma-sairauksia. On selvää, että termin "veritukkotulppauma-sairaudet" piiriin sisältyvät sairaudet, joiden etiologia liittyy verihiutaleiden kasautumiseen.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia aina, kun halutaan ehkäistä verihiutaleiden kasautumista ja/tai pienentää verihiutaleiden taipumusta liimautua toisiinsa ja näin ollen nisäkkäillä, ihminen mukaan luettuna, esiintyvien tukosten hoitamiseksi tai niiden muodostumisen ennakolta ehkäisemiseksi. Yhdisteet ovat esimerkiksi käyttökelpoisia hoidettaessa ja pyrittäessä ennakolta ehkäisemään sydänlihaskasautumista, aivoverisuonitukoksia ja veretöntä perifeeraalista verisuonitautia; hoidettaessa ja pyrittäessä ennakolta ehkäisemään leikkauksen jälkeisiä tuloksia; ja pyrittäessä edistämään leikkauksen jälkeisiä

verisuonisiirteiden ammoltaan oloa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia myös lisääaineina veressä, verituotteissa, veren korvikkeissa ja muissa nesteissä, joita käytetään keinotekoisessa kehon ulkopuolisessa kierrossa ja eristettyjen kehon osien perfuusion yhteydessä, esim. jäsenissä ja elimissä, jotka on joko kiinnitetty alkupe-
räiseen kehoon, irrotettu ja suojattu tai preparoitu siirteeksi, tai kiinnitetty uuteen kehoon. Niitä voidaan käyttää näihin tarkoituksiin myös laboratorioeläimissä, esim. kissoissa, koirissa, kaniineissa, apinoissa ja rotissa pyrittäessä kehittämään uusia menetelmiä ja tekniikkaa elin- ja jäsensiirtoja varten.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on myös jossakin määrin verisuonia laajentava vaikutus ja sen vuoksi niitä voidaan käyttää verenpainetta alentavina aineina hoidettaessa nisäkkäillä, ihminen mukaan luettuna, korkeaa verenpainetta.

Terapeuttisen ja profylaktisen vaikutuksen aikaansaamiseksi tarvittavan aktiivisen yhdisteen määrä vaihtelee riippuen antotiestä ja hoidon kohteena olevan tilan luonteesta. Nisäkkäälle, ihminen mukaan luettuna, sopiva aktiivisen yhdisteen annos on yleensä rajoissa 0,1 - 300 mg kehon painon kiloa kohden, erityisesti 0,5 - 10 mg kehon painoa kiloa kohden, esimerkiksi 2 mg kiloa kohden. Sopiva yksittäinen suun kautta täysikasvuiselle ihmiselle annettava annos on rajoissa 50-600 mg, lähinnä 100-300 mg, esimerkiksi 150 mg annettuna esimerkiksi kolme kertaa päivän aikana.

Biologiset kokeet

Hevosien verihiutaleita preparoitiin hevosen täysverestä erotussentrifugointia käyttäen. Noin 10^6 verihiutaletta homogenisoitiin 1 ml:aan 100 mmol. Tris-puskuria (pH 7,4). Aktiivista yhdistettä lisättiin eri konsentraatioin ja reaktioeriä inkuboitiin viisi minuuttia ympäristön lämpötilassa. Kuhunkin putkeen lisättiin 20 nM arakidonihappoa, sisältäen merkkiatomilla varustettua arakidonihappoa, jossa tapahtui 10^6 hajaantumista minuutissa (DPM) ja putkia inkuboitiin kolme minuuttia 37°C :ssa ravistusvesihauteessa. Inkuboinnin jälkeen radioaktiiviset

tuotteet uutettiin happameksi tehdystä vesifaasista etyyliasetaatilla ja konsentroinnin jälkeen suoritettiin analyysi levykromatografisesti silikageelillä käyttämällä kehitysliuottimena seosta kloroformi/metanoli/etikkahappo/vesi (90:8:1:0,8). Tuotetun tromboksaanin määrä mitattiin kaapimalla tromboksaani B_2 :ta vastaava radioaktiivinen alue erilleen ja laskemalla radioaktiivisuus nestetuikelaskimella.

Todettiin aktiivisen yhdisteen konsentraatio, joka alensi entyymisaktiivisuutta 50 % (ED_{50}). Tulokset on esitetty taulukossa A.

Aktiivisten yhdisteiden selektiivisyys mitattiin samalla tavalla kuin edellä on selostettu ja määrättiin tuotettujen PGE:n, PGF:n ja PGD:n määrät. Mitä suurempi selektiivisyys, sitä enemmän muodostuu verihiutaleiden kasauntumista ehkäiseviä prostaglandiineja.

ED_{50} - ja selektiivisyystulokset on esitetty taulukossa A, jossa 0 merkitsee, että selektiivisyyttä ei ilmene; + selektiivisyys vähäistä; ++ selektiivisyys keskinkertaista; +++ selektiivisyys suuri; ++++ selektiivisyys poikkeuksellisen suuri; ND ei määritetty.

Yhdiste	ED_{50} $\mu\text{g/ml}$	Selektiivisyys
imidatsoli (vertailuyhdiste)	>500	0 - +
1-metyyli-imidatsoli (vertailuyhdiste)	>200	++
1- $\sqrt{2}$ -(1-naftyyli)etyyliimidatsoli	~ 5	++
1-(1-naftyyli-metyyli)imidatsoli	2-5	++(+)
1-(2-bromibentsyyli)imidatsoli	2,4, 0,5	+++(+)
1-(4-bromibentsyyli)imidatsoli	4,6, 15	(+)
1-(3-bromibentsyyli)imidatsoli	14,5, 17	+++
1- $\sqrt{3}$ -(2,4-dikloorifenyyli)propyyliimidatsoli	0,5	++
1-(3-pyridyylimetyyli)imidatsoli	25	+++

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

Esimerkki 1

(a) 2-(2-bromietyyli)naftaleenin valmistus

Liuos, jossa oli fosforitribromidia (3,52 g, 0,013 moolia) kloroformissa (6,25 ml) lisättiin tiputtamalla -10°C :ssa sekoitet-

tuun liuokseen, jossa oli 2-naftaleeni-etanolia (4,3 g, 0,025 moolia) kloroformissa (20 ml), joka sisälsi kuivaa pyridiiniä (0,13 ml, 0,0016 moolia). Lisäyksen jälkeen seosta sekoitettiin -10°C:ssa kaksi tuntia ja sen annettiin sitten olla paikoillaan ympäristön lämpötilassa yön ajan. Seuraavana päivänä reaktioseos kaadettiin veteen (62,5 ml) ja orgaaninen kerros erotettiin. Vesiliuos uutettiin sitten kloroformilla (3 x 6,25 ml), ja orgaaninen kerros ja kloroformiuutteet yhdistettiin ja pestiin natriumhydroksidiliuoksella (62,5 ml, 2-mol.), ja vedellä (62,5 ml). Kloroformiliuos kuivattiin (MgSO₄), ja kloroformi haihdutettiin sitten pois vakuuissa, jolloin saatiin 2-(2-bromietyyli)naftaleenia, jota käytettiin enempää puhdistamatta.

(b) 1-[2-(2-naftyyli)etyyli]imidatsolin valmistus

Seosta, jossa oli imidatsolia (1,02g, 0,015 moolia), 2-(2-bromietyyli)naftaleenia (3,53 g, 0,015 moolia) ja kalium-tert-butylaattia (1,68 g, 0,015 moolia) kuivassa butan-1-olissa (100 ml), sekoitettiin ja lämmitettiin kiehua 29 tuntia.

Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos suodatettiin ja suodos konsentroitiin, jolloin saatiin vaaleanruskeata öljyä. Öljy suspendoitiin suolahappoon (45 ml, 2-mol.), ja hapan liuos pestiin eetterillä (45 ml). Hapan liuos tehtiin sitten emäksiseksi natriumhydroksidiliuoksella (10-mol.) ja tuote uutettiin sen jälkeen kloroformilla. Kloroformiuutteet yhdistettiin ja kuivattiin (MgSO₄), jolloin, poistamalla kloroformi vakuuissa, saatiin öljyä, joka puhdistettiin käyttämällä silikageelikolonnia ja eluoimalla kloroformi/metanoli-seoksella (9:1). Tuotefraktio yhdistettiin ja konsentroitiin, jolloin saatiin tuotetta ruskeana kiinteänä aineena. Kiteyttämällä kiinteä aine uudelleen etyyliasetaatti/kevyt-petroli-seoksesta saatiin valkeaa kiinteää ainetta, sp. 98-99°C.

Esimerkki 2

(a) 1-(2-bromietyyli)naftaleenin valmistus

Seosta, jossa oli bromivetyhappoa (50 ml, 46 % paino/til.) ja 1-(2-hydroksietyyli)naftaleenia (10,0g, 0,058 moolia), sekoitettiin ja lämmitettiin kiehua neljä tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos laimennettiin vedellä (150 ml), ja muodostunut sakka uutettiin eetterillä (3 x 150 ml). Eetteriuutteet yhdistettiin ja kuivattiin (MgSO₄), minkä jälkeen eetteri haihdutettiin pois vakuuissa, jolloin saatiin 1-(2-bromietyyli)naftaleenia, jota käytettiin edelleen enempää puhdistamatta.

(b) 1-[2-(1-naftyyli)etyyli]imidatsolin valmistus

Seosta, jossa oli imidatsolia (3,9 g, 0,057 moolia), 1-(2-bromietyyli)naftaleenia (13,4 g, 0,057 moolia) ja kalium-tert-buty-laattia (6,4 g, 0,057 moolia) kuivassa butan-1-olissa (100 ml), sekoitettiin ja lämmitettiin kiehua 26 tuntia.

Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin öljyä. Öljy liuotettiin suolahappoon (150 ml, 2-mol.), ja hapan liuos pestiin eetterillä (150 ml). Hapan liuos tehtiin sitten emäksiseksi natriumhydroksidiliuoksella (10 mol.) ja emäksinen liuos uutettiin sitten kloroformilla (3 x 100 ml). Kloroformiuutteet yhdistettiin ja kuivatettiin (MgSO_4). Poistettaessa kloroformi vakuuissa, saatiin öljyä, joka puhdistettiin käyttämällä silikageelikolonnia ja eluoimalla kloroformi/metanoli-seoksella. Tuotefraktiot yhdistettiin ja konsentroitiin, jolloin saatiin öljyä, joka tislattiin, ja saatiin 1-[2-(1-naftyyli)etyyli]imidatsolia viskoosisena keltaisena öljynä, kp. $150^\circ/0,01$ mm Hg.

Esimerkki 3

1-(1-naftyyylimetyyli)imidatsolin valmistus

1-bromimetyylinaftaleenia (5,6 g, 0,0253 moolia) lisättiin tiputtamalla sekoitettuun kiehuvaan liuokseen, jossa oli imidatsolia (1,72 g, 0,0253 moolia) ja natriumvetykarbonaattia (2,13 g, 0,0253 moolia) kuivassa metanolissa (40 ml). Lisäyksen jälkeen reaktioseosta sekoitettiin ja kiehutettiin kuusi tuntia.

Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos konsentroitiin vakuuissa, ja jäännös suspendoitiin veteen (70 ml). Vesiseos uutettiin kloroformilla (3 x 70 ml) ja kloroformiuutteet yhdistettiin ja kuivatettiin. Jäännös kromatografoitiin käyttämällä silikageelikolonnia ja eluoimalla kloroformi/metanoli-seoksella (9:1). Tuotefraktiot yhdistettiin, konsentroitiin ja jäännös tislattiin, jolloin saatiin 1-(1-naftyyylimetyyli)-imidatsolia, kp. $150-156^\circ/0,1$ mm Hg.

Esimerkki 4

1-(2-metyyli-1-naftyyylimetyyli)imidatsolin valmistus

1-kloorimetyyli-2-metyylinaftaleenia (9,55 g, 0,05 moolia) lisättiin tiputtamalla liuokseen, jossa oli imidatsolia (3,4 g, 0,05

moolia) ja kalium-tert-butylaattia (5,6 g, 0,05 moolia) kuivassa butan-1-olissa. Lisäyksen jälkeen reaktioseosta sekoitettiin ja lämmitettiin kiehua kolme tuntia.

Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos suodatettiin ja suodos konsentroitiin vakuuissa, jolloin saatiin ruskeaa öljyä. Öljy liuotettiin suolahappoon (150 ml, 2 mol.) ja tämä seos pestiin eetterillä (1 x 150 ml). Vesiliuos tehtiin sitten emäksiseksi natriumhydroksidiliuoksella (10 mol.) ja saatu öljy uutettiin kloroformilla (3 x 100 ml). Kloroformiuutteet yhdistettiin, kuivattiin (MgSO_4) ja konsentroitiin sen jälkeen, jolloin saatiin ruskeaa öljyä. Öljystä otettu erä (5 g) puhdistettiin käyttämällä silikageelikolonnia ja eluoimalla kloroformi/metanoli-seoksella (9:1). Tuotefraktiot yhdistettiin ja konsentroitiin, jolloin saatiin kiinteää ainetta, joka kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatti/petrolieetteri (kp. 40-60°C) seoksesta, jolloin saatiin 1-(2-metyyli-1-naftyyylimetyyli)imidatsolia säämiskänvärisenä kiinteänä aineena, sp. 98 - 98,5°.

Esimerkki 5

1-(3-pyridyylimetyyli)imidatsolin valmistus

Liuos, jossa oli 3-kloorimetyylipyridiini-hydrokloridia (11,5 g, 0,07 moolia) metanolissa (30 ml), lisättiin tiputamalla sekoitettuun kiehuvaan seokseen, jossa oli imidatsolia (4,8 g, 0,07 moolia) ja natriumvetykarbonaattia (11,8 g, 0,14 moolia) metanolissa (100 ml). Lisäyksen jälkeen seosta sekoitettiin ja kiehutettiin kuusi tuntia.

Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin suolahappoon (100 ml), ja hapanliuos pestiin eetterillä (2 x 100 ml). Hapanliuos tehtiin sitten emäksiseksi natriumhydroksidivesiliuoksella (10 mol.) ja emäksinen seos uutettiin kloroformilla (3 x 100 ml). Kloroformiuutteet yhdistettiin, kuivattiin (MgSO_4) ja kloroformi poistettiin sitten vakuuissa, jolloin saatiin mustaa öljyä, joka puhdistettiin käyttämällä silikageelikolonnia ja eluoimalla kloroformi/metanoli-seoksella.

(9:1). Tuotefraktiot yhdistettiin, konsentroitiin vakuumissa ja jäännös tislattiin, jolloin saatiin 1-(3-pyridyylimetyyli)-imidatsolia, kp. 140-142^o/0,25 mm Hg.

Esimerkki 6

5-kloorimetyyli-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenin ja 6-kloorimetyyli-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenin seoksen valmistus

Tätä yhdisteseosta valmistettiin menetelmillä: R.H. Wightman ym., J. Org. Chem. 1978, 43, 2167 ja R.T. Arnold ja R. Barnes, J. Amer. Chem. Soc., 1943, 65, 2393.

1-(1,2,3,4-tetrahydronaft-5-yylimetyyli)imidatsolin ja 1-(1,2,3,4-tetrahydronaft-6-yylimetyyli)imidatsolin 50:50-seoksen valmistus

Liuosta, jossa oli kalium-tert-butylaattia (4,48 g, 0,04 moolia) ja imidatsolia (2,72 g, 0,04 moolia) kuivassa butan-1-olissa (100 ml) sekoitettiin ja lämmitettiin kiehua lisätessä tiputtamalla seosta, jossa oli suhteessa 50:50 5-kloorimetyyli-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenia ja 6-kloorimetyyli-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenia (7,25 g, 0,04 moolia). Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitettiin ja lämmitettiin kiehua neljä tuntia.

Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos suodatettiin ja suodos konsentroitiin vakuumissa. Jäännös liuotettiin suolahappoon (150 ml, 2 mol.) ja hapan liuos pestiin eetterillä (2 x 50 ml). Hapan liuos tehtiin sitten emäksiseksi natriumhydroksidiliuoksella (10 mol.). Emäksinen liuos uutettiin sitten kloroformilla (3 x 50 ml) ja kloroformiuutteet yhdistettiin ja kuivattiin. Haihdutettaessa kloroformiliuos kuiviin saatiin keltaista öljyä, joka puhdistettiin käyttämällä silikageelikolonnia ja eluoimalla kloroformi/metanoli-seoksella (9:1). Tuotefraktiot yhdistettiin ja konsentroitiin, jolloin saatiin öljyä, joka tislattiin ja saatiin suhteessa 50:50 1-(1,2,3,4-tetrahydronaft-5-yylimetyyli)imidatsolin ja 1-(1,2,3,4-tetrahydronaft-6-yylimetyyli)imidatsolin seosta, kp. 128-132^o/0,01 mm Hg.

NMR (CDCl₃) δ 1,6 - 1,9 (4H, m), 2,4 - 2,9 (4H, m), 4,95 (s, CH₂), 5,0 (s, CH₂), 4,95 ja 5,0 yhdessä 2H, 6,55 - 7,05 (5H, m, Ar ja imidatsoli) ja 7,4 (1H, d, imidatsoli).

Signaalien (δ 4,95 ja 5,0), jotka aiheutuivat metyleeniryhmistä, jotka yhdistivät imidatsoli-renkaan muuhun molekyyliin, intensiteetit olivat yhtä suuret.

Esimerkki 7

1(naftyylimetyyli)imidatsolin suolojen valmistus

(a) Vetyfumaraatti

Liuos, jossa oli fumaarihappoa (0,21 g) kuumassa etanolissa (10 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli 1-(1-naftyylimetyyli)imidatsolia (0,4 g) etanolissa (5 ml). 10 minuutin kiehuttamisen jälkeen liuos haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin valkeaa kiinteää ainetta. Kiteyttämällä kiinteä aine uudelleen etanolista saatiin 1-(1-naftyylimetyyli)imidatsolia, vetyfumaraattia, sp. 159-161°C.

(b) Vetysukkinaatti

Liuos, jossa oli meripihkahappoa (0,22 g) kuumassa etanolissa (10 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli 1-(1-naftyylimetyyli)imidatsolia (0,4 g) etanolissa (5 ml). 10 minuutin kiehuttamisen jälkeen liuos haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin valkeaa kiinteää ainetta. Kiteyttämällä aine uudelleen etyyliasetaatista, saatiin 1-(1-naftyylimetyyli)imidatsoli-vetysukkinaattia, sp. 121-123°C.

(c) Vetyoksalaatti

Liuos, jossa oli oksaalihappodihydraattia (0,25 g) kuumassa etanolissa (10 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli 1-(1-naftyylimetyyli)imidatsolia (0,43 g) etanolissa (5 ml). Liuosta kiehutettiin 10 minuuttia, minkä jälkeen etanoli poistettiin vakuuissa, jolloin saatiin valkeaa kiinteää ainetta. Kiteyttämällä kiinteä aine uudelleen etanolista, saatiin 1-(1-naftyylimetyyli)imidatsoli-vetyoksalaattia, sp. 139-141°C.

Esimerkki 8.

1-(2-bromibentsyyli)imidatsolin valmistus

1-bromi-2-bromimetyylibentseeniä (12,5 g, 0,05 moolia) lisättiin tiputtamalla sekoitettuun, kiehuvaan seokseen, jossa oli imidatsolia (3,4 g, 0,05 moolia) ja kalium-tert-butylaattia (5,6 g, 0,05 moolia) kuivassa butan-1-olissa (80 ml). Lisäyksen jälkeen reaktioseosta sekoitettiin ja kiehutettiin 2,5 tuntia.

Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännös liuotettiin suolahappoon (150 ml, 2 mol.) ja hapan liuos pestiin eetterillä (2 x 50 ml). Hapan liuos tehtiin emäksiseksi natriumhydroksidiliuoksella (10 mol.) ja emäksinen liuos uutettiin kloroformilla (4 x 50 ml) ja kloroformiuutteet yhdistettiin ja kuivattiin (magnesiumsulfaatilla). Konsentroitaessa kloroformiliuos vakuuissa, saatiin ruskeaa öljyä, joka puhdistettiin käyttämällä silikageelikolonnia ja eluoimalla etyyliasetaatti/metanoli-seoksella (9:1). Tuotefraktiot yhdistettiin, konsentroitiin ja tislattiin, jolloin saatiin 1-(2-bromibentsyyli)imidatsolia, kp. $128^{\circ}/0,05$ mm Hg.

Esimerkki 9

1-(4-bromibentsyyli)imidatsolin valmistus

1-bromi-4-bromimetyylibentseeniä (12,5 g, 0,05 moolia) lisättiin tiputtamalla sekoitettuun, kiehuvaan seokseen, jossa oli imidatsolia (3,4 g, 0,05 moolia) ja kalium-tert-butylaattia (5,6 g, 0,05 moolia) kuivassa butan-1-olissa (60 ml). Lisäyksen jälkeen reaktioseosta sekoitettiin ja kiehutettiin neljä tuntia.

Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännös liuotettiin suolahappoon (150 ml, 2 mol.) ja hapan liuos pestiin eetterillä (2 x 50 ml). Hapan liuos tehtiin emäksiseksi natriumhydroksidiliuoksella (10 mol.) ja emäksinen liuos uutettiin kloroformilla (4 x 50 ml) ja kloroformiuutteet yhdistettiin ja kuivattiin (magnesiumsulfaatilla). Konsentroitaessa kloroformiliuos vakuuissa, saatiin ruskeaa öljyä, joka puhdistettiin käyttämällä silikageelikolonnia ja eluoimalla etyyliasetaatti/metanoli-seoksella (9:1). Tuotefraktiot yhdistettiin, konsentroitiin ja tislattiin, jolloin saatiin 1-(4-bromibentsyyli)imidatsolia, kp. $122-126^{\circ}/0,03$ mm Hg.

Öljy muuttui paikoillaan ollessaan kiinteäksi ja se kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatti/petrolieetteri (kp. 60-80^o) seoksesta, jolloin saatiin tuotetta valkeina uurteisina neulasina, sp. 81-83^o.

Esimerkki 10

1-(3-bromibentsyyli)imidatsolin valmistus

1-bromi-3-bromimetyylibentseeniä (12,5 g, 0,05 moolia) lisättiin tiputtamalla sekoitettuun, kiehuvaan seokseen, jossa oli imidatsolia (3,4 g, 0,05 moolia) ja kalium-tert-butylaattia (5,6 g, 0,05 moolia) kuivassa butan-1-olissa (80 ml). Lisäyksen jälkeen reaktioseosta sekoitettiin ja kiehutettiin neljä tuntia.

Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos suodatettiin ja suodos haihduutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännös liuotettiin suolahappoon (150 ml, 2 mol.) ja hapan liuos pestiin eetterillä (2 x 50 ml). Hapan liuos tehtiin emäksiseksi natriumhydroksidiliuoksella (10 mol.) ja emäksinen liuos uutettiin kloroformilla (4 x 50 ml) ja kloroformiuutteet yhdistettiin ja kuivattiin (magnesiumsulfaatilla). Konsentroidaessa kloroformiliuos vakuuissa saatiin ruskeaa öljyä, joka puhdistettiin käyttämällä silikageelikolonnia ja eluoimalla etyyliasetaatti/metanoli-seoksella (9:1). Tuotefraktiot yhdistettiin, konsentroidtiin ja tislattiin, jolloin saatiin 1-(3-bromibentsyyli)imidatsolia, kp. 124-126^o/0,06 mm Hg.

Esimerkki 11

1-[3-(2,4-dikloorifenyyli)propyyli]imidatsolin valmistus

1-(3-klooripropyyli)-2,4-diklooribentseeniä (16,55 g, 0,075 moolia) lisättiin tiputtamalla sekoitettuun liuokseen, jossa oli imidatsolia (5,1 g, 0,075 moolia) ja kalium-tert-butylaattia (8,4 g, 0,075 moolia) kuivassa butan-1-olissa. Lisäyksen jälkeen reaktioseosta sekoitettiin ja lämmitettiin kiehattaen kaksi tuntia.

Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos suodatettiin ja suodos konsentroidtiin vakuuissa. Jäännös liuotettiin suolahappoon (150 ml, 2 mol.) ja liuos pestiin eetterillä (1 x 50 ml). Hapan liuos tehtiin sitten emäksiseksi natriumhydroksidiliuoksella (10 mol.) ja emäksinen liuos uutettiin kloroformilla (3 x 50 ml). Yhdistetyt kloroformiuutteet kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja konsentroidtiin sitten vakuuissa. Saatu öljy puhdistettiin käyttämällä silikageelikolonnia ja eluoimalla etyyliasetaatti/metanoli-seoksella (9:1). Tuote-

fraktiot poistettiin, konsentroitiin ja jäljelle jäänyt öljy tislattiin, jolloin saatiin 1- $\sqrt{3}$ -(2,4-dikloorifenyyli)propyyli $\sqrt{7}$ -imidatsolia, kp. 140⁰/0,04 mm Hg.

Esimerkki 12

Esimerkin 1(b) mukaisella menetelmällä valmistettiin seuraavia yhdisteitä:

- (a) 1-(2-naftyyliimetyyli)imidatsoli
- (b) 1- $\sqrt{1}$ -(4-metyylinaftyyli)metyyli $\sqrt{7}$ imidatsoli,
- (c) 1- $\sqrt{1}$ -(2-metoksinaftyyli)metyyli $\sqrt{7}$ imidatsoli,
- (d) 1- $\sqrt{3}$ -(3-pyridyyli)propyyli $\sqrt{7}$ imidatsoli.

Patenttivaatimus

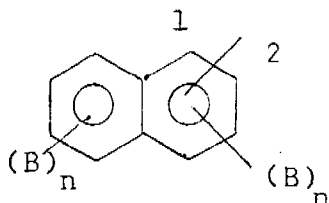
Menetelmä tromboembolian hoidossa ja ennakkoehkäisyssä käytettävien kaavan I mukaisten 1-substituoitujen imidatsoli-johdannaisten ja niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi,



jossa

(i) A on suora tai haarautunut alkyleeni- tai alkenyleeni-ryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, ja R on

(a) naftyyli-ryhmä, jonka kaava on



jossa symbolit n yhdessä ovat 0 tai kokonaisluku 1-3 ja mahdolliset substituentit B tarkoittavat toisistaan riippumatta halogeenia tai alkyyli- tai alkoksiryhmää, jossa on 1-3 hiiliatomia;

(b) tetrahydronaftyyli-ryhmä;

(c) pyridyyli-, tienyyli-, tai indolyyli-ryhmä, sillä edellytyksellä, että kun R on on 2-pyridyyli tai 2- tai 3-indolyyli-ryhmässä A on 3 tai 4 hiiliatomia; tai

(ii) A on suora tai haarautunut alkyleeni-ryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomia, ja R on halogeenifenyyli-ryhmä, sillä edellytyksellä, että

(a) kun A on metyleeni-ryhmä, R ei ole mono- tai dikloorifenyyli-ryhmä tai 4-fluorifenyyli-ryhmä;

(b) kun A on etyleeni-ryhmä $(-(-CH_2)_2-)$, R ei ole 2- tai 4-kloorifenyyli-ryhmä tai 2,4- tai 3,4-dikloorifenyyli-ryhmä; ja

(c) kun A on haarautunut propyleeni-ryhmä, R ei ole 2,4-dikloorifenyyli-ryhmä, t u n n e t t u siitä, että imidatsoli tai sen suola saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on Z-A-R, jossa A ja R tarkoittavat samaa kuin edellä ja Z on poistuva ryhmä, kuten halogeeni.

Patentkrav

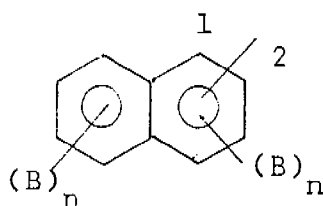
Förfarande för framställning av 1-substituerade imidazol-derivat med formeln I och syraadditionssalter därav användbara vid behandling och profylax av tromboemboli



där

(i) A är en rak eller förgrenad alkylen- eller alkenylen-grupp med 1-4 kolatomer och R är

(a) en naftylgrupp med formeln



där symbolerna n tillsammans är 0 eller ett heltal 1-3 och de eventuella substituenterna B betecknar oberoende av varandra halogen eller en alkyl- eller alkoxigrupp med 1-3 kolatomer;

(b) en tetrahydronaftylgrupp;

(c) en pyridyl-, tienyl- eller indolylgrupp, förutsatt att, då R är 2-pyridyl eller 2- eller 3-indolyl, har gruppen A 3 eller 4 kolatomer; eller

(ii) A är en rak eller förgrenad alkylengrupp med 1-3 kolatomer och R är en halogenfenylgrupp, förutsatt att

(a) då A är en metylengrupp, är R inte en mono- eller diklorfenylgrupp eller en 4-fluorfenylgrupp;

(b) då A är en etylengrupp $-(CH_2)_2-$, är R inte en 2- eller 4-klorfenylgrupp eller en 2,4- eller 3,4-diklorfenylgrupp; och

(c) då A är en förgrenad propylengrupp, är R inte en 2,4-diklorfenylgrupp, k ä n n e t e c k n a t därav, att imidazol eller ett salt därav omsätts med en förening med formeln Z-A-R, där A och R betecknar samma som ovan och Z är en avgående grupp, såsom halogen.

1, 12

Hak.n:o 790314

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

782608 ja 783175 (Wellcome)

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

FI

CH

DE P 488 681(s.1) ja H 2 633 492 (s. 26-34)

DK

FR H 2 115 153 (s. 1, 2, 5) ja H 2 249 616 (s. 1)

GB P 1 321 701 (s. 1-8, 24) ja P 1 533 706 (s. 1, 13, 14)

NO

SE

US

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offentl.ungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

J. Med. Chem., vol. 12 (1969), s. 1025 (tauli I ja II) ja s. 1027 (tauli IV ja V),

— " — , vol. 18 (1975), s. 833-836

Biochemical Pharmacology, vol. 27(9), 1978, s. 1383-1384

Chemical Abstracts, vol. 72 (1970) 121437 t

17.3.-87

TVK

Allekirjoitus