



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **326366**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 233/54 (2006.01)

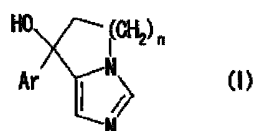
C07D 471/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20032234	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2001.11.16 PCT/JP01/10002	
(22)	Inng.dag	2003.05.16	(85)	Videreføringsdag	2003.05.16	
(24)	Løpedag	2001.11.16	(30)	Prioritet	2000.11.17, JP, 351780/00 2001.08.17, JP, 247618/01 2001.11.01, JP, 336880/01	
(41)	Alm.tilgj	2003.07.16				
(45)	Meddelt	2008.11.17				
(73)	Innehaver	Takeda Pharmaceutical Co Ltd, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, 541-0045 OSAKA-SHI, OSAKA, JP Takenori Hitaka, 1-22-302, Nakayamasatsukidai 6-chome, Takarazuka-shi, Hyogo 665-0871, JP Akihiro Tasaka, 9-20-102, Yamadahigashi 2-chome, Suita-shi, Osaka 565-0821, JP Isao Aoki, 17-1, Daiwahigashi 3-chome, Kawanishi-shi, Hyogo 666-0111, JP Nobuyuki Matsunaga, 33-1, Hannan-cho 3-chome, Abeno-ku, Osaka-shi, Osaka 545-0021, JP Masami Kusaka, 4-102-301, Gakuenhigashimachi 1-chome, Nishi-ku, 651-2102 KOBE-SHI, HYOGO, JP Mari Adachi, 2-3, Mihogaoka 4-chome, Nishi-ku, Kobe-shi, Hyogo 651-2216, JP Akio Ojida, 36-25, Hakozaiki 2-chome, Higashi-ku, Fukuoka-shi, Fukuoka 812-0053, JP				
(72)	Oppfinner					
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO				
(54)	Benevnelse	Imidazolderivater, farmasøytiske preparater inneholdende slike samt deres fremstilling				
(56)	Anførte publikasjoner					Ingen
(57)	Sammendrag					

Det tilveiebringes en forbindelse med en steroid-
C_{17,20}-lyase-inhibitorisk aktivitet og som kan
benyttes for terapi og profylakse av tumor som
prostata- eller brystcancer og lignende. Det
beskrives videre en fremgangsmåte for effektivt å
separere en optisk aktiv forbindelse av denne
forbindelse fra en blanding av optiske isomerer
derav, idet det dreier seg om en forbindelse med
den viste formel, der hvert symbol er som angitt i
beskrivelsen, et salt eller et prodrug derav. Det
beskrives videre en fremgangsmåte for å oppnå en
optisk aktiv forbindelse ved optisk oppløsning av
en blanding av optiske isomerer under anvendelse
av et oppløsningsmiddel som tartranilinsyre og
lignende.



Teknisk område

Foreliggende oppfinnelse angår nye imidazolderivater og deres salter, farmasøytiske preparat inneholdende slike samt fremgangsmåte for deres fremstilling. En slik fremgangsmåte vedrører fremstilling av en optisk aktiv forbindelse fra en optisk isomer-
5 blanding av et nytt kondensert imidazolderivat ved bruk av et optisk oppløsningsmiddel. Oppfinnelsen angår videre en fremgangsmåte for asymmetrisk syntese som effektivt syntetiserer en optisk aktiv forbindelse av et nytt imidazol eller et kondensert imidazolderivat.

10 Kjent teknikk

Androgen og østrogen, begge kjønns hormoner, viser en stor diversitet i fysiologiske aktiviteter inkludert differensiering og proliferering av celler. På den annen side er det klart at androgen og østrogen virker som en eksaserberingsfaktor ved visse sykdommer. Det er kjent at steroid-C_{17,20}-lyase produserer dehydroepiandrosteron og androstendion
15 ved som substrat, å benytte 17-hydroksypnenolon og 17-hydroksyprogesteron, som genereres av kolesterol. Et farmasøytisk middel som inhiberer steroid-C_{17,20}-lyase undertrykker derfor produksjonen av androgen så vel som produksjonen av østrogen syntetisert ved bruk av androgen som substrat. Et slikt farmasøytisk middel er brukbart som middel for prevensjon og terapi av sykdommer der androgen og østrogen er
20 eksaserberingsfaktorer. Eksempler på sykdommer der androgen eller østrogen er en eksaserberingsfaktor inkluderer prostatakreft, prostatisk hypertrofi, maskulinisme, hypertrikose, mannlig skallethet, mannlig infant-type prematuritet, brystkreft, uterinkreft, ovariekreft, mastopati, hysteryomyoma, endometriose, adenomyose av uterus, polycystisk ovariesyndrom og lignende.

25

Steroidtypeforbindelser og ikke-steroidtypeforbindelser er allerede kjent som steroid-C_{17,20}-lyase-inhibitorer. Steroidtypeforbindelser er beskrevet for eksempel i WO 92/15404, WO 93/20097, EP-A-288053, EP-A-413270 og lignende. Som ikke-steroid-
typeforbindelser beskriver for eksempel JP-A-64-85975 (1H-imidazol-1-yl)metyl-
30 substituerte benzimidazolderivater, WO 94/27989, WO 96/1409 og WO 97/00257 beskriver kabazolderivater, WO 95/09157 beskriver azolderivater, US 5 491 161 beskriver 1H-benzimidazolderivater og WO 99/18075 beskriver dihydronaftalen-derivater.

35 Når en forbindelse inneholdt i et farmasøytisk preparat som aktiv bestanddel har en optisk isomer, kan generelt sagt farmakologiske virkninger og farmakokinetika være forskjellige avhengig av de optiske isomerer. I dette tilfellet blir kun en av de optiske

isomerer benyttet som en aktiv bestanddel for formålet potensiering av aktiviteten og derfor reduksjon av dosen eller å unngå ugunstige bivirkninger og lignende. For dette formål er det ønskelig med en metode for selektivt og effektivt å produsere en optisk aktiv forbindelse der den mest hensiktsmessige metode er optisk oppløsning av racemat ved væskerkromatografi ved bruk av et optisk, aktivt kolonnefyllstoff. Når gjenstandsforbindelsen er en basisk eller sur forbindelse, omfatter den optiske oppløsning å danne et diastereomersalt ved en syre-base-reaksjon med en eventuelt aktiv syre eller et amin, og separering av saltet basert på differanser i egenskaper for de to kjent for å være en av de industrielle metoder fordi denne metode kan gi høy optisk renhet relativt lett og muliggjør produksjon i stor skala.

Den optisk, aktive syre eller aminen som benyttes her er rapportert i stort antall som optiske oppløsningsreagenser. Vinsyre-monoanilider som sure, optiske oppløsningsreagenser er blant disse og er kjent for å være effektive for optisk oppløsning av mange basiske forbindelser [”J. Org. Chem.”, 33, 3993 (1968), JP-A-50-41870, JP-A-51-54566, JP-A-61-7238, JP-A-4-108773, JP-A-5-32620, JP-A-6-100502, JP-A-6-107602, JP-A-6-107604 og lignende]. Vinsyre og monoanilidderivater kan fremstilles for eksempel ved de metoder som er beskrevet i ”J. Org. Chem.”, 33, 3993 (1968), JP-A-10-218847, JP-A-2001-89431 og lignende.

Beskrivelse av oppfinnelsen

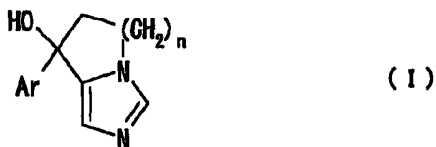
Til nu har det ikke vært oppnådd noen steroid-C_{17,20}-lyase-inhibitor som kan anvendes på kliniske situasjoner og tidlig utvikling av en steroid-C_{17,20}-lyase-inhibitor som er sterkt brukbar som farmasøytikum, er ønsket. En gjenstand for oppfinnelsen er derfor å tilveiebringe en steroid-C_{17,20}-lyase-inhibitor som er meget brukbar som farmasøytikum og en forbindelse som er brukbar som aktiv bestanddel for en slik inhibitor. Oppfinnelsen tar også sikte på å tilveiebringe en metode for effektivt å separere en optisk meget ren forbindelse som er ventet å gi god effekt, fra en optisk isomerblanding derav, og tilveiebringe den optisk aktive forbindelse ved separeringen. Foreliggende oppfinnelse tar også sikte på å tilveiebringe en metode for effektivt å syntetisere en ønsket, optisk isomer.

Foreliggende oppfinnere har gjennomført intense studier i forsøk på å finne overlegne steroid-C_{17,20}-lyase-inhibitorer og funnet at en forbindelse med formel (I) uventet har en overlegen farmasøytisk anvendelse, særlig en overlegen steroid-C_{17,20}-lyase-inhibitorisk aktivitet, og viser mindre toksisitet og overlegne egenskaper som et farmasøytisk produkt, basert på den unike, kjemiske struktur. Videre har de funnet en metode for

separering av en optisk aktive forbindelse fra en blanding av optiske isomerer av forbindelsen med formel (I) ved bruk av en optisk aktiv syre, basert på hvilke funn foreliggende oppfinnelse ble fullført.

I henhold til dette tilveiebringer foreliggende oppfinnelse de følgende:

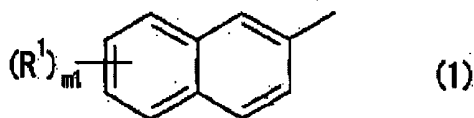
[1] Forbindelse med følgende formel:



10 der

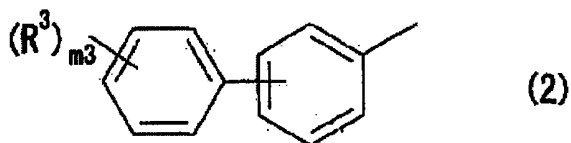
n er et helt tall fra 1 til 3 og

Ar er en gruppe med formelen:



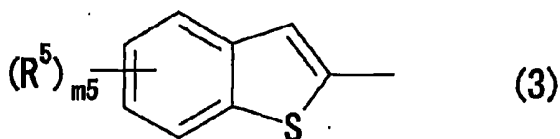
15

der m_1 er et helt tall fra 1 til 4, R^1 er en C_{1-4} -alkoksygruppe, en aminokarbonylgruppe, en C_{1-6} alkylaminokarbonylgruppe, en C_{3-8} sykloalkylaminokarbonylgruppe eller en gruppe med formelen:



20

der m_3 er et helt tall fra 1 til 5, R^3 er en C_{1-4} -alkanoylaminogruppe eller et halogen atom; eller en gruppe med formelen:

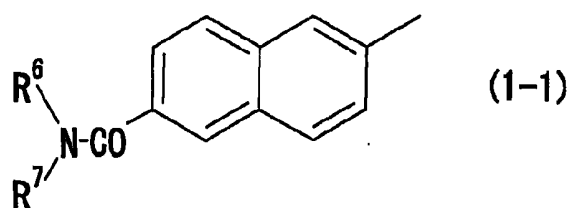


25

der m^5 er et helt tall fra 1 til 4 og R^5 er en C_{1-4} -alkoksygruppe eller et halogen atom eller et salt derav.

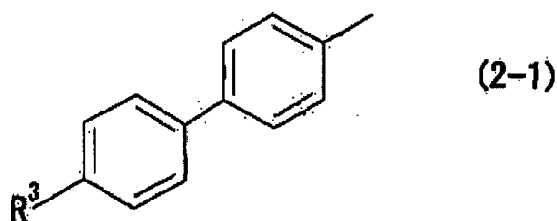
[2] Forbindelse ifølge [1] ovenfor, der Ar er en gruppe med formelen:

5



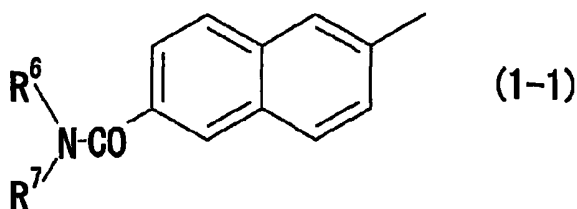
der R^6 er hydrogen og R^7 er et hydrogenatom eller en C_{1-6} alkylgruppe, eller en gruppe med formelen:

10



der R^3 er en C_{1-4} -alkanoylaminogruppe eller et halogen atom.

15 [3] Forbindelsen ifølge [1] ovenfor, der Ar en gruppe med formelen:



der R^6 er hydrogen og R^7 er et hydrogenatom eller en C_{1-6} alkylgruppe.

20

[4] Forbindelse ifølge [1] ovenfor, der den er valgt blant

(±)-7-(5-metoksybenzo[b]tiofen-2-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-ol,

(±)-7-(5-fluorbenzo[b]tiofen-2-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-ol,

(±)-7-(4'-fluor[1,1'-bifenyl]-3-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-ol,

25 (±)-7-(4'-fluor[1,1'-bifenyl]-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-ol,

[12] Forbindelse ifølge [1] ovenfor, der den er (-)-7-(4'-fluor[1,1'-bifenyl]-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-ol eller et salt derav.

5 [13] Forbindelse ifølge [1] ovenfor, der den er (+)-6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid eller et salt derav.

[14] Forbindelse ifølge [1] ovenfor, der den er (-)-6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid eller et salt derav.

10 [15] Forbindelse ifølge [1] ovenfor, der den er (+)-6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-2-naftamid eller et salt derav.

[16] Forbindelse ifølge [1] ovenfor, der den er (-)-6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-2-naftamid eller et salt derav.

15

[17] Farmasøytisk preparat inneholdende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av [1] til [16] ovenfor.

20 [18] Farmasøytisk preparat ifølge [17] ovenfor, der det er en steroid-C_{17,20}-lyase-inhibitor.

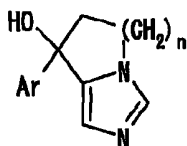
[19] Farmasøytisk preparat ifølge [17] ovenfor, der det er et antitumormiddel.

25 [20] Farmasøytisk preparat ifølge [17] ovenfor, der det er et middel for profylakse eller terapi av brystcancer eller prostatacancer.

[21] Middel for å redusere androgen som inneholder forbindelsen ifølge et hvilket som helst av [1] til [16] ovenfor som aktiv bestanddel, benyttet samtidig med en LHRH-reseptormodulator.

30

[22] Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formelen:



(I)

(±)-6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid,
 (±)-N-etyl-6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-2-naftamid,
 (±)-6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-isopropyl-2-
 naftamid og

5 (±)-6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-2-naftamid.

[5] Forbindelsen ifølge [1] ovenfor, der den er en enantiomer der den steriske
 konfigurasjon er en S-konfigurasjon.

10 [6] Forbindelsen ifølge [1] ovenfor, der den er en enantiomer der den steriske
 konfigurasjon er en R-konfigurasjon.

[7] Forbindelse ifølge [1] ovenfor, der den er valgt blant

(±)-7-(4'-fluor[1,1'-bifenyl]-3-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-ol,
 15 (±)-7-(4'-fluor[1,1'-bifenyl]-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-ol,
 (±)-6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid og
 (±)-6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-2-naftamid.

[8] Forbindelsen ifølge [1] ovenfor, der den er valgt blant

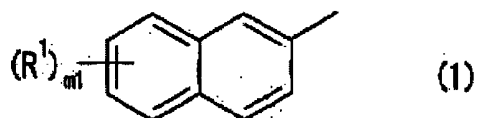
20 (+)-7-(4'-fluor[1,1'-bifenyl]-3-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-ol,
 (-)-7-(4'-fluor[1,1'-bifenyl]-3-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-ol,
 (+)-7-(4'-fluor[1,1'-bifenyl]-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-ol,
 (-)-7-(4'-fluor[1,1'-bifenyl]-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-ol,
 (+)-6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid,
 25 (-)-6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid,
 (+)-6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-2-naftamid og
 (-)-6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-2-naftamid.

[9] Forbindelsen ifølge [1] ovenfor, der den er (+)-7-(4'-fluor[1,1'-bifenyl]-3-yl)-6,7-
 30 dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-ol eller et salt derav.

[10] Forbindelse ifølge [1] ovenfor, der den er (-)-7-(4'-fluor[1,1'-bifenyl]-3-yl)-6,7-
 dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-ol eller et salt derav.

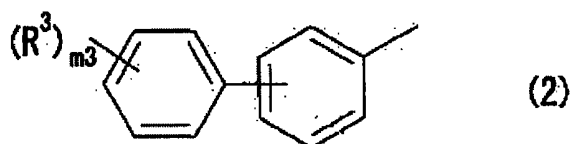
35 [11] Forbindelse ifølge [1] ovenfor, der den er (+)-7-(4'-fluor[1,1'-bifenyl]-4-yl)-6,7-
 dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-ol eller et salt derav.

der Ar er en gruppe med formelen:



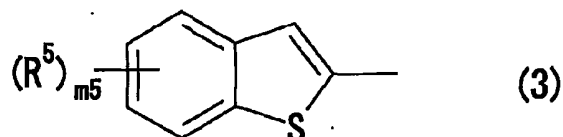
5

der m1 er et helt tall fra 1 til 4, R¹ er en C₁₋₄-alkoksygruppe, en aminokarbonylgruppe, en C₁₋₆ alkylaminokarbonylgruppe, en C₃₋₈ sykloalkylaminokarbonylgruppe eller en gruppe med formelen:



10

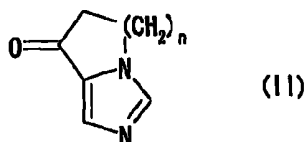
der m3 er et helt tall fra 1 til 5, R³ er en C₁₋₄-alkanoylaminogruppe eller et halogen atom; eller en gruppe med formelen:



15

der m5 er et helt tall fra 1 til 4 og R⁵ er en C₁₋₄-alkoksygruppe eller et halogen atom eller et salt derav;

20 og n er et heltall fra 1 til 3, eller et salt derav, hvor nevnte fremgangsmåte omfatter å omsette en forbindelse med formelen:



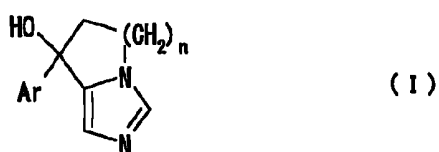
25 der n er som angitt ovenfor, eller et salt derav, og en forbindelse med formelen:



(III)

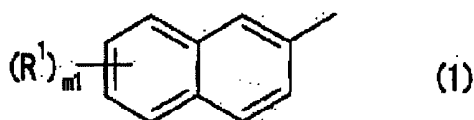
der X er en avspaltbar gruppe og Ar er som angitt ovenfor, eller et salt derav, i nærvær av et metall eller en metallforbindelse.

5 [23] Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formelen:

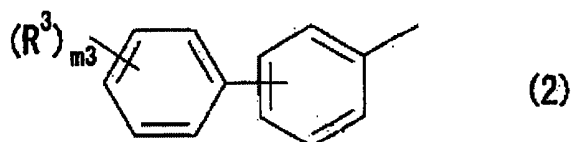


der Ar er en gruppe med formelen:

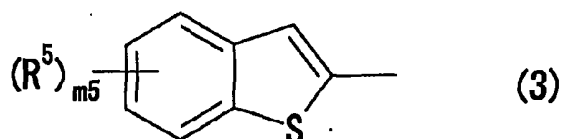
10



der m1 er et helt tall fra 1 til 4, R¹ er en C₁₋₄-alkoksygruppe, en aminokarbonylgruppe, en C₁₋₆ alkylaminokarbonylgruppe, en C₃₋₈ sykloalkylaminokarbonylgruppe eller en
15 gruppe med formelen:



der m3 er et helt tall fra 1 til 5, R³ er en C₁₋₄-alkanoylaminogruppe eller et halogen
20 atom; eller en gruppe med formelen:

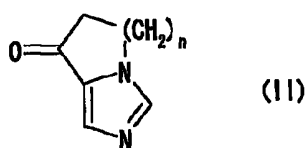


der m5 er et helt tall fra 1 til 4 og R⁵ er en C₁₋₄-alkoksygruppe eller et halogen atom
25 eller et salt derav;

og n er et heltall fra 1 til 3, eller et salt derav, kjennetegnet ved at den omfatter å omsette en forbindelse med formelen:

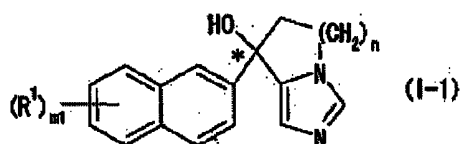


- der X' er et hydrogenatom eller en avspaltbar gruppe og Ar er som angitt ovenfor, eller et salt derav, med en metallforbindelse eller metall, og så med en forbindelse med formelen:



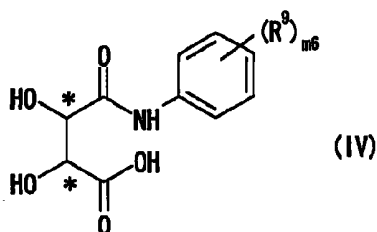
- der n er som angitt ovenfor, eller et salt derav.

[24] Fremgangsmåte for fremstilling av en optisk, aktiv forbindelse av forbindelsen med formel (I-1) eller et salt derav, kjennetegnet ved at den omfatter å omsette en blanding av optiske isomerer av forbindelsen med formelen:



- der n er et heltall fra 1 til 3, m1 er et heltall fra 1 til 4, R¹ er en C₁₋₄-alkoksygruppe, en aminokarbonylgruppe, en C₁₋₆ alkylaminokarbonylgruppe eller en C₃₋₈ sykloalkylaminokarbonylgruppe og * viser posisjonen til et asymetrisk karbon,

med en optisk aktiv forbindelse av forbindelsen med formelen:

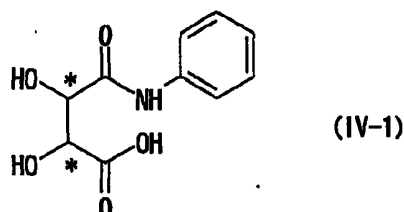


- der hver R⁹ er like eller forskjellige og er et hydrogenatom, en C₁₋₃alkylgruppe, C₁₋₃-alkoksygruppe, en hydroksylgruppe, en nitrogruppe, et halogenatom som fluor, klor,

brom eller iod og lignende, som er substituert i en eventuell posisjon på benzenringen, m6 er et helt tall fra 0 til 3, og * viser posisjonen av et asymmetrisk karbon, for å gi et diastereomerisk salt, separering av dette diastereomeriske salt og isolering av en optisk aktiv forbindelse av forbindelsen med formel (I-1).

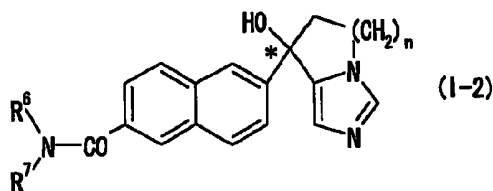
5

[25] Fremgangsmåte ifølge [24] ovenfor, kjennetegnet ved at forbindelsen med formel (IV) er tartranilinsyre med formelen:



10 der * viser posisjonen for et asymmetrisk karbon.

[26] Fremgangsmåte ifølge [24] ovenfor, kjennetegnet ved at blandingen av optisk isomer med formel (I-1) er den som representeres ved formelen:



15

der n er et helt tall fra 1 til 3, R⁶ og R⁷ er like eller forskjellige og hver uavhengig er et hydrogenatom eller en C₁₋₆alkylgruppe og * viser posisjonen for et asymmetrisk karbonatom.

20

[27] Diastereomerisk salt av en forbindelse med formel (I-1) og en forbindelse med formel (IV).

25

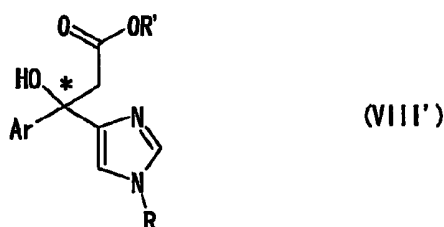
[28] Diastereomerisk salt av en forbindelse med formel (I-2) og en forbindelse med formel (IV).

[29] Diastereomerisk salt av 6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid og en optisk, aktiv tartranilinsyre.

[30] Salt av (+)-6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid og (2S,3S)-(-)-tartranilinsyre.

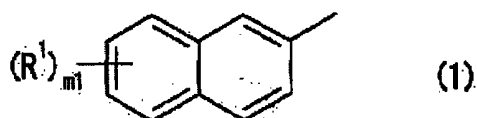
[31] Farmasøytisk preparat, kjennetegnet ved at som aktiv bestanddel inneholder en optisk, aktiv forbindelse av forbindelsen med formel (I-1).

[32] Fremgangsmåte for fremstilling av en optisk, aktiv forbindelse med formelen:

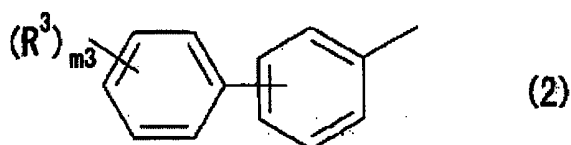


10

der R er en beskyttende gruppe, der Ar er en gruppe med formelen:

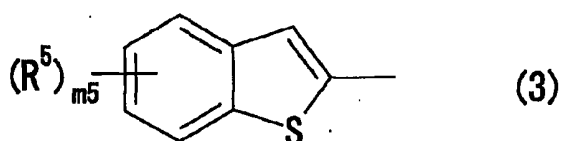


15 der m1 er et helt tall fra 1 til 4, R¹ er en C₁₋₄-alkoksygruppe, en aminokarbonylgruppe, en C₁₋₆ alkylaminokarbonylgruppe, en C₃₋₈ sykloalkylaminokarbonylgruppe eller en gruppe med formelen:



20

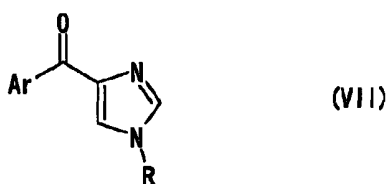
der m3 er et helt tall fra 1 til 5, R³ er en C₁₋₄-alkanoylaminogruppe eller et halogen atom; eller en gruppe med formelen:



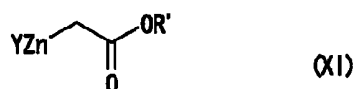
25

der m er et helt tall fra 1 til 4 og R^5 er en C_{1-4} -alkoksygruppe eller et halogen atom eller et salt derav;

og n er et heltall fra 1 til 3, eller et salt derav, og R' er laverealkyl med 1 til 6 karbonatomer eller arylalkyl, kjennetegnet ved at den omfatter å omsette en forbindelse med formelen:



der hvert symbol er som angitt ovenfor, eller et salt derav, med en forbindelse med formelen:

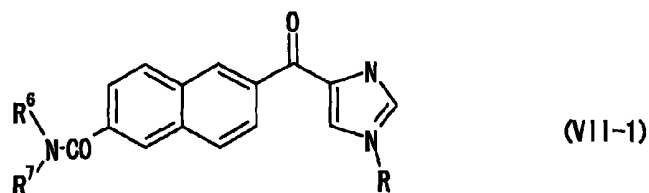


der Y er et halogenatom, R' er en laverealkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer eller en arylalkylgruppe, i nærvær av en chiral ligand.

[33] Fremgangsmåte ifølge [32] ovenfor, der den chirale ligand er kinchonaalkaloid.

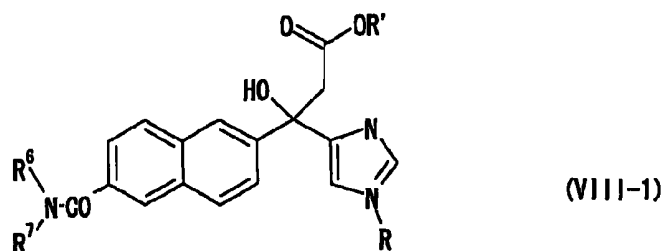
20

[34] Forbindelse med formelen:



der R^6 er hydrogen og R^7 er et hydrogenatom eller en C_{1-6} alkylgruppe og R er en beskyttende gruppe eller et salt derav.

[35] Forbindelse med formelen:



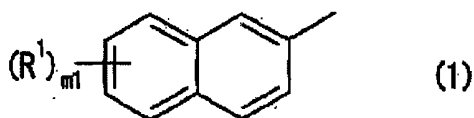
- 5 der R^6 er hydrogen og R^7 er et hydrogenatom eller en C_{1-6} alkylgruppe, R er en beskyttende gruppe og R' en laverealkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer eller en arylalkylgruppe, eller et salt derav.

[36] Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formelen:

10



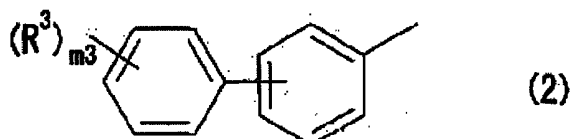
der Ar er en gruppe med formelen:



15

der m_1 er et helt tall fra 1 til 4, R^1 er en C_{1-4} -alkoksygruppe, en aminokarbonylgruppe, en C_{1-6} alkylaminokarbonylgruppe, en C_{3-8} sykloalkylaminokarbonylgruppe eller en gruppe med formelen:

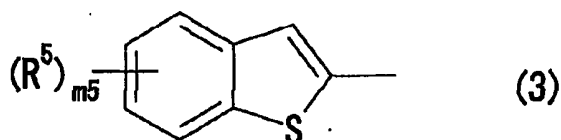
20



der m_3 er et helt tall fra 1 til 5, R^3 er en C_{1-4} -alkanoylaminogruppe eller et halogen atom; eller en gruppe med formelen:

25

14



der m_5 er et helt tall fra 1 til 4 og R^5 er en C_{1-4} -alkoksygruppe eller et halogen atom eller et salt derav, kjennetegnet ved at den omfatter å underkaste en forbindelse med
 5 formelen:



der R er en beskyttende gruppe, Q er en avspaltbar gruppe og Ar er som angitt ovenfor,
 10 eller et salt derav, til en ringslutningsreaksjon.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

I beskrivelsen er hvert symbol i hver formel definert som følger.

15 Mens n er et helt tall fra 1 til 3, er det fortrinnsvis 1.

Mens m_1 er et helt tall fra 1 til 4, er det fortrinnsvis 1 eller 2 og særlig 1.

Mens m_3 er et helt tall fra 1 til 5, er det fortrinnsvis 1 eller 3 og særlig 1.

20

Mens m_5 er et helt tall fra 1 til 4, er det fortrinnsvis 1 eller 2 og særlig 1.

Mens m_6 er et helt tall fra 0 til 3, er det fortrinnsvis 0 eller 1 og særlig 0.

25 Halogen uttrykt ved R^3 , R^5 og Y eksemplifiseres av fluor, klor, brom og jod.

Eksempler på kjedede hydrokarbongrupper inkluderer rette eller forgrenede kjede-
 hydrogruppe med 1 til 10 karbonatomer og lignende, som spesifikt er alkylgrupper,
 alkenylgrupper eller lignende. Av disse er alkyl særlig foretrukket. Eksempler på

"alkyl" inkluderer C_{1-10} alkyl som metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-heksyl, isoheksyl, og så videre og lignende, der C_{1-6} alkyl er foretrukket, for eksempel metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sek-butyl, tert-butyl og så videre. Eksempler på "alkenylgruppe" inkluderer

5 C_{2-10} alkenyl som vinyl, 1-propenyl, allyl, isopropenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, isobutenyl, sek-butenyl og så videre, og lignende, der C_{2-6} alkenyl er foretrukket, for eksempel vinyl, 1-propenyl, allyl, og så videre. Eksempler på "alkynylgruppe" inkluderer C_{2-10} alkynyl som etynyl, 1-propynyl, propargyl, og så videre, og lignende, er foretrukket.

10

Eksempler på cykliske hydrokarbongrupper er cykliske hydrokarbongrupper med 3 til 18 karbonatomer som alicykliske hydrokarbongrupper, aromatiske hydrokarbongrupper og lignende.

15 Eksempler på "alicykliske hydrokarbongrupper" er monocykliske grupper bestående av 3 til 10 karbonatomer og polycyklisk kondensert ring som cykloalkylgruppe, cykloalkenylgruppe og bicyklisk eller tricyklisk kondensert ring av disse og C_{6-14} aryl, for eksempel benzen, og så videre. Eksempler på "cykloalkyl" inkluderer C_{3-6} cykloalkyl som cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl, og så videre, og lignende og

20 eksempler på "cykloalkenyl" inkluderer C_{3-6} cykloalkenyl som cyklopropenyl, cyklobutenyl, cyklopentenyl, cykloheksenyl, og så videre, og lignende.

Eksempler på den "aromatiske hydrokarbongruppe" inkluderer monocyklisk, aromatisk hydrokarbongruppe, kondensert polycyklisk, aromatisk hydrokarbongruppe og lignende

25 bestående av 6 til 18 karbonatomer som spesifikt er C_{6-14} aryl som fenyl, 1-naftyl, 2-naftyl, 2-indenyl, 2-antryl og lignende, idet C_{6-10} aryl som fenyl, og så videre, er foretrukket, og lignende.

Substituenten som den "kjedede hydrokarbongruppe" kan ha i den "eventuelt substituerte hydrokarbongruppe" er ikke gjenstand for noen spesiell begrensning. Eksempler

30 inkluderer halogen, hydroksyl, alkoksy, acyloksy, alkyltio, acylamino, karboksyl, alkoksykarbonyl, okso, alkylkarbonyl, cykloalkyl, aryl, aromatisk heterocykel og lignende. Disse substituenten er substituert i et kjemisk akseptabelt område på "kjede-hydrokarbongruppen" der antallet substitusjoner av substituenten er 1 til 5 og

35 fortrinnsvis 1 til 3. Når substituenttallet ikke er mindre enn 2, kan de være like eller forskjellige.

- Den substituent som den "cykliske hydrokarbongruppe" kan ha i den "eventuelt substituerte hydrokarbongruppe" er ikke gjenstand for noen spesiell begrensning. Eksempler er halogen, hydroksyl, alkoksy, acyloksy, alkyltio, alkylsulfonyl, mono- eller dialkylamino, acylamino, karboksyl, alkoksykarbonyl, alkynylkarbonyl, alkyl, cykloalkyl, aryl, aromatisk heterocykel og lignende. Disse substituentene er substituert i et kjemisk akseptabelt område på den "cykliske hydrokarbongruppe", der antallet substitusjoner på substituenten er 1 til 5, fortrinnsvis 1 til 3. Når substituenttallet ikke er mindre enn 2, kan de være like eller forskjellige.
- Eksempler på "halogenatom" er fluor, klor, brom, iod og lignende. Eksempler på "alkoksy" inkluderer C₁₋₁₀alkoksy som metoksy, etoksy, propoksy, isopropoksy, butoksy, isobutoksy, sek-butoksy, pentyloksy, heksyloksy, og så videre, og lignende. Eksempler på "acyloksygruppe" inkluderer formyloksy, C₁₋₁₀alkylkarbonyloksy, som acetoksy, propionyloksy og lignende. Eksempler på "alkyltiogruppe" inkluderer C₁₋₁₀alkyltio som metyltio, etyltio, propyltio, isopropyltio og lignende. Eksempler på "alkylsulfonylgruppe" inkluderer C₁₋₁₀alkylsulfonyl som metyl metylsulfonyl, etylsulfonyl, propylsulfonyl og lignende. Eksempler på "acylamino" inkluderer formylamino, diformylamino, mono- eller di-C₁₋₁₀alkylkarbonylamino som acetylamino, propionylamino, butyrylamino, diacetylamino og så videre. Eksempler på "mono- eller dialkylamino" er de som tilsvarer de ovenfor nevnte laverealkylamino og di(lavere)alkylamino. Eksempler på "alkoksykarbonylgruppe" inkluderer C₁₋₁₀alkoksykarbonyl som metoksykarbonyl, etoksykarbonyl, propoksykarbonyl, isopropoksykarbonyl, butoksykarbonyl, og så videre. Eksempler på "alkylkarbonylgruppe" inkluderer C₁₋₁₀alkylkarbonyl som acetyl, propionyl, butyryl, valeryl og lignende. Eksempler på "alkynylkarbonylgruppe" inkluderer C₃₋₁₀alkynylkarbonyl som etynylkarbonyl, 1-propynylkarbonyl, 2-propynylkarbonyl og lignende. Eksempler på "cykloalkyl" inkluderer C₃₋₁₀cykloalkyl som cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl, og så videre. Eksempler på "aryl" inkluderer C₆₋₁₄aryl som fenyl, 1-naftyl, 2-naftyl, og så videre. Eksempler på den "aromatiske heterocykliske gruppe" inkluderer mono-, di- eller tricyklisk, aromatisk heterocyklisk gruppe som ved siden av karbonatomet inneholder 1 eller 2 typer heteroatomer, fortrinnsvis 1 til 4 heteroatomer, valgt blant nitrogen, oksygen og svovel og lignende. Spesielt skal for eksempel nevnes tienyl, pyridyl, furylpyrazinyl, pyrimidinyl, imidazolyl, pyrazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, pyridazinyl, tetrazolyl, kinolyl, indolyl, isoindolyl og lignende. Eksempler på "alkyl" inkluderer C₁₋₁₀alkyl som metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, sek-butyl, tert-butyl, pentyl og så videre.

Den substituent som den ovenfor nevnte "hydrokarbongruppe" kan ha er eventuelt 1 til 5, fortrinnsvis 1 til 3, substituenten vist nedenfor i et kjemisk akseptabelt område. Eksempler på substituenten inkluderer halogen som fluor, klor, brom, og så videre, hydroksyl, C₁₋₆alkoksy som metoksy, etoksy, propoksy, isopropoksy og lignende.

5

Eksempel på den C₁₋₃alkylgruppe som uttrykkes ved R⁹ inkluderer rett eller forgrenet alkyl med 1 til 3 karbonatomer, som spesielt er metyl, etyl, n-propyl, isopropyl og lignende.

- 10 Eksempler på C₁₋₃alkoksy som uttrykkes ved R⁹ inkluderer rett eller forgrenet alkoksy med 1 til 3 karbonatomer, som spesielt er metoksy, etoksy, n-propoksy, isopropoksy og lignende.

Den beskyttende gruppe på imidazolringen ved R kan for eksempel være en amino-
 15 beskyttende gruppe som spesielt er C₇₋₁₀aralkyloksymetyl som benzyloksymetyl, og så videre), C₁₋₆alkylkarbonyloksymetyl som tert-butyloksymetyl, og så videre, C₆₋₁₂arylsulfonyl som p-toluensulfonyl, og så videre, di-C₁₋₄alkylaminosulfonyl, trityl og lignende, idet hver eventuelt er substituert, og formyl. Fortrinnsvis er det en benzyloksymetyl- eller en tritylgruppe. Substituentene for disse kan være halogen som fluor,
 20 klor, brom, iod, og så videre, C₁₋₆alkylkarbonyl som acetyl, propionyl, valeryl, og så videre, nitro og lignende, der antallet substituenten er rundt 1 til 3.

Eksempler på laverealkyl med 1 til 6 karbonatomer ved R' inkluderer rett, forgrenet eller cyklisk alkyl med 1 til 6 karbonatomer, som spesielt er metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek-butyl, tert-butyl, syklopropyl, cyklobutyl og lignende.

25

Arylalkylgruppen ved R' kan være benzyl og lignende.

Eksempler på den avspaltbare gruppe ved X inkluderer halogen som klor, brom, iod, og
 30 så videre, alkyl eller arylsulfonyloksy som metansulfonyloksy, etansulfonyloksy, trifluormetansulfonyloksy, benzensulfonyloksy, p-toluensulfonyloksy, og så videre.

Den avspaltbare gruppe ved Q eksemplifiseres ved de som er nevnt når det gjelder den ovenfor nevnte X.

35

Forbindelsen med formel (I) ifølge oppfinnelsen kan danne et salt som er eksemplifisert ved et syreaddisjonssalt, for eksempel et uorganisk salt som hydroklorid, sulfat, hydro-

bromat, fosfat, og så videre, videre organiske syresalter som acetat, trifluoracetat, succinat, maleat, fumarat, propionat, citrat, tartrat, lactat, oksalat, metansulfonat, p-toluen-sulfonat, og så videre.

- 5 Forbindelsen med formel (I) og saltet derav kan være hydrater som også er omfattet av oppfinnelsen. Herefter inkluderer begrepet "forbindelse (I)" og lignende også salter og hydrater.

- Da den har ett eller flere asymmetriske karbonatomer i et molekyl, er både R-konfigurasjonsforbindelser og S-konfigurasjonsforbindelser som skilles de asymmetriske karbonatomene ansett for å ligge innenfor rammen av oppfinnelsen.
- 10

Som forbindelse (I) er en forbindelse foretrukket, der den absolutte konfigurasjon på karbonatomet som er bundet til hydroksy er S-konfigurasjon.

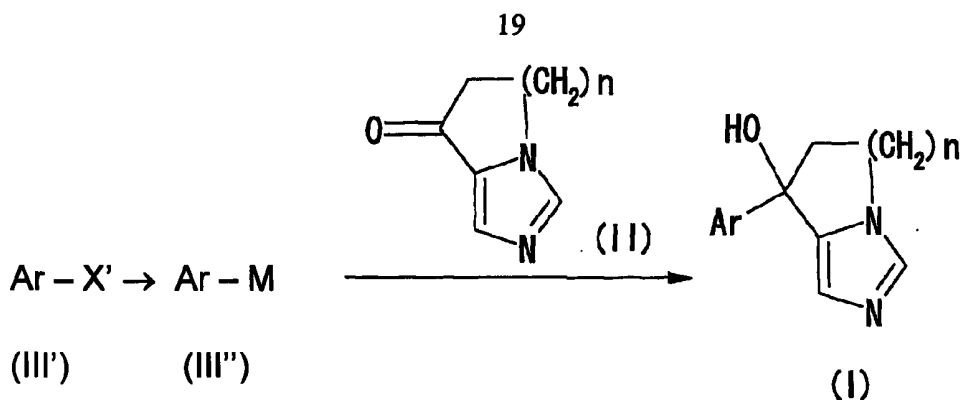
15

- I hele beskrivelsen kan i forbindelsen som representeres ved hver formel, en forbindelse med en basisk gruppe eller en sur gruppe, danne et salt med et syreaddisjonssalt eller et salt med en base. Saltene med disse syreaddisjonssalter og baser eksemplifiseres ved de som er angitt i forbindelse med den ovenfor angitte forbindelse (I). I det følgende skal
- 20 forbindelser med de respektive formler inkludert salter derav, kort nevnes som en forbindelse (symbolet for formelen). For eksempel vil en forbindelse med formel (II) og et salt derav ganske enkelt angis som forbindelse (II).

- Forbindelse (I) kan fremstilles for eksempel ved å følge den følgende metode eller
- 25 lignende.

En utgangsforbindelse og et syntetisk mellomprodukt kan benyttes i fri form eller i form av et salt som eksemplifisert for forbindelse (I) eller underkastes reaksjon som reaksjonsblanding eller efter isolasjon på i og for seg kjent måte.

30



der M er et metall eller et salt derav og andre symboler er som angitt ovenfor.

- 5 Eksempler på metallet som uttrykkes ved M er litium, magnesium og lignende, og eksempler på metallsalter er metallhalogenider som magnesiumklorid, magnesiumbromid og så videre.

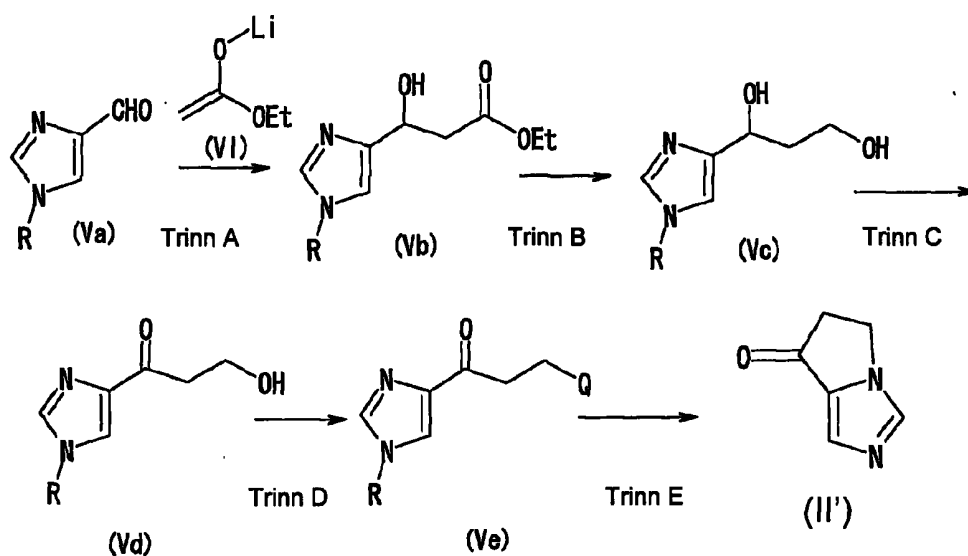
Den avspaltbare gruppe som uttrykkes ved X' eksemplifiseres ved halogen som klor, 10 brom, iod, og så videre, alkyl eller arylsulfonyloksy, metansulfonyloksy, etansulfonyloksy, trifluormetansulfonyloksy, benzensulfonyl, p-toluensulfonyloksy, og lignende.

Forbindelse (III') konverteres til organisk metallforbindelse (III'') ved omsetning med 15 en metallforbindelse som alkylitium og lignende, eller et metall som magnesium eller lignende, og omsetning med en forbindelse (II), kan forbindelse (I) oppnås.

Eksempler på alkylitium for anvendelse i denne reaksjon inkluderer C₁₋₄alkylitium som n-butyllitium, s-butyllitium, t-butyllitium og lignende, særlig foretrukket er 20 n-butyllitium. Mengden av alkylitium for anvendelse i denne reaksjon er 1 til 2 ekvivalenter og fortrinnsvis 1 til 1,2 ekvivalenter av utgangsforbindelsen (III'). Reaksjonstemperaturen ligger fra -120°C til 0°C og fortrinnsvis fra -100°C til -20°C. Reaksjonsoppløsningsmidlet er fortrinnsvis THF, toluen og lignende. Når X' er et halogenatom, omsettes magnesium for å gi en Grignard-forbindelse (III'') som omsettes med en forbindelse (II). Når magnesium omsettes med forbindelse (III'), er reaksjonstemperaturen 25 fra -40°C til +60°C, fortrinnsvis fra -20°C til +40°C. Reaksjonstiden er fra 5 minutter til rundt 20 timer.

Når forbindelse (III') fremstilles for anvendelse av alkylitium i denne reaksjon, gir nærværet av et anion oppnådd ved omsetning av alkylitium med 2-brombenzentrifluorid (benzentrifluoridanion) forbedret reaksjonsutbytte.

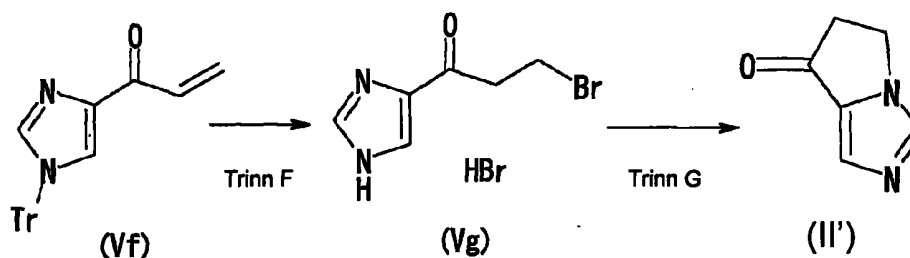
- 5 Forbindelse (II) kan for eksempel syntetiseres i henhold til den følgende metode:



- der R er en beskyttende gruppe, for eksempel tritylgruppen og Q er en avspaltbar gruppe som metansulfonyloksy eller p-toluensulfonyloksy.

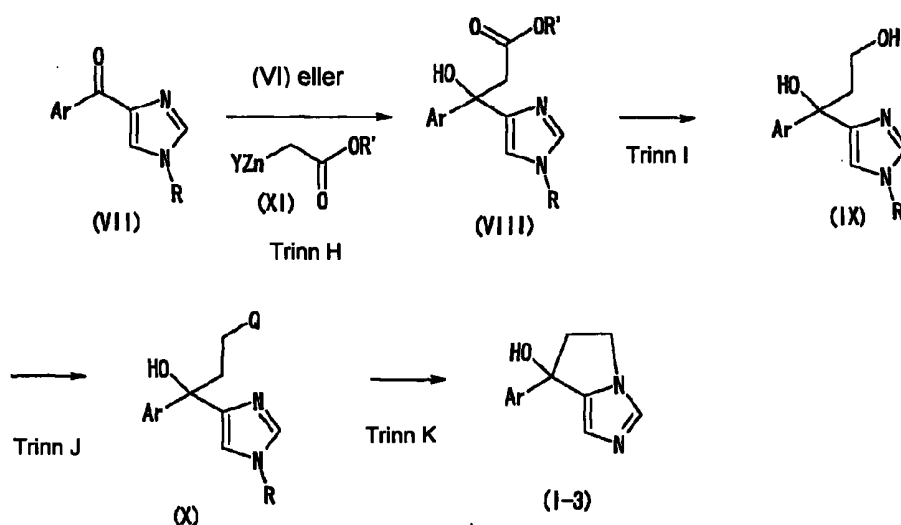
- I trinn A oppnås litiumsaltet (VI) ved behandling av etylacetat med litiumdiisopropylamid og omsettes med en forbindelse (Va) for å gi forbindelse (Vb). Reaksjonstemperaturen er fra -80°C til -40°C, fortrinnsvis fra -80°C til -60°C. Etter reduksjon av ester-
- 15 delen kan forbindelse (Vd) oppnås under anvendelse av et oksydasjonsmiddel som mangandioksyd og lignende. Ved videre å konvertere alkoholen til en avspaltbar gruppe som metansulfonsyreester og lignende, og ved varmebehandling i nærvær av en base, kan forbindelse (II') oppnås.

Forbindelse (II') kan også oppnås i henhold til følgende metode:



- 5 Forbindelse (Vf) som er beskrevet i en publikasjon, se Christiane Poupat et al. i "Tetrahedron", vol. 56, 2000, sidene 1837-1850) konverteres til en forbindelse (Vg) ved behandling med hydrobromsyre og behandles med en base for å gi forbindelse (II'). Som base er pyridin, trietylamin og lignende, foretrukket. Reaksjonstemperaturen er fra 0°C til 100°C, fortrinnsvis fra 30°C til 70°C.

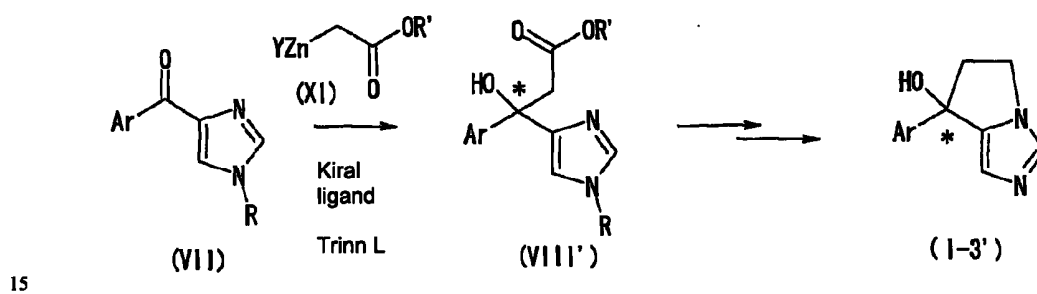
10



- der Y er et halogenatom som iod, brom eller klor, R' er en laverealkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer som metyl, etyl, propyl, isopropyl, t-butyl, og så videre, arylalkylgruppe som benzyl, og så videre, og andre symboler er som definert ovenfor.
- 15

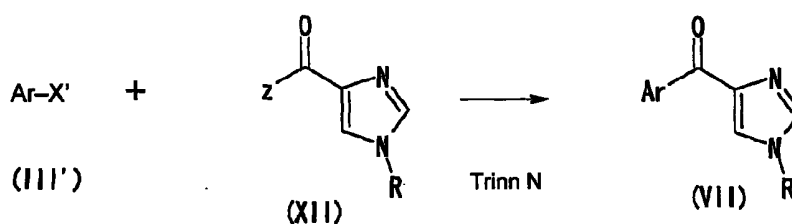
- I trinn H blir forbindelse (VII) omsatt med litiumsaltet (VI) eller en organisk sinkforbindelse (XI) for å gi forbindelse (VIII). Når litiumsaltet (VI) omsettes er reaksjonstemperaturen fra -80°C til 0°C, fortrinnsvis fra -60°C til -40°C. Når forbindelse (VII) omsettes med en organisk sinkforbindelse (XI: Reformatsky-reagens) for å gi forbindelse (VIII), er reaksjonstemperaturen fra -80°C til +40°C, fortrinnsvis fra -40°C til +10°C.
- 20

Reformatsky-reagensen kan fremstilles ved en metode som beskrevet i en publikasjon av Alois Fürstner i "Angew. Chem. Int. Ed. Engl.", 1993, vol. 32, sidene 164-189. Ved å redusere esterdelen i forbindelse (VIII) oppnås forbindelsen (IX). Reduksjonsmidler som benyttes ved denne reaksjon eksemplifiseres av litiumaluminiumhydrid, natriumborhydrid, natrium-bis(2-metoksyetoksy)aluminiumhydrid [Red-Al™] og lignende. Reaksjonstemperaturen er fra -40°C til +30°C og fortrinnsvis fra -20°C til 0°C. Ved videre å konvertere en alkoholdel i forbindelse (IX) til en avspaltbar gruppe som metansulfonat, halogen som brom, klor, og så videre, eller lignende, for å gi forbindelse (X), og å oppvarme den resulterende forbindelse i nærvær eller fravær av en base, kan gi forbindelse (I-3). Basen som benyttes for denne ringslutningsreaksjon er fortrinnsvis trietylamin, etyldiisopropylamin og lignende. Reaksjonstemperaturen er 30°C til 120°C og fortrinnsvis 50°C til 80°C. Som reagensoppløsningsmiddel foretrekkes toluen, acetonitril, metanol, etanol, et blandet oppløsningsmiddel derav og lignende.



I trinn H gir ved omsetning av forbindelse (VII) og en organisk sinkforbindelse (XI) i nærvær av en egnet chiral ligand, en optisk aktiv forbindelse (VIII'). Som chiral ligand kan det benyttes et optisk aktivt aminoalkoholderivat og et optisk aktivt aminderivat som eksempler. Eksempler på det optisk aktive aminoalkoholderivat er cinchona-alkanoid som cinchonin, cinchonidin, kinidin, kinin, og så videre, N-metylfedrin, norefedrin, 3-ekso(dimetylamino)isoborneol, 1-metyl-2-pyrrolidinmetanol, 1-benzyl-2-pyrrolidinmetanol, 2-[hydroksy(difenyl)metyl]-1-metylpyrrolidin og lignende. Eksempler på det optisk aktive amin er spartein og lignende. Ved å benytte en egnet chiral ligand kan man oppnå forbindelse (VIII') med en ønsket sterisk konfigurasjon. Den optisk aktive forbindelse (VIII') kan føre til en optisk aktiv forbindelse (I-3') under reaksjonsbetingelser tilsvarende de for konvertering av forbindelse (VIII) til forbindelse (I-3).

Forbindelse (VII) som er et utgangsmateriale for den ovenfor nevnte reaksjon, kan oppnås i henhold til den metode som er beskrevet i WO 99/54309. Det er også mulig å oppnå den i et enkelt trinn for omsetning av forbindelse (III') og forbindelse (XII).

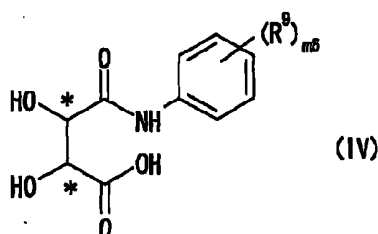


der Z er en substituert aminogruppe som dimetylamino, N-metyl-N-metoksyamino, morfolino eller piperidino, og så videre og andre symboler er som definert ovenfor.

- 10 Denne reaksjon kan gjennomføres under de samme reaksjonsbetingelser som når det gjelder reaksjonen mellom forbindelse (II) og forbindelse (III').

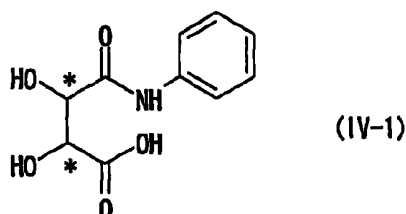
Forbindelse (I) kan effektivt oppløses optisk ved bruk av en chiral kolonne, for eksempel Chiralpak AD, Daicel Chemical Industries, Ltd. Videre kan man når det
 15 dannes et diastereomerisk salt med en optisk aktiv syre, anvendes differanser i oppløselighet, hvorved en ønsket optisk aktiv forbindelse kan separeres.

En metode for preferensiell separering av den optisk aktive forbindelse ifølge oppfinnelsen, nemlig produksjonsmetoden for en optisk aktiv forbindelse med formel (I) og
 20 særlig en optisk aktiv forbindelse med formel (I-1), er beskrevet i detalj nedenfor. Oppfinnelsen karakteriseres ved anvendelse en optisk aktiv forbindelse med den følgende formel (IV) som optisk oppløsningsreagens:



25 Spesielt foretrukket er det å benytte tartranilinsyre med formel (IV-1).

24



Nedenfor forklares det tilfellet der tartranilinsyre benyttes som optisk oppløsningsmiddel.

5

Både (-)-forbindelsen og (+)-forbindelsen av et oppløsningsmiddel, tartranilinsyre, for anvendelse ifølge oppfinnelsen, kan fremstilles på i og for seg kjent måte, for eksempel som beskrevet i "J. Am. Chem. Soc.", 70, 1352 (1948), "J. Org. Chem.", 33, 3993 (1968), JP-A-10-218847, JP-A-2001-89431 eller en metode som beskrevet i

10 JP-A-10-218847. Både (-)-tartranilinsyre og (+)-tartranilinsyre kan benyttes som oppløsningsmiddel.

Den optiske oppløsning av en optisk isomerblanding av forbindelsen med formel (I) og særlig forbindelsen med formel (I-1) ved bruk av en optisk aktiv tartranilinsyre, kan gjennomføres ved følgende trinn. En eksempelvis forbindelse som skal angis senere, 15 6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid, benyttes som eksempel på forbindelsen med formel (I), særlig forbindelsen med formel (I-1) av følgende grunn. Ifølge oppfinnelsen omfatter den optisk isomerblanding ikke bare en racemisk blanding inneholdende de samme mengder av (+)-forbindelsen og 20 (-)-forbindelsen, men også en blanding inneholdende en av de optiske isomerer i større mengde enn den andre.

Et diastereometrisk salt blir først tildannet i et egnet oppløsningsmiddel fra en optisk isomerblanding av 6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid og optisk aktiv tartranilinsyre. Det lite oppløselige salt som precipi- 25 terer her inneholder 6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid og tartranilinsyre i et molforhold på 1:2.

Når (-)-tartranilinsyre benyttes som oppløsningsmiddel, dannes det et lite oppløselig salt 30 med (+)-6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid som kan isoleres som krystaller. Når (+)-tartranilinsyre benyttes som oppløsningsmiddel, precipiterer et lite oppløselig salt med (-)-6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid og (+)-6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-

5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid kan isoleres i fri form eller i form av et salt fra moderluten etter fjerning av precipitatene.

5 Mengden som benyttes av tartranilinsyre i forhold til 6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid er 0,1 til 4 ganger moltallet og fortrinnsvis 1 til 2 ganger moltallet. Det er også mulig samtidig å benytte mineralsyre som salt-, svovel-, fosfor- eller lignende syrer, eller organiske syrer som eddik-, propion-, fumar-, malein- og lignende syrer sammen med et oppløsningsmiddel for å oppnå molforholdet som nevnt ovenfor.

10

Det foretrukne oppløsningsmiddel for anvendelse oppløser 6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid og tartranilinsyre og forårsaker ingen kjemiske forandringer av disse forbindelser og gjør et av de fremstilte diastereomeriske salter mindre oppløselig. For eksempel kan vann, alkoholer som metanol, 15 etanol, 1-propanol, 2-propanol, og så videre, estere som dietyleter, diisopropyleter, tert-butylmetyleter, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, 1,2-dimetoksyetan, og så videre, ketoner som aceton, 2-butanon, og så videre, nitriler som acetonitril, og så videre, estere som metylacetat, etylacetat, og så videre, hydrokarboner som pentan, heksan, og så videre, aromatiske hydrokarboner som toluen, xylen, og så videre, og lignende, benyttes 20 alene eller i kombinasjon. Den benyttede mengde derav ligger generelt i området 1 til 500 ganger mengden og fortrinnsvis 1 til 200 ganger mengden, beregnet på 6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid. Temperaturen er generelt 15°C eller høyere og kan være en hvilken som helst så lenge den ligger under kokepunktet for oppløsningsmidlet som benyttes.

25

Ett av saltene kan krystalliseres ved avkjøling eller konsentrert etter dannelse av diastereomere salter. Avhengig av betingelsene kan et mindre oppløselig salt precipiteres kun ved henstand ved romtemperatur uten noe avkjølings- eller konsentrasjonstrinn. Det precipiterte, diastereometriske salt kan lett separeres ved generelle faststoff- 30 oppløsningsseparasjonsmetoder som filtrering, sentrifugalseparering og lignende. De separerte krystaller av det diastereomeriske saltet kan oppnå en høyere renhet enn nødvendig ved kjente metoder som omkrystallisering og lignende. Det er også mulig å isolere en optisk aktiv forbindelse i fri form eller i form av et salt, fra moderluten, etter fjerning av det mindre oppløselige salt.

35

Saltet som oppnås på denne måte kan dekomponeres på en hvilken som helst kjent måte. For eksempel behandles saltet med alkali eller syre i en vandig oppløsning for å

- oppnå formålet. Generelt behandles det med en vandig base som vandig natriumhydroksydoppløsning, en vandig natriumbikarbonatoppløsning og lignende, og det frisatte, optisk aktive 6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid behandles i henhold faststoff-oppløsningssepareringsmetoder som
- 5 filtrering eller sentrifugering eller ekstrahering med et organisk oppløsningsmiddel eller lignende. Behandling med en base skjer generelt ved en temperatur fra -10°C til rundt +25°C og mengden base som benyttes er 1 til 5 ganger molantallet relativt saltet. Konsentrasjonen av basen 1 til 50 vekt-% og fortrinnsvis 1 til 20 vekt-%.
- 10 Det er mulig å gjenvinne den optisk aktive tartranilinsyre som benyttes som oppløsningsmiddel for resirkulering ved å gjøre det basiske, vandige sjikt etter separering av 6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid surt med en syre som saltsyre, svovelsyre og lignende.
- 15 På samme måte som beskrevet i metoden ovenfor, blir forbindelsen med formel (I), særlig forbindelsen med formel (I-1) annen enn 6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid, behandlet med et optisk oppløsningsmiddel med formel (VI) som tartranilinsyre og lignende, for å gi en optisk aktiv forbindelse.
- 20 Når forbindelsen ifølge oppfinnelsen oppnås i fri form, kan den konverteres til et salt ved konvensjonelle metoder, og når forbindelsen som oppnås er et salt, kan den konverteres til fri form eller til et annet salt ved konvensjonelle metoder.
- Forbindelsen som oppnås på denne måte og optisk aktive forbindelser derav, kan
- 25 isoleres og renses fra en reaksjonsblanding på i og for seg kjent måte som faseoverføring, konsentrering, oppløsningsmiddelestrahering, fraksjonert destillering, krystallisering, omkrystallisering, kromatografering og lignende.
- I de respektive reaksjoner ovenfor kan en beskyttende gruppe for aminogruppen,
- 30 karboksylgruppen og hydroksylgruppen av forbindelsen eller saltet derav som skal underkastes reaksjon, men som er irrelevant for reaksjonen, der den beskyttende gruppe kan tilføyes eller fjernes på i og for seg kjent måte.
- Som beskyttende gruppe for amino skal nevnes formyl og C₁₋₆alkylkarbonyl, for
- 35 eksempel acetyl, propionyl, og så videre, fenylkarbonyl, C₁₋₆alkyloksykarbonyl som metoksykarbonyl, etoksykarbonyl, og så videre, fenyloksykarbonyl, C₇₋₁₀-aralkyloksykarbonyl som fenyl-C₁₋₄alkyloksykarbonyl som benzyloksykarbonyl, og så videre, trityl,

ftaloyl, N,N-dimetylaminometylen og lignende, idet alle også kan være substituert. Eksempler på disse substituerter er halogenatomer som fluor, klor, brom, iod og så videre, formyl, C₁₋₆alkylkarbonyl som acetyl, propionyl, valeryl, og så videre, nitro og lignende, der antallet substituerter hensiktsmessig er 1 til 3.

5

Som beskyttende gruppe på karboksylgruppen kan nevnes C₁₋₆alkyl som metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl, og så videre, fenyl, trityl, silyl og lignende, der alle eventuelt kan være substituert. Eksempler på disse substituerter er halogenatomer som fluor, klor, brom, iod og så videre, formyl, C₁₋₆alkylkarbonyl som acetyl, propionyl, 10 valeryl, og så videre, nitro og lignende, der antallet substituerter hensiktsmessig er 1 til 3.

Som beskyttende gruppe for hydroksylgruppen kan nevnes C₁₋₆alkyl som metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl, og så videre, fenyl, C₇₋₁₀aralkyl som fenyl-C₁₋₄alkyl 15 som benzyl, og så videre, formyl, C₁₋₆alkylkarbonyl som acetyl, propionyl, og så videre, fenylloksykarbonyl, benzoyl, (C₇₋₁₀aralkyloksy)karbonyl som fenyl-C₁₋₄alkyloksykarbonyl for eksempel benzyloksykarbonyl, og så videre, pyranyl, furanyl eller silyl og lignende, der alle eventuelt kan være substituert. Eksempler på disse substituerter er halogen som fluor og klor, C₁₋₆alkyl som metyl, etyl, propyl, og så videre, fenyl, C₇₋₁₀- 20 aralkyl som fenyl-C₁₋₄alkyl, for eksempel benzyl, og så videre, nitro og lignende, der antallet substituerter kan være rundt 1 til 4.

For å fjerne den beskyttende gruppe kan man benytte i og for seg kjente metoder eller analoge metoder. En metode omfatter for eksempel behandling med en syre, en base, 25 reduksjon, ultrafiolett bestråling, hydrazin, fenylhydrazin, natrium-N-metylditiokarbamat, tetrabutylammoniumfluorid, palladiumacetat og lignende.

Forbindelse (I) kan oppnås som stabile krystaller ved å danne et salt med en syre. Slike salter har en høyere oppløselighet i vann og har overlegen oral absorberbarhet. Som 30 slike syre kan det benyttes organiske syrer som fumar-, oksal- eller eplesyre og lignende, og fumarsyre er foretrukket.

Forbindelse (I) og et prodrug derav (herefter begge henvist til som forbindelsen ifølge oppfinnelsen) gi en overlegen virkning som en medisin og viser en spesielt overlegen 35 steroid-C_{17,20}-lyase-inhibitorisk aktivitet. Forbindelsen ifølge oppfinnelsen viser lav toksisitet og lavere bivirkninger. De kan derfor benyttes for pattedyr som mennesker,

kveg, hester, svin, hunder, katter, aper, mus, rotter, og så videre, særlig mennesker, og er for eksempel anvendelige som

(i) et androgen- eller østrogenreducerende middel eller

(ii) et middel for terapi eller prevensjon av forskjellige sykdommer som sykdommer
relatert androgen eller østrogen som

(1) primær cancer, metastase eller rekurrens av malignant tumor, for eksempel
prostata-, bryst-, uterin- eller ovariekreft, og så videre,

(2) forskjellige symptomer som ledsager kreft som smerte, kakheksi, og så videre
og

(3) prostatisk hypertrofi, maskulinisme, hypertrikose, mannlig skallethet, mannlig
infant-type prematuritet, endometriose, hysteroomyom, adenomyose av uterus,
mastopati, polycystisk ovariesyndrom og lignende.

I spesifikasjonen betyr androgen- eller østrogenreducerende middel en medisin som
undertrykker dannelsen av androgen og den efterfølgende dannelse av østrogen
(østrogen syntetiseres fra androgen som et substrat).

Forbindelsen ifølge oppfinnelsen viser en overlegen virkning også ved anvendelse
alene. Kombinert med forskjellige farmasøytiske preparater eller terapier kan effekten
forsterkes ytterligere. Som kombinasjonsmedikament og –terapi kan for eksempel uten
begrensning nevnes "kjønnsormonmidler (hormonfremstilling)", "alkyleringsmidler",
"antimetabolitter", "karsinostatisk antibiotika", "plantealkaloider", "immunoterapeu-
tiske midler", "farmasøytiske midler som inhiberer virkningen av cellevekstfaktor og
dennes reseptor" og lignende (herefter kort henvist til som kombinasjonsmedikament).

Ved siden av den kombinerte bruk kan forbindelsen ifølge oppfinnelsen og en annen
forbindelse som gir foretrukket effektivitet (spesifikt skal forskjellige effektiviteter
nevnes nedenfor) i kombinasjon med forbindelsen være inneholdt i et enkelt preparat
for å gi en blanding.

Eksempler på "hormonpreparater" inkluderer fosfestrol, dietylstilbestrol, klortrianisen,
medroksyprogesteronacetat, megestrolacetat, klormedinonacetat, cyproteronacetat,
danazol, allylestrenol, gestrinon, mepartricin, raloksyfen, ormeloksyfen, levermeloksy-
fen, antiøstrogen (for eksempel tamoksyfencitrat, toremifencitrat, og så videre), kontra-
septiv pille, mepitiostan, testolacton, aminoglutetimid, LHRH-reseptormodulator [LH-
RH-reseptoragonist (for eksempel goserelinacetat, buserelinacetat, leuprorelinacetat, og
så videre), LH-RH-reseptorantagonist (for eksempel ganireliks, cetroreliks, abareliks, og
så videre)], droloksyfen, epitioctanol, etinyløstradiolsulfonat, aromatase-inhibitor (for

eksempel fadrozolhydroklorid, anastrozol, letrozol, eksemastan, vorozol, formestan, og så videre), antiandrogen (for eksempel flutamid, bicalutamid, nilutamid, og så videre), 5 α -reduktaseinhibitor (for eksempel finasterid, epristerid, og så videre), adrenokortikalt hormonpreparat (for eksempel kortisol, deksametason, prednisolon, β -metason, triamcinolin, og så videre), androgensyntese-inhibitor (for eksempel abirateron, og så videre),
 5 retinoid og et middel for å forsinke metabolismen av retinoid (for eksempel liarozol, og så videre) og lignende.

Eksempler på "alkyleringsmidler" inkluderer nitrogensennep, nitrogensennep-n-oksyd-
 10 hydroklorid, klorambucil, cyklofosfamid, ifosfamid, tiotepa, karboquon, improsulfan-
 tosilat, busulfan, nimustinhydroklorid, mitobronitol, melfalan, dekarbazin, ranimustin,
 østramustinfosfatnatrium, trietylenmelamin, karmustin, lomustin, streptozocin, pipo-
 broman, etoglucid, karboplatin, cisplatin, miboplatin, nedaplatin, oksaliplatin, altre-
 tamin, ambamustin, dibrospidiumhydroklorid, fotemustin, prenimustin, pumitepa,
 15 ribomustin, temozolomid, treosulfan, trofosfamid, zinostatinstimalamer, adezolesin,
 cystemstin, bizelesin og lignende.

Eksempler på "antimetabolitter" inkluderer mekaptopurin, 6-merkaptopurinribosid, tioinosin, metotreksat, enocitabin, cytarabin, cytarabinokfosfat, ancitabinhydroklorid,
 20 5-FU-farmasøytiske midler (for eksempel fluoruracil, tegafur, UFT, doksifluridin,
 karmofur, galocitabin, emitfur, og så videre), aminopterin, kalsiumleucovorin, tabloid,
 butocin, kalsiumfolinat, kalsiumlevofolinat, kladribin, fludarabin, gemitabin, hydroksy-
 karbamid, pentostatin, piritreksim, idoksuridin, mitoguazon, tiazofurin og lignende.

Eksempler på "karsinostatiske antibiotika" er aktinomyacin D, aktinomyacin C, mito-
 mycin C, kromomyacin A3, bleomycinhydroklorid, bleomycinsulfat, peplomycinsulfat,
 daunorubicinhydroklorid, doksorubicinhydroklorid, aklarubicinhydroklorid, pira-
 rubicinhydroklorid, epirubicinhydroklorid, neokarzinostatin, mitramycin, sarkomycin,
 karzinofilin, mitotan, zorubicinhydroklorid, mitoksantronhydroklorid, idarubicin-
 30 hydroklorid og lignende.

Eksempler på "plantealkaloider" inkluderer etoposid, etoposidfosfat, vinblastinsulfat, vinkristinsulfat, vindesinsulfat, teniposid, paklitaksel, vinorelbin og lignende.

Eksempler på "immunoterapeutiske midler", BRM, er pikobanil, krestin, sizofiran,
 35 lentian, ubenimeks, interferon, interleukin, makrofag-koloni-stimulerende faktor,

granulocyt-koloni-stimulerende faktor, erytropoitin, lymfotoksin, BCG-vaksine, *Corynebacterium parvum*, levamisol, polysakkarid K, prokoddazol og lignende.

- Som "cellevekstfaktor" i de "farmasøytiske midler for inhibering av virkningen av
 5 cellevekstfaktoren og dennes reseptor" kan det benyttes en hvilken som helst substans
 så lenge den øker prolifereringen av celler. Generelt skal nevnes en faktor som er et
 peptid med en molekyl ikke mer en 20 000, og som kan vise effekt ved binding med
 reseptor ved lav konsentrasjon. Spesifikke eksempler er
- (1) EGF (epidermal vekstfaktor) eller et stoff med i det vesentlige samme aktivitet [for
 10 eksempel EGF, heregulin (HER2-ligand) og så videre],
 - (2) insulin eller et stoff med i det vesentlige samme aktivitet [for eksempel insulin,
 EGF (insulinlignende vekstfaktor)-1, IGF-2, og så videre],
 - (3) FGF (fibroblast-vekstfaktor) eller et stoff med i det vesentlige samme aktivitet [for
 eksempel sur FGF, basisk FGF, KGF (keratinocyt-vekstfaktor) FGF-10, og så
 15 videre],
 - (4) andre cellevekstfaktorer [for eksempel CSF (kolonistimulerende faktor), EPO
 (erytropoietin), IL-2 (interleukin-2), NGF (nerve-vekstfaktor), PDGF (plate-avledet
 vekstfaktor), TGF β (transformerende vekstfaktor β), HGF (hepatocyt-vekstfaktor),
 VEGF (vaskulær endotelial vekstfaktor), og så videre] og lignende.

20 "Reseptor for cellevekstfaktoren" kan være en hvilken som helst reseptor så lenge den
 har en bindende evne med den ovenfor nevnte cellevekstfaktor. Spesifikke eksempler er
 EGF-reseptoren, HER2 (heregulin-reseptor), insulin-reseptor, IGF-reseptor, FGF-resep-
 tor-1, FGF-reseptor-2 og lignende.

25 Eksempler på "farmasøytiske midler som inhiberer virkningen av cellevekstfaktoren" er
 antistoffer mot cellevekstfaktoren og reseptoren for denne, som EGF-reseptor-antistoff
 (for eksempel cetuximab) og HER2-antistoff (for eksempel herceptin); tyrosinkinase-
 inhibitorer som Iressa (EGF-reseptor-tyrosinkinase-inhibitor), TAK-165 (HER2-
 30 tyrosinkinase-inhibitor), GW2016 (EGF-reseptor/HER2-tyrosinkinase-inhibitor) og
 lignende; ribozym som inhiberer ekspresjonen av cellevekstfaktor og dennes reseptor;
 anti-sens-medikamenter og lignende.

I tillegg til de ovenfor nevnte farmasøytiske midler kan L-asparaginase, aceglaton,
 35 prokarbazinhydroklorid, kobaltprotoporfyrinkompleks, merkurial-hemtoporfurin-
 natrium, topoisomerase-I-inhibitor (for eksempel irinotecan, topotecan, og så videre),
 topoisomerase-II-inhibitor (for eksempel sobuzoksan, og så videre), differensierings-

induserende middel (for eksempel retinoid, vitamin D, og så videre), angiogenese-inhibitor, α -blokker (for eksempel tamsulosinhydroklorid, og så videre) og lignende også benyttes.

- 5 Sammen med en kjemisk terapi for å administreres forbindelsen ifølge oppfinnelsen, kan for eksempel en annen terapi som en operasjonsinkluderende orkiektomi, termoterapi, strålingsterapi og lignende, anvendes i kombinasjon.

Spesielt kan forbindelsen ifølge oppfinnelsen mer effektivt fjerne androgen og østrogen
10 i blod ved anvendelse i kombinasjon med LHRH-reseptormodulator (LHRH-modulator) som LHRH-reseptoragonist (for eksempel goserelinacetat, buserelinacetat, leuprorelinacetat, og så videre) og LHRH-reseptorantagonist (for eksempel ganireliks, cetoreliks, abareliks, og så videre).

15 Forbindelsen ifølge oppfinnelsen har høy selektivitet mot steroid- $C_{17,20}$ -lyase og viser mindre innflytelse på medikament-metaboliserende enzym som CYP3A4. Derfor tjener den godt som et sikkert farmasøytisk middel med mindre indikasjoner på kombinert medikament.

20 For anvendelse av en forbindelse (I) og et kombinasjonsmedikament, er administreringstid for forbindelse (I) og kombinasjonsmedikamentet ikke begrenset, og forbindelse (I) og kombinasjonsmedikamentet kan administreres samtidig til individet som skal motta medikeringen, eller administreres med en tidsforskyvning. Dosen av kombinasjonsmedikamentet kan være lik den som benyttes klinisk og som kan
25 bestemmes avhengig av administreringsobjekt, administreringsmodus, sykdom, kombinasjon og lignende.

Administreringsmåten for forbindelsen (I) og kombinasjonsmedikamentet er ikke spesielt begrensende og forbindelse (I) og kombinasjonsmedikamentet behøver kun å
30 kombineres ved administrering. Slik administreringsmodus eksemplifiseres ved
(1) administrering av et enkelt farmasøytisk preparat oppnådd ved samtidig formulering av forbindelse (I) og kombinasjonsmedikament,
(2) samtidig administrering av to typer farmasøytiske preparater oppnådd ved separat formulering av forbindelse (I) og kombinasjonsmedikament ad samme admini-
35 streringsvei,

- (3) tidsforskutt administrering av to typer farmasøytiske preparater oppnådd ved separat formulering av forbindelse (I) og kombinasjonsmedikamentet ad samme administreringsvei,
- 5 (4) samtidig administrering av to typer farmasøytiske preparater oppnådd ved separat formulering av forbindelse (I) og kombinasjonsmedikament via forskjellige administreringsveier,
- 10 (5) tidsforskutt administrering av to typer farmasøytiske preparater oppnådd ved separat formulering av forbindelse (I) og kombinasjonsmedikament via forskjellige administreringsveier (for eksempel administrering av forbindelse (I) → kombinasjonsmedikament og administrering i omvendt rekkefølge) og lignende.

Som farmasøytisk akseptabel bærer for anvendelse ifølge oppfinnelsen kan forskjellige organiske og uorganiske bærersubstanser for konvensjonelle produksjonsmaterialer benyttes og hensiktsmessig settes til som eksipient, smøremiddel, bindemiddel, disintegreringsmiddel og fortykker til faste preparater; som oppløsningsmiddel, dispergeringsmiddel, oppløseliggjørere, suspensjonsmiddel, isotoniserende middel, buffer eller utjevningmiddel for flytende preparater, og lignende. Hvis nødvendig kan additiver som antiseptika, antioksydanter, fargestoffer, søtnere og lignende, benyttes i henhold til konvensjonelle metoder. Foretrukne eksempler på eksipienter er lactose, sucrose, D-mannitol, stivelse, krystallinsk cellulose, lett vannfri silisiumsyre og lignende. Foretrukne eksempler på smøremiddel er magnesiumstearat, kalsiumstearat, talkum, kolloid silisiumdioksyd og lignende. Foretrukne eksempler på bindemiddel er krystallinsk cellulose, sucrose, D-mannitol, dekstrin, hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, polyvinylpyrrolidon og lignende. Foretrukne eksempler på disintegreringsmiddel er stivelse, karboksymetylcellulose, karboksymetylcellulosekalsium, krosskarmellosenatrium, natriumkarboksymetylstivelse og lignende. Foretrukne eksempler på fortykkeren er naturlige gummier som cellulosederivater, akrylatpolymer og lignende. Foretrukne eksempler på oppløsningsmiddel er vann for injeksjon, alkohol, propylenglycol, Macrogol, sesamolje, maisolje og lignende. Foretrukne eksempler på dispergeringsmiddel er Tween 80, HCO 60, polyetylen-glycol, karboksymetylcellulose, natriumalginat og lignende. Foretrukne eksempler på oppløseliggjørere er polyetylen-glycol, propylenglycol, D-mannitol, benzylbenzoat, etanol, tris-aminometan, kolesterol, trietanolamin, natriumkarbonat, natriumcitrat og lignende. Foretrukne eksempler på suspenderingsmiddel er surfaktanter som stearyltriethanolamin, natriumlaurylsulfat, laurylaminopropionat, lecitin, benzalkoniumklorid, benzetoniumklorid, glycerylmonostearat og lignende; hydrofile polymerer som polyvinylalkohol, polyvinylpyrrolidon, karboksymetylcellulosenatrium, metylcellulose, hydroksymetylcellulose, hydroksyetyl-

cellulose, hydroksypropylcellulose og lignende. Foretrukne eksempler på isotonitetsmiddel er natriumklorid, glycerol, D-mannitol og lignende. Foretrukne eksempler på buffer er bufferoppløsninger av fosfat, acetat, karbonat, citrat og lignende. Foretrukne eksempler på utjevningmidler er benzylalkohol og lignende. Foretrukne eksempler på
5 antiseptika er p-hydroksybenzosyreestere, klorbutanol, benzylalkohol, fenetylalkohol, dehydroeddiksyre, sorbinsyre og lignende. Foretrukne eksempler på antioksydant er sulfitt, askorbinsyre og lignende.

De farmasøytiske preparater ifølge oppfinnelsen kan fremstilles i henhold til konvensjonelle metoder der innholdet av forbindelsen ifølge oppfinnelsen i preparater generelt
10 ligger fra 0,1 til 100 vekt-%. Spesifikke eksempler skal nevnes i det følgende:

(1) Tabletter, pulvere, granuler, kapsler:

Disse kan fremstilles ved for eksempel å tilsette en eksipient, et disintegreringsmiddel,
15 et bindemiddel, et smøremiddel og lignende til forbindelsen ifølge oppfinnelsen og så underkaste blandingen en kompresjon der, hvis nødvendig, belegg kan legges på for å maskere smak, et enterisk belegg eller et belegg for sustensjon.

(2) Injeksjon:

20 En injeksjon kan fremstilles ved å preparere forbindelsen ifølge oppfinnelsen til en vanlig injeksjon sammen med for eksempel et dispergeringsmiddel, et preservativ, et isotonitetsmiddel og lignende, eller ved oppløsning, suspendering eller emulgering i vegetabilsk olje som oliven-, sesam-, bomullsfrø- eller maisolje eller lignende, propylenglycol og lignende, for å gi en oljeaktig injeksjon.

25

(3) Suppositorier:

Et suppositorium kan fremstilles ved å tildanne forbindelsen ifølge oppfinnelsen i et oljeaktig eller vandig fast, halvfast eller flytende preparat. Eksempler på oljeaktig base for anvendelse for et slikt preparat er glycerid av høyere fettsyre (som kakaosmør,
30 Witepsol, og så videre), medium fettsyre (som migliol, og så videre), vegetabilsk olje (som sesam-, soyabønne- eller bomullsfrøolje, og så videre) og lignende. Eksempler på vandig gelbase er naturlige gummier, cellulosederivater, vinylpolymer, akrylatpolymer og lignende.

35 Mens innholdet av forbindelsen ifølge oppfinnelsen i disse preparater varierer avhengig av typen preparat er mengden generelt 0,01 til 50%.

Mengden for anvendelse av forbindelsen ifølge oppfinnelsen i de ovenfor nevnte farmasøytiske preparater varierer avhengig av den valgte forbindelse, dyrespecie som skal være administreringsobjektet, administreringsfrekvens og lignende og forbindelsen utøver effektivitet over et vidt spektrum. For eksempel kan de daglige doser av et

5 farmasøytisk preparat ifølge oppfinnelsen, administrert oralt til en voksen pasient med fast tumor (for eksempel med prostatacancer) som uttrykt i den effektive mengde av forbindelsen ifølge oppfinnelsen, generelt være rundt 0,001 til rundt 500 mg/kg kroppsvekt, fortrinnsvis rundt 0,1 til rundt 40 mg/kg kroppsvekt, helst rundt 0,5 til rundt 20 mg/kg kroppsvekt. Når forbindelsen benyttes for parenteral administrering i kombi-

10 nasjon med et annet cancermiddel, er dosen generelt mindre enn dosene som nevnt ovenfor. Imidlertid bestemmes mengden av forbindelsen som virkelig administreres basert på seleksjon av forbindelsen, forskjellige doseringsformer, alder, kroppsvekt og pasientens kjønn, sykdomstilstanden, administreringsmodus og periode og intervaller for administreringen og lignende, og kan modifiseres til enhver tid i henhold til legens

15 bedømmelse.

Mens administreringsmodus for de farmasøytiske preparater som nevnt ovenfor ikke er spesielt begrenset ved forskjellige betingelser, kan den for eksempel administreres oralt eller parenteralt. Som benyttet her menes med "parenteralt" intravenøst, intramuskulært,

20 subkutant, intranasalt, intrakutant, instillasjons-, intrakranialt-, endorektalt-, intra-vaginalt- og intraperitonealadministrering.

Periode og intervaller for administreringen av de ovenfor nevnte farmasøytiske preparater modifiseres i henhold til forskjellige betingelser og bestemmes i henhold til legens

25 bedømmelse på ethvert tidspunkt. Administrasjonsmåten inkluderer for eksempel delt administrering, konsekutiv daglig administrering, intermittent administrering, administrering i store mengder i løpet av kort tid, gjentatt administrering og lignende. Når det gjelder oral administrering, blir for eksempel preparatet helst administrert fra en gang daglig til flere ganger daglig (særlig 2 eller 3 ganger daglig) ved å dele dosen. Det er

30 også mulig å administrere preparatet som et preparat med opprettholdt frigivning eller som intravenøs infusjon over lengere tid.

Oppfinnelsen skal forklares nærmere i større detalj ved hjelp av de følgende eksempler, fremstillingseksempler og forsøksseksempler. Disse eksempler er kun utførelsesformer

35 og skal ikke på noen måte begrense oppfinnelsen og de kan modifiseres så lenge de ikke avviker fra oppfinnelsens ramme.

Eksempler

Kjernemagnetisk resonansspektrum, $^1\text{H-NMR}$, ble målt i JEOL Ltd, JMTCO400/54 (400 MHz) eller (Varian GTemini-200 (200 MHz)) ved bruk av tetrametylsilan som indre standard. δ -verdiene er vist i ppm. Symbolene i eksemplene og referanseeksemplene betyr de følgende og forkortelsene i eksemplene har også følgende betydning:

s: singlett, d: dublett, t: triplett, q: kvartett, dd: dublettdublett, dt: dubletttriplett, dq: dublettkvartett, m: multiplott, br: bred, J: koblingskonstant, romtemperatur (r.T.): 0-30°C, DMF: dimetylformamid, THF: tetrahydrofuran.

10

En antiomert overskudd (% ee) og diastereomert overskudd (% de) ble målt ved høytrykksvæskeskromatografi (HPLC)-betingelser.

kolonne: CHIRALPAK AD, Daicel Chemical Industries, Ltd.

mobilfase: heksan:etanol 50:50

15

strømningshastighet: 0,5 ml/min.

detektering: UV 254 nm

temperatur: r.t.

Referanseeksempel 120 **Fremstilling av 6-brom-N-metyl-2-naftamid**

60,26 g 6-brom-2-naftosyre, 55,21 g 1-etyl-3-(3-dimetylamino)propyl)karbodiimidhydroklorid og 44,1 g 1-hydroksey-1H-benzotriazolmonohydrat ble oppløst i 960 ml dimetylformamid under argon. 37,23 g etyldiisopropylamin ble tilsatt under omrøring og isavkjøling. 192 ml 2M oppløsning av metylamin i THF ble tilsatt og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble helt i 8 l vann under omrøring og precipitatet samlet ved filtrering. Precipitatet ble vasket suksessivt med vann og diisopropyleter og tørket i nærvær av fosforpentoksyd ved 70°C for å gi 60,6 g av tittelforbindelsen som et krystallinsk pulver.

30 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 3,04 (3H, s), 7,60 (1H, dd, $J = 8,1 \text{ Hz}, 8,6 \text{ Hz}$), 7,78 (2H, d, $J = 8,6 \text{ Hz}$), 7,85 (1H, dd, $J = 1,8 \text{ Hz}, 8,6 \text{ Hz}$), 8,03 (1H, d, $J = 1,8 \text{ Hz}$), 8,25 (1H, s).

IR (KBr): 3274, 1638, 1622, 1559, 1495, 1408, 1316, 1159 cm^{-1} .

35

Referanseeksempel 2**Fremstilling av 6-brom-N-cyklopropyl-2-naftamid**

1,01 g 6-brom-2-naftosyre, 0,92 g 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid.hydroklorid og 0,735 g 1-hydroksy-1H-benzotriazol.monohydrat (HOBt) ble oppløst i 16 ml
 5 dimetylformamid under argon. 0,62 g N-etyl-diisopropylamin ble tilsatt under omrøring og isavkjøling. 0,37 g syklopropylamin ble tilsatt og blandingen ble satt hen under omrøring ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonsblanding ble helt i 0,15 l etylacetat og blandingen vasket suksessivt med vann og mettet saltoppløsning. Blanding ble tørket over vannfritt natriumsulfat og oppløsningsmidlet konsentrert. De precipiterte krystaller
 10 ble samlet ved filtrering og tørket og man oppnådde 0,817 g av tittelforbindelsen som farveløse, nålformede krystaller.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,64-0,73 (2H, m), 0,87-0,97 (2H, m), 2,90-3,02 (1H, m), 6,42 (1H, br s), 7,60 (1H, dd, $J = 2,0$ Hz, 8,8 Hz), 7,77 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,82
 15 (1H, dd, $J = 2,0$ Hz, 8,8 Hz), 8,03 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 2,0$ Hz).

IR (KBr): 3254, 3061, 1632, 1618, 1541, 1491, 1318, 1138 cm^{-1} .

Referanseeksempel 3**Fremstilling av 6-brom-N-cyklobutyl-2-naftamid**

Ved en omsetning tilsvarende den i referanseeksempel 2, men ved bruk av 1,01 g 6-brom-2-naftosyre, 0,92 g 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid.hydroklorid, 0,735 g 1-hydroksy-1H-benzotriazol.monohydrat (HOBt), 16 ml dimetylformamid, 0,62 g N-etyl-diisopropylamin og 0,45 g syklobutylamin ble 0,89 g av tittelforbindelsen
 25 oppnådd som farveløse, nålformede krystaller.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,72-1,88 (2H, m), 1,90-2,15 (2H, m), 2,40-2,57 (2H, m), 4,56-4,76 (1H, m), 6,43 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,60 (1H, dd, $J = 1,8$ Hz, 8,8 Hz), 7,77 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,84 (1H, dd, $J = 1,8$ Hz, 8,8 Hz), 8,02 (1H, s), 8,23
 30 (1H, s).

IR (KBr): 3264, 2976, 1634, 1620, 1557, 1491, 1319, 1186 cm^{-1} .

Referanseeksempel 4**Fremstilling av 6-brom-N-isopropyl-2-naftamid**

35 Ved en omsetning tilsvarende den i referanseeksempel 2, men ved bruk av 1,01 g 6-brom-2-naftosyre, 0,92 g 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid.hydroklorid, 0,735 g 1-hydroksy-1H-benzotriazol.monohydrat, 16 ml dimetylformamid, 0,62 g

N-etyldiisopropylamin og 0,38 g isopropylamin ble 0,80 g av tittelforbindelsen oppnådd som farveløse, nålformede krystaller.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,31 (6H, d, J = 6,6 Hz), 4,27-4,44 (1H, m), 6,09 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 1,8 Hz, 8,8 Hz), 7,78 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 1,8 Hz, 8,8 Hz), 8,03 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,22 (1H, s).
IR (KBr): 3262, 2973, 1634, 1620, 1557, 1468, 1352, 1186 cm⁻¹.

Referanseeksempel 5

10 Fremstilling av 6-brom-N-etyl-2-naftamid

Ved en omsetning tilsvarende den i referanseeksempel 2, men ved bruk av 1,01 g 6-brom-2-naftosyre, 0,92 g 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid.hydroklorid, 0,735 g 1-hydroksy-1H-benzotriazol.monohydrat, 16 ml dimetylformamid, 1,45 g N-etyldiisopropylamin og 0,52 g etylamin.hydroklorid ble 0,67 g av tittelforbindelsen
15 oppnådd som farveløse, nålformede krystaller.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,30 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,56 (2H, dq, J = 5,6 Hz, 7,3 Hz), 6,29 (1H, br s), 7,60 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 8,8 Hz), 7,77 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 8,8 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,24 (1H, s).
20 IR (KBr): 3275, 2976, 1638, 1620, 1555, 1460, 1314, 1186 cm⁻¹.

Referanseeksempel 6

Fremstilling av etyl-3-hydroksy-3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propanoat

33,8 ml diisopropylamin ble oppløst i 445 ml tørr THF under argon. 150 ml 1,6M oppløsning av n-butyllitium i heksan ble tilsatt ved ikke mer enn 0°C under omrøring og isavkjøling (is-salt), og blandingen ble omrørt i 30 minutter. Blandingen ble så avkjølt til -70°C i et tørris-acetonbad og 23,5 ml etylacetat/60 ml tørr THF-oppløsning ble tilsatt ved ikke mer enn -65°C. Blandingen ble satt hen under omrøring i 1 time og 20 minutter. Reaksjonsblanding ble satt til 1185 ml av en oppløsning, avkjølt til -70°C, av 67,7
30 g 1-trietyl-4-formyl-1H-imidazol i tørr THF ved en temperatur ikke over -60°C, og blandingen ble omrørt i 1 time. 445 ml 20 %-ig vandig ammoniumkloridoppløsning ble tilsatt for å stanse reaksjonen og blandingen ble tillatt oppvarming til romtemperatur i løpet av 1 time. En ekvivalent mengde vann ble tilsatt og blandingen fordelt. Det vandige sjikt ble ekstrahert med etylacetat. De organiske sjikt ble kombinert og blandingen tørket over vannfri natriumsulfat. Oppløsningsmidlet ble fordampet og de
35 precipiterte krystaller fint delt med heksan, samlet ved filtrering og tørket for å gi 77,26 g tittelforbindelse som farveløse krystaller.

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,23 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,85 (1H, d, J = 7,2 Hz), 2,86 (1H, d, J = 5,4 Hz), 3,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,14 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,11 (1H, q, J = 5,6 Hz), 6,79 (1H, s), 7,06-7,17 (6H, m), 7,29-7,38 (9H, m), 7,39 (1H, s).
- 5 IR (KBr): 3152, 1725, 1597, 1493, 1445, 1368, 1277, 1127 cm⁻¹.

Referanseeksempel 7

Fremstilling av 1-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)-1,3-propandiol

- 8,78 g litiumaluminiumhydrid ble suspendert i 500 ml tørr THF under argon og 76 g
- 10 etyl-3-hydroksy-3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propanoat/350 ml tørr THF ble tilsatt ved samme temperatur under omrøring og isavkjøling (is-salt). Blandingen ble tillatt oppvarming til romtemperatur og satt hen under omrøring i 2 timer. Blandingen ble isavkjølt igjen og 58,4 ml vann:THF 1:6 ble tilsatt for å stanse reaksjonen. En vandig Rochelle-saltoppløsning ble tilsatt og blandingen ble satt hen under omrøring i 18 timer.
- 15 Det organiske sjikt ble separert, vasket med mettet brine og tørket over vannfri natriumsulfat. Oppløsningsmidlet ble fordampet og resten omkrystallisert fra etylacetat:eter for å gi 58,8 g tittelforbindelse som et farveløs, krystallinsk pulver.

- ¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ: 1,95-2,04 (2H, m), 3,79 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,85 (1H, t, J = 6,2 Hz), 6,78 (1H, s), 7,07-7,17 (6H, m), 7,28-7,38 (9H, m), 7,40 (1H, s).
- 20 IR (KBr): 3500-3000, 1597, 1491, 1445, 1343, 1130, 10,53 cm⁻¹.

Referanseeksempel 8

Fremstilling av 3-hydroksy-1-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)-1-propanon

- 25 135,9 g 1-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)-1,3-propandiol ble oppløst i 1,76 l diklormetan og det ble tilsatt 262 g mangandioksyd, fulgt av heftig omrøring ved romtemperatur i 66 timer. Et uoppløselige materiale ble filtrert fra ved Celite-filtrering og filtratet ble konsentrert til tørr tilstand. Resten ble suspendert i 1,5 l etylacetat og 3,5 l 1M vandig oppløsning av Rochelle-salt ble tilsatt, fulgt av omrøring med mekaniske røreverk i 3 dager.
- 30 Reaksjonsblandingen ble fordelt og det organiske sjikt vasket med mettet brine og tørket over vannfri natriumsulfat. Det vandige sjikt ble ekstrahert igjen med etylacetat og behandlet på samme måte. Det organiske sjikt ble kombinert og oppløsningsmidlet fordampet for å gi 129,3 g tittelforbindelse som et blekbrunt, karamell materiale.
- 35 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,20 (2H, t, J = 5,3 Hz), 3,67 (1H, t, J = 6,0 Hz), 3,93-4,05 (2H, m), 7,06-7,17 (6H, m), 7,33-7,42 (9H, m), 7,46 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,62 (1H, d, J = 1,4 Hz).

IR (KBr): 3059, 1674, 1597, 1532, 1493, 1447, 1300, 1136 cm^{-1} .

Referanseeksempel 9

Fremstilling av 5,6-dihydro-7H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-on

- 5 129 g 3-hydroksy-1-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)-1-propanon ble oppløst i 2 l etylacetat. Under omrøring og isavkjøling (is-salt) ble 65,8 ml trietylamin tilsatt og derefter ble det tilsatt en oppløsning av 34,2 ml metansulfonylchlorid i 50 ml etylacetat. Blandingen ble omrørt ved samme temperatur i 1 time og 0,8 l isvann ble satt til reaksjonsblandingen, fulgt av fordeling. Det organiske sjikt ble vasket med vann og mettet brine og tørket
- 10 over vannfri magnesiumsulfat. Oppløsningsmidlet ble fordampet under redusert trykk. Resten ble oppløst i 2,36 l acetonitril og blandingen omrørt ved 70°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble tillatt å innta romtemperatur. 0,8 l metanol og 61 ml trietylamin ble tilsatt og blandingen omrørt igjen ved 70°C i 1,5 timer. Oppløsningsmidlet ble fordampet under redusert trykk og 200 ml etylacetat ble satt til den resulterende rest. Det
- 15 uoppløselige materialet ble filtrert av. Oppløsningsmidlet ble fordampet og resten renset ved silikagelkromatografi og eluert med metanol:etylacetat 1:24 → 1:9. Eluatet ble omkrystallisert fra metanol:etylacetat for å gi 18,84 g tittelforbindelse som blekbrune krystaller.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,24 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 4,41 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 7,60 (1H, s), 7,74 (1H, s).

IR (KBr): 3121, 1713, 1537, 1489, 1412, 1319, 1204, 1109 cm^{-1} .

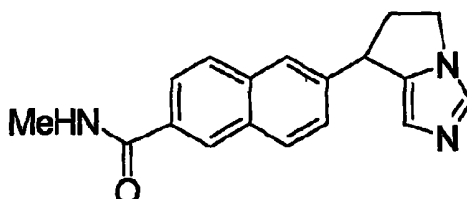
Referanseeksempel 10

Fremstilling av 3-brom-4'-fluor-1,1'-bifenyl

- 25 En suspensjon av 25,3 g 1,3-dibrombenzen, 5,00 g 4-fluorfenylborsyre og 35,7 ml 2M vandig natriumkarbonatoppløsning i 250 ml DMF ble avgasset. 2,06 g tetrakis(tri-fenylfosfin)palladium (0) ble tilsatt under argon og blandingen bragt til tilbakelep under oppvarming i 21 timer. Vann ble satt til reaksjonsblandingen og denne ble ekstrahert
- 30 med etylacetat, vasket to ganger med vann og vasket med mettet brine og så tørket over vannfri magnesiumsulfat. Oppløsningsmidlet ble fordampet under redusert trykk og destillert av under redusert trykk for å gi 5,84 g av tittelforbindelsen som en farveløs olje.

- 35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,09-7,18 (2H, m), 7,31 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,44-7,55 (4H, m), 7,67-7,69 (1H, m).

IR (KBr): 1607, 1563, 1514, 1472, 1235, 1159, 835, 829, 781 cm^{-1} .

Referanseeksempel 11**Fremstilling av 6-(6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid**

5

77 mg 6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid ble oppløst i 5 ml metanol. 0,5 ml 1N saltsyre og 39 mg 50% våt 10 %-ig palladium-på-karbon ble tilsatt og blandingen omrørt heftig i 12 timer under en hydrogenatmosfære på 4 kg/cm². Katalysatoren ble filtrert av og resten vasket med metanol. Filtratet og vaskevæskene ble slått sammen og 1 ml vandig 0,25M kaliumkarbonatoppløsning ble tilsatt. Etter nøytralisering ble oppløsningsmidlet fordampet under redusert trykk og resten renses ved flashsilikagelkolonnekromatografi og eluert med kloroform:metanol pluss 7% ammoniakk 19:1. Eluatet ble omkrystallisert fra kloroform:eter for å gi 53 mg tittelforbindelse som farveløse krystaller.

15

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,55-2,74 (1H, m), 3,07 (3H, d, J = 5,0 Hz), 3,04-3,26 (1H, m), 4,01-4,27 (2H, m), 4,57 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,62 (1H, q, J = 5,0 Hz), 6,79 (1H, s), 7,39 (1H, dd, J = 1,6 Hz, 8,4 Hz), 7,55 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,77-7,95 (3H, m), 8,29 (1H, s).

20

IR (KBr): 3210, 1644, 1605, 1553, 1489, 1410, 1321 cm⁻¹.

Referanseeksempel 12**Fremstilling av 5,6-dihydro-7H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-on**

25

(i) Fremstilling av 3-brom-1-(1H-imidazol-4-yl)-1-propanon

29,0 g 1-(1-trietyl-1H-imidazol-4-yl)-2-propen-1-on ble oppløst i 130 ml eddiksyre og blandingen avkjølt til 10°C. En 25% oppløsning av hydrogenbromid i 100 ml eddiksyre ble tilsatt og blandingen omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Isopropyleter ble satt til reaksjonsblanding og de precipiterte krystaller ble samlet ved filtrering og vasket med diisopropyleter for å gi 22,3 g tittelforbindelse som et blekgult pulver.

30

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 3,54-3,81 (4H, m), 8,50 (1H, d, J = 1,2 Hz), 9,15 (1H, d, J = 1,2 Hz).

(ii) Fremstilling av 5,6-dihydro-7H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-on

- 5 28,5 g 3-brom-1-(1H-imidazol-4-yl)-1-propanon ble suspendert i 1100 ml acetonitril og suspensjonen ble oppvarmet til 70°C. En oppløsning av 15,3 ml trietylamin i 25 ml acetonitril ble langsomt tilsatt dråpevis og blandingen omrørt ved 70°C i 2 timer. 25 ml trietylamin ble så tilsatt og blandingen omrørt i 30 minutter. Reaksjonsblanding ble avkjølt til romtemperatur og det uoppløselige materialet ble filtrert av. Oppløsnings-
- 10 midlet ble fordampet og resten oppløst i etylacetat igjen. Det uoppløselige materialet ble filtrert av og oppløsningsmidlet fordampet. Den resulterende rest ble underkastet silikagelkolonnekromatografi og eluert med diklormetan:metanol pluss 5% ammoniakk 10:1 for rensing og man oppnådde 6,67 g av tittelforbindelsen som et farveløst pulver.

15 **Referanseeksempel 13**

Fremstilling av N,N-diisopropyl-6-[(1-trietyl-1H-imidazol-4-yl)karbonyl]-2-naftamid

(i) Fremstilling av 6-brom-N,N-diisopropyl-2-naftamid

- En suspensjon av 100 g 6-brom-2-naftosyre, 37,7 ml tionylklorid og 0,5 ml DMF i 1000
- 20 ml THF ble omrørt ved 60°C under oppvarming i 90 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble oppløsningsmidlet fordampet under redusert trykk. Det resulterende faststoff ble oppløst i toluen og oppløsningsmidlet fordampet for å gi 6-brom-2-naftoylklorid som et blekgult pulver.

- 25 Dette ble oppløst i 400 ml vannfri THF og blandingen dråpevis satt til en oppløsning av 112 ml diisopropylamin og 112 ml trietylamin i 800 ml THF under isavkjøling. Blanding ble omrørt ved romtemperatur i 1 time og en halv mengde av oppløsningsmidlet ble fordampet under redusert trykk. Resten ble fortynnet med etylacetat og vasket suksessivt med vann, 1N vandig natriumhydroksydoppløsning, vann og mettet brine.
- 30 Etter tørking over magnesiumsulfat ble oppløsningsmidlet fordampet og det oppnådde faststoff vasket med isopropyleter for å gi 117 g av tittelforbindelsen som et farveløst skall.

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,36 (12H, br s), 3,71 (2H, br s), 7,44 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 8,6 Hz),
- 35 7,58 (1H, dd, J = 2,2 Hz, 8,8 Hz), 7,70-7,79 (3H, m), 8,01 (1H, d, J = 1,2 Hz).

IR (KBr): 2968, 1620, 1435, 1369, 1333, 895, 814 cm⁻¹.

(ii) Fremstilling av N,N-diisopropyl-6-[(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)karbonyl]-2-naftamid

Til 1000 ml vannfri toluen, avkjølt til -70°C , ble det satt 98,3 ml 1,6M butyllitium og derefter ble en oppløsning av 50,0 g 6-brom-N,N-diisopropyl-2-naftamid i 250 ml tørr THF tilsatt dråpevis. Etter omrøring ved -70°C i 20 minutter ble 38,9 g av en oppløsning av 1-trityl-1H-imidazol-4-ylkarbaldehyd i 250 ml tørr THF dråpevis satt til reaksjonsblandingen. Blandingen ble omrørt ved -70°C i 20 minutter og vann ble tilsatt ved samme temperatur for å stanse reaksjonen. Det organiske sjikt ble separert og det vandige sjikt ekstrahert med etylacetat. De organiske sjikt ble kombinert og blandingen vasket med mettet brine og tørket over magnesiumsulfat. Oppløsningsmidlet ble fordampet og man oppnådde en gul oljeaktig blanding inneholdende 6-[hydroksey-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)metyl]-N,N-diisopropyl-2-naftamid.

Denne blanding og 150 g mangandioksyd ble suspendert i 300 ml diklormetan og suspensjonen ble omrørt ved romtemperatur i 90 minutter. Suspensjonen ble filtrert gjennom Celite og Celite-sjiktet vasket med THF. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk og resten ble omkrystallisert fra etanol for å gi 41,0 g tittelforbindelse som et farveløst pulver.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,26-1,82 (12H, br d), 3,72 (2H, br s), 7,13-7,22 (6H, m), 7,34-7,42 (9H, m), 7,45 (1H, dd, $J = 1,4$ Hz, 8,4 Hz), 7,58 (1H, d, $J = 1,4$ Hz), 7,79-7,80 (2H, m), 7,90 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,98 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,29 (1H, dd, $J = 1,6$ Hz, 8,8 Hz), 8,98 (1H, s).

IR (KBr): 2972, 1643, 1624, 1520, 1443, 1371, 1333, 1175, 756, 704 cm^{-1} .

Referanseeksempel 14

Fremstilling av N,N-diisopropyl-6-[(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)karbonyl]-2-naftamid

20 ml tørr toluen ble avkjølt til -70°C og 2,35 ml 1,6M n-butyllitium ble dråpevis tilsatt. En oppløsning av 1,20 g 6-brom-N,N-diisopropyl-2-naftamid i 8 ml tørr THF ble dråpevis satt til reaksjonsblandingen. Etter omrøring av blandingen ved -70°C i 20 minutter ble en oppløsning av 1,09 g N-metoksy-N-metyl-1-trityl-1H-imidazol-4-karboksyamid i 6 ml tørr THF dråpevis satt til reaksjonsblandingen. Blandingen ble omrørt ved -70°C i 20 minutter og vann ble tilsatt ved samme temperatur for å stanse reaksjonen. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat og det organiske sjikt vasket med mettet brine og tørket over magnesiumsulfat. Oppløsningsmidlet ble fordampet under redusert trykk og resten renses ved kolonnekromatografi og eluert med heksan:etylacetat 2:1 for å gi 1,40

g av tittelforbindelsen som et farveløst pulver. De fysikalske og kjemiske data var identiske med de som var oppnådd for forbindelsen oppnådd i referanseeksempel 13.

Referanseeksempel 15

5 Fremstilling av 6,7-dihydroimidazo[1,5-a]pyridin-8(5H)-on

(i) Fremstilling av 4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)-1-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)-butan-1-on

29,63 g 4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)-1-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)-2-buty-1-on
 10 ble oppløst i en blanding av 200 ml etylacetat og 800 ml tetrahydrofuran. 2,6 g 10 %-ig palladium-karbon ble tilsatt og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer under en hydrogenatmosfære. 10 %-ig palladium-karbon ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert under redusert trykk. Resten ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel og eluert med etylacetat og man oppnådd 28,53 g av tittelforbindelsen som et
 15 brunt faststoff.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,4-1,7 (6H, m), 1,9-2,1 (2H, m), 3,08 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,4-3,55 (2H, m), 3,75-3,9 (2H, m), 4,55-4,6 (1H, m), 7,05-7,15 (6H, m), 7,3-7,4 (9H, m), 7,43 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,57 (1H, d, J = 1,6 Hz).

20

(ii) Fremstilling av 4-hydroksy-1-(1H-imidazol-4-yl)butan-1-on

28,51 g 4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)-1-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)butan-1-on og 17,5 ml 6N saltsyre ble oppløst i 200 ml tetrahydrofuran og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. 8,82 g natriumbikarbonat ble satt til reaksjonsblanding og,
 25 etter fjerning av precipitatet ved filtrering, ble filtratet konsentrert under redusert trykk. Resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi og eluert med etylacetat:metanol 4:1 og omkrystallisert fra metanol:etylacetat:dietyleter og man oppnådde 9,38 g tittel-forbindelse som et blekgult pulver.

30 ¹H-NMR (CDCl₃+DMSO-d₆) δ: 1,93 (2H, m), 2,97 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,62 (2H, t, J = 6,4 Hz), 7,67 (1H, s), 7,72 (1H, s).

(iii) Fremstilling av 4-hydroksy-1-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)butan-1-on

9,23 g 4-hydroksy-1-(1H-imidazol-4-yl)butan-1-on ble oppløst i 120 ml N,N'-dimetylformamid og 12,5 ml trietylamin og 16,69 g klortrifenylmetan ble tilsatt. Blandingen ble
 35 omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Brine ble tilsatt og blandingen ekstrahert med etylacetat. Det organiske sjikt ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redu-

sert trykk. Resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi og eluert med etylacetat:heksan 9:1 og man oppnådd 25,22 g av tittelforbindelsen som en orangerfarvet olje.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,95-2,05 (2H, m), 3,10 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 3,2-3,3 (1H, m), 3,6-3,75 (2H, m), 7,05-7,15 (6H, m), 7,3-7,4 (9H, m), 7,45 (1H, d, $J = 1,0$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 1,0$ Hz).

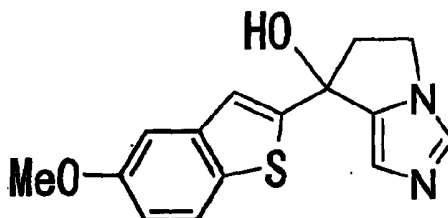
(iv) Fremstilling av 6,7-dihydroimidazo[1,5-a]pyridin-8(5H)-on

- 10 25,22 g 4-hydroksy-1-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)butan-1-on ble oppløst i 120 ml tetrahydrofuran. 0,021 ml trietylamin og 0,012 ml metansulfonylchlorid ble tilsatt og blandingen omrørt ved romtemperatur i 1 time. 100 ml vann ble tilsatt under isavkjøling og blandingen ekstrahert med etylacetat. Det organiske sjikt ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. 100 ml acetonitril ble tilsatt og blandingen
15 bragt til tilbakebølge under oppvarming i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til tørr tilstand og resten rensset ved silikagelkolonnekromatografi og eluert med etylacetat:metanol 20:1 $\rightarrow$ 5:1 og vasket med dietyler for å gi 2,10 g av tittelforbindelsen som et blekbrunt pulver.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,25-2,35 (2H, m), 2,66 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 4,21 (2H, t, $J = 5,8$ Hz), 7,63 (1H, s), 7,83 (1H, s).
IR (KBr): 1485, 1387, 1265, 1202, 1028, 856 cm^{-1} .

Eksempel 1

- 25 Fremstilling av 7-(5-metoksybenzo[b]tiofen-2-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]-imidazol-7-ol



- 30 En oppløsning av 0,33 g 5-metoksybenzo[b]tiofen i 8 ml THF ble avkjølt til -78°C og 1,4 ml 1,6M n-butyllitiumoppløsning i heksan ble dråpevis satt til denne oppløsning. Blandingene ble omrørt i 1 time ved denne temperatur og en oppløsning av 0,18 g 5,6-dihydro-7H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-on i 3 ml THF ble satt til oppløsningen. Reak-

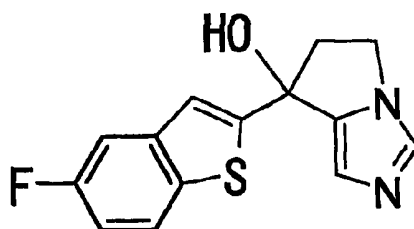
sjonsblandingen ble omrørt i 1 time ved denne temperatur og mettet brine tilsatt. Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur og det organiske sjikt separert. Det organiske sjikt ble fortynnet med etylacetat, vasket med mettet brine og tørket over vandig magnesiumsulfat. Oppløsningsmidlet ble fordampet. Resten ble suspendert i etylacetat og filtrert og man oppnådd 0,24 g av tittelforbindelsen som blekbrune krystaller. Disse ble omkrystallisert fra THF for å gi tittelforbindelsen i en mengde av 0,13 g som farveløse krystaller.

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ: 3,02 (2H, dd, J = 7,8 Hz, 6,0 Hz), 3,86 (3H, s), 4,09-4,37 (2H, m), 6,93 (1H, s), 6,97 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,6 Hz), 7,16 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,17 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 8,8 Hz).

IR (KBr): 3115. 1462. 1223. 1+28, 856, 845, 799, 669 cm⁻¹.

Eksempel 2

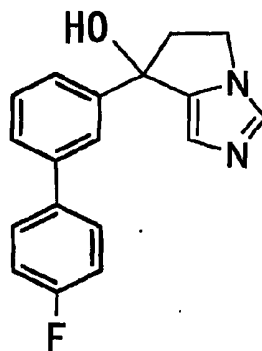
Fremstilling av 7-(5-fluorbenzo[b]tiofen-2-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-ol



Omsetning og rensing på samme måte som i eksempel 1 ved bruk av 0,30 g 5-fluorbenzo[b]tiofen og 0,18 g 5,6-dihydro-7H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-on ga 0,14 g av tittelforbindelsen som farveløse krystaller.

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ: 3,03 (2H, dd, J = 7,6 Hz, 5,4 Hz), 4,10-4,40 (2H, m), 6,93 (1H, s), 7,08 (1H, dt, J = 2,6 Hz, 8,8 Hz), 7,20 (1H, s), 7,37 (1H, dd, J = 9,6 Hz), 7,52 (1H, s), 7,74 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 4,8 Hz).

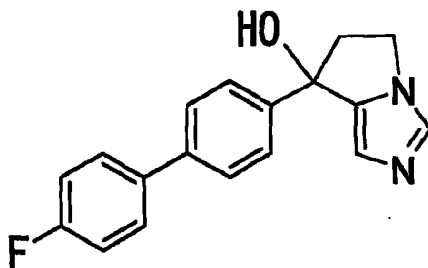
IR (KBr): 3121. 1445. 1215. 1088, 947, 866, 810, 802 cm⁻¹.

Eksempel 3**Fremstilling av 7-(4'-fluor[1,1'-bifenyl]-3-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-ol**

5

1,98 ml 1,6M n-butyllitiumoppløsning i heksan ble dråpevis og forsiktig satt til en oppløsning av 753 mg 3-brom-4'-fluor-1,1'-bifenyl i 10 ml THF ved -78°C, hvorefter blandingen ble omrørt ved -78°C i 30 minutter. En oppløsning av 244 mg 5,6-dihydro-
 10 7H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-on i 10 ml THF ble forsiktig og dråpevis satt til blandingen som ble omrørt ved -78°C i 1 time. En mettet, vandig ammoniumkloridoppløsning ble satt til reaksjonsblandingen og denne så ekstrahert med etylacetat, vasket med mettet brine og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Oppløsningsmidlet ble fordampet under redusert trykk og resten renses ved silikagelkolonnekromatografi og eluert med
 15 etylacetat → etylacetat:metanol 5:1 og omkrystallisert fra aceton:heksan for å gi 265 mg av tittelforbindelsen som farveløse, nålformede krystaller.

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ: 2,79-2,93 (2H, m), 4,14 (1H, ddd, J = 3,6 Hz, 7,2 Hz, 10,6 Hz), 4,25-4,38 (1H, m), 6,79 (1H, s), 7,16 (2H, dd, J = 8,8 Hz, 8,8 Hz),
 20 7,39-7,58 (6H, m), 7,55 (1H, s).
 IR (KBr): 3058, 1510, 1217, 837, 820, 808, 795 cm⁻¹.

Eksempel 4**Fremstilling av 7-(4'-fluor[1,1'-bifenyl]-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-ol**

5

(i) Fremstilling av 7-(4-bromfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-ol

Reaksjonene ble gjennomført på samme måte som i eksempel 3 ved bruk av 3,94 g p-dibrombenzen, 8,70 ml av en 1,6M heksanoppløsning av n-butyllitium og 850 mg 5,6-dihydro-7H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-on og dette ga 1,03 g av tittelforbindelsen som farveløse, plateformede krystaller.

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,67-2,94 (2H, m), 4,08 (1H, ddd, $J = 2,6$ Hz, 8,0 Hz, 11,0 Hz), 4,19-4,32 (1H, m), 5,47 (1H, br s), 6,52 (1H, s), 7,31 (1H, s), 7,39-7,51 (4H, m).

15 IR (KBr): 1493, 1395, 1084, 1011, 914, 829, 806, 733, 654 cm^{-1} .

(ii) Fremstilling av 7-(4'-fluor[1,1'-bifenyl]-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-ol

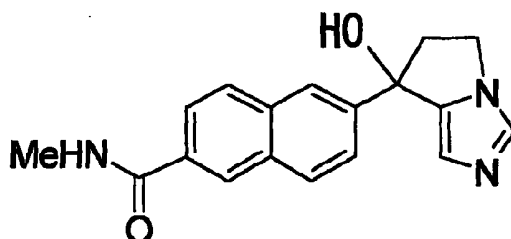
Reaksjonene ble gjennomført på samme måte som i referanseeksempel 10 ved bruk av 982 mg 7-(4-bromfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-ol, 738 mg 4-fluorfenylborsyre, 3,52 ml vandig 2M natriumkarbonatoppløsning og 122 mg tetrakis(tri-fenylfosfin)palladium (0) og dette ga 393 mg av tittelforbindelsen som farveløse, pulverformige krystaller.

20

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 2,79-2,99 (2H, m), 4,16 (1H, ddd, $J = 4,0$ Hz, 7,4 Hz, 11,0 Hz), 4,26-4,40 (1H, m), 6,82 (1H, s), 7,14 (2H, dd, $J = 8,8$ Hz, 8,8 Hz), 7,53-7,64 (7H, m).

IR (KBr): 1321, 1495, 1086, 826, 802 cm^{-1} .

25

Eksempel 5**Fremstilling av 6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid**

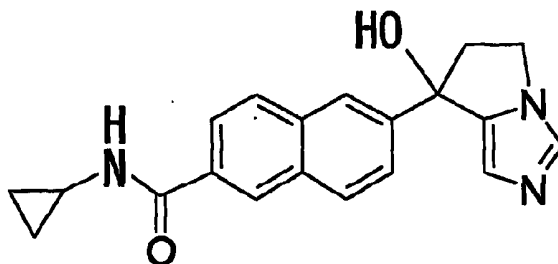
5 150 ml tørr THF ble avkjølt til -65°C i et tørris:acetonbad under en argonatmosfære og 45,2 ml 1,6M n-butyllitiumoppløsning i heksan ble tilsatt. En oppløsning av 8,68 g 6-brom-N-metyl-2-naftamid i 700 ml tørr THF, avkjølt til 10°C , ble satt til denne oppløsning ved en temperatur ikke over -55°C , og blandingen ble omrørt i 1 time. 60 ml tørr

10 THF-oppløsning av 3,65 g 5,6-dihydro-7H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-on ble dråpevis tilsatt. Blandingen ble omrørt ved denne temperatur i $1\frac{1}{2}$ time og 120 ml mettet, vandig ammoniumkloridoppløsning ble tilsatt for å stanse reaksjonen. Oppløsningsmidlet ble fordampet under redusert trykk og et etanoloppløselig materiale ble ekstrahert fra den resulterende rest og oppløsningsmidlet fordampet igjen. Resten renses ved flash-

15 kolonnekromatografi over silikagel og eluert med kloroform:metanol pluss 7% ammoniakk 19:1 $\rightarrow$ 9:1. Eluatet ble omkrystallisert fra metanol for å gi 3,36 g av tittelforbindelsen som farveløse krystaller.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 2,89-3,02 (2H, m), 3,04 (3H, s), 4,12-4,25 (1H, m), 4,27-4,43 (1H, m), 6,79 (1H, s), 7,20 (1H, q, $J = 4,6$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,63 (1H, dd, $J = 1,8$ Hz, 8,6 Hz), 7,83 (2H, s), 7,89 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,03 (1H, s), 8,28 (1H, s).

IR (KBr): 3500-3000, 1644, 1605, 1559, 1497, 1464, 1318, 1082 cm^{-1} .

Eksempel 6**Fremstilling av N-cyklopropyl-6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-2-naftamid**

5

Under en argonatmosfære ble 320 mg 6-brom-N-cyklopropyl-2-naftamid oppløst i 11 ml tørr tetrahydrofuran, hvorefter blandingen ble avkjølt til -70°C i et tørris:acetonbad. 1,52 ml 1,6M n-butyllitiumoppløsning i heksan ble tilsatt og blandingen ble omrørt i 15 timer. En tørr oppløsning i 3 ml tetrahydrofuran av 123 mg 5,6-dihydro-7H-pyrrolo-

10 [1,2-c]imidazol-7-on ble tilsatt dråpevis. Blandingen ble omrørt ved denne temperatur i $1\frac{1}{2}$ time og 4 ml vandig, mettet ammoniumkloridoppløsning ble tilsatt for å stanse reaksjonen. Oppløsningsmidlet ble fordampet under redusert trykk og et etanol-oppløselig materiale ble ekstrahert fra den resulterende rest og oppløsningsmidlet fordampet igjen. Den resulterende rest ble rensset ved flashkolonnekromatografi over silikagel og eluert

15 med kloroform:metanol pluss 7% ammoniakk 19:1. Eluatet ble omkrystallisert fra metanol og man oppnådde 100 mg tittelforbindelse som et farveløst, krystallinsk pulver.

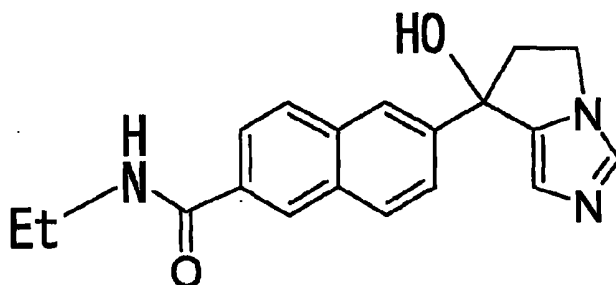
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0,58-0,79 (4H, m), 2,75-3,00 (3H, m), 4,12-4,32 (2H, m), 6,17 (1H, s), 7,63 (1H, dd, $J=1,4$ Hz, 8,8 Hz), 7,64 (1H, s), 7,90 (1H, dd, $J=1,4$ Hz, 8,6 Hz), 7,98 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 8,05 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,61 (1H, d, $J=4,4$ Hz).

20

IR (KBr): 3258, 1644, 1630, 1603, 1541, 1495, 1316, 1080 cm^{-1} .

Eksempel 7

Fremstilling av N-etyl-6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-2-naftamid



5

Omsetningen ble gjennomført på samme måte som i eksempel 6 ved bruk av 459 mg 6-brom-N-etyl-2-naftamid, 2,28 ml 1,6M n-butyllitiumoppløsning i heksan og 183 mg 5,6-dihydro-7H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-on og man oppnådde 142 mg av tittelforbindelsen som et farveløst, krystallinsk pulver.

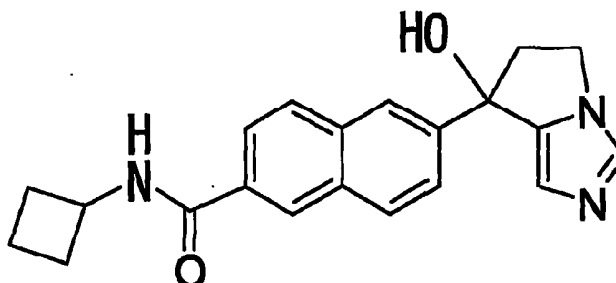
10

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 1,29 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,85-3,06 (2H, m), 3,46-3,60 (2H, m), 4,10-4,24 (1H, m), 4,27-4,41 (1H, m), 6,88 (1H, s), 6,89 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 7,50 (1H, s), 7,62 (1H, dd, $J = 1,6$ Hz, 8,6 Hz), 7,81 (2H, s), 7,87 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,02 (1H, s), 8,26 (1H, s).

15 IR (KBr): 3283, 1642, 1605, 1557, 1495, 1447, 1316, 1080 cm^{-1} .

Eksempel 8

Fremstilling av N-cyklobutyl-6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-2-naftamid



20

Reaksjonen ble gjennomført på samme måte som i eksempel 6 og man benyttet 502 mg 6-brom-N-cyklobutyl-2-naftamid, 2,28 ml 1,6M n-butyllitiumoppløsning i heksan og 183 mg 5,6-dihydro-7H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-on og man oppnådde tittelforbindelsen i en mengde av 203 mg som et farveløst, krystallinsk pulver.

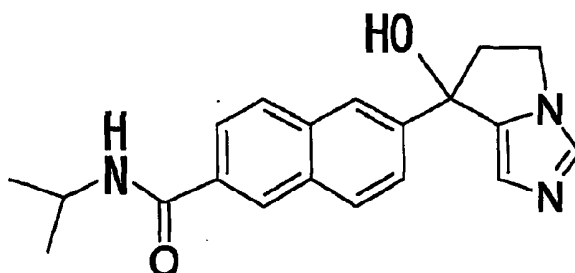
25

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ: 1,73-1,90 (2H, m), 1,95-2,17 (2H, m), 2,38-2,55 (2H, m),
2,86-3,04 (2H, m), 4,10-4,24 (1H, m), 4,27-4,43 (1H, m), 4,53-4,73 (1H,
m), 6,76 (1H, s), 6,95 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,52 (1H, s), 7,64 (1H, dd, J = 1,6
5 Hz, 8,8 Hz), 7,83 (2H, s), 7,89 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,03 (1H, s), 8,26 (1H,
s).

IR (KBr): 3320, 1626, 1601, 1549, 1495, 1314, 1092 cm⁻¹.

Eksempel 9

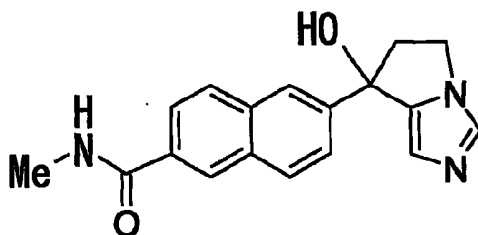
10 Fremstilling av 6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-iso-
propyl-2-naftamid



Reaksjonen ble gjennomført på samme måte som i eksempel 6 og man benyttet 482 mg
15 6-brom-N-isopropyl-2-naftamid, 2,28 ml 1,6M n-butyllitiumoppløsning i heksan og
183 mg 5,6-dihydro-7H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-on og man oppnådde tittelforbin-
delsen i en mengde av 187 mg som et farveløst, krystallinsk pulver.

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ: 1,31 (6H, d, J = 6,4 Hz), 2,87-3,06 (2H, m), 4,12-4,26
20 (1H, m), 4,27-4,44 (1H, m), 6,56 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,78 (1H, s), 7,52 (1H,
s), 7,64 (1H, dd, J = 1,8 Hz, 8,8 Hz), 7,82 (2H, s), 7,89 (1H, d, J = 8,8 Hz),
8,03 (1H, s), 8,25 (1H, s).

IR (KBr): 3277, 1640, 1628, 1603, 1557, 1493, 1350, 1080 cm⁻¹.

Eksempel 10**Fremstilling av 6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid**

5

Under en argonatmosfære ble 33,05 g 2-brombenzotrifluorid oppløst i 600 ml tørr THF og blandingen ble avkjølt til -65°C i et tørris:acetonbad. 93,7 ml 1,6M n-butyllitium-oppløsning i heksan ble tilsatt under omrøring og blandingen ble omrørt ved denne

10 temperatur i 30 minutter. Etter omrøring av blandingen ble tørr oppløsning i 2,88 l THF av 38,03 g 6-brom-N-metyl-2-naftamid avkjølt til 10°C , tilsatt ved ikke over 55°C . Blandingen ble omrørt i 20 minutter. Ytterligere 94,5 ml 1,6M n-butyllitiumoppløsning i heksan ble tilsatt ved en temperatur ikke over -65°C . Blandingen ble omrørt i 30

15 minutter og 14,66 g 5,6-dihydro-7H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-on i 240 ml tørr THF ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved denne temperatur i $1\frac{1}{2}$ time og 520 ml mettet, vandig ammoniumkloridoppløsning ble tilsatt for å stanse reaksjonen. Oppløsningsmidlet ble fordampet under redusert trykk og et etanol-oppløselig materiale ble ekstrahert fra den resulterende rest og oppløsningsmidlet ble fordampet igjen. Resten ble rensert ved flash-

20 kolonnekromatografi over silikagel og eluert med kloroform:metanol pluss 7% ammoniakk 19:1 $\rightarrow$ 9:1. Eluatet ble omkrystallisert fra metanol og man oppnådde 16,44 g av tittelforbindelsen som farveløse krystaller. De fysikalske og kjemiske data var identiske med de for forbindelsen oppnådd i eksempel 5.

Eksempel 11

25 **Fremstilling av (+)-6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid (1)**

6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid ble underkastet kromatografi og eluert med heksan:etanol 1:1 ved bruk av en optisk isomer-separasjonskolonne (CHIRALPAK AD fra Daicel Chemical Industries, Ltd.). Som den

30 andre eluering oppnådde man (+)-6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid.

Enantiomert overskudd $> 99\%$ ee

$(\alpha)_D^{20} + 83,1^\circ$ ($C = 0,997$, metanol)

Eksempel 12

Fremstilling av (+)-6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid (2)

2,0 g av et racemat av 6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid og 2,9 g (2S,3S)-(-)-tartranilinsyre ble satt til 60 ml etanol og oppløst ved oppvarming til 50°C. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 15 timer og et precipitert salt ble samlet ved filtrering og vasket ved dusjing med 3,0 ml etanol.

Saltet ble tørket under redusert trykk ved 50°C i 3 timer og man oppnådd 2,4 g farveløse krystaller i et utbytte på 97%. På dette tidspunkt dannet 6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid og (2S,3S)-(-)-tartranilinsyre et salt i et molforhold på 1:2. Som et resultat av HPLC-analyse var det diastereomere

overskuddet 90% de.

25 ml etanol ble dråpevis satt til 1,0 g av krystallene oppnådd ovenfor og oppløst ved oppvarming til 50°C. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 15 timer og et precipitert salt ble samlet ved filtrering og vasket ved overdusjing med 2,0 ml etanol. Utbyttet var 807 mg tilsvarende 81%. Som et resultat av HPLC-analyse var det diastereomere overskuddet 99% de.

Smeltepunkt: 129-130°C.

Spesifikk dreining: $(\alpha)_D^{26} = -39,4^\circ$ ($c = 0,5$ i metanol)

1,0 ml 1N natriumhydroksyd ble satt til 100 mg av krystallene. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time, filtrert og vasket ved overdusjing med 0,3 ml vann. Reaksjonsblandingen ble tørket under redusert trykk ved 60°C i 3 timer for å gi 36,8 mg krystaller (utbytte 91%, totalt utbytte 71%). Som et resultat av HPLC-analyse var det enantiomere overskudd 99% ee.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2,84-2,95 (5H, m), 4,18-4,27 (2H, m), 6,15 (1H, s), 6,66 (1H, s), 7,62-7,64 (2H, m), 7,91-8,06 (4H, m), 8,41 (1H, s), 8,59 (1H, br).

Eksempel 13Fremstilling av diastereomert salt av 6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]-imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid med (2S,3S)-(-)-tartranilinsyre

100 mg av et racemat av 6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-
 5 N-metyl-2-naftamid og 146,4 mg (2S,3S)-(-)-tartranilinsyre ble satt til 3,5 ml etanol og
 oppløst ved oppvarming. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten og et
 precipitert produkt ble isolert ved filtrering for å gi 114,1 mg krystaller i et utbytte på
 93%. Som et resultat av HPLC-analyse var det diastereomere overskudd 71% de. Av
 krystallene ble 113 mg omkrystallisert fra 3,0 ml etanol og man oppnådde 79,0 mg
 10 krystaller i et utbytte på 70%. Som et resultat av HPLC-analyse var det diastereomere
 overskudd 96% de. Av krystallene av 78,5 mg omkrystallisert fra 3,0 ml 1-propanol for
 å gi 52,8 mg krystaller (utbytte 67%, totalt utbytte 44%). På dette punkt dannet (+)-6-(7-
 hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid og (2S,3S)-
 (-)-tartranilinsyre et salt i et molforhold på 1:2. HPLC-analyse viste et diastereomert
 15 overskudd på 98% de.

Eksempel 14Fremstilling av diastereomert salt av 6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]-imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid med (2S,3S)-(-)-tartranilinsyre

100 mg av et racemat av 6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-
 20 N-metyl-2-naftamid og 146,4 mg (2S,3S)-(-)-tartranilinsyre ble oppløst i 6,0 ml
 2-propanol ved omrøring. Blandingen ble satt hen ved romtemperatur over natten og et
 precipitert produkt isolert ved filtrering for å gi 165,7 mg krystaller (utbytte 134%).
 HPLC-analyse viste et diastereomert overskudd på 26% de. Av krystallene ble 165 mg
 25 omkrystallisert fra 4,0 ml etanol for å gi 87,8 mg krystaller (utbytte 53%). HPLC-
 analyse viste et diastereomert overskudd på 89% de. Av krystallene ble 87 mg om-
 krystallisert fra 3,5 ml 1-propanol for å gi 58,0 mg krystaller (utbytte 67%, totalt utbytte
 47%). Som et resultat viste HPLC-analyse et diastereomeroverskudd på 97% de.

Eksempel 15Fremstilling av diastereomert salt av 6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]-imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid med (2S,3S)-(-)-tartranilinsyre

100 mg av et racemat av 6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-
 N-metyl-2-naftamid og 73,2 mg (2S,3S)-(-)-tartranilinsyre ble oppløst i 4,0 ml
 35 1-propanol under omrøring. En ympekrystall med 98% de ble tilsatt og blandingen ble
 omrørt ved romtemperatur over natten. Det precipiterte produkt ble isolert ved filtrering
 for å gi 100,3 mg krystaller (utbytte 81%). HPLC-analyse viste et diastereomer-

overskudd på 89% de. Av krystallene ble 86,8 mg bragt til tilbakeløp i 1,0 ml etanol og 1,0 ml 2-propanol i 20 minutter og satt hen ved romtemperatur. 3 dager senere ble det precipiterte produkt filtrert av og man oppnådd 72,4 mg krystaller (utbytte 83%, totalt utbytte 67%). På dette punkt dannet 6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]-imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid og (2S,3S)-(-)-tartranilinsyre et salt i et molforhold på 1:2. HPLC-analyse viste et diastereomeroverskudd på 99% de.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2,84-2,94 (5H, m), 4,17-4,28 (2H, m), 4,38-4,40 (4H, m), 6,20 (1H, br), 6,70 (1H, s), 7,04-7,08 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,28-7,32 (4H, dd, J = 7,3 Hz, 7,6 Hz), 7,62-7,70 (6H, m), 7,91-8,06 (4H, m), 8,40 (1H, s), 8,50 (1H, s), 9,55 (2H, s).

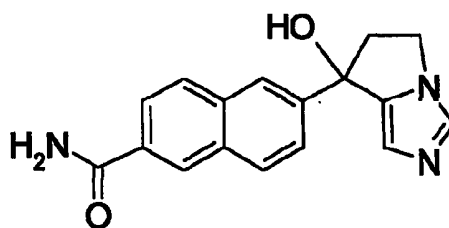
Eksempel 16

Fremstilling av diastereomert salt av 6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]-imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid med (2S,3S)-(-)-tartranilinsyre

50 mg av et racemat av 6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid og 36,6 mg (2S,3S)-(-)-tartranilinsyre ble oppløst i 0,5 ml 2-propanol og 0,5 ml tetrahydrofuran under oppvarming. Blandingen ble satt hen ved romtemperatur over natten. Det precipiterte produkt ble isolert ved filtrering og man oppnådd 43,6 mg krystaller (utbytte 71%). På dette punkt dannet 6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid og (2S,3S)-(-)-tartranilinsyre et salt i et molforhold 1:2. HPLC-analyse viste et diastereomeroverskudd på 48% de.

Eksempel 17

Fremstilling av 6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-2-naftamid



(i) Fremstilling av 6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-2-naftosyre

1,51 g 6-brom-2-naftosyre ble oppløst i 50 ml tørr THF og blandingen avkjølt i et bad av flytende nitrogen:dietyler til -100°C. Under omrøring av blandingen ble 7,88 ml 1,6M n-butyllitiumoppløsning i heksan dråpevis tilsatt ved en temperatur ikke over

-95°C i 5 minutter. Blandingen ble omrørt ved -100°C i 10 minutter og ved -80°C i 10 minutter. Derefter ble blandingen avkjølt igjen til -100°C og en oppløsning av 0,61 g 5,6-dihydro-7H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-on i 11 ml tørr THF tilsatt dråpevis ved ikke over -90°C i løpet av 5 minutter. Blandingen ble omrørt ved denne temperatur i 30 minutter og oppvarmet til -70°C i 30 minutter. 25 ml mettet, vandig ammoniumklorid-oppløsning ble tilsatt for å stanse reaksjonen. Etter omrøring i 10 minutter ble 50 ml etylacetat tilsatt for fordeling. Det organiske sjikt ble fjernet og det vandige sjikt konsentrert til tørr tilstand. Den resulterende rest ble rensset ved flashkromatografi og den ønskede fraksjon oppløst i metanol. Denne oppløsning ble konsentrert, eter satt til det precipiterte pulver for filtrering og det hele tørket for å gi 180 mg av tittelforbindelsen som et farveløst pulver. Moderluten ble konsentrert og man oppnådde 449 mg av en rest inneholdende tittelforbindelsen.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 2,87-3,13 (2H, m), 4,28-4,50 (2H, m), 6,94 (1H, s), 7,65 (1H, dd, J = 1,6 Hz, 8,6 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,01 (1H, s), 8,06 (1H, dd, J = 1,4 Hz, 8,4 Hz), 8,09 (1H, s), 8,57 (1H, s).
IR (KBr): 3500-3000, 1698, 1609, 1551, 1480, 1397, 1325, 1086 cm⁻¹.
FAB-masse: 295 (MH⁺).

(ii) Fremstilling av 6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-2-naftamid

449 mg 6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftosyre, 321 mg 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimidhydroklorid og 301 mg 1-hydroksy-1H-benzotriazolmonohydrat ble oppløst i 7,6 ml DMF og 216 mg diisopropyletylamin ble tilsatt under omrøring og isavkjøling. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 18 timer. 3 g silikagel ble satt til reaksjonsblandingen og blandingen så konsentrert til tørr tilstand under redusert trykk. Den resulterende rest ble rensset ved kolonnekromatografi over silikagel og eluert med kloroform:metanol pluss 7% ammoniakk 19:1 og eluatet så konsentrert til tørr tilstand. Resten ble omkrystallisert fra etanol og man oppnådde 53 mg av tittelforbindelsen.

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ: 2,94-3,00 (2H, m), 4,15-4,40 (2H, m), 6,82 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,66 (1H, dd, J = 1,8 Hz, 8,6 Hz), 7,90 (2H, s), 7,95 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,07 (1H, s), 8,40 (1H, s).

IR (KBr): 3345, 1663, 1618, 1599, 1493, 1414, 1080 cm⁻¹.

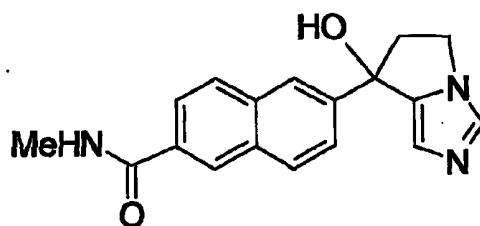
Elementanalyse for C₁₇H₁₅N₃O₂·H₂O:

Beregnet: C 65,58 H 5,50 N 13,50

Funnet: C 65,63 H 5,50 N 13,73

Eksempel 18

Fremstilling av 6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid



(i) Fremstilling av etyl-3-{6-[(diisopropylamino)karbonyl]-2-naftyl}-3-hydroksy-3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propionat

600 ml tørr THF inneholdende 21,3 ml diisopropylamin ble avkjølt til -70°C , hvorefter 95,0 ml 1,6M n-butyllitiumoppløsning i heksan ble tilsatt dråpevis. Blandingen ble omrørt i 10 minutter og 14,9 ml etylacetat ble tilsatt dråpevis. Blandingen ble omrørt ved denne temperatur i 30 minutter. En oppløsning av 60,0 g N,N-diisopropyl-6-[(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)karbonyl]-2-naftamid i 150 ml tørr THF ble så tilsatt dråpevis ved -70°C . Blandingen ble omrørt ved denne temperatur i 30 minutter og reaksjonsblandingen gradvis oppvarmet til -30°C . Vann ble tilsatt for å stanse reaksjonen. Det organiske sjikt ble separert og det vandige sjikt ekstrahert med THF:toluen 1:1. De organiske sjikt ble kombinert, vasket med mettet brine og tørket over magnesiumsulfat. Oppløsningsmidlet ble fordampet for å gi tittelforbindelsen kvantitativt som en blekgul olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,14 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,34 (12H, br s), 3,17 (1H, d, $J = 16,2$ Hz), 3,50 (1H, d, $J = 16,2$ Hz), 3,72 (2H, br s), 3,08 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 5,15 (1H, s), 6,84 (1H, d, $J = 1,4$ Hz), 7,07-7,14 (6H, m), 7,26-7,34 (9H, m), 7,378 (1H, d, $J = 1,4$ Hz), 7,74-7,84 (3H, m), 8,03 (1H, d, $J = 1,0$ Hz).

IR (KBr): 3454, 2968, 1705, 1636, 1371, 1337, 1213, 746, 704 cm^{-1} .

(ii) Fremstilling av 6-[1,3-dihydroksy-1-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-N,N-diisopropyl-2-naftamid

Etyl-3-{6-[(diisopropylamino)karbonyl]-2-naftyl}-3-hydroksy-3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propionat som oppnådd i det foregående trinn ble oppløst i 600 ml tørr toluen og avkjølt til -15°C . Dihydro-bis(2-metoksyetoksy)aluminiumnatrium (Red AlTM: 65%

toluenoppløsning; 110 ml) ble dråpevis satt til reaksjonsblandingen mens temperaturen i denne ble holdt ikke over 0°C. Blandingen ble omrørt ved -10°C til 0°C i 2½ time. Reaksjonsblandingen ble så avkjølt til -10°C og 12,5 ml vann forsiktig tilsatt dråpevis. 300 ml THF ble tilsatt og derefter ble 12 ml 15% vandig natriumhydroksyoppløsning og 36 ml vann tilsatt og blandingen omrørt i 10 minutter. Celite ble tilsatt og blandingen omrørt i 10 minutter. Suspensjonen ble filtrert og Celite-sjiktet vasket med THF. Filtratet ble vasket suksessivt med 10% vandig sitronsyreoppløsning, vann, mettet natriumbikarbonatoppløsning og mettet brine og tørket over magnesiumsulfat. Opp-
 5 løsningsmidlet ble fordampet og den resulterende rest omkrystallisert fra heksan:etyl-
 10 acetat for å gi 63,7 g tittelforbindelse som et farveløst pulver.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,34 (12H, br s), 2,27-2,40 (1H, m), 2,48-2,61 (1H, m), 3,70 (2H, t, J = 5,0 Hz), 3,83 (3H, br s), 4,54 (1H, s), 6,78 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,08-7,17 (6H, m), 7,28-7,40 (11H, m), 7,51 (1H, dd, J = 1,8 Hz, 8,4 Hz), 7,71-7,81 (3H, m), 7,97 (1H, s).
 15 IR (KBr): 3497, 3200, 2964, 1634, 1445, 1335, 748, 702 cm⁻¹.

(iii) Fremstilling av 6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N,N-diisopropyl-2-naftamid
 20 63,0 g 6-[1,3-dihydroksy-1-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-N,N-diisopropyl-2-naftamid og 34,5 ml etyldiisopropylamin ble oppløst i 400 ml tørr THF og avkjølt til 0°C. 9,21 ml metansulfonylchlorid ble dråpevis tilsatt, mens temperaturen i reaksjonsblandingen ble holdt ved ikke over 10°C. Blandingen ble omrørt ved 0°C i 30 minutter og vann så tilsatt for å stanse reaksjonen. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med etyl-
 25 acetat og det organiske sjikt vasket med mettet brine og tørket over magnesiumsulfat. Oppløsningsmidlet ble fordampet under redusert trykk og man oppnådde en rødaktig amorf blanding inneholdende 3-{6-[(diisopropylamino)karbonyl]-2-naftyl}-3-hydroksy-3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propylmetansulfonat.

30 Blandingen ovenfor ble oppløst i 300 ml acetonitril og omrørt ved 70°C i 20 minutter. 100 ml metanol og 34,5 ml etyldiisopropylamin ble tilsatt og blandingen ble omrørt ved 70°C i 6 timer. Oppløsningsmidlet ble fordampet for å bringe mengden til rundt den halve og det hele så fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske sjikt ble vasket med mettet brine og oppløsningsmidlet fordampet. Den resulterende rest
 35 ble oppløst i 60 ml etylacetat ved oppvarming og så satt hen. De resulterende krystaller ble filtrert og vasket med etylacetat for å gi 32,5 g av tittelforbindelsen som et farveløst pulver.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,18-1,50 (12H, br d), 2,78-2,97 (2H, m), 3,69-3,77 (2H, br d),
4,01-4,09 (1H, m), 4,18-4,28 (1H, m), 6,58 (1H, s), 7,26 (1H, s), 7,36 (1H,
dd, J=1,2 Hz, 5,6 Hz), 7,59 (1H, dd, J=1,2 Hz, 5,8 Hz), 7,72-7,78 (3H, m),
7,99 (1H, s).

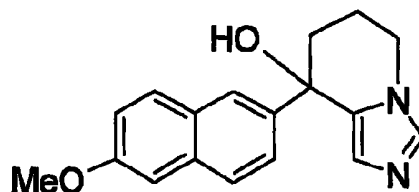
IR (KBr): 3275, 2964, 1611, 1487, 1450, 1371, 1342, 800 cm⁻¹.

(iv) Fremstilling av 6-(7-hydroksy-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid

200 ml 2M metylamin i THF ble oppløst i 300 ml tørr THF, hvorefter blandingen ble
avkjølt til -70°C. 250 ml 1,6M n-butyllitium ble dråpevis tilsatt og blandingen omrørt
ved denne temperatur i 20 minutter. Oppløsningen ovenfor ble satt til 600 ml av en
suspensjon av 37,7 g 6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N,N-
diisopropyl-2-naftamid i tørr THF med en Teflon-nål, mens blandingen ble omrørt
under isavkjøling, hvorefter blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Der-
etter ble mettet brine og vann satt til reaksjonsblanding og denne så fortynnet med
etylacetat. Blanding ble omrørt i 10 minutter og de precipiterte krystaller filtrert. Det
organiske sjikt i filtratet ble separert og det vandige sjikt ekstrahert med THF:etylacetat
1:1. De organiske sjikt ble kombinert og tørket over natriumsulfat. Oppløsningsmidlet
ble fordampet under redusert trykk og resten oppløst i THF:etylacetat 1:1. De precipi-
terte krystaller ble samlet ved filtrering for å gi et farveløst krystallpulver. De oppnådde
krystaller ble kombinert og omkrystallisert fra etanol:etylacetat og man oppnådd 22,1 g
av tittelforbindelsen som et farveløst krystallpulver.

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ: 2,89-3,02 (2H, m), 3,04 (3H, s), 4,12-4,25 (1H, m), 4,27-
4,43 (1H, m), 6,79 (1H, s), 7,20 (1H, q, J = 4,6 Hz), 7,54 (1H, s), 7,63 (1H,
dd, J = 1,8 Hz, 8,6 Hz), 7,83 (2H, s), 7,89 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,03 (1H, s),
8,28 (1H, s).

IR (KBr): 3500-3000, 1644, 1605, 1559, 1497, 1464, 1318, 1082 cm⁻¹.

Eksempel 19**Fremstilling av 8-(6-metoksy-2-naftyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin-8-ol**

5

Under argon ble 356 mg 2-brom-6-metoksynaftalen oppløst i 6 ml tetrahydrofuran og 1,0 ml 1,6M n-butyllitiumoppløsning i heksan ble tilsatt dråpevis ved -78°C . Blandingen ble omrørt ved denne temperatur i 30 minutter og 6 ml av en tetrahydrofuranoppløsning av 136 mg 6,7-dihydroimidazo[1,5-a]pyridin-8(5H)-on ble tilsatt dråpevis. Reaksjons-
 10 blandingen ble gradvis oppvarmet fra -78°C til romtemperatur og så omrørt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til -78°C igjen og 10 ml mettet, vandig ammonium-kloridoppløsning ble tilsatt og det hele så ekstrahert med etylacetat. Det organiske sjikt ble vasket med vann og saltoppløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble renses ved silikagelkolonnekromatografi og eluert med
 15 etylacetat:metanol 5:1 og omkrystallisert fra etylacetat:dietyleter og man oppnådde tittelforbindelsen i en mengde av 101 mg som farveløse krystaller.

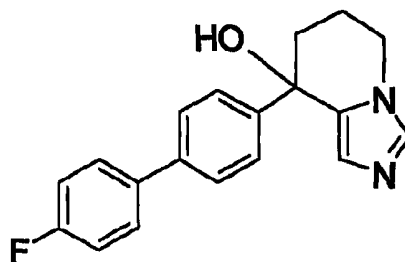
20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,9-2,5 (4H, m), 3,93 (3H, s), 3,95-4,1 (1H, m), 4,2-4,35 (1H, m), 6,75 (1H, s), 7,1-7,2 (2H, m), 7,45-7,55 (2H, m), 7,65-7,75 (2H, m), 7,92 (1H, s).

IR (KBr): 1485, 1387, 1265, 1202, 1028, 856 cm^{-1} .

Eksempel 20**Fremstilling av 8-(4'-fluor,1,1'-bifenyl-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin-8-ol**

25



(i) Fremstilling av 8-(4-bromfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin-8-ol

Reaksjonene ble gjennomført på samme måte som i eksempel 19 ved bruk av 4,53 g 1,4-dibrombenzen, 10,0 ml 1,6M heksanoppløsning av n-butyllitium og 1,09 g 6,7-dihydroimidazo[1,5-]pyridin-8(5H)-on og dette ga 916 mg av tittelforbindelsen som et blekgult pulver.

5

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,85-2,05 (2H, m), 2,1-2,25 (1H, m), 2,3-2,5 (1H, m), 3,85-4,05 (1H, m), 4,15-4,3 (1H, m), 6,67 (1H, s), 7,36 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,46 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,47 (1H, s).

IR (KBr): 1485, 1453, 1397, 1208, 1105, 953, 936, 831, 812 cm^{-1} .

10

(ii) Fremstilling av 8-(4'-fluor-1,1'-bifenyl-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazol[1,5-a]-pyridin-8-ol

285 mg 4-fenylborsyre og 400 mg 8-(4-bromfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazol[1,5-a]-pyridin-8-ol ble suspendert i 6 ml toluen:1 ml etanol og derefter ble 1,36 ml vandig 2N natriumkarbonatoppløsning og 52 mg tetrakis(trifenylfosfin)palladium tilsatt under argon. Blandingen ble omrørt ved 90°C i 16 timer. 20 ml vann ble tilsatt og blandingen ekstrahert med etylacetat:tetrahydrofuran. Det organiske sjikt ble vasket med brine, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi og eluert med etylacetat:metanol 5:1 og omkrystallisert fra etylacetat:metanol:dietyleter og man oppnådde 195 mg av tittelforbindelsen som farveløse krystaller.

15

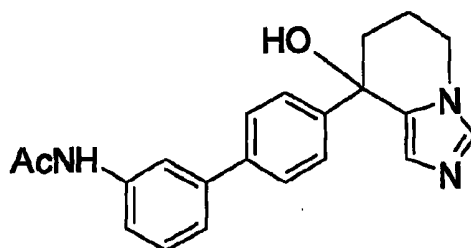
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,9-2,6 (4H, m), 3,9-4,1 (1H, m), 4,2-4,35 (1H, m), 6,76 (1H, s), 7,13 (2H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,45-7,65 (7H, m).

IR (KBr): 1497, 1240, 1213, 1105, 990, 814 cm^{-1} .

25

Eksempel 21

Fremstilling av N-[4'-(8-hydroksy-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin-8-yl)-1,1'-bifenyl-3-yl]acetamid



Omsetningen skjedde på samme måte som i eksempel 20-(ii) ved bruk av 365 mg 3-acetylaminofenylborsyre, 400 mg 8-(4-bromfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]-pyridin-8-ol, 1,36 ml vandig 2N natriumkarbonatoppløsning og 52 mg tetrakis(tri-fenylfosfin)palladium og man oppnådd tittelforbindelsen i en mengde av 77 mg som
5 blekgule krystaller.

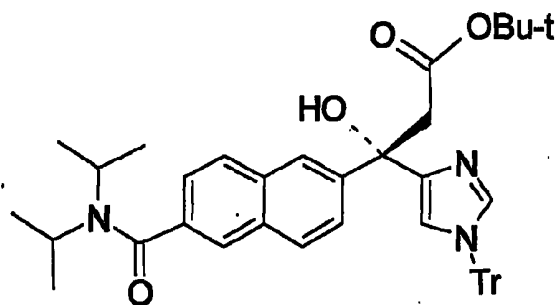
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,9-2,5 (4H, m), 2,20 (3H, s), 3,9-4,1 (1H, m), 4,15-4,3 (1H, m),
6,75 (1H, s), 7,3-7,6 (8H, m), 7,72 (1H, s).

IR (KBr): 1669, 1557, 1483, 1395, 1107, 791 cm^{-1} .

10

Eksempel 22

Fremstilling av tert-butyl-3-{6-[(diisopropylamino)karbonyl]-2-naftyl}-3(S)-hydroksy-
3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propionat



15

1,04 g sinkpulver ble suspendert i 8 ml tørr THF, hvorefter 0,1 ml klortrimetylsilan ble tilsatt ved romtemperatur. Blandingen ble omrørt i 20 minutter. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50°C og mens man holdt reaksjonstemperaturen på ikke mer enn 60°C,
20 ble 2,36 ml tert-butylbromacetat dråpevis tilsatt i løpet av 20 minutter. Blandingen ble omrørt ved 60°C i 20 minutter og tillatt avkjøling for å gi en oppløsning av Reformatsky-reagens.

1,55 g kinchonin ble suspendert i 10 ml tørr THF og 4 8,2 ml 0,35M Reformatsky-
25 reagens og 1,37 ml pyridin ble tilsatt dråpevis under isavkjøling. Blandingen ble omrørt under isavkjøling i 20 minutter og avkjølt i et tørris:acetonitrilbad til -42°C. Derefter ble en oppløsning i 20 ml tørr THF av 2,50 g N,N-diisopropyl-6-[(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)karbonyl]-2-naftamid dråpevis tilsatt i løpet av 10 minutter. Blandingen ble omrørt ved denne temperatur i 4 timer og 1N saltsyre ble så tilsatt og det hele ekstrahert med
30 etylacetat. Blandingen ble vasket to ganger med 1N saltsyre, vann, mettet, vandig natriumbikarbonatoppløsning og mettet brine og tørket over magnesiumsulfat. Oppløs-

ningsmidlet ble fordampet og resten renses ved flashkromatografi og eluert med heksan:etylacetat 3:1 → 2:1 og man oppnådd 2,93 g av tittelforbindelsen som et farveløst, amorft stoff.

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,31 (9H, s), 1,0-1,6 (12H, br d), 3,12 (1H, d, J = 16,0 Hz), 3,40 (1H, d, J = 16,0 Hz), 3,69 (2H, br s), 5,26 (1H, s), 6,86 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,07-7,12 (6H, m), 7,25-7,32 (9H, m), 7,36-7,39 (2H, m), 7,70 (1H, dd, J = 1,8 Hz, 8,7 Hz), 7,73-7,78 (2H, m), 7,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,03 (1H, s).

IR: 3462, 2972, 1732, 1705, 1634, 1445, 1369, 1337, 1159 cm⁻¹.

- 10 Enantiomeroverskudd: 92% ee

HPLC-analysebetingelser:

kolonne: CHIRALPAK AD,

mobilfase: heksan:etanol 85:15

strømningshastighet: 0,8 ml/min.

- 15 detektering: UV 254 nm

Preparateksempel 1

Kapsel

- | | | |
|----|-----------------------------------|--------|
| | (1) Forbindelse ifølge eksempel 2 | 10 mg |
| 20 | (2) Lactose | 90 mg |
| | (3) MikrokrySTALLINSK cellulose | 70 mg |
| | (4) Magnesiumstearat | 10 mg |
| | 1 kapsel | 180 mg |

- 25 Hele mengden av de ovenfor nevnte komponenter (1), (2) og (3) samt 5 mg av (4) ble blandet, granulert og 5 mg av det gjenværende (4) ble tilsatt. Hele massen ble innkapslet i en gelatinkapsel.

Preparateksempel 2

30 Tablett

- | | | |
|----|------------------------------------|--------|
| | (1) Forbindelse ifølge eksempel 11 | 10 mg |
| | (2) Lactose | 35 mg |
| | (3) Maisstivelse | 150 mg |
| | (4) MikrokrySTALLINSK cellulose | 30 mg |
| 35 | (5) Magnesiumstearat | 5 mg |
| | 1 tablett | 230 mg |

Hele mengden av komponentene (1), (2) og (3), 20 mg av (4) og 2,5 mg av (5) ble blandet, granulert og 10 mg de resterende (4) og 2,5 mg (5) ble tilsatt. Det hele ble presset til en tablett.

5 Forsøkseksempel 1

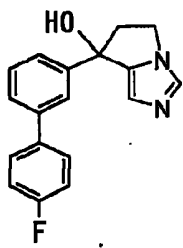
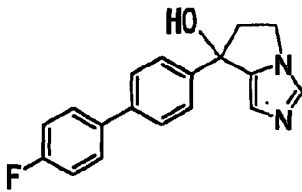
Analyse av steroid-C_{17,20}-lyase-inhibitorisk aktivitet i rotter

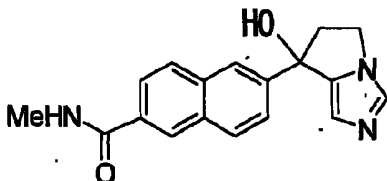
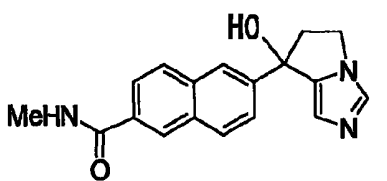
Denne analyse ble gjennomført i henhold til "The Prostate", vol. 26, 140-150 (1995).

- Ochis ble fjernet fra 13 uker gamle SD-hannrotter. Orchis ble homogenisert og sentrifugert for å preparere et mikrosom. [1,2-³H]-17 α -hydroksyprogesteron med en slutt-konsentrasjon på 10 nM, NADPH-oppløsning og testforbindelsen ble oppløst i 10 μ l, 100 mM fosfatbufferoppløsning, pH 7,4. Mikrosomprotein (7 μ g/10 μ l) ble tilsatt og blandingen inkubert ved 37°C i 7 minutter. 40 μ l etylacetat ble tilsatt og blandingen sentrifugert og substratet og produktet (androstendion og testosteron) i supernatanten ble separert ved silikagel-tynnssjikt-kromatografi, TLC. Flekken ble detektert og analysert kvantitativt ved hjelp av en BAS 2000 bioimage-analysør. Produksjonsmengdene når testforbindelse ikke ble tilsatt, kontroll, tatt som 100%, ble konsentrasjon, IC₅₀, av forbindelsen som var nødvendig for 50% inhibering av produkt relativt kontrollen beregnet. Resultatene er vist i tabell 1.

20

Tabell 1

	Testforbindelse	IC ₅₀ (nM)
Eksempel 3		10
Eksempel 4		25

	Testforbindelse	IC ₅₀ (nM)
Eksempel 5		54
Eksempel 11	 (+)-enantiomer	48

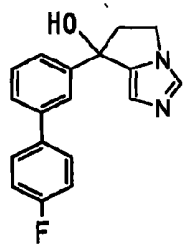
Forsøkseksempel 2

Analyse av inhibitorisk effekt på testosteron-biosyntese i rotter

- 25 mg/kg testforbindelse ble oralt administrert til 9 uker gamle Sprague Dawley-hann-
 5 rotter (SD-rotter). Blod ble tatt 2 timer etter administrering av forbindelsen og konsen-
 trasjonen av testosteron i det oppnådde serum ble analysert ved radioimmunoanalyse.
 Forholdet T:C i % for testosteronkonsentrasjonen av testmedikamentadministrerings-
 gruppe relativt testosteronkonsentrasjonen i kontrollgruppen ble beregnet for å
 bestemme testosteron-syntese-inhibitorisk aktivitet. Resultatet er vist i tabell 2.

10

Tabell 2

Testforbindelse	Inhibitorisk effekt på testosteron-biosyntese, T:C, %
Eksempel 3 	4,4

Forsøkseksempel 3Analyse av human CYP3A4-inhibitorisk aktivitet

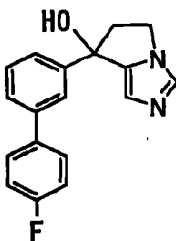
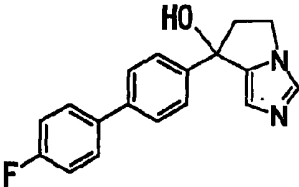
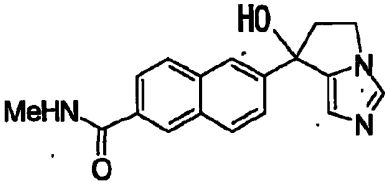
Analysen ble gjennomført som i det følgende i henhold til "Journal of Biological Chemistry", vol. 256, 11937 (1983).

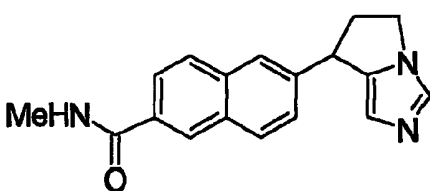
5

50 mM av en fosfatbufferopløsning, pH 7,4, inneholdende testosteron i en sluttkonsentrasjon på 100 μ M, herefter den samme, videre human CYP3A4 (10 pmol/ml, fremstilt av GENTEST) NADPH-produksjonssystem (0,5 mM NADP, 5 mM glucose-6-fosfat, 5 mM magnesiumklorid, 1,5 enheter/ml glucose-6-fosfat-dehydrogenase) og testforbindelsen ble inkubert ved 37°C i 30 minutter. Acetonitril ble tilsatt og reaksjonsblandingen og blandingen ble omrørt og sentrifugert. 6 β -hydroksytestosteronet i den oppnådde supernatant ble analysert ved HPLC. Den konsentrasjon, IC₅₀, av forbindelsen som var nødvendig for 50% inhibering ble beregnet ut fra at produksjonsmengden uten tilsetning av testforbindelse var 100%. Resultatene er vist i tabell 3.

15

Tabell 3

	Testforbindelse	IC ₅₀ (nM)
Eksempel 3		9,6
Eksempel 4		>10
Eksempel 5		>10

	Testforbindelse	IC ₅₀ (nM)
Referanse- eksempel 11		<1,0

Industriell anvendelighet

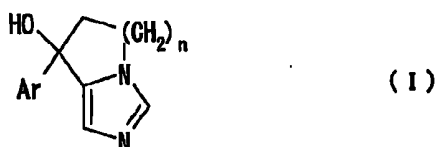
Forbindelsen ifølge oppfinnelsen og et salt derav har en steroid-C_{17,20}-lyase-inhibitorisk aktivitet og er brukbar for terapi og profylakse av forskjellige sykdommer som primær
 5 cancer, metastaser og rekrudescens av malignant tumor affektet av sex-steroider og
 metabolitter derav, forskjellige symptomer i forbindelse med disse cancere, prostatisk
 hypertrofi, maskulinisme, hypertrikose, mannlig skallethet, mannlig infant-type
 prematuritet, endometriose, hysteromyom, mastopati, polycystisk ovariesyndrom og
 lignende i pattedyr.

P a t e n t k r a v

1.

Forbindelse, karakteriseret ved formelen:

5

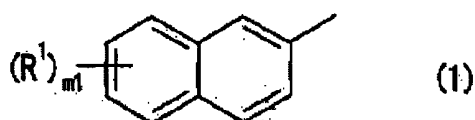


der

n er et helt tall fra 1 til 3 og

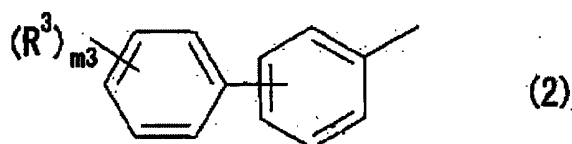
Ar er en gruppe med formelen:

10



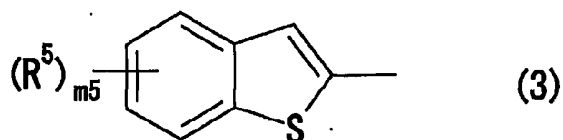
der m1 er et helt tall fra 1 til 4, R¹ er en C₁₋₄-alkoksygruppe, en aminokarbonylgruppe, en C₁₋₆ alkylaminokarbonylgruppe, en C₃₋₈ sykloalkylaminokarbonylgruppe eller en

15 gruppe med formelen:



der m3 er et helt tall fra 1 til 5, R³ er en C₁₋₄-alkanoylaminogruppe eller et halogen atom; eller en gruppe med formelen:

20

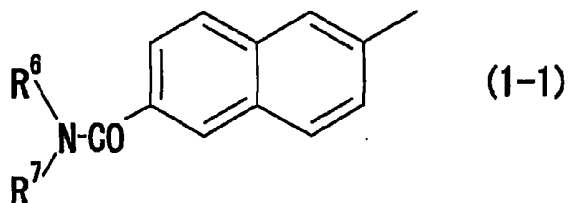


der m5 er et helt tall fra 1 til 4 og R⁵ er en C₁₋₄-alkoksygruppe eller et halogen atom eller et salt derav.

25

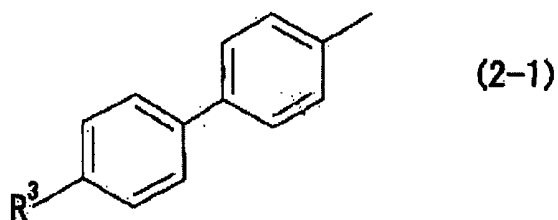
2.

Forbindelse ifølge krav 1, karakteriseret ved at Ar er en gruppe med formelen:



5

der R^6 er hydrogen og R^7 er et hydrogenatom eller en C_{1-6} alkylgruppe, eller en gruppe med formelen:

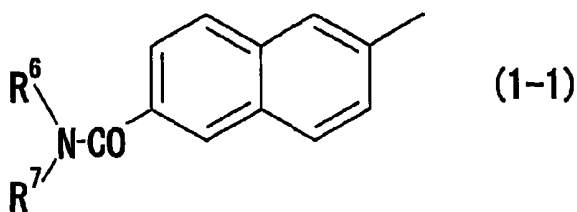


10

der R^3 er en C_{1-4} -alkanoylaminogruppe eller et halogen atom.

3.

15 Forbindelse ifølge krav 1, karakteriseret ved at Ar er en gruppe med formelen:



20 der R^6 er hydrogen og R^7 er et hydrogenatom eller en C_{1-6} alkylgruppe.

4.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er valgt blant

- (±)-7-(5-metoksybenzo[b]tiofen-2-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-ol,
 5 (±)-7-(5-fluorbenzo[b]tiofen-2-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-ol,
 (±)-7-(4'-fluor[1,1'-bifenyl]-3-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-ol,
 (±)-7-(4'-fluor[1,1'-bifenyl]-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-ol,
 (±)-6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid,
 (±)-N-etyl-6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-2-naftamid,
 10 (±)-6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-isopropyl-2-naftamid og
 (±)-6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-2-naftamid.

5.

- 15 Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er en enantiomer der den steriske konfigurasjon er en S-konfigurasjon.

6.

- 20 Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er en enantiomer der den steriske konfigurasjon er en R-konfigurasjon.

7.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er valgt blant

- 25 (±)-7-(4'-fluor[1,1'-bifenyl]-3-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-ol,
 (±)-7-(4'-fluor[1,1'-bifenyl]-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-ol,
 (±)-6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid og
 (±)-6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-2-naftamid.

30 8.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er valgt blant

- (+)-7-(4'-fluor[1,1'-bifenyl]-3-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-ol,
 (-)-7-(4'-fluor[1,1'-bifenyl]-3-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-ol,
 35 (+)-7-(4'-fluor[1,1'-bifenyl]-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-ol,
 (-)-7-(4'-fluor[1,1'-bifenyl]-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-ol,
 (+)-6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid,

(-)-6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid,
(+)-6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-2-naftamid og
(-)-6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-2-naftamid.

5 9.

Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er (+)-7-(4'-fluor[1,1'-bifeny]-3-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-ol eller et salt derav.

10.

10 Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er (-)-7-(4'-fluor[1,1'-bifeny]-3-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-ol eller et salt derav.

11.

15 Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er (+)-7-(4'-fluor[1,1'-bifeny]-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-ol eller et salt derav.

12.

20 Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er (-)-7-(4'-fluor[1,1'-bifeny]-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-ol eller et salt derav.

13.

Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er (+)-6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid eller et salt derav.

25

14.

Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er (-)-6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid eller et salt derav.

30

15.

Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er (+)-6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-2-naftamid eller et salt derav.

35 16.

Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er (-)-6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-2-naftamid eller et salt derav.

17.

Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det inneholder en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16.

5 18.

Farmasøytisk preparat ifølge krav 17, k a r a k t e r i s e r t v e d at det er en steroid-C_{17,20}-lyase-inhibitor.

19.

10 Farmasøytisk preparat ifølge krav 17, k a r a k t e r i s e r t v e d at det er et antitumormiddel.

20.

15 Farmasøytisk preparat ifølge krav 17, k a r a k t e r i s e r t v e d at det er et middel for profylakse eller terapi av brystcancer eller prostata-cancer.

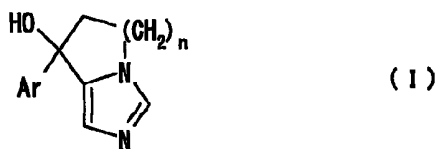
21.

20 Middel for å redusere androgen, k a r a k t e r i s e r t v e d at det inneholder forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16 som aktiv bestanddel, benyttet samtidig med en LHRH-reseptormodulator.

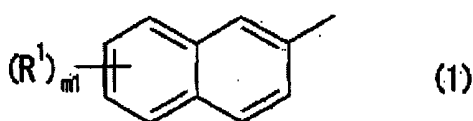
22.

Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formelen:

25

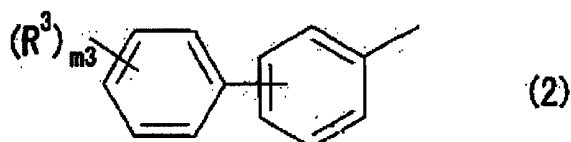


der Ar er en gruppe med formelen:

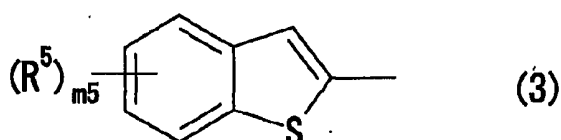


30

der m_1 er et helt tall fra 1 til 4, R^1 er en C_{1-4} -alkoksygruppe, en aminokarbonylgruppe, en C_{1-6} alkylaminokarbonylgruppe, en C_{3-8} sykloalkylaminokarbonylgruppe eller en gruppe med formelen:

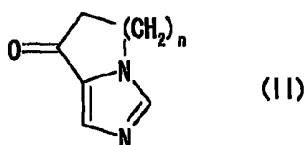


der m_3 er et helt tall fra 1 til 5, R^3 er en C_{1-4} -alkanoylaminogruppe eller et halogen atom; eller en gruppe med formelen:



der m_5 er et helt tall fra 1 til 4 og R^5 er en C_{1-4} -alkoksygruppe eller et halogen atom eller et salt derav;

15 og n er et heltall fra 1 til 3, eller et salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter å omsette en forbindelse med formelen:



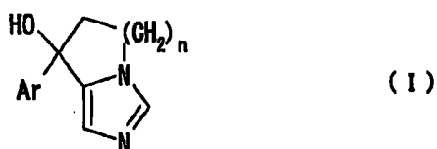
20 der n er som angitt ovenfor, eller et salt derav, og en forbindelse med formelen:



25 der X er en avspaltbar gruppe og Ar er som angitt ovenfor, eller et salt derav, i nærvær av et metall eller en metallforbindelse.

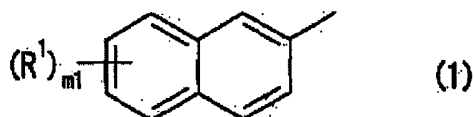
23.

Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formelen:

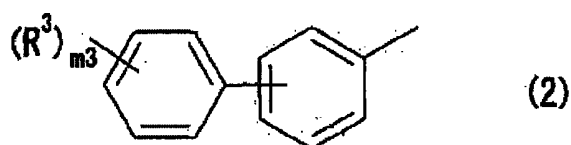


5

der Ar er en gruppe med formelen:

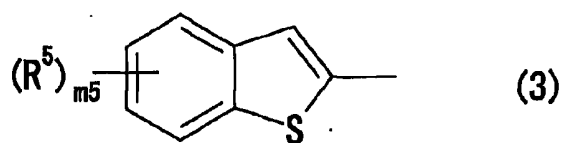


- 10 der m1 er et helt tall fra 1 til 4, R¹ er en C₁₋₄-alkoksygruppe, en aminokarbonylgruppe, en C₁₋₆ alkylaminokarbonylgruppe, en C₃₋₈ sykloalkylaminokarbonylgruppe eller en gruppe med formelen:



15

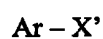
der m3 er et helt tall fra 1 til 5, R³ er en C₁₋₄-alkanoylaminogruppe eller et halogen atom; eller en gruppe med formelen:



20

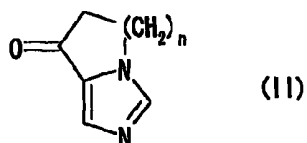
der m5 er et helt tall fra 1 til 4 og R⁵ er en C₁₋₄-alkoksygruppe eller et halogen atom eller et salt derav;

- og n er et heltall fra 1 til 3, eller et salt derav, k a r a k t e r i s e r t
25 v e d at den omfatter å omsette en forbindelse med formelen:



(III')

der X' er et hydrogenatom eller en avspaltbar gruppe og Ar er som angitt ovenfor, eller et salt derav, med en metallforbindelse eller metall, og så med en forbindelse med formelen:

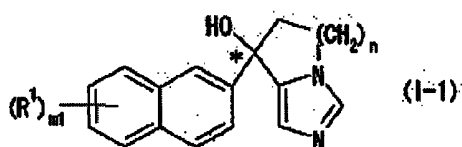


5

der n er som angitt ovenfor, eller et salt derav.

24.

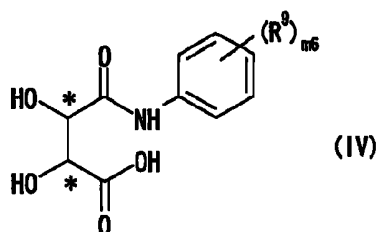
Fremgangsmåte for fremstilling av en optisk, aktiv forbindelse av forbindelsen med formel (I-1) eller et salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
10 den omfatter å omsette en blanding av optiske isomerer av forbindelsen med formelen:



15 der n er et heltall fra 1 til 3, m1 er et heltall fra 1 til 4, R¹ er en C₁₋₄-alkoksygruppe, en aminokarbonylgruppe, en C₁₋₆ alkylaminokarbonylgruppe eller en C₃₋₈ sykloalkylaminokarbonylgruppe og * viser posisjonen til et asymmetrisk karbon,

med en optisk aktiv forbindelse av forbindelsen med formelen:

20

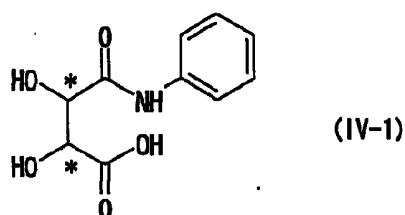


der hver R⁹ er like eller forskjellige og er et hydrogenatom, en C₁₋₃alkylgruppe, C₁₋₃-alkoksygruppe, en hydroksylgruppe, en nitrogruppe, et halogenatom som fluor, klor,
25 brom eller iod og lignende, som er substituert i en eventuell posisjon på benzenringen, m6 er et heltall fra 0 til 3, og * viser posisjonen av et asymmetrisk karbon, for å gi et

diastereomerisk salt, separering av dette diastereomeriske salt og isolering av en optisk aktiv forbindelse av forbindelsen med formel (I-1).

25.

- 5 Fremgangsmåte ifølge krav 24, k a r a k t e r i s e r t v e d a t forbindelsen med formel (IV) er tartranilinsyre med formelen:

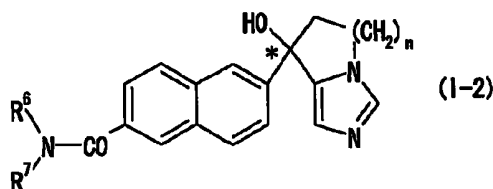


der * viser posisjonen for et asymmetrisk karbon.

10

26.

Fremgangsmåte ifølge krav 24, k a r a k t e r i s e r t v e d a t blandingen av optisk isomer med formel (I-1) er den som representeres ved formelen:



15

der n er et helt tall fra 1 til 3, R⁶ og R⁷ er like eller forskjellige og hver uavhengig er et hydrogenatom eller en C₁₋₆alkylgruppe og * viser posisjonen for et asymmetrisk karbonatom.

20

27.

Diastereomerisk salt av en forbindelse med formel (I-1) og en forbindelse med formel (IV).

25 28.

Diastereomerisk salt av en forbindelse med formel (I-2) og en forbindelse med formel (IV).

29.

Diastereomerisk salt av 6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid og en optisk, aktiv tartranilinsyre.

5 30.

Salt av (+)-6-(7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-7-yl)-N-metyl-2-naftamid og (2S,3S)-(-)-tartranilinsyre.

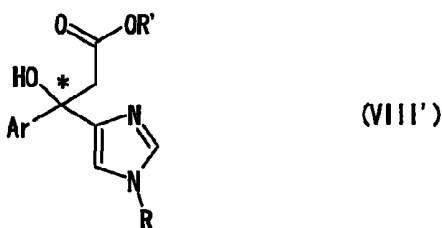
31.

10 Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at som aktiv bestanddel inneholder en optisk, aktiv forbindelse av forbindelsen med formel (I-1).

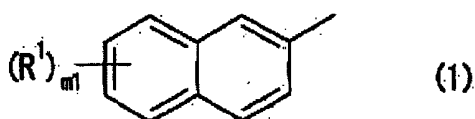
32.

Fremgangsmåte for fremstilling av en optisk, aktiv forbindelse med formelen:

15



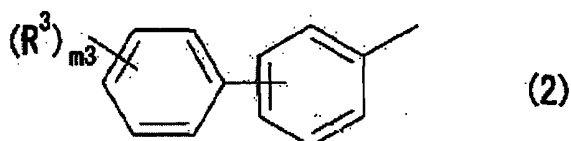
der R er en beskyttende gruppe, der Ar er en gruppe med formelen:



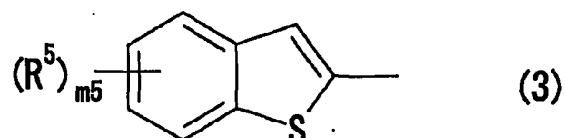
20

der m1 er et helt tall fra 1 til 4, R¹ er en C₁₋₄-alkoksygruppe, en aminokarbonylgruppe, en C₁₋₆ alkylaminokarbonylgruppe, en C₃₋₈ sykloalkylaminokarbonylgruppe eller en gruppe med formelen:

25



der m_3 er et helt tall fra 1 til 5, R^3 er en C_{1-4} -alkanoylaminogruppe eller et halogen atom; eller en gruppe med formelen:

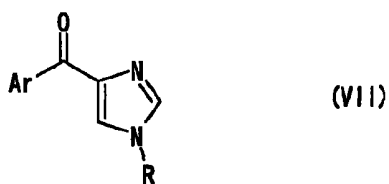


5

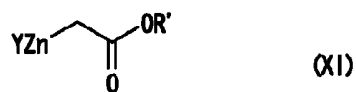
der m_5 er et helt tall fra 1 til 4 og R^5 er en C_{1-4} -alkoksygruppe eller et halogen atom eller et salt derav;

og n er et heltall fra 1 til 3, eller et salt derav, og R' er laverealkyl med 1 til 6

10 karbonatomer eller arylalkyl, k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e n omfatter å omsette en forbindelse med formelen:



15 der hvert symbol er som angitt ovenfor, eller et salt derav, med en forbindelse med formelen:



20 der Y er et halogenatom, R' er en laverealkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer eller en arylalkylgruppe, i nærvær av en chiral ligand.

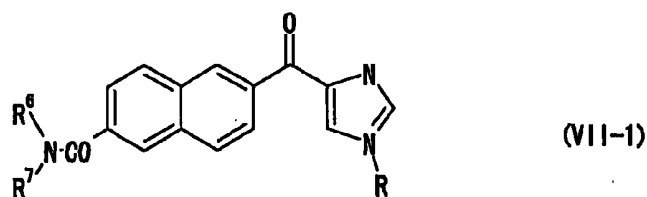
33.

Fremgangsmåte ifølge krav 32, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

25 den chirale ligand er kinchonaalkaloid.

34.

Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d f o r m e l e n:

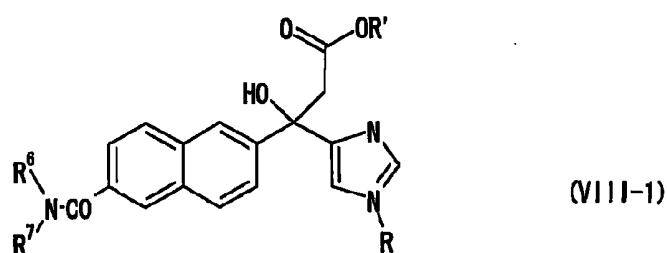


5

der R^6 er hydrogen og R^7 er et hydrogenatom eller en C_{1-6} alkylgruppe og R er en beskyttende gruppe eller et salt derav.

35.

10 Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d f o r m e l e n:



15 der R^6 er hydrogen og R^7 er et hydrogenatom eller en C_{1-6} alkylgruppe, R er en beskyttende gruppe og R' en laverealkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer eller en arylalkylgruppe, eller et salt derav.

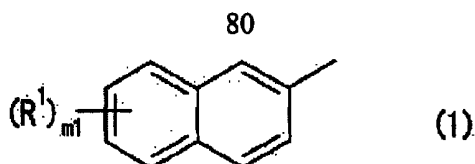
36.

Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formelen:

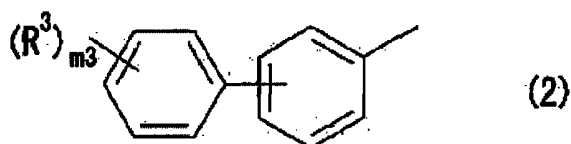
20



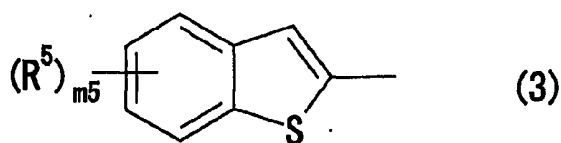
der Ar er en gruppe med formelen:



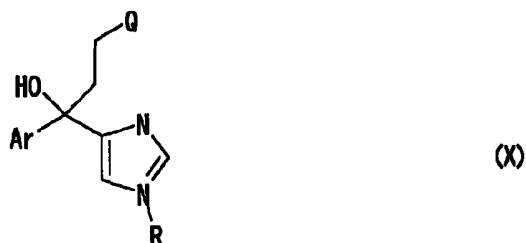
der m1 er et helt tall fra 1 til 4, R¹ er en C₁₋₄-alkoksygruppe, en aminokarbonylgruppe, en C₁₋₆ alkylaminokarbonylgruppe, en C₃₋₈ sykloalkylaminokarbonylgruppe eller en gruppe med formelen:



der m3 er et helt tall fra 1 til 5, R³ er en C₁₋₄-alkanoylaminogruppe eller et halogen atom; eller en gruppe med formelen:



der m5 er et helt tall fra 1 til 4 og R⁵ er en C₁₋₄-alkoksygruppe eller et halogen atom eller et salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den omfatter å underkaste en forbindelse med formelen:



der R er en beskyttende gruppe, Q er en avspaltbar gruppe og Ar er som angitt ovenfor, eller et salt derav, til en ringslutningsreaksjon.