



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) 170151

(13) B

(51) Int Cl<sup>5</sup> C 07 D 233/60

### Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	880973	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	04.03.88	(85) Videreføringssdag	
(24) Løpedag	04.03.88	(30) Prioritet	06.03.87, DE, 3707151
(41) Alm. tilgj.	07.09.88		
(44) Utlegningsdato	09.06.92		

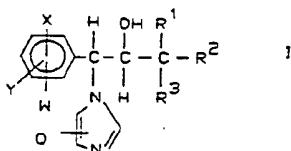
(71) Patentsøker  
(72) Oppfinner  
(74) Fullmektig

Hoechst AG, D-6230 Frankfurt am Main 80, DE  
Klaus-Dieter Kampe, Bad Soden, DE  
Patricia Usinger, Eppstein, DE  
Herbert Siegel, Hofheim, DE  
Hans Georg Alpermann, Königstein, DE  
Hermann Josef Gerhards, Hofheim, DE  
Bryns Patentkontor AS, Oslo

(54) Benevnelse **Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 1-(1-aryl-2-hydroksyetyl)-imidazoler og salter derav**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag 1-(1-aryl-2-hydroksy-etyl)-imidazoler av formel I



hvori substituentene blant annet kan ha følgende betydninger:

- X står for H, CH<sub>3</sub>, fenyl, F, Cl, Br, 3- eller 4-OCH<sub>3</sub> eller 3-CF<sub>3</sub>,
- Y kan blant annet stå for H, CH<sub>3</sub>, 3- eller 4-Cl eller 3- eller 4- OCH<sub>3</sub> eller
- X og Y kan sammen i 3,4-stilling stå for en -CH=CH-CH-CH-kjede,
- W kan stå for H
- R<sup>1</sup> kan blant annet stå for (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-alkenyl, 2-propin-1-yl, benzyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoksymetyl eller (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-alkenylloksymetyl,
- R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup> kan stå for (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl eller
- R<sup>1</sup> og R<sup>3</sup> eller R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup> kan sammen med det C-atomet som de er bundet til blant annet stå for (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cykloalkyl, 2-norbornyl, norbornen-2-yl eller (oksa-C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-cykloalkyl og
- O kan stå for H eller CH<sub>3</sub> i 4- eller 5-stilling.

Det er videre beskrevet legemidler på basis av disse forbindelsene, spesielt legemidler med anti-mykotisk og anti-depressiv virkning.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 1-(1-aryl-2-hydroksyetyl)-imidazoler innbefattende salter derav.

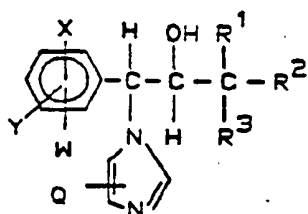
5 Det er allerede foreslått (kfr. tysk patentsøknad P36 28 545.5), og anvende substituerte arylmetylazoler og deres salter, som oppnås ved omsetning av 1-(arylmetyl)-azoler med ketoner og aldehyder på grunn av deres psykofarmakologiske, spesielt antidepressive virkning for behandling av depressive  
10 tilstander.

Formålet med foreliggende oppfinnelse var å tilveiebringe forbindelser som ved god holdbarhet viser en terapeutisk anvendbar antidepressiv virkning.

15 De i den tyske patentsøknad P 36 28 545.5 foreslåtte stoffene oppviser et eller to asymmetriske C-atomer. Det er nå funnet at forbindelse med minst to asymmetriske C-atomer ved siden av en antimykotisk virkning spesielt viser en god anti-  
20 depressiv virkning med samtidig god holdbarhet.

Foreliggende oppfinnelse er derfor rettet mot en analogifremgangsmåte for fremstilling av 1-(1-aryl-2-hydroksyetyl)-imidazoler av formel I,

25



(I)

30

hvor

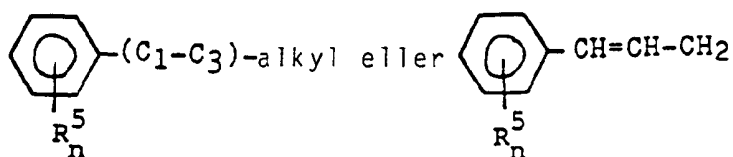
35 X står for H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, fenyl, fluor, klor, brom, jod, OH, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoksy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyltio, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoksymetyl, eller (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-alkenyloksymetyl,

Y står for H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, fluor, klor, brom, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoksy,

W står for hydrogen, metyl eller metoksy,

R<sub>1</sub> står for hydrogen, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl eller (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)-alkenyl,

5



10

hvor

R<sub>5</sub> står for CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OCH<sub>3</sub>, fluor, klor, brom eller CF<sub>3</sub> og

n står for 0,1 eller 2, og dersom R<sup>5</sup> er CF<sub>3</sub> er n 1,

15

R<sup>2</sup> står for (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl eller (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-alkenyl,

R<sup>3</sup> står for (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl eller

R<sup>1</sup> og R<sup>3</sup> eller R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup> danner sammen med det C-atomet, som de er bundet til, usubstituert eller med 1-3 CH<sub>3</sub>

og/eller OCH<sub>3</sub> og/eller klor substituert (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cyloalkyl,

20

C<sub>7</sub>-bicykloalkyl, (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)-cykloalkenyl eller C<sub>7</sub>-bicykloalkenyl, hvorved i cykloalkenyl- og bicykloalkenyl

restene C, C-dobbelbindingen ikke står i 1-stillingen, eller (oksa-C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)-cykloalkyl og

Q står for hydrogen eller CH<sub>3</sub> eller C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> i 4- og/eller 5-

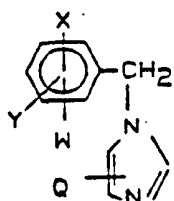
25

stilling, samt fysiologisk tålbare syreaddisjonssalter og stereoisomerer og optisk aktive enantiomerer derav.

Fremgangsmåten er videre kjennetegnet ved at man

A) blander en 1-benzylimidazol av formel IV,

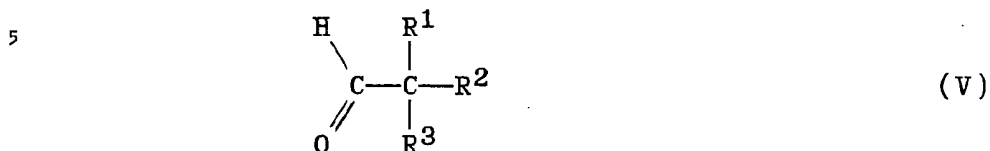
30



(IV)

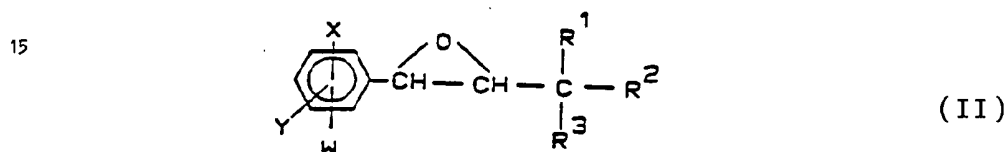
35

hvor X, Y, W og Q har de ovenfor angitte betydningene, med en eller inntil to ekvivalenter av en sterk base og deretter først omsetter med et aldehyd av formel V,



10 hvor R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup> har de ovenfor angitte betydningene, og deretter med en protonsyre, eller

B) nukleofilt åpner en oksiran av formel II,



20 hvor X, Y, W, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup> har de ovenfor angitte betydningene, ved omsetning med en forbindelse av formel III,



30 hvor i M står for hydrogen eller et alkali- eller jordalkali-metall og Q har de ovenfor angitte betydningene, og deretter blander med en protonsyre, og eventuelt overfører de ved fremgangsmåtene A) eller B) oppnådde forbindelsene av formel I med uorganiske eller organiske syrer til deres fysiologisk tålbare syreaddisjonssalter, og eventuelt oppdeler en i følge

35 A) eller B) oppnådd forbindelse i dens stereoisomerer og/eller til dens optisk aktive enantiomerer.

I denne sammenhengen skal med uttrykket "(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl" i et hvert tilfelle forstås en uforgrenet eller forgrenet alkylrest, med uttrykket "(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)-, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-, eller (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-alkenyl" eller (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)-alkinyl i et hvert tilfelle en uforgrenet eller forgrenet alkenyl- henholdsvis alkinylrest og med uttrykket "(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoksy eller (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyltio" en uforgrenet eller forgrenet alkoksy- eller alkyltiorest, med uttrykket (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-cykloalkyl og (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)-cykloalkenyl i et hvert tilfelle en mettet henholdsvis umettet cyklisk hydrokarbonrest med totalt 3-8, henholdsvis 4-8 karbonatomer, hvorved disse karbonatomene både kan være medlemmer av ringen eller kan være (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl-substituent-er, og med uttrykket C<sub>7</sub>-bicykloalkyl henholdsvis C<sub>7</sub>-bicykloalkenyl skal det forstås et mettet henholdsvis umettet, bicyklisk ringsystem med 7 ringkarbonatomer.

Ved de for "R<sup>1</sup> og R<sup>3</sup> eller R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup> sammen" angitte betydningene forstås med uttrykkene (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cykloalkyl henholdsvis (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)-cykloalkenyl i et hvert tilfelle det under innbefatning av det karbonatomet som bærer restene R<sup>1</sup> og R<sup>3</sup> henholdsvis R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup> mettede ringsystemet bestående av 3-7 karbonatomer, henholdsvis det umettede ringsystemet bestående av 4-7 karbonatomer, og med uttrykkene C<sub>7</sub>-bicykloalkenyl henholdsvis C<sub>7</sub> bicykloalkenyl forstås under innbefatning av det karbonatomet som bærer restene R<sup>1</sup> og R<sup>3</sup> eller R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup>, mettede henholdsvis umettede, bicykliske ringsystemet bestående av 7 ringkarbonatomer, hvorved i tilfelle umettede ringsystemer C,C-dobbeltbindingen kan stå i en av de mulige posisjonene.

Med uttrykket (oksa-C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)-henholdsvis (oksa-C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-cykloalkyl forstås under innbefatning av det C-atomet som bærer restene R<sup>1</sup> og R<sup>3</sup> eller R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup>, et 3 til 6 henholdsvis 4 til 6 -leddet ringsystem substituert med R<sup>1</sup> henholdsvis R<sup>2</sup>, som består av 2 til 5 henholdsvis 3-5 C-atomer og et oksygenatom

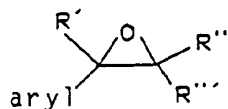
som ytterligere ringledd. Som eksempler kan nevnes oksetan-, tetrahydrofuran- og tetrahydropyran-gitteret.

Forbindelsen med formel I inneholder minst to asymmetriske C-atomer og dette er de hvor til imidazolresten og hydroksygruppen er bundet. Videre er et tredje asymmetrisk C-atom tilstede dersom  $R^1$ ,  $R^2$  og  $R^3$  er forskjellige eller  $R^1$  og  $R^2$  eller  $R^2$  og  $R^3$  tilsammen danner et usymmetrisk ringsystem. Ytterligere asymmetriske C-atomer kan finnes i restene i  $R^1$ ,  $R^2$  og/eller  $R^3$ . Følgelig oppstår forbindelsen av formel I ved syntese i det minste som racemater. Avhengig av antallet asymmetrisentre og avhengig av graden av stereoselektivitet ved de anvendte betingelsene opptrer videre stereoisomerer i form av racemater. Eksempelvis kan ved syntesen av slike forbindelser av formel I som inneholder to asymmetrisentre, 2 diastereomere-racemater dannes i like eller forskjellige mengder. Ofte dannes slike diastereomere-racemater på grunn av stereoselektiviteten i forskjellige mengder, eller i ekstreme tilfeller dannes bare ett. Oppfinnelsen vedrører følgelig også de mulige stereoisomerene, i det enkleste tilfellet diastereomerene, av forbindelser av formel I i form av racemater eller i form av optisk aktive enantiomerer, samt deres farmasøytisk akseptable salter.

Forbindelsen av formel I kan eksempelvis fremstilles ved tre fremgangsmåter. Det er allerede foreslått (kfr. tysk patentsøknad P 36 28 545.5) og hydroksyalkylerer 1-arylmetylazoler etter deprotonering med sterke baser på metylengruppen med karbonylforbindelser, hvorved man arbeider med sterket solvatiserende oppløsningsmidler og/eller med to ekvivalenter av en slik sterk base. Fra Org. React. 26, s. 128 (1979) er det på den andre siden kjent at det ved omsetningen av 1-benzylimidazol med n-butyllitium i dietyleter med temperaturer mellom  $0^{\circ}\text{C}$  og  $-70^{\circ}\text{C}$  og etterfølgende tilsats av karbonylforbindelser har det funnet sted hydroksyalkylering i 2-stilling av imidazolringen.

Det er videre foreslått (kfr. tysk patentsøknad P 3628 545.5) og fremstille 2-aryl-2-(1-azolyl)-1-substituerte etanoler ved at man nuklerfilt åpner oksiraner av formel IIa,

5

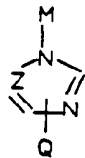


(IIa)

10

hvor aryl, R', R'' og R''' har de i den tyske patentsøknad P 36 28 545.5 angitte betydning (der er R' = R<sup>1</sup>, R'' = R<sup>3</sup> og R''' = R<sup>4</sup>) med en forbindelse av formel IIIa,

15



(IIIa)

20

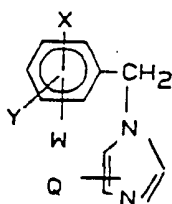
hvor M står for hydrogen eller et alkali- eller jordalkali-metall, og Q og Z har de i den tyske patentsøknaden P 36 28 545.5 angitte betydning, ved en temperatur mellom -20°C og 150°C, fortrinnsvis i et polart oppløsningsmiddel, og deretter omsetter videre med en protonsyre.

25

Analogt denne i den tyske patentsøknad P 36 28 545.5 foreslåtte fremgangsmåten fremstilles forbindelsen av formel I ved at man

30

A) blander en 1-benzylimidazol av formel IV,



(IV)

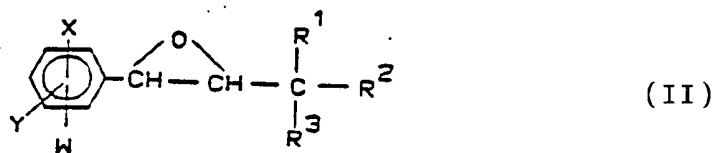
35

hvor X, Y, W og Q har de ovenfor angitte betydningene, i et aprotisk, hensiktsmessig polart oppløsningsmiddel ved en temperatur mellom +40°C, fortrinnsvis 0°C, og -100°C, fortrinnsvis -80°C, med en eller inntil to ekvivalenter av en sterk base og deretter først omsetter med et aldehyd av formel V,



hvor R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup> har de ovenfor angitte betydningene, og deretter med en protosyre, fortrinnsvis med vann, eller

B) nuklerfilt åpner en oksiran av formel II,



hvor X, Y, W, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup> har de ovenfor angitte betydningene, ved en temperatur mellom -20°C, fortrinnsvis 0°C og 150°C, fortrinnsvis 60°C, fortrinnsvis i et polart oppløsningsmiddel, ved omsetning med en forbindelse av formel III,



hvor M står for hydrogen eller et alkali- eller jordalkali-metall og Q har den ovenfor angitte betydningen, og deretter blander med en protosyre, eller

C) ved forbindeler av formel I som er fremstilt ved fremgangsmåte A) eller B), ved kjente fremgangsmåter, omvandler en substituent X og/eller  $R^1$  og/eller  $R^2$  til en annen substituent X og/eller  $R^1$  og/eller  $R^2$ , og eventuelt overfører de ved fremgangsmåtene A), B) og/eller C) oppnådde forbindelsene av formel I med uorganiske eller organiske syrer til fysiologisk holdbare syreaddisjonssalter, og eventuelt adskiller en i følge A), B) eller C) oppnådd forbindelse til stereoisomerene og/eller til de optisk aktive enantiomerene.

For dannelse av syreaddisjonssalter kommer alle syrer som danner fysiologisk holdbare salter på tale. Herunder hører både uorganiske syrer og mono-,bi- og trifunksjonelle organiske syrer, som eksempelvis hydrogenklorid, hydrogenbromid eller hydrogenjodid, svovelsyre, fosforsyre, salpetersyre, benzensulfonsyre, toluensyre, sulfaminsyre, metylsvovelsyre, eddiksyre, propionsyre, oljesyre, palmitinsyre, stearinsyre, malonsyre, maleinsyre, ravsyre, glutarsyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, fumarsyre, melkesyre, glykolsyre, pyrodruesyre, benzosyre, toluylsyre, glutaminsyre, furankarboksylysyre, salicylsyre eller mandelsyre. Foretrukket er salter med fysiologisk holdbare uorganiske syrer, sterke til de middels sterke sure derivater av slike syrer eller med ravsyre, L(+)-vinsyre, D(-)-vinsyre, eplesyre, fumarsyre, (S)-(+)- eller (R)-(-)-mandelsyre.

Ved fremgangsmåte A) kommer som sterke baser fremfor alt alkalimetallhydrider på tale, som f.eks. natriumhydrid eller jordalkali- og alkalimetallalkyler, som f.eks. n-butyllitium, tert-butyllitium, metyllitium, fenyllitium eller metylmagnesiumklorid eller -bromid eller metallerte aminer, som f.eks. litiumdiisopropylamid, kalium- eller natriumamid, fortrinnsvis anvendes litiumalkylforbindelser, som n-butyllitium eller litiumdiisopropylamid.

Anvendelsen av to ekvivalente sterke baser er egnet ved flertallet av substituentene som forekommer i 1-benzylimidazolene som anvendes som utgangsstoffer i følge oppfinnelsen, samt også i forbindelser av formel IV som er usubstituert på benzylresten. Med ett unntak utgjør 1-benzylimidazoler som er substituert i fenylresten med utpreget akseptor-substituent, som f.eks.  $\text{CF}_3$ , eller med F, Cl og/eller Br i orto- og/eller para-posisjon. Ved disse og ved 1-(3-klorfenyl-metyl)-imidazoler er anvendelse av en ekvivalent av en sterk base tilstrekkelig, fortrinnsvis av butyllitium, for å oppnå tilstrekkelig gode utbytter av forbindelser av formel I.

Omsetningen kan gjennomføres i vanlige oppløsningsmidler for metallorganiske reaksjoner, som f.eks. dimetylformamid, dimetylsulfoksid, dimetoksyetan, dietyleter eller fortrinnsvis tetrahydrofuran. Det kan også anvendes blandinger av forskjellige aprotiske oppløsningsmidle, herunder også blandinger av polare og upolare oppløsningsmidler. Videre kan det som oppløsningsmiddel anvendes tilsatser som N, N, N', N'-tetrametyletyldiamin eller heksametylfosforsyretriamid.

Omsetningen med den sterke basen og aldehyder av formel V kan foregå ved temperaturer mellom  $+40^\circ\text{C}$  og  $-100^\circ\text{C}$ , men finner fortrinnsvis sted i området mellom  $0^\circ\text{C}$  og  $-80^\circ\text{C}$ . Omsetningen kan også utføres ved en temperatur over  $+40^\circ\text{C}$ . Forbindelsene av formel I isoleres ved vanlige og kjente fremgangsmåter fra metallorganiske reaksjoner. Rensingen av forbindelsen av formel I foregår som regel ved omkrystallisasjon fra et organisk oppløsningsmiddel, som f.eks. heksan, sykloheksan, etanol, eddiksyreetyleter, diisopropyleter eller acetonitril eller en oppløsningsmiddelblanding eller ved søylekromatografi på kiselgel.

De usubstituerte eller substituerte 1-benzylimidazolene av formel IV som anvendes som utgangsstoffer oppnås ved kjente fremgangsmåter ved alkylering av imidazol henholdsvis i 3-

og/eller 4-stilling substituerte imidazoler med benzylhalogenider henholdsvis med 2-klor- eller brommetylnaftalin.

De som utgangsstoffer påkrevde benzylhalogenidene henholdsvis klor- eller brommetylnaftalinene er hovedsakelig kjente eller kan fremstilles ved kjente fremgangsmåter, eksempelvis ved omsetning av tilsvarende hydroksymetylforbindelser med tionylklorid eller ved bromering av tilsvarende metylforbindelser med NBS (N-bromsukcinimid).

Aldehyder av formel V er tildels kjente eller kan fremstilles ved kjente fremgangsmåter. Eksempelvis kan slike aldehyder med tertiærtstående formylgruppe oppbygges ved substitusjon av aldehyder av formel VI,



hvor i  $\text{R}^2$  og  $\text{R}^3$  har de ovenfor angitte betydningene, i  $\alpha$ -stilling med egnede alkyl- henholdsvis alkenyl- eller alkinylrieringsreagenser av formel E- $\text{R}^1$ , hvor i  $\text{R}^1$  har de ovenfor angitte betydningene og E står for klor, brom eller jod eller en for slike formål vanlig anvendt avspaltbar gruppe, som f.eks. metansulfonyloksy, benzen- eller toluensulfonyloksy. Slike reaksjoner kan fordelaktig utføres under betingelsene for en faseoverføringsreaksjon, ved at man lar reaksjonspartnerne innvirke på hverandre i et egnet oppløsningsmiddel, som eter, dioksan, tetrahydrofuran, metylenklorid, tert-butanol, en alifatisk cykloalifatisk eller aromatisk hydrokarbon som heksan, cykloheksan, benzen, toluen eller xylen, anisol eller klorbenzen under kraftig omrøring i nærvær av en faseoverføringskatalysator og enten et pulverisert alkalihydroksid, som f.eks. natrium- eller kaliumhydroksyd eller en konsentrert vandig oppløsning av de samme, fortrinnsvis i et temperaturområde fra 20°C til 120°C.

Egnede faseoverføringskatalysatorer er f.eks. trialkylbenzylammonium- eller tetraalkylammoniumhalogenider, -hydroksider, -hydrogensulfater med fortrinnsvis 1 til 12 C-atomer i alkylresten eller kroneetere, som f.eks. 12-crown-4, 15-crown-5, 18-crown-6 eller dibenzo-18-crown-6.

På den annen side kan aldehyder av formel V også oppbygges ved at man f.eks. enkelt eller dobbelt alkylerer eller alkenylerer aldehyder av strukturen VII



på prinsipielt tilsvarende måte som beskrevet ovenfor i  $\alpha$ -stilling.

En annen fremgangsmåte for fremstilling av aldehyder av formel V består i at man med fremgangsmåter som er kjente fra litteraturen oksyderer tilsvarende alkoholer, f.eks. med pyridiniumklorokromat (PCC). Denne fremgangsmåten anvendes f.eks. blant annet for fremstilling av oksacykloalkanaldehyder fra tilsvarende hydroksymetylforbindelser.

Ved fremgangsmåte B) anvendes fortrinnsvis forbindelser av formel III, hvor i M står for Li, Na eller K, spesielt Na, og Q står for hydrogen eller CH<sub>3</sub>. Forbindelsene av formel III er kjente eller kan fremstilles ved kjente fremgangsmåter.

Okiraner av formel II oppnås ved fremgangsmåter som er kjente fra litteraturen. Fremstillingen av de grunnleggende olefinene foregår også ved kjente fremgangsmåter. Okidasjonen av olefinene til epoksyd skjer med en organisk persyre, som f.eks. pereddiksyre eller m-klorperbenzoesyre ved fremgangsmåter som er kjente fra litteraturen.

Ved fremgangsmåte C) omvandles ved forbindelser av formel I som er fremstilt ved fremgangsmåte A) eller B) ved kjente fremgangsmåter en substituent X og/eller en substituent R<sup>1</sup> og/eller en substituent R<sup>2</sup> til en annen substituent X og/eller en annen substituent R<sup>1</sup> og/eller en annen substituent R<sup>2</sup>.

Eksempelvis overføres ved denne fremgangsmåten C) en benzyl-oksyrest i fenylgruppen ved katalytisk hydrogenolyse til en hydroksygruppe og toluen, og en rest R<sup>1</sup> og/eller en rest R<sup>2</sup>, som begge står for (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)- eller (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-alkenyl overføres ved katalytisk hydrering til en (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)- henholdsvis (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-alkylrest.

Som katalysatorer egner seg i det første tilfellet f.eks. forskjellige typer finfordelt palladium på aktivkull eller på kalsiumkarbonat eller på bariumsulfat, og i det andre tilfellet, hydreringen av en alkenylrest, forskjellige typer av finfordelt palladium, som angitt ovenfor for det første tilfellet, eller av finfordelt platina på aktivkull eller på aluminiumoksyd eller platinaoksyd.

Reaksjonstidene utgjør, avhengig av fremgangsmåtevarianten og temperaturområdet, få minutter til noen timer.

Forbindelsen av formel I i følge oppfinnelsen inneholder to eller flere asymmetrisentre. Følgelig oppnår man ved syntesen som regel stereoisomerblandinger. De enkelte stereoisomerene kan derved som en følge av forskjellig stereoselektivitet dannes i forskjellige mengder. Ved høy stereoselektivitet kan det eksempelvis i tilfelle diastereomerer overveiende eller tilnærmet utelukkende oppstå bare en diastereomer, som racemat. Diastereomere racemater som også diastereomerer, hvor i eksempelvis et asymmetrisentrum foreligger i enhetlig (R- eller S-) konfigurasjon, av forbindelser av formel I kan adskilles på vanlig måte, f.eks.

ved selektiv, fraksjonerte krystallisasjon eller søylekromatografi.

De diastereomere racematene kan på sin side på vanlig måte adskilles i de optiske antipodene (enantiomerene).

Adskillelsen av racemater og diastereomere racemater kan prinsipielt foregå ved kjente fremgangsmåter, eksempelvis ved fraksjonert krystallisasjon av diastereomere salter med optisk aktive karboksylsyrer eller sulfonsyrer av enhetlig konfigurasjon eller ved kromatografi på chirale adskillelsemidier (bærestoffer). Som egnede optisk aktive, chirale syrer er eksempelvis egnede: L(+)- eller D(-)-vinsyre, D(+)- eller L(-)-eplesyre, R(-)- eller (S)-(+)-mandelsyre, L(+)-melkesyre, (+)-kamfer-10-sulfonsyre eller (+)-3-bromkamfer-8-sulfonsyre. Diastereomere salter av slike chirale syrer med forbindelser av formel I blir fraksjonert omkrystallisert fra egnede oppløsningsmidler eller oppløsningsmiddelblandinger inntil en konstant dreieverdi er oppnådd.

Ved innvirkning av en ekvivalent mengde eller et overskudd av en base kan de optisk rene diastereomere saltene overføres til de rene enantiomerene av forbindelse I og isoleres som slike.

Dersom det ved syntesen av forbindelser I i følge fremgangsmåte A) anvendes aldehyder av formel V i form av optisk rene enantiomerer, så kan det ved tilstrekkelig krystallisasjonstendens blant de dannede diastereomerene uten chirale hjelpestoffer, f.eks. adskilles en chiral syre, på kjent måte ved fraksjonert krystallisasjon og/eller ved hjelp av kromatografiske fremgangsmåter, til de optiske antipodene.

Den kromatografiske adskillelsen av diastereomerer eller racemater på chirale bærestoffer er mulig ved konvensjonell søylekromatografi, en mer effektiv adskillelse oppnås som regel med mellomtrykk- eller høytrykkskromatografi.

Forbindelsene av formel I og deres syreaddisjonssalter er verdifulle legemidler. De utmerker seg ved en sterk psykotrop, spesielt antidepressiv virkning og kan følgelig anvendes for behandling av depressive tilstander. De er virksomme innenfor et bredt doseområde. Størrelsen på den administrerte dosen er avhengig av typen av den ønskede behandlingen, av administreringsmåten, av tilstanden, typen og størrelsen av pattedyret som skal behandles. Ved oral dosering oppnås tilfredsstillende resultater med doser fra 0,1 mg, fortrinnsvis fra 0,4 mg til 100 mg, fortrinnsvis til 20 mg, av en forbindelse av formel I pr. kg legemsvekt.

Forbindelsene av formel I og deres syreaddisjonssalter utgjør verdifulle psykofarmaka. De er meget godt virksomme i de spesifikke testmodellene for antidepressiva av biokjemisk og farmakologisk type.

Forbindelsene antagoniserer med en  $ED_{50}$  på 0,5 - 60 mg/kg oralt anvendt, tetrabenazin-ptosis hos mus og rotte. Seks mannlige dyr fores med den tilsvarende mengden av et homogenat av det aktuelle stoffet i vandig karboksymetylcellulose en time før behandling med tetrabenazin (40 mg/kg intraperitonealt) med halssonde. Tetrabenazin-ptosisen antagoniseres ved denne forbehandlingen.

Forbindelsene I og deres syreaddisjonssalter potensiører toksisiteten av yohimbin hos mus. Antidepressiva av typen I med 0,5 til 100mg/kg pr. os forårsaker forhøyelsen av dødsraten av en ellers ikke dødelig dose av yohimbinhydroklorid (20 mg/kg tilført subkutan).

Et vesentlig funn er at forbindelsene I og deres salter ikke forårsaker stereotypier hos rotter og mus etter dosering i et terapeutisk relevant område.

Den antidepressive virkningen og brukbarheten for behandling av depressive tilstander ble videre demonstrert ved hjelp av hemningen av gjenopptaket av noradrenalin på musehjerne-synaptosompreparater.

5

Forbindelsene samt deres syreaddisjonssalter er spesielt verdifulle ved en struktur som avviker fra den for det hittil kjente antidepressiva. Når det gjelder virkning er de ved lavere toksisitet likeverdige eller overlegne kjente handels-

10

produkter. Videre består en meget god virkning mot forskjellige fremkaller av hydmykoser (f.eks. trikofyton mentagrofytes) hos marsvin, spesielt ved lokal anvendelse.

15

Under ikke-toksiske, inerte farmasøytisk egnede bærerstoffer forstås faste, halvfaste eller flytende fortynningsmidler, fullstoffer og sammensetningshjelpemidler av en hver type.

20

De terapeutiske virksomme forbindelsene skal være tilstede i de ovenfor angitte farmasøytiske preparatene i en konsentrasjon fra ca. 0,01, fortrinnsvis fra 0,10 til 99,0, fortrinnsvis til 50,0, vektprosent av den samlede blandingen.

25

Anvendelseskonsentrasjonene for oppløsninger, geleer, kremer eller salver samt aerosoler i form av spray utgjør generelt mellom 0,1 - 20, fortrinnsvis 0,5 - 5 vektprosent.

30

For den lokale anvendelsen som anti-mykotika kan det f.eks. anvendes suspensjoner, oppløsninger, geleer, kremer, salver eller suppositorier.

35

Fremstillingen av de ovenfor angitte farmasøytiske preparatene foregår på vanlig måte ved kjente fremgangsmåter, f.eks. ved blanding av det eller de virksomme stoffene med et eller flere bærerstoffer.

Ved antimykotisk virkende forbindelser i følge oppfinnelsen har det både innenfor human- og også innenfor veterinærmedisinen vist seg fordelaktig å administrere det eller de virksomme stoffene i følge oppfinnelsen i samlede mengder på ca. 0,5 til 200, fortrinnsvis 0,1 til 100, spesielt 0,5 til 30 mg/kg legemsvekt pr. døgn, eventuelt i form av flere enkelttilførsler for å oppnå de ønskede resultatene. Den samlede mengden administreres i 1 til 8, fortrinnsvis i 1 til 3 enkeltdoser.

De virksomme stoffene eller de farmasøytiske preparatene kan tilføres lokalt, parenteralt, intraperitonealt og/eller rektalt.

Den orale anvendelsen foregår med farmasøytiske vanlige preparater, eksempelvis i form av tabletter, dragéer eller kapsler, som f.eks. pr. dagsdose inneholder 5, fortrinnsvis 30 til 600 mg, fortrinnsvis til 300 mg, av det virksomme stoffet i blanding med et vanlig bærerstoff og/eller andre bestanddeler, hvorved enkeltdosene på 5 til 200 mg fortrinnsvis kan tilføres en til tre ganger daglig.

Det kan imidlertid være påkrevet å avvike fra den angitte doseringen, dette vil være avhengig av typen og kroppsvekten for behandlingsobjektet, typen og alvoret av sykdomstilstanden, typen av preparat og administrering av legemidlet, samt det tidsrommet, henholdsvis intervallet, hvor under administreringen foregår. Følgelig kan det i enkelte tilfeller være tilstrekkelig å anvende mindre enn den ovenfor angitte mengden virksomt stoff, mens i andre tilfeller den ovenfor angitte mengden må overskrides. Fastleggelsen av den i et hvert tilfelle påkrevd og optimale doseringen og tilførselsmåten for det virksomme stoffet kan lett foretas av enhver fagmann på grunnlag av hans fagkunnskap.

De følgende eksemplene belyser fremstillingen av forbind-

elsene. Omsetningene som er beskrevet i eksemplene ble gjennomført under en nitrogenatmosfære.

#### Eksempel 1

5 1-(1-allyl-1-cykloheksyl)-2-(3-klorfenyl)-2-(1-imidazolyl)-  
etanol

Til en oppløsning av 3,85 g (20 mmol) 1-(3-klorbenzyl)-  
imidazol i 40 ml absolutt tetrahydrofuran (THF) ble det ved  
10 -70°C dråpevis tilsatt 13,6 ml (20,1 mmol) av en 1,48 molar  
oppløsning av n-butyllitium i heksan. Det ble omrørt i 30  
minutter ved -70°C, og deretter dråpevis tilsatt, ved -70°C,  
i løpet av ca. 20 minutter, en oppløsning av 3,60 g 85% (20  
mmol) 1-allyl-1-formylcykloheksan i 30 ml absolutt tetra-  
15 hydrofuran (THF). Deretter ble det omrørt i 15 minutter ved  
ca. -70°C, reaksjonsblandingen fikk i løpet av ca. 2 timer  
oppvarmes til romtemperatur, ble under avkjøling til ca. 5-  
16°C blandet med 200 ml vann, blandingen ble omrørt i 45  
minutter ved ca. 5-15°C, fasene ble fraskilt og den vandige  
20 fasen ekstrahert flere ganger med eter. De samlede organiske  
oppløsningene ble vasket med ca. 20 ml vann, tørket, filtrert  
og inndampet i vakuum. Ekstraksjonsresten (6,8 g) ble  
oppløst i acetonitril, hvorefter det oppstod krystallinsk  
1-(1-allyl-1-cykloheksyl)-2-(3-klorfenyl)-2-(1-imidazolyl)-  
25 etanol (2,6 g). Produktet (2,6 g) ble omkrystallisert fra 20  
ml acetonitril. Deretter oppstod 2,3 g rent produkt (fryse-  
punkt 119°C). Fra moderluten ble det etter inndampning  
oppnådd ytterligere 0,6 g produkt som etter omkrystallasjon  
fra acetonitril ga ytterligere 0,42 g rent produkt ( fryse-  
30 punkt 119°C). Utbyttet av rent 1-(1-allyl-1-cykloheksyl)-2-  
(3-klorfenyl)-2-(1-imidazolyl)-etanol utgjorde 2,72 g (≈  
39,4% av det teoretiske).

$C_{20}H_{25}ClN_2O$  (344,88)

beregnet: C 69,65 H 7,31 Cl 10,28 N 8,12 %

35 funnet: C 69,7 H 7,3 Cl 10,5 N 8,4 %

Eksempel 2

1-(3-klorfenyl)-3,3-dimetyl-1-(1-imidazolyl)-5-heksen-2-ol

Til en oppløsning av 4,82 g (25 mmol) 1-(3-klorbenzyl)-imidazol i 50 ml absolutt THF ble det ved -70°C dråpevis tilsatt 16,2 ml (25,1 mmol) av en 1,55 molaroppløsning av n-butyllitium i heksan. Det ble omrørt i 30 minutter ved -70°C og deretter dråpevis tilsatt ved ca. -70°C i løpet av ca. 15 minutter, en oppløsning av 3,75 g 75% (25 mmol) (inneholdende 15% toluen) 2,2-dimetyl-4-penten-aldehyd i 38 ml absolutt THF. Deretter ble det omrørt i 15 minutter ved ca. -70°C, blandingen fikk i løpet av 2 timer oppvarmes til romtemperatur, ble under avkjøling til 1-10°C blandet med 350 ml vann, blandingen ble omrørt i 30 minutter ved 10-20°C, fasene ble fraskilt og den vandige fasen ble flere ganger ekstrahert med eter. De samlede organiske oppløsningene ble opparbeidet videre som beskrevet i eksempel 1. Ekstraksjonsresten (7,2 g) ble kromatografert under eluering med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan 1:2- og 1:1-blandinger, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> og CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH-blandinger med økende C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH-innhold (inntil maksimalt 2 volum-%) på en kiselgel S/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : heksan 1:2-søyle (φ 2,8 cm, høyde 43 cm).

Etter eluering av 0,60 g forfraksjon ble det eluert 5,0 g produkt som var sterket anrikt på den ønskede forbindelsen. Fra denne andelen ble det ved krystallisasjon fra diisopropyleter oppnådd 3,10 g (≈ 40,7% utbytte) ren 1-(3-klorfenyl)-3,3-dimetyl-1-(1-imidazolyl)-5-heksen-2-ol av frysepunkt 95°C.

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O (304,83)

beregnet: C 66,98 H 6,94 Cl 11,63 N 9,19 %

funnet: C 67,4 H 7,1 Cl 12,0 N 9,2 %

Eksempel 3

1-(3-klorfenyl)-3,3-dimetyl-1-(4(5)-metyl-1-imidazolyl)-5-heksen-2-ol

Til en oppløsning av 5,17 g (25 mmol) 1-(3-klorbenzyl)-4(5)-metyl-imidazol (6:4-blanding) i 50 ml absolutt THF ble det etter hverandre, som beskrevet i eksempel 2, ved -70°C tilsatt 16,2 ml 1,55 molar n-butyllitium/heksanoppløsning og en oppløsning av 3,75 g 75% 2,2-dimetyl-4-penten-aldehyd i 38 ml absolutt THF. Den videre bearbeidelsen foregikk likeledes som beskrevet i eksempel 2. Ekstraktresten (8,0 g) ble kromatografert ved eluering med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> og CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH-blandinger med økende C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH-innhold (inntil maksimalt 2 volum-%) på en kiselgel S/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-søyle (φ 2,8 cm, høyde 46 cm). Etter eluering av 0,63 g forfraksjoner ble det eluert 0,75 g urent produkt, hvorfra det ved utkrystallisasjon fra diisopropyleter ble oppnådd 0,12 g 1-(3-klorfenyl)-3,3-dimetyl-1-(4(5)-metyl-1-imidazolyl)-5-heksen-2-ol (som 4- og 5-metyl-imidazolylblanding). Deretter ble det eluert 4,80 g sterkt anriket produkt, hvorfra det ved omkrystallisasjon fra diisopropyleter ble oppnådd 3,45 g produkt. Totalt fikk man 3,57 g (≈ 44,8% utbytte) ren (som 4- og 5-metyl-blanding) 1-(3-klorfenyl)-3,3-dimetyl-1-(4(5)-metyl-1-imidazolyl)-5-heksen-2-ol av frysepunkt 92°C.

C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O (318,86)

beregnet: C 67,80 H 7,27 Cl 11,12 N 8,79 %

funnet: C 68,1 H 7,4 Cl 11,3 N 8,5 %

#### Eksempel 4

1-(2-allyl-5-norbornen-2-yl)-2-(3-klorfenyl)-2-(1-imidazolyl)-etanol

Til en oppløsning av 3,85 g (20 mmol) 1-(3-klorbenzyl)-imidazol i 40 ml absolutt THF ble det ved -70°C dråpevis tilsatt 13,8 ml (20 mmol) av en 1,45 molaroppløsning av n-butyllitium i heksan. Etter 30 minutters omrøring av -70°C ble det ved ca. -70°C i løpet av 12 minutter dråpevis tilsatt en oppløsning av 4,39 g 74% (20 mmol) 2-allyl-5-norbornen-2-aldehyd i 30 ml absolutt THF. Deretter ble det arbeidet videre som beskrevet i eksempel 2. Den fra den organiske

andelen etter avdestillering av oppløsningsmiddelet gjenværende resten (9,0 g) ble oppløst i diisopropyleter-heksan 2:1, hvor på et krystallinsk produkt falt ut. Dette ble etter isolering kort oppkokt med 20 ml acetonitril, frasuget etter avkjøling av blandingen og vasket med acetonitril. Man fikk 2,70 g ( $\approx 38\%$  utbytte) ren 1-(2-allyl-5-norbornen-2-yl)-2-(3-klorfenyl)-2-(1-imidazolyl)-etanol i form av en blanding bestående av 2 diastereomerer av frysepunkt 134-135°C.

$C_{21}H_{23}ClN_2O$  (354,87)

beregnet: C 71,08 H 6,53 Cl 9,99 N 7,89 %

funnet: C 71,2 H 6,7 Cl 10,3 N 7,9 %

#### Eksempel 5

1-(4-difenyl)-3,3-dimetyl-1-(1-imidazolyl)-4-fenyl-2-butanol

5,86 g (25 mmol) 1-(4-difenylmetyl)-imidazol i 50 ml absolutt THF ble ved  $-70^{\circ}C$ , som beskrevet i eksempel 2, metallert med 16,2 ml 1,55 molar n-butyllitium/heksanoppløsning. Ved  $-70^{\circ}C$  ble det dråpevis tilsatt en oppløsning av 4,51 g 90% 2,2-dimetyl-3-fenyl-propionaldehyd (25 mmol) i 35 ml absolutt THF, det ble omrørt i 20 minutter ved  $-70^{\circ}C$ , blandingen fikk oppvarmes til romtemperatur i løpet av 2,5 timer, ble ved ca.  $0^{\circ}C$  dråpevis blandet med 250 ml vann og blandingen ble omrørt i 1 time under isavkjøling. Derved skilte det seg ut et krystallinsk stoff som ble frasuget, vasket med vann og eter og deretter oppløst i 100 ml  $CH_2Cl_2/CH_3OH$  1:1. Etter filtreringen ble denne oppløsningen inndampet i vakuum og den krystallinske resten ble kokt med 35 ml acetonitril i 10 minutter. Etter avkjøling til  $5-8^{\circ}C$  ble faststoffet frasuget og ettervasket med acetonitril. Det ble oppnådd 2,70 g ( $\approx 27,3\%$  utbytte) ren 1-(4-difenyl)-3,3-dimetyl-1-(1-imidazolyl)-4-fenyl-2-butanol av frysepunkt  $220^{\circ}C$ .

$C_{27}H_{28}N_2O$  (396,54)

beregnet: C 81,78 H 7,12 N 7,07 %

funnet: C 81,6 H 7,1 N 6,9 %

Eksempel 6

1-(3-bromfenyl)-3,3-dimetyl-1-(1-imidazolyl)-5-heksen-2-ol

i 40 ml. absolutt tetrahydrofuran (THF) ble det ved  $-30^{\circ}\text{C}$  med  
 5 utgangspunkt i 2,06 g (20,4 mmol) diisopropylamin og 13,4 ml  
 1,5 molar n-butyllitium/heksanoppløsning (20 mmol) fremstilt  
 en oppløsning av litiumdiisopropylamid. Til denne ble det  
 ved  $-70^{\circ}\text{C}$  til  $-78^{\circ}\text{C}$  dråpevis tilsatt en oppløsning av 4,75 g  
 (20 mmol) 1-(3-brombenzyl)-imidazol i 25 ml absolutt THF, det  
 10 ble omrørt i 30 minutter ved ca.  $-70^{\circ}\text{C}$ , deretter ble det ved  
 $-70^{\circ}\text{C}$  dråpevis tilsatt en oppløsning av 3,22 g 70% (20 mmol)  
 2,2-dimetyl-4-penten-aldehyd i 30 ml absolutt THF, det ble  
 omrørt i 20 minutter ved ca.  $-70^{\circ}\text{C}$  og blandingen fikk  
 deretter oppvarmes til romtemperatur i løpet av ca. 2,5  
 15 timer. Deretter ble det ved  $0^{\circ}\text{C}$  -  $5^{\circ}\text{C}$  dråpevis blandet med  
 300 ml vann og omrørt i 1 time under isavkjøling. Etter  
 avkjølelse av fasene ble den vandige fasen flere ganger  
 ekstrahert med eter. De samlede organiske oppløsningene ble  
 opparbeidet videre som beskrevet i eksempel 1. Ekstraksjons-  
 20 resten (7,3 g) ble kromatografert ved eluering med  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  og  
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  -blandinger med økende  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  -innhold (inntil  
 maksimalt 2 volum-%) på en kiselgel S/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -søyle ( $\varnothing$  2,8 cm,  
 høyde 48 cm). Etter eluering av 2,0 g forfraksjoner ble det  
 elusert 5,2 g produkt som er sterkt anrikt på den ønskede  
 25 forbindelse. Fra disse 5,2 g ble det ved krystallisasjon  
 fra diisopropyleter/heksan 2:1 oppnådd 3,05 g ( $\approx$  43,6%  
 utbytte) ren 1-(3-bromfenyl)-3,3-dimetyl-1-(1-imidazolyl)-5-  
 heksen-2-ol av frysepunkt  $126^{\circ}\text{C}$ .


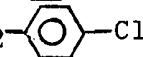


 $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}$  (349,29)

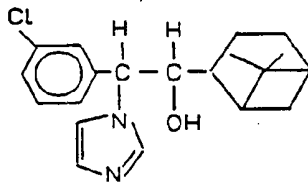
30 beregnet: C 58,46 H 6,06 Br 22,88 N 8,02 %

funnet: C 58,4 H 6,1 Br 23,8 N 8,0 %

Analogt eksemplene 1 til 6 ble følgende forbindelser av  
 formel I oppnådd:

Tabell 1:

Eks- empel	X	Y	W	Q	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	fryse- punkt [°C]
7	3-Cl	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{C}=\text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	102
8	3-Cl	4-Cl	H	H	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		143
9	3-Cl	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{C}=\text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	--- (olje)
10	3-Cl	H	H	H		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	151
11	3-Cl	H	H	H		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	194
12	3-Cl	H	H	H		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		188
13	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	120
14	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{C}=\text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	140
15	3-F	H	H	H	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	99
16	3-Cl	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH=CH- 	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	217
17	3-Cl	H	H	H	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	93

Eksempel 18

1-(6,6-dimetyl-bicyklo[3,1,1]hept-2-yl)-2-(3-klorfenyl)-2-(1-imidazolyl)-etanol

7,70 g (40 mmol) 1-(3-klorbenzyl)-imidazol i 80 ml absolutt THF ble ved  $-70^{\circ}\text{C}$ , som beskrevet i eksempel 2 metallert med 27 ml 1,48 molar n-butyllitium/heksanoppløsning. Ved  $-70^{\circ}\text{C}$  ble det deretter dråpevis tilsatt en oppløsning av 6,10 g (40 mmol) 2-formyl-6,6-dimetyl-bicyklo[3,1,1]heptan ("myrtanal") i 60 ml absolutt THF, det ble omrørt i 20 minutter ved  $-70^{\circ}\text{C}$  og blandingen fikk deretter oppvarmes til romtemperatur i løpet av 2,5 timer. Den videre bearbeidelsen foregikk analogt eksempel 2. Den etter inndampning av de samlede organiske oppløsningene (ekstraktene) tilbakeblivende resten (13,60 g) ble kromatografert ved eluering med  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  og  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ -blandinger med økende  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ -innhold (inntil maksimalt 3 volum-%) på en kiselgel S/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -søyle ( $\varnothing$  2,1 cm, høyde 62,5 cm). Etter eluering av 4,7 g forfraksjoner og 2,4 produkt forurenset med biprodukter ble det eluert 6,4 g produkt hvor i den ønskede forbindelsen forelå praktisk talt ren i form av stereoisomerer. Fra denne fraksjonen ble krystallisasjon fra diisopropyleter oppnådd 1,52 g av en i følge DC og  $^1\text{H}$ -NMR-spektre ren stereoisomer av 1-(6,6-dimetyl-bicyklo[3,1,1]-hept-2-yl)-2-(3-klorfenyl)-2-(1-imidazolyl)-etanol av frysepunkt  $149-150^{\circ}\text{C}$ .

Utbyttet utgjorde 4,88 g ( $\approx 35,4\%$  av det teoretiske) av stereoisomerblandingen og 1,52 g ( $\approx 11\%$  av det teoretiske) av en ren, krystallinsk stereoisomer.

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}$  (344,88)

beregnet: C 69,65 H 7,31 Cl 10,28 N 8,12 %

funnet: C 69,6 H 7,2 Cl 10,6 N 8,3 % (stereoisomerblanding)

funnet: C 70,0 H 7,0 N 8,0 % (ren diastereomer)

#### Eksempel 19

3,3-dimetyl-1-(1-imidazolyl)-1-fenyl-5-heksen-2-ol

Til en oppløsning av 4,75 g (30 mmol) 1-benzylimidazol og 3,49 g (30 mmol) N, N, N', N'-tetrametyletyldiamin (TMEDA)

i 60 ml absolutt THF ble det ved  $-70^{\circ}\text{C}$  dråpevis tilsatt 40 ml 1,5 molar n-butyllitium/heksanoppløsning. Det ble omrørt i 30 minutter ved  $-70^{\circ}\text{C}$  -  $-78^{\circ}\text{C}$ , deretter dråpevis tilsatt ved ca.  $-70^{\circ}\text{C}$  i løpet av 25 minutter, en oppløsning av 3,74 g 90% (30 mmol) 2,2-dimetyl-4-penten-aldehyd i 38 ml absolutt THF, det ble omrørt i 20 minutter ved  $-70^{\circ}\text{C}$  og blandingen fikk deretter i løpet av 2 timer oppvarmes til romtemperatur. Deretter ble det ved  $0^{\circ}$  -  $8^{\circ}\text{C}$  blandet med 350 ml vann, omrørt i 30 minutter under avkjøling i isbad, og deretter ble fasene adskilt og den vandige fasen ble ekstrahert flere ganger med eter. De samlede organiske oppløsningene ble opparbeidet videre som beskrevet i eksempel 1. Ekstraksjonsresten (8,4 g) ble kromatografert under eluering med  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  og  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ -blandinger med økende  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ -innhold (inntil maksimalt 2 volum-%) på en kiselgel S/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -søyle ( $\varnothing$ 2,8 cm, høyde 48 cm). Etter eluering av 4,8 g forfraksjoner ble det eluert 3,5 g produkt som inneholdt den ønskede forbindelsen. Dette produktet (3,5 g) ble kromatografert på nytt på samme måte som beskrevet ovenfor på en kiselgel S/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -søyle ( $\varnothing$  2,0 cm, høyde 60 cm), hvorved sammensetningen av de eluerte fraksjonene ble undersøkt ved tynnsjikt-kromatografi (DC). Etter eluering av 0,35 g forfraksjoner ble det eluert 4 fraksjoner (med  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  99,6 : 0,4 - 99,5 : 0,5), som inneholdt den ønskede forbindelsen i tilnærmet ren tilstand. Disse fraksjonene ble slått sammen og inndampet i høyvakuum ved  $60^{\circ}\text{C}$  inntil konstant vekt. På denne måten fikk man 0,62 g ( $\approx$  7,6% utbytte) 3,3-dimetyl-1-(1-imidazolyl)-1-fenyl-5-heksen-2-ol som seig, fargeløs olje,  $^1\text{H-NMR}$ -spekteret bekreftet strukturene av denne forbindelsen.

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$  (270,38)

beregnet: C 75,52 H 8,20 N 10,36 %

funnet: C 74,9 H 8,3 N 10,1 %

Forbindelsen fantes i videre kromatografifraksjoner blandt forskjellige andeler av biprodukter, slik at den dannede mengden i tilnærmet ren form ligger langt over den ovenfor angitte isolerte andelen.

Eksempel 20

3,3-dimetyl-1-(1-imidazolyl)-1-(3-metoksy-fenyl)-5-heksen-2-ol

5

I følge fremgangsmåten beskrevet i eksempel 19 ble 7,52 g (40 mmol) 1-(3-metoksybenzyl)-imidazol og 4,65 g (40 mmol) TMEDA metallert i 80 ml absolutt THF med 53,5 ml 1,5 molar n-butyllitium/heksanoppløsning og omsatt med 5,00 g 90% ( $\approx$  40 mmol) 2,2-dimetyl-4-penten-aldehyd. Opparbeidelsen foregikk analogt eksempel 19. Ekstraksjonsresten (12,2 g) ble, som beskrevet i eksempel 19, kromatografert på en kiselgel S/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-søyle ( $\phi$  3,5 cm, høyde 40 cm), og deretter ble de samlede fraksjonene som inneholdt den ønskede forbindelsen (mengde 6,3 g) kromatografert en andre gang på en kiselgel S/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-søyle ( $\phi$  2,4 cm, høyde 88 cm). En fraksjonsgruppe (2,5 g) fra den andre kromatograferingen ble utskrySTALLISERT fra en heksan/diisopropyleter 3:1-oppløsning.

10

15

20

Etter isolering av stoffet ble det oppnådd 0,77 g ( $\approx$  6,3% utbytte) av ren 3,3-dimetyl-1-(1-imidazolyl)-1-(3-metoksy-fenyl)-5-heksen-2-ol av smeltepunkt 83°C.

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (300,41)

25

beregnet:	C 71,97	H 8,05	N 9,33 %
funnet:	C 68,9	H 8,0	N 8,6 %

Eksempel 21

3,3-dimetyl-1-(3-fluorfenyl)-1-(4(5)-metyl-1-imidazolyl)-5-heksen-2-ol

30

35

En oppløsning av 4,76 g (25 mmol) 1-(3-fluorbenzyl)-4(5)-metyl-imidazolyl (3:2-blanding) og 2,91 g (25 mmol) TMEDA i 50 ml absolutt THF ble litiumbehandlet som beskrevet i eksempel 19 med 33,4 ml 1,5 molar n-butyllitium/heksanoppløsning. Deretter ble det ved -70°C dråpevis tilsatt en oppløsning av 3,11 g 90% (25 mmol) 2,2-dimetyl-4-penten-

aldehyd i 25 ml absolutt THF, det ble omrørt i 20 minutter ved ca.  $-70^{\circ}\text{C}$  og blandingen fikk deretter oppvarmes til romtemperatur i løpet av 2,5 timer. Deretter ble det opparbeidet som beskrevet i eksempel 19. Ekstraksjonsresten (7,6 g) ble, som beskrevet i eksempel 19, kromatografert på en kiselgel S/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -søyle ( $\varnothing 2,8$  cm, høyde 48 cm). Etter eluering av 1,35 g forfraksjoner ble 4,10 g produkt eluert i form av 10 fraksjoner hvor i den ønskede forbindelsen forelå anriket. Fra dette produktet ble det etter oppløsning i dietyleter/heksan oppnådd krystallinsk stoff som etter isolering og tørking ga 2,44 g ( $\approx 32,3\%$  utbytte) av ren 3,3-dimetyl-1-(3-fluorfenyl)-1-(4(5)-metyl-1-imidazolyl)-5-heksen-2-ol (6,7:3,3-blanding av 4- og 5-metyl-imidazolforbindelsen) av frysepunkt  $118^{\circ}\text{C}$ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}$  (302,40)

beregnet: C 71,49 H 7,67 F 6,28 N 9,26 %

funnet: C 71,3 H 7,8 F 6,3 N 9,2 %

### Eksempel 22

3,3-dimetyl-1-(3-metoksy-fenyl)-1-(4(5)-metyl-1-imidazolyl)-5-heksen-2-ol

En oppløsning av 0,08 g (40 mmol) 1-(3-metoksybenzyl)-4(5)-metyl-imidazolyl (3:2-blanding) og 4,65 g (40 mmol) TMEDA i 80 ml absolutt THF ble litiumbehandlet som beskrevet i eksempel 19 med 53,5 ml 1,5 molar n-butyllitium/heksanoppløsning. Deretter ble det ved  $-70^{\circ}\text{C}$  dråpevis tilsatt en oppløsning av 6,42 g 70% (40 mmol) 2,2-dimetyl-4-pentenaldehyd i 50 ml absolutt THF, det ble omrørt i 20 minutter ved ca.  $-70^{\circ}\text{C}$  og blandingen fikk deretter oppvarmes til romtemperatur i løpet av 2,5 timer. Deretter ble det opparbeidet som beskrevet i eksempel 19. Ekstraksjonsresten (14 g) ble, som beskrevet i eksempel 19, kromatografert på en kiselgel S/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -søyle ( $\varnothing 2,1$  cm, høyde 67 cm). Etter eluering av 4,4 g forfraksjoner ble 4,5 g produkt eluert i form av 3 fraksjonsgrupper hvor i den ønskede forbindelsen forelå anriket. Fra denne fraksjonen ble det fra dietyleter-

/heksan oppnådd 0,56 g rent krystallinsk 3,3-dimetyl-1-(3-metoksy-fenyl)-1-(4(5)-metyl-1-imidazolyl)-5-heksen-2-ol, frysepunkt 119-121°C (ifølge 1H-NMR-spektrum 5-metyl:4-metyl-87:13). Den oljeformige resten (3,9 g) ble på samme måte kromatografert nok en gang. Fra denne fraksjonsgruppen (rest 1,8 g) som inneholdt de ønskede forbindelsene anriket, ble det fra dietyleter/heksan oppnådd ytterligere 0,60 g krystallinsk produkt, frysepunkt 125-126°C (5-metyl- til 4-metyl-forbindelse ca. 9:1).

$C_{19}H_{26}N_2O_2$  (314,43)

beregnet:	C 72,58	H 8,34	N 8,91 %
funnet:	C 73,0	H 8,4	N 9,0 %

#### Eksempel 23

1-(3-klorfenyl)-3,3-dimetyl-1-(4-metyl-1-imidazolyl)-5-heksen-2-ol og  
1-(3-klorfenyl)-3,3-dimetyl-1-(5-metyl-1-imidazolyl)-5-heksen-2-ol og

En oppløsning av 10,34 g (50 mmol) 1-(3-klorbenzyl)-4(5)-metyl-imidazol (3:2-blanding) i 100 ml absolutt THF ble litiumbehandlet som beskrevet i eksempel 1 med 33,4 ml 1,5 molar n-butyllitium/heksanoppløsning. Deretter ble det ved -70°C dråpevis tilsatt en oppløsning av 6,24 g 90% (50 mmol) 2,2-dimetyl-4-pentalal i 75 ml absolutt THF, det ble omrørt i 40 minutter ved ca. -70°C og blandingen fikk deretter oppvarmes til romtemperatur i løpet av ca. 2,5 timer. Deretter ble det opparbeidet som beskrevet i eksempel 2.

Man fikk 1,5 g krystallinsk produkt (frysepunkt 136-137°C) (ifølge 1H-NMR 1-(3-klorfenyl)-3,3-dimetyl-1-(5(4)-metyl-1-imidazolyl)-5-heksen-2-ol; 5-metyl:4-metyl-forbindelse 86:14) ved siden av 11,6 g oljeformig eterekstraksjonsrest. Denne ble kromatografert som beskrevet i eksempel 19, (søyle:  $\phi$ 2,6 cm, høyde 95 cm). Etter 1,8 g forfraksjoner ble det oppnådd fraksjonsgrupper som i følge DC og  $^1H$ -NMR inneholdt de ønskede forbindelsene i anriket form (5,8 g). Fra disse fraksjonsgruppene ble det fra dietyleter/heksanoppløsninger

oppnådd krystallinsk produkt. Fra den først eluerte fraksjonsgruppen (2,33 g) fikk man 1,35 g krystallisat (4-metyl:5-metyl-forbindelse 75:25), fra den deretter eluerte gruppen 0,94 g krystallisat (5-metyl-:4-metyl-forbindelse ca. 1:1). Fra den siste fraksjonsgruppen (2,93 g) ble det oppnådd 0,46 g krystallisat, i følge  $^1\text{H-NMR}$  ren 1-(3-klorfenyl)-3,3-dimetyl-1-(5-metyl-1-imidazolyl)-5-heksen-2-ol, frysepunkt 142-143°C.

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}$  (318,86)

beregnet:	C 67,80	H 7,27	Cl 11,12	N 8,79 %
funnet:	C 67,5	H 7,3	Cl 11,0	N 9,0 %

De 0,94 g produkt (5-metyl-: 4-metylforbindelse ca. 1:1) ble omkrystallisert fra etylacetat/dietyleter/diisopropyleter. Derved fikk man 0,42 g krystallisat med 62% andel 5-metylforbindelse. Moderlutresten (75% 4-metylforbindelse) (0,5 g) ble slått sammen med det ovenfor oppnådde 1,35 g produkt (75% 4-metylforbindelse), og denne andelen ble omkrystallisert ovenfor. Derved ble det oppnådd 0,31 g i følge  $^1\text{H-NMR}$  ren 1-(3-klorfenyl)-3,3-dimetyl-1-(4-metyl-1-imidazolyl)-5-heksen-2-ol, frysepunkt 126-127°C.

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}$  (318,86)

funnet: C 67,6 H 7,2 Cl 11,0 N 8,9 %

4-metyl- og 5-metyl-1-imidazolylforbindelsen skiller seg fra hverandre blant annet til de ved posisjonen av  $^1\text{H-NMR}$ -signalet for protonet i 2-stilling på imidazolresten (i  $\text{CDCl}_3$  med TMS som indre standard). Ved 4-metyl-1-imidazolylforbindelsen ligger dette signalet ved 7,49  $\delta$ , ved 5-metyl-1-imidazolylforbindelsen derimot ved 8,16  $\delta$ .

#### Eksempel 24

3,3-dimetyl-1-(4-difenyl)-1-(4-metyl-1-imidazolyl)-5-heksen-2-ol

25 mmol 1-(4-difenylmetyl)-4(5)-metyl-imidazol i 50 ml absolutt THF ble det som beskrevet i eksempel 2 litium-

behandlet med 25 mmol n-butyllitium oppløst i heksan (1,5 molar). Deretter ble det, som beskrevet i eksempel 3, dråpevis tilsatt en oppløsning av 3,12 g 90% (25 mmol) 2,2-dimetyl-4-pentenal i 35 ml absolutt THF. Den videre be-  
 5 arbeidelsen foregikk analogt eksempel 23, henholdsvis eksempel 19. Som eterekstraksjonsrest ble det oppnådd 9,0 g seig olje som ble kromatografert som beskrevet i eksempel 19 (søyle:  $\phi$  2,8 cm, høyde 38 cm). Etter eluering av 2,2 g forfraksjoner ble det eluert 9 fraksjoner (6,10 g) som  
 10 inneholdt den ønskede forbindelsen (4- og 5-metyl-imidazolyl-forbindelsen) sterkt anriket. Dette produktet ble delvis utkrystallisert fra acetonitril. Etter isolering ble det oppnådd 0,81 g, i følge  $^1\text{H-NMR}$  ren 3,3-dimetyl-1-(4-difenyl)-1-(4-metyl-1-imidazolyl)-5-heksen-2-ol, frysepunkt 159-160°C.  
 15  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$  (360,50)

beregnet:	C 79,96	H 7,83	N 7,77 %
funnet:	C 80,1	H 8,1	N 7,6 %

#### Eksempel 25

20 2-(3-klorfenyl)-2-(1-imidazolyl)-1-(3-metyl-3-oksetanyl)-  
 etanol

En oppløsning av 3,85 g (20 mmol) 1-(3-klorbenzyl)-imidazol i  
 40 ml absolutt THF ble litiumbehandlet som beskrevet i  
 25 eksempel 2 med 14,7 ml 1,5 molar n-butyllitium/heksanopp-  
 løsning. Deretter ble det ved -70°C i løpet av ca. 30  
 minutter dråpevis tilsatt en oppløsning av 2,10 g (21 mmol)  
 3-metyl-oksetan-3-aldehyd (se nedenfor) i 25 ml absolutt THF,  
 det ble omrørt i 30 minutter ved ca. -70°C og blandingen fikk  
 30 deretter i løpet av ca 3 timer oppvarmes til romtemperatur.  
 Deretter ble det avkjølt til -10°C, dråpevis blandet med 200  
 ml vann og omrørt i 30 minutter under avkjøling i isbad.  
 Deretter ble fasene adskilt og den vandige fasen ble ekstra-  
 hert 3 ganger med eter. De samlede organiske fasene ga etter  
 35 tørking, filtrering og avdampning av oppløsningsmiddelet 5,10  
 oljeformig rest som delvis utkrystalliserte fra acetonitril.  
 Isoleringen av det krystallinske stoffet ga 0,50 g rent

2-(3-klorfenyl)-2-(1-imidazolyl)-1-(3-metyl-3-oksetanyl)-  
etanol, frysepunkt 228-229°C, diastereomer A, ( $\approx$  8,5%  
utbytte).

$C_{15}H_{17}ClN_2O_2$  (292,77)

5	beregnet:	C 61,54	H 5,85	Cl 12,11	N 9,57
	funnet:	C 61,8	H 6,0	Cl 11,7	N 9,5

Moderlutresten (4,6 g) ble kromatografert som beskrevet i  
eksempel 19 på en kiselgel S/ $CH_2Cl_2$ -søyle ( $\varnothing$  2,8 cm, høyde 28  
10 cm) ( $CH_2Cl_2/C_2H_5OH$ -blandinger med økende  $C_2H_5OH$ -innhold,  
inntil maksimalt 5 volum-%). Etter eluering av 1,10 g  
forfraksjoner ble det eluert 1,20 g produkt, hvorfra det fra  
en oppløsning i acetonitril ble utkrystallisert 0,37 g av den  
ønskede forbindelsen, diastereomer B, frysepunkt 145-146°C.  
15 Ytterligere fire følgende fraksjoner inneholdt 1,5 g som  
eluatrest, som fra acetonitril-oppløsning ga 0,96 g 2-(3-  
klorfenyl)-2-(1-imidazolyl)-1-(3-metyl-3-oksetanyl)-etanol,  
diastereomer B, frysepunkt 145-146°C. Totalt ble det isolert  
1,33 g diastereomer B i krystallinsk tilstand (frysepunkt  
20 145-146°C) ( $\approx$  22,7% utbytte).

$C_{15}H_{17}ClN_2O_2$  (292,77)

20	beregnet:	C 61,54	H 5,85	Cl 12,11	N 9,57 %
	funnet:	C 61,8	H 5,6	Cl 12,4	N 9,5 %

25 Fremstilling av 3-metyl-oksetan-3-aldehyd (utgangsstoff for  
forbindelsen i følge eksempel 25):

Til en oppløsning av 37,05 g (172 mmol) pyridiniumklorokromat  
i 300 ml  $CH_2Cl_2$  ble det tilsatt 9,84 g (120 mmol) pulver-  
30 isert, vannfritt natriumacetat. Under omrøring ble det ved  
7-10°C i løpet av 30 minutter til denne blandingen dråpevis  
tilsatt en oppløsning av 12,27 g (120 mmol) 3-metyl-3-  
hydroksymetyl-oksetan i 180 ml  $CH_2Cl_2$ . Det ble omrørt i 3  
timer ved 8-12°C. Deretter ble reaksjonsblandingen helt i  
35 900 ml pentan. Det ble derved en seig, mørk harpiksaktig  
masse. Etter avhelling av pentanoppløsningen ble denne  
massen gjennomarbeidet intenst med pentan flere ganger.

Pentanandelene ble gjort klare over filterhjelpemiddel, utristet en gang med mettet  $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$ -oppløsning, tørket over  $\text{MgSO}_4$  og, etter filtrering ved  $50-60^\circ\text{C}$  badtemperatur, inndampet over en 40 cm Vigreux-kolonne. Resten ble fraksjonsdestillert, først ved normalt trykk, deretter under redusert trykk. En fraksjon (4,10 g  $\approx$  34% utbytte) med Kp.200  $117-122^\circ\text{C}$  var i følge  $^1\text{H-NMR}$  spekteret ca. 90% 3-metyl-oksetan-3-aldehyd og ble i denne formen anvendt for syntesen beskrevet i eksempel 25.

#### Eksempel 26

1-(4-difenyl)-3,3-dimetyl-1-(1-imidazolyl)-2-heksanol

En oppløsning av 1,733 g (5 mmol) 1-(4-difenyl)-3,3-dimetyl-1-(1-imidazolyl)-5-heksen-2-ol (forbindelse i følge eksempel 16) i 80 ml metanol ble blandet med 170 mg 5% platina på aktivkull som katalysator og intensivt blandet under en hydrogenatmosfære ved svakt hydrogen overtrykk ved  $24^\circ\text{C}$  og 984 mbar trykk. Etter 1 time var 120 ml hydrogen opptatt. Suspensjonen blir frasuget over filterhjelpemiddel og filtratet ble deretter inndampet i vakuum. Den gjenværende krystallinske resten (1,75 g) ble kort oppkokt med 8 ml diisopropyleter, avkjølt i isbad, frasugd og tørket. Man fikk 1,63 g ( $\approx$  93,7% utbytte) av ren 1-(4-difenyl)-3,3-dimetyl-1-(1-imidazolyl)-2-heksanol av frysepunkt  $177^\circ\text{C}$ .

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$  (348,49)

beregnet: C 79,27 H 8,10 N 8,04 %

funnet: C 78,5 H 8,1 N 7,9 %

#### Eksempel 27

1-(3-klorfenyl)-3,3-dimetyl-1-(1-imidazolyl)-2-heksanol

På samme måte som beskrevet i eksempel 26 ble det ved hydrering av 1-(3-klorfenyl)-3,3-dimetyl-1-(1-imidazolyl)-5-heksen-2-ol (forbindelse i følge eksempel 2) med 200 mg sulfidert 5% platina på aktivkull som katalysator i 5 mmol-

målestokk oppnådd 1,43 g 1-(3-klorfenyl)-3,3-dimetyl-1-(1-imidazolyl)-2-heksanol av frysepunkt 97°C.

$C_{17}H_{23}ClN_2O$  (306,84)

beregnet: C 66,54 H 7,56 Cl 11,56 N 9,13 %

funnet: C 66,3 H 7,4 Cl 11,7 N 9,0 %

### Eksempel 28

1-(3-klorfenyl)-3,3-dimetyl-1-(4-metyl-1-imidazolyl)-2-heksanol

På samme måte som beskrevet i eksempel 26 ble det ved hydrering av 1,27 g (4mmol) 1-(3-klorfenyl)-3,3-dimetyl-1-(4-metyl-1-imidazolyl)-5-heksen-2-ol (forbindelse i følge eksempel 23) i 70 ml metanol med 180 mg sulfidert 5% platina på aktivkull som katalysator oppnådd 1,27 g 1-(3-klorfenyl)-3,3-dimetyl-1-(4-metyl-1-imidazolyl)-2-heksanol, frysepunkt 121-122°C.

$C_{18}H_{25}ClN_2O$  (320,87)

beregnet: C 67,38 H 7,85 Cl 11,05 N 8,73 %

funnet: C 67,2 H 8,0 Cl 11,1 N 8,8 %

Farmakologisk undersøkelse.

Undersøkelse av påvirkningen av tetrabenazin-ptosis.

Framgangsmåte:

Hanmus (SPF-71, KF:NMRI), vekt 18-22 g, ble inndelt i randomiserte behandlingsgrupper på 6 dyr. Stoffene som skulle undersøkes ble suspendert i 1% metylhydroksyetylcellulose (MH)/vann og administrert oralt i en mengde på 10 ml/kg kroppsvekt. En kontrollgruppe fikk oppløsningsmiddel (1% MH), standardgruppen fikk Nomifensin 10 mg/kg p.o. (i 1% MH). Den anvendte tetrabenazinoppløsningen ble fremstilt fra metan-sulfonat ( $\approx$  76,8% base) og en mengde tilsvarende til 40 mg/kg tetrabenazin-base ble tilført intraperitonealt 30 minutter etter forsøksstoffene. 30 minutter etter tilførsel av tetrabenazin ble ptosis bedømt tilsvarende følgende skala:

Ptosis Resultat

---

5	øyne lukket	4
	øyne 3/4 lukket	3
	øyne 1/2 lukket	2
	øyne 1/4 lukket	1
	øyne påne	0

10

Ptosis-resultatene ble kumulert og resultatet for gruppene ble relatert til det maksimalt oppnåelige resultatet (6 x 4 = 100%). Ved hjelp av lineær-regresjon ble ED<sub>50</sub> (mg/kg) angitt som den dosen hvorved graden av ptosis utgjorde 50% av verdien for kontrollgruppene.

15

Følgende resultater ble oppnådd:

20	Forbindelse i følge eksempel	ED <sub>50</sub> (konfidensområde 95%) mg/kg p.o.
	2	2,0 (0,5-8,8)
	13	1,3 (0,1-26,8)
	10	4,6 (2,2-9,7)
25	1	3,9 (2,1-7,3)
	26	1,2 (0,3-5,4)
	Standard Nomifensin	1,2 (0,7-2,0)

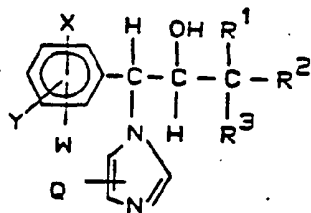
30

De nevnte stoffene viste sterk virkning i modellen med tetrabenazin-ptosis på mus, denne gjelder som en indikasjon for antidepressiv virkning hos mennesker.

35

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser av formel I



(I)

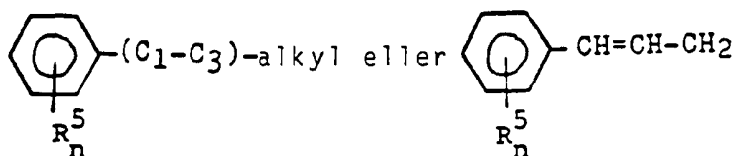
hvor

15 X står for H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, fenyl, fluor, klor, brom, jod, OH, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoksy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyltio, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoksymetyl, eller (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-alkenyloksymetyl,

Y står for H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, fluor, klor, brom, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoksy,

20 W står for hydrogen, metyl eller metoksy,

R<sub>1</sub> står for hydrogen, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl eller (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)-alkenyl,



hvor

30 R<sub>5</sub> står for CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OCH<sub>3</sub>, fluor, klor, brom eller CF<sub>3</sub> og

n står for 0,1 eller 2, og dersom R<sup>5</sup> er CF<sub>3</sub> er n 1,

R<sup>2</sup> står for (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl eller (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-alkenyl,

R<sup>3</sup> står for (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl eller

35 R<sup>1</sup> og R<sup>3</sup> eller R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup> danner sammen med det C-atomet, som

de er bundet til, usubstituert eller med 1-3 CH<sub>3</sub>

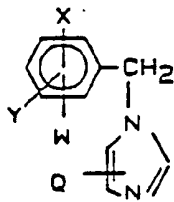
og/eller OCH<sub>3</sub> og/eller klor substituert (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cyloalkyl,

C<sub>7</sub>-bicykloalkyl, (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)-cykloalkenyl eller C<sub>7</sub>-bicyklo-

alkenyl, hvorved i cykloalkenyl- og bicykloalkenyl restene C, C-dobbelbindingen ikke står i 1-stillingen, eller (oksa-C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)-cykloalkyl og

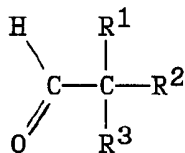
Q står for hydrogen eller CH<sub>3</sub> eller C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> i 4- og/eller 5-stilling, samt fysiologisk tålbare syreaddisjonssalter og stereoisomerer og optisk aktive enantiomerer derav, karakteriseret ved at man

A) blander en 1-benzylimidazol av formel IV,



(IV)

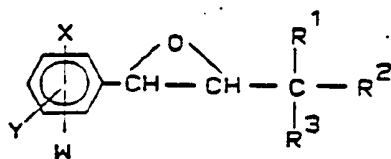
hvor X, Y, W og Q har de ovenfor angitte betydningene, med en eller inntil to ekvivalenter av en sterk base og deretter først omsetter med et aldehyd av formel V,



(V)

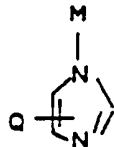
hvor R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup> har de ovenfor angitte betydningene, og deretter med en protonsyre, eller

B) nukleofilt åpner en oksiran av formel II,



(II)

hvor X, Y, W, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup> har de ovenfor angitte betydningene, ved omsetning med en forbindelse av formel III,



(III)

10 hvor M står for hydrogen eller et alkali- eller jordalkali-  
metall og Q har de ovenfor angitte betydningene, og deretter  
blander med en protosyre, og eventuelt overfører de ved  
fremgangsmåtene A) eller B) oppnådde forbindelsene av formel  
I med uorganiske eller organiske syrer til deres fysiologisk  
15 tålbare syreaddisjonssalter, og eventuelt oppdeler en i følge  
A) eller B) oppnådd forbindelse i dens stereoisomerer  
og/eller til dens optisk aktive enantiomerer.

20

25

30

35