



F1000112475B



SUOMI – FINLAND (FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU PATENTSKRIFT

(10) FI 112475 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

15.12.2003

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

C07D 233/66, 235/02, A61K 31/415

(21) Patentihakemus - Patentansökning

962754

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

04.07.1996

(24) Alkupäivä - Löpdag

04.01.1995

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

04.07.1996

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan

PCT/FR95/00004

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

05.01.1994 FR 9400042 P

06.09.1994 FR 9410660 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Aventis Pharma S.A., 20 Avenue Raymond Aron, 92160 Antony, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Claussner, André, 62, rue Marc-Viéville, 93250 Villemomble, RANSKA, (FR)

2 •Goubet, Francois, 54, rue des Volontaires, 75015 Paris, RANSKA, (FR)

3 •Deutsch, Jean-Georges, Bâtiment 3, Résidence Lavoisier, 3, rue Lavoisier, 93500 Pantin, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab
Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimi - Uppfinningens benämning

Uusia, mahdollisesti substituoituja fenyyl-imidatsolidiineja, menetelmä niiden valmistamiseksi, niiden käyttö lääkkeinä ja niitä käsittävät farmaseuttiset koostumukset

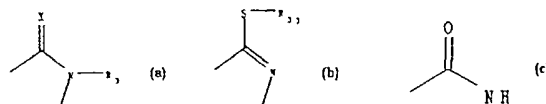
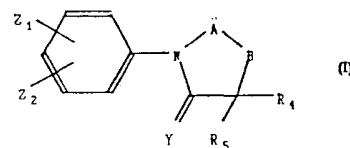
Nya eventuellt substituerade fenyl-imidazolidiner, förfarande för deras framställning, deras användning som läkemedel och dessa innehållande farmaceutiska kompositioner

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

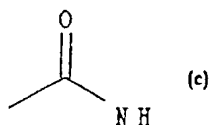
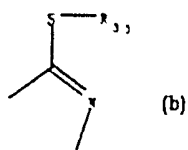
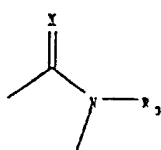
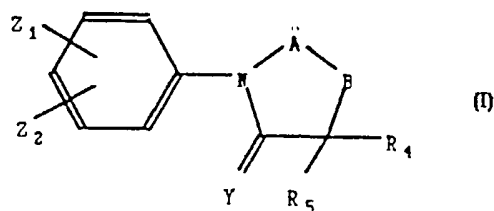
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Yleisen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä; joissa Z_1 ja Z_2 , jotka ovat samat tai erilaisia, ovat kumpikin syaani, nitro, halogeeni, trifluorimetyyli tai vapaa, esteröity tai suolan muotoon saatettu karboksi; ryhmä -A-B- valitaan radikaaleista (a) ja (b), joissa X on happi tai rikki, R_3 on R_3 lukuun ottamatta arvoa vety, R_3 valitaan seuraavista radikaaleista: vety, mahdollisesti substituoitu alkyyl, alkenyyli, alkyynyli, aryyli tai aryylialkyyli; Y on happi tai rikki tai NH, R_4 ja R_5 , jotka ovat samat tai erilaisia, ovat kumpikin pääasiassa hydroksisubstituoitu alkyyl lukuun ottamatta yhdisteitä, joissa R_4 ja R_5 , jotka ovat samat tai erilaisia, ovat kumpikin vety tai C_{1-12} -alkyyliaradikaali,

joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla, tai R_4 ja R_5 ovat C_{1-7} -sykloalkyyliaradikaali tai yksi R_4 :stä ja R_5 :stä on metyyli toisen ollessa hydroksimetyyli, Y on happi tai NH, -A-B- on (c), Z_1 on 4-nitroradikaali ja Z_2 on 3-CF₃-radikaali.



Föreningar med den allmänna formeln (I), vari Z_1 och Z_2 , som är lika eller olika, är båda cyan, nitro, halogen, trifluormetyl eller fri, förestrad eller i ett salt överförd karboxi; gruppen -A-B- är vald ur radikalerna (a) och (b), vari X är syre eller svavel, R_3 är R_3 med undantag för väte, R_3 är vald ur följande radikaler: väte, eventuellt substituerad alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl eller arylalkyl; Y är syre eller svavel eller NH, R_4 och R_5 , som är lika eller olika, är båda huvudsakligen hydroxisubstituerad alkyl med undantag för föreningar, vari R_4 och R_5 , som är lika eller olika, är båda väte eller en C_{1-12} -alkylradikal, som är eventuellt substituerad med en eller flera halogenatomer, eller R_4 och R_5 är en C_{1-7} -cykloalkylradikal eller den ena av R_4 och R_5 är metyl och den andra är hydroximetyl, Y är syre eller NH, -A-B- är (c), Z_1 är en 4-nitroradikal och Z_2 är en 3- CF_3 -radikal.



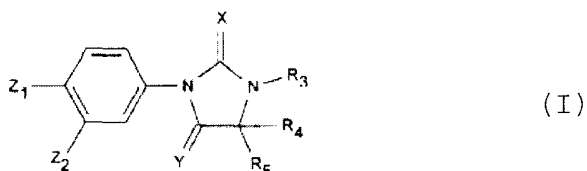
Uusia, mahdollisesti substituoituja fenyyli-imidatsolidiineja, menetelmä niiden valmistamiseksi, niiden käyttö lääkkeinä ja niitä käsittävät farmaseuttiset koostumukset

5 Esillä oleva keksintö koskee uusia mahdollisesti substituoituja fenyyli-imidatsolidiineja, menetelmää niiden valmistamiseksi, niiden käyttöä lääkkeinä ja niitä käsittäviä farmaseuttisia koostumuksia.

10 JP-hakemusjulkaisussa 48 087 030 kuvataan 3-fenyyli-2-tiohydantoiineja, joiden esitetään inhiboivan tiettyjen kasvien itämistä.

EP-hakemusjulkaisuissa 0 494 819 ja 0 578 516 kuvataan imidatsolidiineja, joilla esitetään olevan antiandrogenista aktiivisuutta. Tämän patenttihakemuksen yhdisteet 15 poikkeavat kuitenkin esillä olevan hakemusjulkaisun mukaisista yhdisteistä.

Esillä olevan keksinnön kohteena ovat siten yhdisteet, joiden yleinen kaava on (I):



20

jossa Y on happiatomi tai NH-radikaali,

Z₂ on trifluorimetyyliradikaali ja Z₁ on syaani- tai nitroradikaali,

25

X on happi- tai rikkiatomi,

R₃ on vetyatomi tai alkyyliradikaali, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia ja joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmällä valittuna halogeeniatomeista ja syanoryhmästä,

30

R₄ ja R₅ ovat sellaisia, että:

joko toinen on metyyli ja toinen on valittu jäljempänä esitettyjen R₄:n ja R₅:n merkityksistä,

tai R_4 ja R_5 , jotka ovat identtiset tai erilaiset, ovat suoraketjuinen tai haarautunut alkyyliradikaali, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia ja joka on substituoitu hydroksiryhmällä, joka on mahdollisesti substituoitu fenyyli-ryhmällä, alkyyliryhmällä, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia, tai asyyliryhmällä, jossa on korkeintaan 7 hiiliatomia; halogeeniatomilla; tai fenyyli-tyraderadikaalilla, joka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla tai hydroksiryhmällä,

edellyttäen, että R_4 :stä ja R_5 :stä toinen ei ole metyyli eikä toinen hydroksimetyyli tai tert-butyli-oksimetyyli, kun Z_1 on nitro, Z_2 on CF_3 , R_3 on vety, X on happi ja Y on happi tai NH,

jolloin mainitut kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat kaikissa mahdollisissa raseemisissa, enantiomeerisissa ja diastereoisomeerisissa isomeerimuodoissa, sekä kaavan (I) mukaisten yhdisteiden additiosuolat epäorgaanisten ja orgaanisten happojen kanssa tai epäorgaanisten ja orgaanisten emästen kanssa.

Edullisia ovat alkyyliradikaalit, joissa on korkeintaan 4 hiiliatomia, ja etenkin radikaalit metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli ja n-butyli.

"Halogeenilla" tarkoitetaan luonnollisesti fluori-, kloori-, bromi- tai jodiatomeja.

Edullisia ovat fluori-, kloori- tai bromiatomit.

Erityisinä esimerkkeinä alkyyliradikaaleista, jotka on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla, voidaan mainita monofluori-, kloori-, bromi- tai jodimetyyli-, difluori-, dikloori- tai dibromimetyyli- ja trifluorimetyyli- radikaalit.

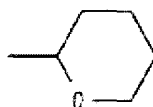
"Asyyli"-radikaalilla tarkoitetaan edullisesti radikaalia, jossa on korkeintaan 7 hiiliatomia, kuten asetyyli-, propionyyli-, butyryyli- tai bentsoyyliradikaali, mutta se voi yhtä hyvin edustaa valeryyli-, heksanoyyli-, akryloyyli-, krotonoyyli- tai karbamoyyliradikaalia: voidaan samoin mainita formyyliradikaali.

Esimerkkejä suojaryhmästä P sekä suojatun hydroksyyiliradikaalin muodostamisesta annetaan etenkin alan ammattilaisten vakiokirjallisuudessa: "Protective Groups in Organic Synthesis", Theodora W. Greene, Harvard University, Wiley-Interscience Publishers, John Wiley & Sons, 1981.

Hydroksyyiliradikaalin suojaryhmä, jota P edustaa, voidaan valita seuraavasta luettelosta:

esimerkiksi formyyli, asetyyli, klooriasetyyli, bromiasetyyli, diklooriasetyyli, triklooriasetyyli, trifluoriasetyyli, metoksisetyyli, fenoksisetyyli, bentsoyyli, bentsoyyliformyyli, p-nitrobentsoyyli. Voidaan samoin mainita ryhmät etoksikarbonyyli, metoksikarbonyyli, propoksikarbonyyli, $\beta\beta$ -trikloorietoksikarbonyyli, bentsyylioksidikarbonyyli, tert-butoksikarbonyyli, 1-syklopropyylietoksikarbonyyli, tetrahydropyranyyli, tetrahydropyranoyyli, metoksitetrahydropyranyyli, trityyli, bentsyyli, 4-metoksibentsyyli, bentshydryyli, trikloorietyyli, 1-metyyli-1-metoksietyyli, ftaloyyli, propionyyli, butyryyli, isobutyryyli, valeryyli, isovaleryyli, oksalyyli, sukkinyyli ja pivallyyli, fenyyliasetyyli, fenyylipropionyyli, mesyyli, klooribentsoyyli, para-nitrobentsoyyli, para-tert-butyylibentsoyyli, kaprylyyli, akryloyyli, metyylikarbamoyyli, fenyylikarbamoyyli, naftyylikarbamoyyli.

P voi etenkin olla radikaali:



tai edelleen piijohdannainen, kuten trimetyylisilyyli.

Keksinnön mukaisista edullisista yhdisteistä voidaan täsmällisemmin mainita edellä määritellyt yhdisteet, joiden kaava on (I) ja nimet ovat seuraavat:

2-(trifluorimetyyli)-4-(4-hydroksimetyyli)-4-metyyli-2,5-diokso-1-imidatsolidinyyli)bentsonitriili,

4-(3,4-dimetyyli)-4-(hydroksimetyyli)-5-okso-2-tiokso-1-imidatsolidinyyli)-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriili,

2-(trifluorimetyyli)-4-(4-(hydroksimetyyli)-3,4-dimetyyli-2,5-diokso-1-imidatsolidinyyli)bentsonitriili,

4-(2,5-diokso-3-(2-fluorietyyli)-4-(hydroksimetyyli)-4-metyyli-1-imidatsolidinyyli)-2-(trifluorimetyyli)-bentsonitriili,

4-(4,4-bis(hydroksimetyyli)-2,5-diokso-1-imidatsolidinyyli)-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriili,

jolloin mainitut kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat kaikissa mahdollisissa raseemisissa, enantiomeerisissä ja diastereoisomeerisissä isomeerimuodoissa, mukaan lukien mainittujen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden additiosuolat epäorgaanisten ja orgaanisten happojen kanssa tai epäorgaanisten ja orgaanisten emästen kanssa.

Keksintö koskee samoin aivan erityisesti edellä määritellyn mukaisia yhdisteitä, joiden kaava on (I) ja joiden nimet ovat seuraavat:

4-(4-fluorimetyyli)-3,4-dimetyyli)-2,5-diokso-1-imidatsolidinyyli)-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriili,

4-(3,4-dimetyyli)-4-(fluorimetyyli)-5-okso-2-tiokso-1-imidatsolidinyyli)-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriili,

4-(2,5-diokso-3-(2-fluorietyyli)-4-(fluorimetyyli)-4-metyyli-1-imidatsolidinyyli)-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriili,

1,5-dimetyyli-5-(fluorimetyyli)-3-(4-nitro-3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2,4-imidatsolidiinidioni,

3-(4-syaani-3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2,4-diokso-5-(fluorimetyyli)-5-metyyli-1-imidatsolidiiniasetonitriili,

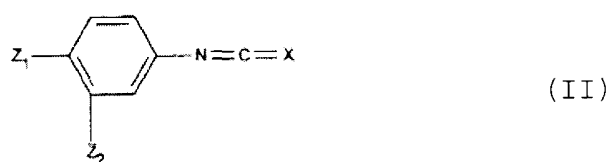
4-(4,4-bis(fluorimetyyli)-3-metyyli-5-okso-2-tiokso-1-imidatsolidinyyli)-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriili,

jolloin mainitut kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat kaikissa mahdollisissa raseemisissa, enantiomeerisissä ja diastereoisomeerisissä isomeerimuodoissa, mukaan lukien

mainittujen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden additiosuolat epäorgaanisten ja orgaanisten happojen kanssa tai epäorgaanisten ja orgaanisten emästen kanssa.

Keksintö koskee myös menetelmää edellä määriteltujen, kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jolloin mainitulle menetelmälle on tunnusomaista, että:

joko tertiaarisen emäksen läsnä ollessa saatetaan reagoimaan yhdiste, jonka kaava on (II):



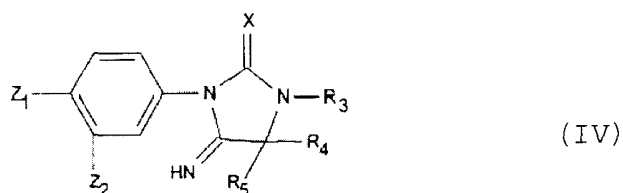
10

jossa Z_1 , Z_2 ja X määritellään kuten edellä, yhdisteen kanssa, jonka kaava on (III):



15

jossa R_3 , R_4 ja R_5 määritellään kuten patenttivaatimuksessa 1, yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (IV):



20

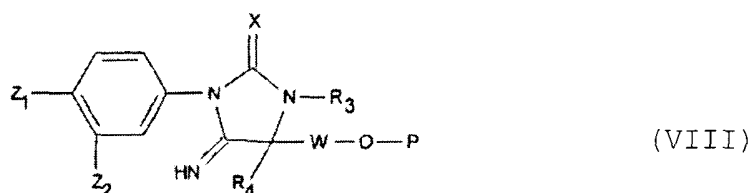
jossa Z_1 , Z_2 , X , R_3 , R_4 ja R_5 määritellään kuten edellä,

tai tertiaarisen emäksen läsnä ollessa edellä määritellyn mukainen yhdiste, jonka kaava on (II), saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on (VII):

25



jossa W määritellään kuten edellä R₅ lukuun ottamatta alkyyli-
 radikaalia, joka on substituoitu hydroksyyli-
 radikaalilla, joka on vapaa tai substituoitu fenyyli-
 ryhmällä, alkyyli-
 ryhmällä, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia,
 tai asyyli-
 ryhmällä, jossa on korkeintaan 7 hiiliatomia, ja
 P on OH:n suojaryhmä ja R₃ ja R₄ määritellään kuten edellä,
 yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (VIII):



jossa X, Z₁, Z₂, R₃, R₄, W ja P määritellään kuten edellä,

josta kaavan (VIII) mukaisesta yhdisteestä voidaan tarvittaessa ja haluttaessa vapauttaa OP:stä radikaali OH, joka voidaan sitten tarvittaessa ja haluttaessa esteröidä tai muuttaa halogeeniradikaaliksi,

joihin kaavojen (IV) ja (VIII) mukaisiin yhdisteisiin tarvittaessa tai haluttaessa kohdistetaan jokin tai useampi seuraava reaktio valinnaisessa järjestyksessä:

a) ryhmän >C=NH hydrolyysireaktio karbonyylifunktioksi ja tarvittaessa ryhmän >C=S muuttaminen ryhmäksi >C=O;

b) ryhmän >C=O muutosreaktio ryhmäksi >C=S;

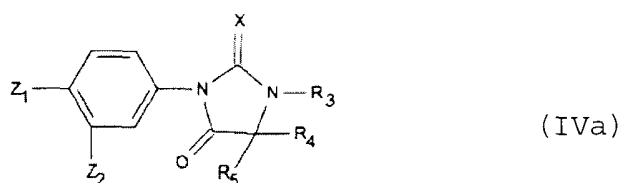
c) kaavan (IV) tai (VIII) mukaisiin yhdisteisiin, joissa R₃ on vetyatomi, annetaan >C=NH-ryhmän hydrolyysin karbonyylifunktioksi jälkeen vaikuttaa reagenssin, jonka kaava on Hal-R''₃, jossa R''₃:lla on R₃:n arvot lukuun ottamatta arvoa vety ja Hal on halogeeniatomi, patenttivaati-

mukssessa 1 tai 2 määriteltujen, kaavan (I) mukaisten yhdisteiden saamiseksi,

5 tai tertiäärin emäksen läsnä ollessa edellä määritellyn mukaisen yhdisteen, jonka kaava on (II), annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jonka kaava on (III'):



10 jossa R_3 , R_4 ja R_5 määritellään kuten edellä ja Q on joko alkalimetalliatomi tai 1 - 6 hiiliatomia käsittävä alkyliradikaali, yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (IVa):

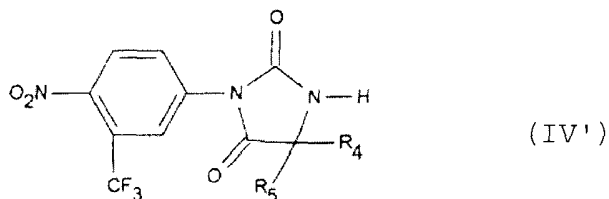


15 jossa X, Z_1 , Z_2 , R_3 , R_4 ja R_5 määritellään kuten edellä, johon saatuun yhdisteeseen kohdistetaan haluttaessa jokin tai useampi seuraava reaktio valinnaisessa järjestyksessä:

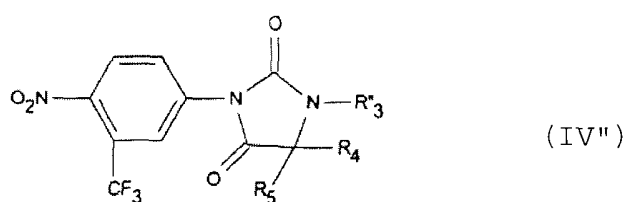
20 a) ryhmän $>\text{C}=\text{O}$ muutosreaktio ryhmäksi $>\text{C}=\text{S}$ tai tarvittaessa ryhmän $>\text{C}=\text{S}$ reaktio ryhmäksi $>\text{C}=\text{O}$;

25 b) kaavan (IVa) mukaisiin yhdisteisiin, joissa R_3 on vetyatomi, annetaan vaikuttaa reagenssin, jonka kaava on $\text{Hal-R}''_3$, jossa R''_3 :lla on R_3 :n arvot lukuun ottamatta arvoa vety ja Hal on halogeeniatomi, edellä määriteltujen, kaavan (I) mukaisten yhdisteiden saamiseksi,

 tai kaavan $\text{Hal-R}''_3$ mukaisen reagenssin, jossa Hal ja R''_3 määritellään kuten edellä, annetaan vaikuttaa yhdisteeseen, jonka kaava on (IV'):



yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (IV''):



5

joka kaavan (IV'') mukainen yhdiste edustaa tai ei edusta kaavan (I) mukaista yhdistettä, ja johon tarvittaessa tai haluttaessa kaavan (I) mukaisen yhdisteen saamiseksi; kohdistetaan jokin tai useampi seuraava reaktio valinnaisessa järjestyksessä:

a) ryhmän $>C=O$ muutosreaktio $>C=S$ -ryhmiksi, jolloin mainitut näin saadut kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat kaikissa mahdollisissa raseemisissa, enantiomeerisissä ja diastereoisomeerisissä isomeerimuodoissa.

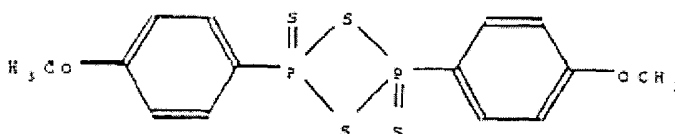
Kaavan (II) mukaisten yhdisteiden reaktio kaavan (III) mukaisten yhdisteiden kanssa suoritetaan edullisesti orgaanisessa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraani tai dikloorietaani, mutta voidaan myös käyttää etyylietteriä tai isopropyylieetteriä.

Työskennellään tertiaarisen emäksen, kuten trietyyliamiinin tai edelleen pyridiinin tai metyylietyylipyridiinin, läsnä ollessa.

Ryhmän $>C=NH$ mahdollinen hydrolyysireaktio ketoniryhmäksi suoritetaan samoin edullisesti hapon avulla, kuten kloorivetyhapon vesiliuoksen avulla, esimerkiksi keittämällä palautusjäähdyttäen.

Silloin kun ryhmän $>C=NH$ hydrolyysi karbonyyliryhmäksi suoritetaan molekyylille, joka käsittää myös $>C=S$ -ryhmän, tämä voidaan muuttaa $>C=O$ -ryhmäksi.

Ryhmän $>C=O$ muutosreaktio ryhmäksi $>C=S$ suoritetaan reagenssin avulla, jota kutsutaan Lawessonin reagenssiksi ja jonka kaava on:



joka on kaupallinen tuote, jota myy esimerkiksi yritys Fluka ja jonka käyttöä kuvataan esimerkiksi julkaisussa: Bull. Soc. Chim. Belg. 87:3 (1987) 229.

Jos lähdetään molekyylistä, joka käsittää kaksi $>C=O$ -funktiota, ja halutaan saada yhdiste, joka käsittää vain yhden $>C=S$ -funktion, työskennellään vajaan määrän Lawessonin reagenssia läsnä ollessa. Näin saadaan yleensä kolmen yhdisteen seos: kumpikin kahdesta yhdisteestä, jotka käsittävät yhden $>C=O$ -funktion ja yhden $>C=S$ -funktion, ja yhdiste, joka käsittää kaksi $>C=S$ -funktiota. Tällaiset yhdisteet voidaan sitten erottaa tavanomaisilla menetelmillä, kuten kromatografisesti.

Kaavan $Hal-R''_3$ mukaisen reagenssin annetaan vaikuttaa kaavan (IV), (IVa), (IV') tai (VIII) mukaiseen yhdisteeseen voimakkaan emäksen, kuten natrium- tai kaliumhydridin, läsnä ollessa. Voidaan käyttää faasisiirtoreaktiota kvaternaaristen ammoniumsuolojen, kuten tert-butyylammoniumin, läsnä ollessa.

Edellä määritellyn mukaisen yhdisteen, jonka kaava on (II), reaktio edellä määritellyn mukaisen yhdisteen kanssa, jonka kaava on (VII), edellä määritellyn mukaisen yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (VIII), voidaan suorittaa etenkin metyleenikloridin läsnä ollessa noin lämpötilassa $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Esillä olevan keksinnön kohteena olevilla yhdisteillä on kiinnostavia farmakologisia ominaisuuksia, etenkin ne kiinnittyvät androgeenireseptoriin ja niillä on antiandrogeenista aktiivisuutta.

5 Kokeellisessa osassa esitetyt testit havainnollistavat näitä ominaisuuksia.

Nämä ominaisuudet tekevät esillä olevan keksinnön edellä määritellyn mukaisista yhdisteistä, joiden kaava on (I), käyttökelpoisia lääkkeinä pääasiassa seuraaviin tar-
10 koituksiin:

rauhaskasvainten ja eturauhasen uudiskasvujen sekä eturauhasen benignin liikakasvun hoito, yksinään tai LHRH-analogeihin yhdistettyinä. Niitä voidaan myös käyttää androgeenireseptoreita käsittävien benignien tai malignien
15 kasvainten hoitoon, ja erityisemmin rinta-, iho-, munasarja-, rakko-, imunestejärjestelmä-, munuais- ja maksasyöprien hoitoon;

ihosairauksien, kuten aknen, talirauhasten liiallisen erityksen, kaljuuden tai liiallisen karvaisuuden, hoitoon. Näitä yhdisteitä voidaan siis käyttää dermatologiassa
20 yksinään tai antibiootteihin yhdistettyinä, kuten atselaiini- ja fusidiinihappojohdannaiset, erytromysiini, sekä retiinihappojohdannaiset tai 5α -reduktaasi-inhibiittori, kuten $(5\alpha,17\beta)$ -1,1-dimetyylietyyli-3-okso-4-atsa-androst-1-
25 eeni-17-karboksiamidi (tai Finasteride, Merck, 11. painos), aknen, kaljuuden tai liiallisen karvaisuuden hoitoon. Niitä voidaan myös yhdistää hiusten kasvua stimuloivaan tuotteeseen, kuten Minoxidil, kaljuuden hoitamiseksi.

Edellä määriteltyjä kaavan (I) mukaisia yhdisteitä
30 voidaan edelleen radioaktiivisessa muodossa (tritium, hii-
li-14, jodi-125 tai fluori-18) käyttää androgeenireseptori-
en spesifisenä merkinä. Niitä voidaan myös käyttää diagnostiikassa ja lääketieteellisessä kuvantamisessa.

Edellä määriteltyjä kaavan (I) mukaisia yhdisteitä
35 voidaan myös käyttää eläinlääketieteessä käytöshäiriöiden, kuten aggressiivisuuden, androgeeniriippuvaisten sairauksi-

en, kuten circum anum -sairaus koiralla ja androgeenireseptoreita käsittävät kasvaimet. Niitä voidaan myös käyttää kemiallisen kastration aiheuttamiseksi eläimessä.

Keksintö koskee siten edellä määriteltyjen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, jotka ovat farmaseuttisesti hyväksyttäviä, käyttöä lääkkeinä.

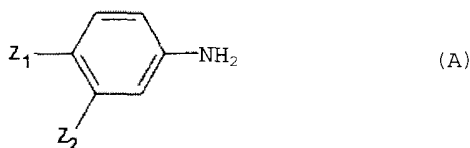
Yhdisteitä voidaan antaa ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti, suun kautta, kielen alle, peräsuolen kautta tai paikallisesti.

Keksintö koskee myös farmaseuttisia koostumuksia, joille on tunnusomaista, että ne sisältävät vaikuttavana aineena vähintään yhtä edellä määriteltyä kaavan (I) mukaista lääketta.

Nämä koostumukset voidaan antaa käyttöön ruiskeena annettavina liuoksina tai suspensioina, tabletteina, päällystettyinä tabletteina, kapsleina, siirappeina, peräpuikkoina, voiteina, pomadoina ja huuhteina. Nämä farmaseuttiset muodot valmistetaan tavanomaisilla menetelmillä. Vaikuttava aine voidaan sisällyttää näissä koostumuksissa tavanomaisesti käytettyihin täyteaineisiin, kuten nestemäiset vesi- tai ei-vesikantajat, talkki, arabikumi, laktoosi, tärkkelys, magnesiumstearaatti, kaakaovoi, eläin- tai kasvialkuperää olevat rasvat, parafiinijohdannaiset, glykolit, erilaiset kostutusaineet, dispergoivat aineet tai emulgatorit, säilytysaineet.

Tavallinen annos, joka vaihtelee hoidettavan kohteen ja kyseessä olevan sairauden mukaan, voi olla esimerkiksi 10 - 500 mg päivässä ihmiselle suun kautta.

Keksinnön alussa käytetyt kaavan (II) mukaiset yhdisteet voidaan saada antamalla fosgeenin, kun X on happiatomi, tai tiofosgeenin, kun X on rikkiatomi, vaikuttaa vastaavaan amiiniin, jonka kaava on (A):



Esimerkki tällaisesta valmistuksesta esitetään jäljempänä kokeellisessa osassa. Tämäntyyppistä yhdistettä kuvataan samoin FR-patenttijulkaisussa 2 329 276.

5 Kaavan (A) mukaisia amiineja kuvataan EP-patenttijulkaisussa 0 002 892 tai FR-patenttijulkaisussa 2 142 804.

10 Kaavan (III) tai (III') mukaiset yhdisteet ovat tuttuja tai ne voidaan valmistaa vastaavasta syaanihydriinistä menetelmän mukaan, jota kuvataan julkaisuissa: J. Am. Chem. Soc. 75 (1953) 4841; BEIL I 4 526 tai J. Org. Chem. 27 (1962) 2901.

15 Kaavan (III) mukaiset yhdisteet, joissa R_3 on muu kuin vetyatomi, voidaan saada antamalla kaavan $R_3\text{Hal}$ mukaisen yhdisteen vaikuttaa 2-syaani-2-aminopropaaniin olosuhteissa, jotka ilmoitettiin edellä yhdisteen $R_3\text{Hal}$ vaikutukselle kaavan (IV) mukaisiin yhdisteisiin. Esimerkkiä tämänntyyppisestä valmistuksesta kuvataan viitteessä: Jilek et al., Collect. Czech. Chem. Comm. 54:8 (1989) 2248.

20 Kaavan (IV') mukaisia yhdisteitä kuvataan FR-patenttijulkaisussa 2 329 276.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä siitä kuitenkin rajoittamatta.

Esimerkki 1

2-(trifluorimetyyli)-4-(4-(hydroksimetyyli)-4-metyyli-2,5-diokso-1-imidatsolidinyyli)bentsonitriili

25 **Vaihe A: 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi)-2-propanoni**

30 Reaktioastiaan mitataan 50 g hydroksiasetonia, 100 ml metyleenikloridia ja 0,5 g 1-%:ista monohydratoitua paratolueenisulfonihappoa. Sitten lisätään 5 tunnissa 20 ° C:ssa 62,44 g 3,4-dihydro-2-4-pyraania. 2,5 tunnin kuluttua lisäyksestä lisätään 0,5 g paratolueenisulfonihappoa, minkä jälkeen sekoitetaan 1,5 tunnin ajan ja lisätään 100 ml natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta. Sekoitetaan 5 minuutin ajan alkalisessa pH:ssa, minkä jälkeen seos dekantoidaan ja vesifaasia uutetaan metyleenikloridilla, minkä
35 jälkeen pestään vedellä, kuivataan orgaaniset faasit, suo-

datetaan ja haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan 101,8 g haluttua yhdistettä (vaaleankeltainen öljy).

Vaihe B: 2-amino-2-metyyli-3-((tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi)propaninitriili

5 Seosta, jossa on 77,3 g kaliumsyanidia, 178,1 g alumiinia ja 70 g ammoniumkloridia 1 litrassa asetonitriiliä, sekoitetaan 1 tunnin ajan ultraäänikylvyssä pitäen lämpötila 40 °C:ssa.

10 Sitten lisätään 95 g edellä vaiheessa A) saatua yhdistettä, minkä jälkeen huuhdotaan 0,2 litralla asetonitriiliä ja sekoitetaan noin 21 tunnin ajan.

Seos suodatetaan, huuhdotaan asetonitriilillä ja kuivataan. Jäännöstä puhdistetaan silikageelissä (eluoiden sykloheksaani/etyyliasetaatilla 1:1), jolloin saadaan tal-

15 teen 65,5 g haluttua yhdistettä (keltainen öljy).

IR-spektri (CHCl_3):

$\text{C}\equiv\text{N}$ 2230; NH 3393, 3330.

Vaihe C: 2-(trifluorimetyyli)-4-(4-hydroksimetyyli)-4-metyyli-2,5-diokso-1-imidatsolidinyyli)bentsonitriili

20 a) Kondensaatio: 2-(trifluorimetyyli)-4-[5-imino-4-metyyli-2-okso-4-[[tetrahydro-2-H-pyran-2-yyli)oksi]metyyli]-1-imidatsolidinyyli)bentsonitriili

20 $\pm$ 2 °C:ssa lisätään 12,77 g edellä vaiheessa B) saatua yhdistettä 127,7 ml:aan metyleenikloridia. Tämän

25 jälkeen noin 1,5 tunnin kuluessa lisätään samalla sekoittamisen -30 ± 3 °C:ssa edeltäpäin suodatettu liuos, jossa on 11,4 g EP-hakemusjulkaisun 0 494 819 esimerkin 7 valmistuksessa saatua yhdistettä 171 ml:ssa metyleenikloridia, ja sekoitetaan noin 1 tunnin ajan -30 ± 3 °C:ssa, minkä jäl-

30 keen liuotin haihdutetaan eroon alipaineessa 40 °C:ssa. Tällöin saadaan 24,7 g haluttua kondensaatiotuotetta, jota käytetään sellaisenaan metanolihydrolyysissä.

b) Hydrolyysi: 2-(trifluorimetyyli)-4-(4-(hydroksimetyyli)-4-metyyli-2,5-diokso-1-imidatsolidinyyli)bentsonitriili

5 Samalla 20 ± 2 °C:ssa sekoittaen lisätään 21,3 g edellä kohdassa a) saatua yhdistettä 213 ml:aan metanolia, minkä jälkeen lisätään 2 minuutin aikana 67 ml 2 N kloorivetyhappoa. Seosta keitetään palautusjäähdyttäen 1 tunnin ajan, minkä jälkeen sen annetaan jäähtyä samalla sekoittaen. Reaktioseosta konsentroidaan tislaamalla noin 100 ml
10 metanolia, sitä sekoitetaan magneettisekoittajan avulla noin 1 tunnin ajan lämpötilassa $0 - +5$ °C, minkä jälkeen se suodatetaan imulla.

Saatuja kiteitä puhdistetaan lisäämällä 3 tilavuutta metanolia, keittämällä palautusjäähdyttäen 15 minuutin
15 ajan, minkä jälkeen seoksen annetaan jäähtyä samalla sekoittaen $20 - 25$ °C:seen ja se suodatetaan imulla, jolloin saadaan 10,7 g haluttua yhdistettä (valkeita kiteitä); sp. = 218 °C.

Mikroanalyysi (%):

20 Laskettu C, 49,85; N, 13,4; F, 18,19; H, 3,22; 60 °C:ssa kuivattu yhdiste C, 49,7; N, 13,4; F, 18,0; H, 3,2.

IR-spektri (cm^{-1}):

Kompleksista absorptiota alueella OH/NH; $\text{-C}\equiv\text{N}$, noin
25 2230; >=O , 1780 - 1735; aromaatteja, 1604 - 1575 - 1503.

Esimerkki 2

2-(trifluorimetyyli)-4-(4-(hydroksimetyyli)-3,4-dimetyyli-2,5-diokso-1-imidatsolidinyyli)bentsonitriili

1) Tetrahydropyraanieetterin muodostaminen

30 Reaktioastiaan mitataan 626 mg esimerkin 1 mukaista yhdistettä, 10 ml tetrahydrofuraania, 30 mg paratolueenisulfonihappoa, vettä ja 2 ml dihydropyraania. Noin 30 minuutin kuluttua reaktioseos kaadetaan seokseen, jossa on 10 ml natriumbikarbonaattiliuosta ja 1 ml trietyyliamiinia,
35 ja uutetaan kloroformilla. Orgaaninen faasi pestään suolavedellä, kuivataan ja haihdutetaan liuotin eroon. Jäännöstä

silikageelissä puhdistamalla (eluentit: CH_2Cl_2 , MeOH) saadaan 830 mg haluttua eetteriä.

2) Typen metylointi

Reaktioastiaan mitataan 103 mg 50-%:ista natriumhydrididisversiota ja noin 40 minuutissa lisätään 830 mg edellä kohdassa 1) saatua eetteriä 7 ml:ssa dimetyyliformamidia, minkä jälkeen 10 minuutin kuluttua vedyn vapautumisen päättymisestä seos sijoitetaan vesihauteeseen ja lisätään 0,18 ml metyylijodidia ja 0,5 ml dimetyyliformamidia. 30 minuutin reaktioajan jälkeen seos kaadetaan 40 ml:aan vettä, joka sisältää noin 0,5 g monokaliumfosfaattia, ja uutetaan eetterillä, minkä jälkeen orgaaninen faasi pestään suolavedellä, se kuivataan ja liuotin haihdutetaan eroon alipaineessa. Jäännöstä silikageelissä puhdistamalla (eluoiden $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Me}_2\text{CO}$:lla 95:5) saadaan 770 mg lopputuotetta, jota käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

3) Tetrahydropyraanieetterin hydrolyysi

770 mg edellä kohdassa 2) saatua N-metyylieetteriä lisätään seokseen, jossa on 10 ml metanolia, 1,5 ml 2 N kloorivetyhappoa, ja lämmitetään noin 40 °C:seen.

30 minuutin kuluttua seos palautetaan ympäristön lämpötilaan, se kaadetaan 20 ml:aan natriumbikarbonaattiliuosta, seosta uutetaan kloroformilla, orgaaninen faasi pestään suolavedellä, kuivataan ja haihdutetaan liuotin eroon alipaineessa. Jäännöstä puhdistetaan silikageelissä (eluoiden $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Me}_2\text{CO}$:lla 3:1). 111 mg edellä saatua raakatuotetta uudelleenkiteytetään 5 ml:sta kuumaa isopropanolia, konsentroidaan noin 1 ml:ksi ja jäädytetään 16 tunnin ajan. Suodattamalla ja kuivaamalla saadaan 90 mg haluttua yhdistettä (valkeita kiteitä; sp. = 178 - 179 °C).

Mikroanalyysi (%):

Laskettu C, 51,38; H, 3,70; F, 17,41; N, 12,84; todettu C, 51,5; H, 3,7; F, 17,5; N, 12,8.

IR-spektri (CHCl_3 , cm^{-1}):

OH, 3620; >=O , 1781 - 1728; $\text{C}\equiv\text{N}$, 2235; aromaatteja, 1615 - 1576 - 1505.

UV-spektri (EtOH):

Maks. 262 nm, ϵ = 13900; infl. 278 nm, ϵ = 7200;
infl. 286 nm, ϵ = 3800.

Esimerkki 3

5 **4-(2,5-diokso-3-(2-fluorietyyli)-4-(hydroksimetyyli)-4-metyyli-1-imidatsolidinyyli)-2-(trifluorimetyyli)-bentsonitriili**

a) Alkylointi 1,2-bromifluorietaanilla

Reaktioastiaan mitataan 104 mg 5-%:ista natriumhydrididisersiota, johon lisätään tipoittain 30 minuutissa
10 830 mg esimerkin 2 vaiheessa 1) saatua eetteriä ja 7,5 ml dimetyylisulfoksidia. Noin 20 minuutin kuluttua vedyn kehittymisen päättymisestä lisätään yhdellä kertaa 0,22 ml 1,2-bromifluorietaania. Noin 1 tunnin reaktioajan jälkeen
15 seos kaadetaan 5 ml:aan vettä, joka sisältää 500 mg monokaaliumfosfaattia, ja uutetaan eetterillä. Orgaaninen faasi pestään vedellä ja sitten suolavedellä, se kuivataan ja liuotin haihdutetaan eroon alipaineessa. Jäännöstä silikageelissä puhdistamalla (eluoiden $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Me}_2\text{CO}$:lla 97,5:2,5)
20 saadaan 743 mg haluttua yhdistettä.

b) Tetrahydropyraanieetterin hydrolyysi

Mitataan 743 mg edellä kohdassa 1) saatua yhdistettä seokseen, jossa on 10 ml metanolia, 1,5 ml 2 N kloorivetyhappoa, ja lämmitetään 40 °C:seen, minkä jälkeen 45 minuutin kuluttua seos kaadetaan 20 ml:aan natriumbikarbonaattiliuosta ja uutetaan kloroformilla. Orgaaninen faasi pestään suolavedellä, se kuivataan ja liuotin haihdutetaan eroon alipaineessa. Jäännöstä puhdistetaan silikageelissä (eluoiden $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Me}_2\text{CO}$:lla 9:1), minkä jälkeen saadut kiteet
25 liuotetaan 20 ml:aan isopropanolia 60 °C:ssa, liuos suodatetaan, huuhdotaan ja haihdutetaan noin 5 ml:ksi, jäädytetään 1 tunnin ajan ja suodatetaan imulla, jolloin saadaan 466 mg haluttua yhdistettä (valkeita kiteitä); sp. = 146 - 147 °C.
30

35 Mikroanalyysi (%):

Laskettu C, 50,15; H, 3,65; F, 21,15; N, 11,70; todettu C, 50,1; H, 3,50; F, 20,9; N, 11,7.

IR-spektri (CHCl_3 , cm^{-1}):

OH, 3612; $\text{C}=\text{O}$, 1782 (m) - 1727 (f); $\text{C}\equiv\text{N}$, 2235.

5 UV-spektri (EtOH):

Maks. 260 nm, $\epsilon = 15500$; infl. 278 nm, $\epsilon = 6700$; infl. 286 nm, $\epsilon = 3300$.

Esimerkki 4

4-(3,4-dimetyyli)-4-(hydroksimetyyli)-5-okso-2-ti-
10 okso-1-imidatsolidinyyli)-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriili

Vaihe A: (+)-2-metyyli-2-(metyyliamino)-3-[(tetrahydro-2-H-pyran-2-yyli)oksi]propaaninitriili

15 1,54 g metyyliamiinihydrokloridia lisätään liuokseen, jossa on 10 ml vettä ja 3,35 g esimerkin 1 vaiheessa A) saatua ketonia, ja saatua suspensiota sekoitetaan noin 10 minuutin ajan.

20 Seokseen kaadetaan 10 minuutissa liuos, jossa on 1,06 g NaCN:ää 5 ml:ssa vettä, ja sekoitetaan yön yli ympäristön lämpötilassa.

Seosta uutetaan metyleenikloridilla, orgaaninen faasi pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan liuotin alipaineessa, jolloin saadaan 3,72 g haluttua yhdistettä (keltainen öljy), jota käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

25 IR-spektri (CHCl_3 , cm^{-1}):

NH, noin 3345; $\text{C}\equiv\text{N}$ noin 2230.

Vaihe B: 2-(trifluorimetyyli)-4-[5-imino-3,4-dimetyyli-4-[(tetrahydro-2-H-pyran-2-yyli)oksi]metyyli]-2-tiokso-1-imidatsolidinyyli]bentsonitriili

30 2,38 g aminonitriiliä liuotetaan 8 ml:aan 1,2-dikloorietaania, ja liuokseen lisätään 0,5 ml trietyyliaminiä, seos jäädytetään lämpötilaan $-5 - 0^\circ\text{C}$, ja siihen kaadetaan 20 minuutissa alle 0°C :n lämpötilassa liuos, jossa on 2,75 g EP-hakemusjulkaisun 0 494 819 esimerkin 11 valmistuksessa saatua isotiosyanaattia 17 ml:ssa 1,2-di-

kloorietaania. Seoksen annetaan palautua ympäristön lämpötilaan, jossa sitä sekoitetaan noin 2 tunnin ajan, minkä jälkeen se kuivataan ja liuotin haihdutetaan eroon alipaineessa.

- 5 Silikageelissä puhdistamalla (eluoiden CH_2Cl_2 /asetonilla 92:8) saadaan 3,31 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri (CHCl_3 , cm^{-1}):

$>\text{C}=\text{NH}$, 3308; $-\text{C}\equiv\text{N}$, 2236; $>\text{C}=\text{N}$, 1679; $>\text{C}=\text{S}$, 1614; aromaatteja, 1575, 1505, 1496.

- 10 **Vaihe C: 4-(3,4-dimetyyli)-4-(hydroksimetyyli)-5-okso-2-tiokso-1-imidatsolidinyyli)-2-(trifluorimetyyli)-bentsonitriili**

- 15 Liuokseen, jossa on 3,25 g edellä vaiheessa B) saatua yhdistettä 35 ml:ssa metanolia, lisätään tipoittain 19 ml 2 N kloorivetyhappoa, ja keitetään palautusjäähdyttäen 35 minuutin ajan.

- 20 Seos neutraloidaan lisäämällä natriumbikarbonaattiluosta, sitä uutetaan kloroformilla, orgaaninen faasi pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan liuotin eroon alipaineessa. Puhdistamalla jäännöistä silikageelissä (eluoiden CH_2Cl_2 /AcOEt:llä 85:15) ja sitten 10 ml:sta isopropanolia uudelleenkiteyttämällä saadaan 1,90 g haluttua yhdistettä (valkeita kiteitä); sp. 167 - 168 °C.

- 25 Mikroanalyysi (%):

Laskettu C, 48,98; H, 3,52; N, 12,24; F, 16,60; S, 9,34; todettu C, 48,9; H, 3,6; N, 12,1; F, 16,7; S, 9,1.

IR-spektri (CHCl_3 , cm^{-1}):

- 30 $\text{C}=\text{NH}$ puuttuu; $-\text{OH}$, 3620; $>\text{C}=\text{O}$, 1759; $-\text{C}\equiv\text{N}$, 2238; aromaatteja, 1610, 1576; + konjugoitu systeemi, 1505, 1494.

Esimerkki 5

1,5-dimetyyli-5-(hydroksimetyyli)-3-(4-nitro-3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2,4-imidatsolidiinidioni

Vaihe A: Tetrahydropyraanieetterin muodostaminen

- 35 Menetellään kuten edeltävän esimerkin 2 kohdassa 1) korvaten tässä valmistuksessa esimerkin 1 mukainen yhdiste

870 mg:lla yhdistettä, joka saadaan kuten EP-hakemus-
julkaisun 0 305 270 esimerkissä 2, 13 ml:ssa tetrahydrofu-
raania, jossa on 40 mg paratolueenisulfonihappoa, vettä,
2,6 ml dihydropyraania. Noin 15 minuutin kuluttua reak-
tioseos kaadetaan 10 ml:aan kyllästettyä natriumbikarbo-
naattiliuosta, jossa on 1 ml trietyyliamiinia, ja uutetaan
kloroformilla. Orgaaninen faasi pestään suolavedellä, se
kuivataan ja liuotin haihdutetaan eroon alipaineessa, minkä
jälkeen jäännöstä silikageelissä puhdistamalla (eluoiden
CH₂Cl₂/MeOH:lla 95:5) saadaan haluttua yhdistettä.

Vaihe B: Typen metylointi

Menetellään kuten edeltävän esimerkin 2 vaiheessa
2) lähtien edellä kohdassa 1) saadusta yhdisteestä, jolloin
saadaan haluttua yhdistettä.

Vaihe C: Tetrahydropyraanieetterin hydrolyysi

Menetellään kuten edeltävän esimerkin 2 vaiheessa
3) lähtien 955 mg:sta edellä kohdassa 2) saatua yhdistettä,
jolloin saadaan 698 mg haluttua yhdistettä (valkeita kitei-
tä); sp. 153 - 154 °C.

Mikroanalyysi (%):

Laskettu C, 44,96; H, 3,48; F, 16,41; N, 12,10; to-
dettu C, 45,0; H, 3,50; F, 16,3; N, 12,1.

IR-spektri (CHCl₃, cm⁻¹):

OH, 3620; >C=O, 1782 - 1727; aromaatteja ja NO₂-
nauha, 1618 - 1596 - 1545 - 1498.

UV-spektri (EtOH):

Infl. 214 nm, ε = 13000; maks. 271 nm, ε = 6100;
infl. 320 nm.

Esimerkki 6

4-(4-(fluorimetyyli)-3,4-dimetyyli)-2,5-diokso-1- imidatsolidinyyli)-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriili

1 ml:aan noin -60 °C:seen jäähdytettyä tetrahydro-
furaania lisätään 0,2 ml dietyyliaminosulfidi-trifluoridia,
ja sitten tipoitain -60 °C:seen jäähdytetty liuos, jossa
on 0,2 g esimerkin 2 mukaista yhdistettä 6,5 ml:ssa tetra-
hydrofuraania.

Seoksen annetaan lämmetä ympäristön lämpötilaan, minkä jälkeen se lämmitetään 30 °C:seen. 1 tunnin kuluttua seos kaadetaan 18 ml:aan natriumbikarbonaattiliuosta ja uutetaan eetterillä. Orgaaninen faasi pestään suolavedellä, 5 kuivataan ja haihdutetaan liuottimet eroon alipaineessa. Jäännöstä puhdistetaan silikageelissä (eluoiden CH₂Cl₂/sykloheksaanilla 9:1), minkä jälkeen saadut kiteet liuotetaan 30 ml:aan isopropanolia 60 °C:ssa, suodatetaan, huuhdotaan 2 ml:lla isopropanolia, haihdutetaan noin 5 ml:ksi 10 ja jäädytetään yön yli. Imulla suodattamalla ja kuivaamalla saadaan 136 mg haluttua yhdistettä (valkeita kiteitä); sp. 153 - 154 °C.

Mikroanalyysi (%):

Laskettu C, 51,07; H, 3,37; F, 23,08; N, 12,76; todettu C, 50,8; H, 3,2; F, 25,0; N, 12,7. 15

IR-spektri (CHCl₃, cm⁻¹):

C≡N, 2240; >C=O, 1785 - 1733; aromaatteja, 1616 - 1575 - 1505.

UV-spektri (EtOH):

Maks. 259 nm, ε = 15200; infl. 278 nm, ε = 5800; infl. 286 nm, ε = 2900. 20

Esimerkki 7

4-(3,4-dimetyyli)-4-(fluorimetyyli)-5-okso-2-tiokso-1-imidatsolidinyyli)-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriili

25 2 ml vedetöntä tetrahydrofuraania jäähdytetään lämpötilaan -60 °C ja siihen lisätään tipoittain noin 15 minuutissa lämpötilassa -60 - -53 °C 0,88 ml dimetyyliamino-sulfidi-trifluoridia ja sitten liuos, jossa on 0,930 g esimerkin 4 mukaista yhdistettä 7 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania. Seoksen palauduttua ympäristön lämpötilaan sitä 30 pidetään noin 30 minuutin ajan noin 30 °C:ssa, minkä jälkeen se kaadetaan 25 ml:aan natriumbikarbonaattiliuosta + jäitä. Seosta uutetaan eetterillä, eetterifaasi pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan ja liuottimet haihdutetaan eroon alipaineessa. Silikageelissä puhdistamalla (eluoiden CH₂Cl₂/sykloheksaanilla 9:1) ja iso- 35

propanolista uudelleenkiteyttämällä saadaan kuivauksen jälkeen 1,010 g haluttua yhdistettä (valkeita kiteitä); sp. 163 °C.

Mikroanalyysi (%):

5 Laskettu C, 48,69; H, 3,21; F, 22,01; N, 12,17; S, 9,28; todettu C, 48,6; H, 3,10; F, 22,2; N, 12,1; S, 9,5.

IR-spektri (CHCl₃, cm⁻¹):

OH puuttuu; N≡C, noin 2238; >C=O, 1762; konjugoitu systeemi, 1615 - 1580; + aromaatteja, 1505 - 1491.

10 UV-spektri (EtOH):

Maks. 235 nm, ε = 19200; maks. 252 nm, ε = 23000; infl. 265 nm, ε = 18300.

Esimerkki 8

15 **4-(2,5-diokso-3-(2-fluorietyyli)-4-(fluorimetyyli)-4-metyyli-1-imidatsolidinyyli)-2-(trifluorimetyyli)bentso-nitriili**

1 ml tetrahydrofuraania jäädytetään -50 °C:seen ja siihen lisätään 0,33 ml dietyyliaminosulfidi-trifluoridia ja sitten tipoittain etukäteen noin -50 °C:seen jäähdytetty
20 liuos, jossa on 360 mg esimerkin 3 mukaista yhdistettä 4 ml:ssa tetrahydrofuraania. Seos huuhdotaan 0,5 ml:lla tetrahydrofuraania ja sen annetaan palautua ympäristön lämpötilaan, minkä jälkeen se lämmitetään noin 30 °C:seen. Sitten seos kaadetaan 30 ml:aan natriumbikarbonaattiliuosta
25 + 10 g jäitä, ja uutetaan kloroformilla, minkä jälkeen orgaaninen faasi pestään suolavedellä ja kuivataan. Tuotetta puhdistetaan silikageelissä (eluoiden CH₂Cl₂/etyyliasetaatilla 99:1), minkä jälkeen saadut kiteet liuotetaan
30 30 ml:aan isopropanolia palautusjäähdyttäen keittämällä, suodatetaan, huuhdotaan 1 ml:lla isopropanolia, haihdutetaan noin 7 ml:ksi ja annetaan seistä 16 tunnin ajan 0 °C:ssa. Imulla suodattamalla ja sitten kuivaamalla saadaan 307 mg haluttua yhdistettä (valkeita kiteitä); sp. 137 - 138 °C.

35 Mikroanalyysi (%):

Laskettu C, 49,87; H, 3,35; F, 26,29; N, 11,63; todettu C, 49,8; H, 3,4; F, 26,2; N, 11,6.

IR-spektri (CHCl_3 , cm^{-1}):

5 C $\equiv$ N, 2235; >=O , 1786 - 1730; aromaatteja, 1616 - 1575 - 1505.

UV-spektri (EtOH):

Maks. 258 nm, ϵ = 16000; infl. 277 nm, ϵ = 5300; infl. 285 nm, ϵ = 270.

Esimerkki 9

10 4-(2,4-diokso-1,3-diatsaspiro(4,4)nonan-3-yyli)-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriili

Vaihe A: 1-aminosyklopentaanikarbonitriili

Reaktioastiaan mitataan 40 ml ammoniakkia, 7,9 g ammoniumkloridia ja 6,14 g natriumsyanidia, minkä jälkeen
15 sekoitetaan täydelliseen liukenemiseen asti jäähauteessa -8 °C:n lämpötilassa. Sitten seokseen lisätään tipoittain noin -9 °C:n lämpötilassa 8,8 ml syklopentanonia, sen annetaan palautua ympäristön lämpötilaan ja sitä sekoitetaan yön yli.

20 Sitten orgaaninen faasi dekantoidaan eroon, vesifaasia uutetaan metyleenikloridilla, minkä jälkeen orgaaniset faasit pestään suolavedellä ja kuivataan. 55 ± 2 °C:ssa tislamalla saadaan 1,2 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri (CHCl_3 , cm^{-1}):

25 NH_2 , 3381 - 3330; C $\equiv$ N, 2226; C=O puuttuu.

Vaihe B: 2-(trifluorimetyyli)-4-[4-imino-2-okso-1,3-diatsaspiro[4,4]nonan-3-yyli]bentsonitriili

Reaktioastiaan mitataan 550 ml edellä vaiheessa A) saatua yhdistettä, 4 ml 1,2-dikloorietaania ja 0,2 ml trietyyliamiinia, minkä jälkeen seos jäähdytetään 0 °C:seen ja
30 lisätään 5 minuutissa -4 °C:n lämpötilassa 3,1 ml EP-hakemusjulkaisun 0 494 819 esimerkin 7 valmistuksessa saatua yhdistettä ja seoksen annetaan palautua ympäristön lämpötilaan.

35 Noin 40 minuutin reaktioajan kuluttua seos haihdutetaan kuiviin, jäännös liuotetaan 40 ml:aan asetonia, liu-

otin haihdutetaan eroon ja jäännöstä puhdistetaan silika-geelissä (eluoiden $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Me}_2\text{CO}$:lla 90:10), jolloin saadaan 1,24 g haluttua yhdistettä (valkeita kiteitä); sp. = 212 - 213 °C.

- 5 IR-spektri (nujoli-öljy, cm^{-1}):
OH/NH, 3350 - 3280; $\text{C}\equiv\text{N}$, 2240; $\text{C}=\text{O}$, 1744; >N , 1670; aromaatteja, 1610 - 1574 - 1510.

Vaihe C: 4-(2,4-diokso-1,3-diatsaspiro(4,4)nonan-3-yyli)-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriili

- 10 1,17 g edellä vaiheessa B) saatua yhdistettä lisätään seokseen, jossa on 20 ml metanolia, 3 ml kloroformia ja 5 ml 2 N kloorivetyhappoa, minkä jälkeen seosta lämmitetään noin 50 °C:ssa noin 2 tunnin ajan.

- 15 Seoksen annetaan palautua ympäristön lämpötilaan, se kaadetaan 40 ml:aan vettä ja uutetaan 3 kertaan metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi pestään suolavedellä, kuivataan ja haihdutetaan liuotin eroon alipaineessa, minkä jälkeen silikageelissä puhdistamalla (eluoiden $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Me}_2\text{CO}$:lla 9:1) saadaan 1,108 g haluttua yhdistettä (valkeita kiteitä); sp. = 184 - 185 °C.

Mikroanalyysi (%):

Laskettu C, 55,73; H, 3,74; F, 17,63; N, 13,00; todettu C, 55,6; H, 3,7; F, 17,4; N, 12,8.

IR-spektri (CHCl_3 , cm^{-1}):

- 25 $=\text{C}-\text{NH}$, 3444; $\text{C}\equiv\text{N}$, 2236; >O , 1786 - 1731; aromaatteja, 1616 - 1505.

UV-spektri (EtOH):

Maks. 258 nm, ϵ = 15600; infl. 286 nm, ϵ = 3500.

Esimerkki 10

- 30 **4-(2,4-diokso-1-(2-fluorietyyli)-1,3-diatsaspiro-(4,4)nonan-3-yyli)-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriili**

- 35 0,050 g:aan 50-%:ista natriumhydrididispersiota öljyssä kaadetaan tipoittain noin 20 minuutissa 0,323 g esi-merkin 9 mukaista yhdistettä liuotettuna 2,5 ml:aan dime-tyylisulfoksidia. Seosta sekoitetaan noin 1 tunnin 20 minuutin ajan, minkä jälkeen siihen lisätään tipoittain liu-

os, jossa on 0,09 ml 1-bromi-2-fluorietaania 0,2 ml:ssa dimetyylisulfoksidia. Noin 2 tunnin kuluttua ympäristön lämpötilassa seosta lämmitetään 10 minuutin ajan 30 - 35° C:ssa, minkä jälkeen se kaadetaan 12 ml:aan vettä, joka sisältää 0,2 g mononatriumfosfaattia, ja uutetaan eetterillä. Eetterifaasi pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännöstä silikageelissä puhdistamalla (eluoiden CH₂Cl₂/etyyliasetaatilla 99:1) saadaan 0,249 haluttua yhdistettä; sp. = 115 °C.

10 Mikroanalyysi (%):

Laskettu C, 55,29; H, 4,09; F, 20,58; N, 11,38; todettu C, 55,3; H, 4,1; F, 20,25; N, 11,3.

IR-spektri (CHCl₃, cm⁻¹):

15 -C≡N, 2238; -C=O, 1776 - 1723; aromaatteja, 1616 - 1575 - 1505.

UV-spektri (EtOH):

Maks. 260 nm, ε = 15600; infl. 287 nm.

Esimerkki 11

20 **1,5-dimetyyli-5-(fluorimetyyli)-3-(4-nitro-3-(tri-fluorimetyyli)fenyyli)-2,4-imidatsolidiinidioni**

1 ml:aan noin -60 °C:seen jäähdytettyä tetrahydrofuraania lisätään 0,09 ml dietyyliaminosulfidi-trifluoridia ja lisätään tipoittain noin -60 °C:seen jäähdytetty liuos, jossa on 210 mg esimerkin 5 mukaista yhdistettä 2,5 ml:ssa tetrahydrofuraania. Seos huuhdotaan 0,5 ml:lla tetrahydrofuraania, sen annetaan lämmetä ympäristön lämpötilaan ja se palautetaan uudestaan noin -60 °C:n lämpötilaan ja lisätään 0,1 ml dietyyliaminosulfidi-trifluoridia.

30 1 tunnin 20 minuutin kuluttua seos kaadetaan 8 ml:aan natriumbikarbonaattiliuosta ja uutetaan eetterillä. Orgaaninen faasi pestään suolavedellä, kuivataan, liuotin haihdutetaan eroon alipaineessa ja jäännöstä puhdistetaan silikageelissä eluoiden CH₂Cl₂/Me₂CO:lla (99:1), jolloin saadaan 152 mg haluttua yhdistettä (valkeita kiteitä); sp. 35 = 118 - 199 °C.

Mikroanalyysi (%):

Laskettu C, 44,71; H, 3,17; F, 21,76; N, 12,03; todettu C, 44,9; H, 3,1; F, 21,42; N, 11,9.

IR-spektri (CHCl_3 , cm^{-1}):

5 -C=O, 1786 - 1732; aromaatteja 1618 - 1597 - 1546 - 1498.

UV-spektri (EtOH):

Infl. 214 nm, ϵ = 13400; maks. 267 nm; ϵ = 6200; infl. 320 nm.

10 **Esimerkki 12**

4-(4,4-dimetyyli-2,5-diokso-3-(2-(2-hydroksietoksi)etyyli)-1-imidatsolidinyyli-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriili

15 **Vaihe 1: 4-(4,4-dimetyyli-2,5-diokso-3-(2-(2-(((1,1-dimetyylietyyli)dimetyylisilyyli)oksi)etoksi)etyyli)-1-imidatsolidinyyli-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriili**

Reaktioastiaan mitataan 0,101 g natriumhydridin 50-%:ista dispersiota öljyssä, ja tähän kaadetaan tipoittain 15 minuutissa liuos, jossa on 0,594 g EP-hakemusjulkaisun nro 0 494 819 esimerkin 8 mukaista yhdistettä 4,5 ml:ssa dimetyylisulfoksidia, ja sekoitetaan 30 minuutin ajan vedyn kehittymisen päätyttyä.

25 Viidessä minuutissa lisätään tipoittain liuos, jossa on 0,594 g (2-(2-bromietoksi)etoksi)dimetyyli-(1,1-dimetyylietyyli)silaania 1 ml:ssa dimetyylisulfoksidia.

Seosta sekoitetaan 1 tunnin ajan ympäristön lämpötilassa, minkä jälkeen siihen lisätään 0,056 g (2-(2-bromietoksi)etoksi)dimetyyli-(1,1-dimetyylietyyli)silaania ja sitä pidetään 2,5 tunnin ajan 30 - 40 °C:ssa.

30 Seos kaadetaan seokseen, jossa on 0,6 g mononatriumfosfaattia ja 30 ml jäävettä, ja sitä uutetaan eetterillä.

Eetterifaasi pestään NaCl-liuoksella, kuivataan ja haihdutetaan liuotin eroon.

Suorittamalla jäännöksen kromatografia-ajo silika-geelissä (eluentti: metyleenikloridi/etyyliasetatti 99:1) saadaan eristetyksi 0,776 g haluttua yhdistettä (öljynä).

IR-spektri (CHCl_3 , cm^{-1}):

5 $=\text{C}-\text{NH}$ puuttuu; $-\text{CN}$, noin 2235; $>\text{C}=\text{O}$, 1778 - 1724; $-\text{O}-\text{Si}^+$, 838; aromaatteja, 1616 - 1577 - 1505.

Vaihe 2: 4-(4,4-dimetyyli-2,5-diokso-3-(2-(2-hydroksietoksi)etyyli)-1-imidatsolidinyyli)-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriili

10 0,759 g edeltävässä vaiheessa 1 saatua yhdistettä lisätään 7,5 ml:aan metanolia, ja lisätään tipoitain 2 ml 2 N kloorivetyhappoa.

15 Seosta sekoitetaan 40 minuutin ajan ympäristön lämpötilassa, se kaadetaan jääveteen ja uutetaan kloroformilla.

20 Orgaaninen faasi pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivataan; liuotin haihdutetaan eroon, minkä jälkeen jäännöksellä suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi/asetoni 9:1), jolloin saadaan eristetyksi 0,549 g haluttua yhdistettä; sp. $> 60^\circ\text{C}$.

IR-spektri (CHCl_3 , cm^{-1}):

Kompleksinen $-\text{OH}$, noin 3610 - 3620; $-\text{CN}$, noin 2235; $\text{C}=\text{O}$, 1779 - 1725; aromaatteja, 1616 - 1575 - 1505.

25 **Esimerkki 13**

4-(4,4-dimetyyli-2,5-diokso-3-(2-fluorietyyli)-1-imidatsolidinyyli)-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriili

30 Reaktioastiaan mitataan 104 ml 50-%:ista natriumhydrididisversiota, johon lisätään tipoitain noin 20 minuutissa liuos, jossa on 600 mg EP-hakemusjulkaisun nro 0 494 819 esimerkin 8 mukaista yhdistettä 5 ml:ssa dimetyyliformamidia. Seos huuhdotaan 0,5 ml:lla dimetyyliformamidia, minkä jälkeen vedyn kehittymisen päätyttyä lisätään 0,16 ml 1-bromi-2-fluorietaania. Sitten lisätään vielä
35 98 ml 50-%:ista natriumhydrididisversiota, minkä jälkeen noin 10 minuutin kuluttua lisätään 0,1 ml 1-bromi-2-

fluorietaania ja lämmitetään seos 50 °C:seen. Seos palaute-
taan ympäristön lämpötilaan, se kaadetaan 20 ml:aan vettä,
joka sisältää 200 mg monokaliumfosfaattia, ja uutetaan eet-
terillä. Eetteriuute pestään vedellä ja sitten suolavedel-
5 lä, kuivataan, haihdutetaan liuotin eroon alipaineessa,
liuotetaan jäännös 20 ml:aan Me₂CO:ta ja puhdistetaan sili-
kageelissä (eluoiden CH₂Cl₂/etyyliasetaatilla 99:1), jol-
loin saadaan 200 mg haluttua yhdistettä (valkeita kiteitä);
sp. = 108 - 109 °C.

10 Mikroanalyysi (%):

Laskettu C, 52,48; H, 3,82; F, 22,14; N, 12,24; to-
dettu C, 52,4; H, 3,7; F, 22,00; N, 12,4.

IR-spektri (CHCl₃, cm⁻¹):

15 C≡N, 2236; C=O, 1780 - 1728; aromaatteja, 1618 -
1580 - 1504.

Esimerkki 14

**4-(4,4-dimetyyli-2,5-diokso-3-(2,2,2-trifluorietyy-
li)-1-imidatsolidinyli)-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriili**

Reaktioastiaan mitataan 0,125 g natriumhydridin 50-
20 %:ista dispersiota öljyssä, ja tähän lisätään 20 minuutissa
0,742 g EP-hakemusjulkaisun 0 494 819 esimerkin 8 mukaista
yhdistettä liuotettuna 7,5 ml:aan dimetyylisulfoksidia,
minkä jälkeen huuhdotaan 1 ml:lla dimetyylisulfoksidia. Ve-
dyn kehittymisen päätyttyä sekoittamista jatketaan noin 20
25 minuutin ajan, ja seokseen kaadetaan 0,5 ml joditrifluori-
metaania ja lisätään 0,5 ml valmistetta eetteri-15-Crown-5.
Seosta pidetään 60 °C:ssa 16 tunnin ajan. Kun on lisätty
0,25 ml joditrifluorimetaania, kuumentamista jatketaan noin
19 tunnin ajan 80 °C:ssa. Sitten seos kaadetaan 30 ml:aan
30 vettä, jossa on 0,5 g mononatriumfosfaattia, ja uutetaan
eetterillä.

Eetterifaasi pestään kyllästetyllä natriumkloridi-
liuoksella, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännöstä
silikageelissä puhdistamalla (eluoiden CH₂Cl₂/etyyliasetaa-
35 tilla 99:1) ja sitten 10 ml:sta isopropanolia uudelleenki-

teyttämällä saadaan 0,262 g haluttua yhdistettä (valkeita kiteitä); sp. = 110 °C.

Mikroanalyysi (%):

Laskettu C, 47,5; H, 2,92; F, 30,05; N, 11,08; todettu C, 47,3; H, 2,8; F, 30,0; N, 11,0.

IR-spektri (CHCl₃, cm⁻¹):

N-H puuttuu; >C=O, 1790 - 1732; aromaatteja, 1616 - 1578 - 1505; C≡N, 2235.

UV-spektri (EtOH):

Maks. 255 nm, ε = 16400; infl. 276 nm, ε = 4400; infl. 285 nm, ε = 2400.

Esimerkki 15

4-(4,4-dimetyyli-3-(2-fluorietyyli)-5-okso-2-tiokso-1-imidatsolidinyyli)-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriili

Vaihe A: 4-[3-(2-fluorietyyli)-5-imino-4,4-dimetyyli-2-tiokso-1-imidatsolidinyyli]-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriili

Mitataan 1,86 g 2-[(2-fluorietyyli)amino]-2-metyylipropaaninitriiliä ja 0,55 ml trietyyliamiinia 12 ml:aan 1,2-dikloorietaania. Seos jäähdytetään 0 °C:seen ja siihen kaadetaan noin 25 minuutissa noin 0 °C:n lämpötilassa liuos, jossa on 2,97 g EP-hakemusjulkaisun 0 494 819 esimerkin 11 valmistuksen mukaisesti saatua isotiosyanaattia 22 ml:ssa 1,2-dikloorietaania. Sekoittamista jatketaan 7 tunnin ajan ympäristön lämpötilassa, minkä jälkeen liuotin haihdutetaan eroon alipaineessa. Jäännöstä puhdistetaan silikageelissä (eluentti: CH₂Cl₂/asetoni, 95:5 → 97:3), minkä jälkeen se lietetään muutamaan millilitraan eetteriä, suodatetaan imulla, kuivataan ja saadaan 1,84 g haluttua yhdistettä; sp. = 160 °C.

IR-spektri (CHCl₃, cm⁻¹):

C=NH, 3308; C≡N, 2236; konjugoitu systeemi, 1677, 1604; aromaatteja, 1576 - 1504.

Vaihe B: 4-(4,4-dimetyyli-3-(2-fluorietyyli)-5-okso-2-tiokso-1-imidatsolidinyyli)-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriili

Liukokseen, jossa on 1,65 g edellä vaiheessa A) saatua yhdistettä 60 ml:ssa metanolia, lisätään tipoittain 6,9 ml 2 N kloorivetyhappoa. Noin 1,5 tunnin kuluttua 50 °C:ssa seos neutraloidaan lisäämällä natriumbikarbonaattia ja metanoli tislataan eroon. Jäännös lietetään veteen, uutetaan eetterillä, eetterifaasi pestään natriumkloridiliuoksella ja kuivataan. Puhdistamalla silikageelissä eluoiden CH_2Cl_2 :lla ja 15 ml:sta isopropanolia uudelleenki-
teyttämällä saadaan 2,99 g haluttua yhdistettä (valkeita kiteitä); sp. 135 °C.

Mikroanalyysi (%):

Laskettu C, 50,14; H, 3,65; F, 21,15; N, 11,69; S, 8,92; todettu C, 50,1; H, 3,60; F, 21,0; N, 11,7; S, 9,2.

IR-spektri (CHCl_3 , cm^{-1}):

=C-NH puuttuu; >C=O, 1758; $\text{N}\equiv\text{C}$, 2236; konjugoitu systeemi, 1610, 1576; aromaatteja, 1504.

UV-spektri (EtOH):

Maks. 233 nm, $\epsilon = 17700$; maks. 253 nm, $\epsilon = 21600$.

Esimerkki 16

3-(4-syaani-3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2,4-diokso-5-(hydroksimetyyli)-5-metyyli-1-imidatsolidiiniasetonitriili

Menetellään kuten esimerkissä 2 lähtien esimerkin 1 mukaisesta yhdisteestä korvaten esimerkin 2 kohdassa 2) jodimetyyli bromisyaanimetyylillä, jolloin saadaan haluttua yhdistettä; sp. 171 °C.

Esimerkki 17

3-(4-syaani-3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2,4-diokso-5-(fluorimetyyli)-5-metyyli-1-imidatsolidiiniasetonitriili

Menetellään kuten esimerkin 6 valmistuksessa korvaten siinä esimerkin 2 mukainen yhdiste esimerkin 16 mukai-

sella yhdisteellä, jolloin saadaan haluttua yhdistettä; sp.
= 175 °C.

Esimerkki 18

(±)-4-[2-okso-5-imino-[[4-fluorifenyyli)tio]metyyli]-4-metyyli-1-imidatsolidinyyli-2-trifluorimetyyllibentsonitriili

Vaihe A: (±)-3-[[4-fluorifenyyli)tio]-2-amino-2-metyyllipropaaninitriili

Seokseen, jossa on 2,21 g natriumsyanidia 45 ml:ssa vettä, lisätään peräkkäin liuos, jossa on 4,81 g ammoniumkloridia 12 ml:ssa vettä, ja 24,6 ml ammoniakkia 25°Bé ja sitten liuos, jossa on 8,32 g 1-[4-fluorifenyyli)tio]-2-propanonia, joka valmistetaan kuten esitetään patenttijulkaisussa 82 46 399 E, 21 ml:ssa 96,2-%:ista etanolia. Seosta sekoitetaan noin 22 tunnin ajan pitäen sitä lämpötilassa 60 °C. Seos jäädytetään 0 - +4 °C:seen, huuhdotaan etanolilla, tislataan, dekantoidaan, uutetaan vesifaasia CH₂Cl₂:lla, pestään uute kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan se ja haihdutetaan liuotin eroon alipaineessa. Jäännöstä kromatografisesti silikageelissä puhdistamalla eluoiden sykloheksaani/etyyliasetaatilla (50:50) saadaan 14,50 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri (CHCl₃, cm⁻¹):

NM-absorptio, 3382 - 3327; aromaatteja, 1591 - 1491; -C≡N, 2228.

Vaihe B: (±)-4-[2-okso-5-imino[[4-fluorifenyyli)tio]metyyli]-4-metyyli-1-imidatsolidinyyli-2-trifluorimetyyllibentsonitriili

Reaktioastiaan mitataan 9,8 g edellä vaiheessa A) saatua yhdistettä, 35 ml 1,2-dikloorietaania ja lisätään 0,2 ml trietyyliamiinia. Seos jäädytetään 5 °C:seen ja siihen lisätään 12 minuutissa noin 5 - 10 °C:n lämpötilassa liuos, jossa on 7,7 g EP-hakemusjulkaisun 0 494 819 esimerkin 7 valmistuksessa saatua yhdistettä 40 ml:ssa 1,2-dikloorietaania.

Huuhdotaan 5 ml:lla dikloorietaania ja jätetään 16 tunniksi ympäristön lämpötilaan. Liuotin haihdutetaan eroon alipaineessa ja jäännöstä puhdistetaan silikageelissä (eluentti: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Me}_2\text{CO}$ 93:7), minkä jälkeen se liuotetaan 5 100 ml:aan isopropanolia noin 60 °C:ssa, suodatetaan, huuhdotaan 20 ml:lla kuumaa isopropanolia, konsentroidaan, jäädytetään noin 3 tunnin ajan, suodatetaan imulla, huuhdotaan jääkylmällä isopropanolilla ja kuivataan, jolloin saadaan 2,815 g haluttua yhdistettä (valkeita kiteitä); sp. = 150° 10 C.

Mikroanalyysi (%):

Laskettu C, 54,03; H, 3,34; F, 17,99; N, 13,26; S, 7,59; todettu C, 54,1; H, 3,30; F, 17,9; N, 13,1; S, 7,7.

IR-spektri (CHCl_3 , cm^{-1}):

15 C=O, 1756; C=N, 1669; NH 3444; aromaatteja, 1614 - 1591 - 1505 - 1491; C≡N esiintyy.

Esimerkki 19

4-[2,5-diokso-4-[[4-fluorifenyyli)tio]metyyli]-4-metyyli-1-imidatsolidinyyli]-2-trifluorimetyyllibentsonit- 20 riili

Reaktioastiaan mitataan 3,95 g esimerkissä 18 saatua yhdistettä, 14 ml kloorivetyhappoa 22°Bé ja 14 ml vettä, ja kuumennetaan seos palautusjäähdyttään kiehuvaaksi.

Noin 1,5 tunnin kuluttua seos palautetaan ympäristön lämpötilaan, se kaadetaan 100 g:aan jäitä + vettä (1:1) ja uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestään vedellä, sitten kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja lopuksi kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, ja haihdutetaan liuotin eroon. Jäännöksellä suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Me}_2\text{CO}$ 95:5), minkä jälkeen se lietetään 50 ml:aan abs. etanolia 50 °C:ssa, suodatetaan, huuhdotaan 5 ml:lla kuumaa etanolia, konsentroidaan ja jätetään 16 tunniksi jääkaappiin noin 0 - 30 +4 °C:seen.

Tuote suodatetaan imulla eroon, se huuhdotaan etanolilla ja kuivataan, jolloin saadaan 3,55 g haluttua yhdistettä (valkeita kiteitä); sp. = 153 °C.

Mikroanalyysi (%):

5 Laskettu C, 53,9; H, 3,09; F, 17,95; N, 9,92; S, 7,57; todettu C, 53,9; H, 3,1; F, 18,3; N, 9,8; S, 7,8.

IR-spektri (CHCl₃, cm⁻¹):

C=O, 1791 - 1734; NH, 3439; C=N, 2236; aromaatteja, 1615 - 1591 - 1505 - 1492.

10 **Esimerkki 20**

4-(2,5-diokso-3-(2-fluorietyyli)-4-((4-fluorifenyyli)tiometyyli)-4-metyyli-1-imidatsolidinyli-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriili

0,031 g:aan natriumhydridin 50-%:ista öljydispersiota kaadetaan noin 10 minuutissa tipoittain liuos, jossa on 0,254 g esimerkin 19 mukaan saatua yhdistettä 2,2 ml:ssa dimetyylisulfoksidia. Sekoittamista jatketaan noin 40 minuutin ajan, minkä jälkeen lisätään tipoittain noin 5 minuutissa liuos, jossa on 0,54 ml 1-bromi-2-fluorietaanua 20 0,7 ml:ssa dimetyylisulfoksidia.

30 minuutin sekoituksen jälkeen seos kaadetaan jääveteen, jossa on 0,4 g mononatriumfosfaattia. Sitä uutetaan eetterillä, orgaaninen faasi pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan liuotin alipaineessa eroon. Puhdistamalla silikageelissä (eluentti: 25 CH₂Cl₂/etyyliasetaatti 100:0,5) ja sitten 15 ml:sta isopropanolia uudelleenkiteyttämällä saadaan 0,175 grammaa haluttua yhdistettä (valkeita kiteitä); sp. = 155 °C.

Mikroanalyysi (%):

30 Laskettu C 53,73; H, 3,43; F, 20,23; N, 8,95; S, 6,83; todettu C, 53,5; H, 3,2; F, 20,5; N, 9,0; S, 7,1.

IR-spektri (CHCl₃, cm⁻¹):

=C-NH puuttuu; C≡N, noin 2235; >C=O, 1780 - 1727; aromaatteja, 1616 - 1591 - 1505 - 1492.

35 UV-spektri (EtOH):

Maks. 255 nm, ϵ = 18600; infl. 278 nm, ϵ = 8000;
infl. 287 nm, ϵ = 4400.

Esimerkki 21

5 **4-(4,4-bis(hydroksimetyyli)-3-metyyli-5-okso-2-ti-
okso-1-imidatsolidinyli)-2-(trifluorimetyyli)bentsonit-
riili**

**Vaihe A: 2-(metyyliamino)-2-[[(tetrahydro-2-H-py-
ran-2-yyli)oksi]metyyli]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)ok-
sipropaaninitriili**

10 Reaktioastiain mitataan 2,7 g 1,3-bis[(tetrahydro-
2H-pyran-2-yyli)oksi]-2-propanonia, joka valmistetaan kuten
kuvataan alla, 5 ml vettä ja 0,77 g metyyliamiinihydroklo-
ridia, minkä jälkeen seokseen lisätään 5 minuutissa 503 mg
natriusyanidia ja 3 ml vettä. 2,5 tunnin reaktioajan kulut-
15 tua seosta uutetaan metyleenikloridilla, orgaaninen faasi
pestään suolavedellä, ja haihdutetaan liuotin eroon alipai-
neessa, jolloin saadaan 3,3 g haluttua yhdistettä, jota
käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

IR-spektri (CHCl_3 , cm^{-1}):

20 NH, 3346; $\text{C}\equiv\text{N}$, 2230; $\text{C}=\text{O}$, 1732.

**1,3-bis[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-2-propa-
nonin, jota käytetään esimerkissä 21 lähtöaineena, valmis-
tus**

25 Suspensio, jossa on 9 g 1,3-dihydroksiasetonidi-
meeriä 60 ml:ssa dioksaania, kuumennetaan 70 °C:seen, ja
palautetaan ympäristön lämpötilaan. Suspensioon lisätään
20 ml 3,4-dihydro-2,4-pyraania ja sitten 300 mg paratoluee-
nisulfonihappoa, vettä pitäen lämpötila alle 40 °C:ssa.
Seosta sekoitetaan 16 tunnin ajan, minkä jälkeen se kaade-
30 taan 300 ml:aan kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta,
orgaaninen faasi pestään suolavedellä, se kuivataan ja liu-
otin haihdutetaan eroon alipaineessa. Suorittamalla jään-
nöksen kromatografia-ajo silikageelissä (eluoiden syklohek-
saani/etyyliasetatti/trietyyliamiinilla 8:2:0,5) saadaan
35 17 g haluttua yhdistettä; R_f = 0,2.

Vaihe B: 2-(trifluorimetyyli)-4-[4,4-bis[[tetrahydro-2-H-pyran-2-yyli)oksi]metyyli]-5-imino-3-metyyli-2-tiokso-1-imidatsolidinyyli]bentsonitriili

Reaktioastiain mitataan 2,39 g EP-hakemusjulkaisun
5 0 494 819 esimerkin 11 valmistuksessa saatua isotiosyanaat-
tia ja 10 ml 1,2-dikloorietaania. Sitten +5 °C:seen jäähdy-
tettyyn liuokseen lisätään tipoittain seos, jossa on 3,2 g
edellä vaiheessa A) saatua yhdistettä, 0,4 ml trietyyli-
amiinia ja 10 ml 1,2-dikloorietaania. Noin 1 tunnin 20 mi-
10 nuuttia kestävän kuumentamisen jälkeen liuotin haihdutetaan
eroon ja jäännöstä puhdistetaan silikageelissä (eluoiden
etyyliasetatti/sykloheksaanilla 7:3), jolloin saadaan 3,82
g haluttua yhdistettä.

IR-spektri (CHCl_3 , cm^{-1}):

15 >C=NH, 3314; C≡N, 2230; C=N, 1678 - 1670 - 1876;
C=S, 1505 - 1495; aromaatteja.

Vaihe C: 4-(4,4-bis(hydroksimetyyli)-3-metyyli-5-okso-2-tiokso-1-imidatsolidinyyli)-2-(trifluorimetyyli)-bentsonitriili

20 Mitataan 3,8 g edellä vaiheessa B) saatua yhdistet-
tä seokseen, jossa on 38 ml metanolia ja 19 ml 2 N kloori-
vetyhappoa, minkä jälkeen keitetään palautusjäähdyttäen.
Noin 2 tunnin kuluttua seos kaadetaan 200 ml:aan vettä ja
sitä uutetaan ensin eetterillä ja sitten etyyliasetaatilla.
25 Orgaaniset faasit yhdistetään ja ne pestään suolavedellä,
minkä jälkeen liuotin haihdutetaan eroon. Jäännöstä puhdis-
tetaan silikageelissä (eluentti: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5), minkä
jälkeen se liuotetaan 30 ml:aan isopropyylieetteriä palau-
tusjäähdyttäen keittämällä, suodatetaan ja haihdutetaan
30 osittain, minkä jälkeen sitä jäädytetään noin 1 tunnin ajan
ja suodatetaan imulla, jolloin saadaan 282 mg haluttua yh-
distettä (keltaisia kiteitä); sp. = 169 - 170 °C.

Mikroanalyysi (%):

35 Laskettu C, 46,80; H, 3,37; F, 15,86; N, 11,69; S,
8,92; todettu C, 46,8; H, 3,3; F, 15,9; N, 11,5; S, 9,0.

IR-spektri (nujoli-öljy, cm^{-1}):

OH/NH, 3410 - 3385; $\text{C}\equiv\text{N}$, 2240; $\text{C}=\text{O}$, 1720; aromaatteja, 1608 - 1580 - 1568.

UV-spektri (EtOH):

5 Maks. 234 nm, $\epsilon = 17600$; maks. 256 nm, $\epsilon = 23200$.

Esimerkki 22

4-(4,4-bis(1-oksopropoksi)metyyli)-3-metyyli-5-okso-2-tiokso-1-imidatsolidinyyli)-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriili

10 200 mg esimerkin 21 mukaista yhdistettä lisätään seokseen, jossa on 2 ml pyridiiniä ja 25 4-dimetyyliamino-pyridiiniä, minkä jälkeen lisätään 16 ml propionihappoanhydridiä. 25 minuutin reaktioajan jälkeen seos kaadetaan 20 ml:aan natriumbikarbonaattiliuosta ja uutetaan mety-
15 leenikloridilla, orgaaninen faasi pestään suolavedellä, se kuivataan ja haihdutetaan liuotin eroon sekä tislataan 3 kertaan 30 ml:n tolueenia kanssa. Puhdistaminen suoritetaan silikageelissä (eluoiden CH_2Cl_2 :lla), minkä jälkeen eetteristä kiteyttämällä saadaan 239 mg haluttua yhdistettä
20 (valkeita kiteitä); sp. = 117 - 118 °C.

Mikroanalyysi (%):

Laskettu C, 50,95; H, 4,27; F, 12,09; N, 8,91; S, 6,80; todettu C, 51,2; H, 4,5; F, 12,1; N, 8,8; S, 6,9.

IR-spektri (CHCl_3 , cm^{-1}):

25 $>\text{C}=\text{O}$, 1755 - 1762; $\text{C}\equiv\text{N}$, 2235; aromaatteja ja $\text{C}=\text{S}$, 1615 - 1580 - 1504 - 1488.

UV-spektri (EtOH):

Infl. 236 nm, $\epsilon = 18800$; maks. 253 nm, $\epsilon = 22600$; infl. 265 nm, $\epsilon = 18200$.

30

Esimerkki 23**4-(4,4-bis(fluorimetyyli)-3-metyyli-5-okso-2-tiokso-1-imidatsolidinyyli)-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriili**

1 ml tetrahydrofuraania jäädytetään -50 °C:seen ja siihen lisätään 0,66 ml dietyyliaminosulfifi-trifluoridia, ja sitten tipoittain noin -50 °C:n lämpötilaan jäädytetty liuos, jossa on 360 mg esimerkin 21 yhdistettä 4 ml:ssa tetrahydrofuraania, ja lämmitetään seos noin 30 °C:n lämpötilaan.

10 Noin 30 minuutin kuluttua seos kaadetaan tipoittain 50 ml:aan natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta, uutetaan kloroformilla, pestään orgaaninen faasi suolavedellä ja haihdutetaan liuotin eroon. Jäännöstä puhdistetaan silikageelissä eluoiden CH₂Cl₂/sykloheksaanilla (9:1), min-
15 kä jälkeen se liuotetaan 20 ml:aan isopropanolia noin 60° C:n lämpötilassa. Seos suodatetaan, huuhdotaan 1 ml:lla isopropanolia ja konsentroidaan, jäädytetään 1 tunnin ajan ja suodatetaan imulla, jolloin saadaan 314 mg haluttua yhdistettä (valkeita kiteitä); sp. = 122 - 123 °C.

20 Mikroanalyysi (%):

Laskettu C, 46,28; H, 2,77; F, 26,15; N, 11,56; S, 8,82; todettu C, 46,3; H, 2,7; F, 25,7; N, 11,25; S, 8,8.

IR-spektri (CHCl₃, cm⁻¹):

25 C≡N, 2236; C=O, 1736; aromaatteja, 1615 - 1580 - 1504 - 1487.

UV-spektri (EtOH):

Infl. 237, ε = 20300; maks. 250 nm, ε = 22000; infl. 266 nm, ε = 17100.

Esimerkki 24

30 **4-(4,4-bis(hydroksimetyyli)-3-metyyli-2,5-diokso-1-imidatsolidinyyli)-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriili**

1) Tetrahydropyraanieetterien muodostaminen

360 mg esimerkin 21 yhdistettä lisätään seokseen, jossa on 5 ml tetrahydrofuraania, 1 ml 3,4-dihydro-2H-pyraania ja 15 mg paratolueenisulfonihappoa, vettä.

Noin 40 minuutin kuluttua seokseen kaadetaan 10 ml natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta ja 1 ml trietyyliamiinia, uutetaan kloroformilla, pestään suolavedellä, kuivataan ja haihdutetaan liuotin eroon.

- 5 Jäännöstä silikageelissä puhdistamalla (eluoiden $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$:lla 93:7) saadaan 600 mg haluttua yhdistettä, jota käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

2) Siirtyminen hydantoiiniin

- 10 Mitataan 600 mg kohdassa 1) saatua dieetteriä neljään ml:aan dimetyyliformamidia ja lisätään 55 mg 50-prosenttista natriumhydrididispersiota ja sitten vedyn kehittymisen lakkaamisen jälkeen 0,09 ml metyylijodidia. Noin 40 minuutin kuluttua tästä lisätään peräkkäin 110 mg 50-%:ista natriumhydrididispersiota ja sitten 10 minuutin kuluttua
- 15 0,18 ml metyylijodidia. Reaktioseos kaadetaan 10 ml:aan jäävettä, joka sisältää 1,3 g monokaliumfosfaattia, ja uutetaan eetterillä. Orgaaninen faasi pestään suolavedellä, kuivataan ja haihdutetaan liuotin eroon. Jäännöstä puhdistetaan silikageelissä (eluoiden CH_2Cl_2 /etyyliasetaatilla
- 20 92,5:7,5), jolloin saadaan 370 mg haluttua yhdistettä, jota käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

3) Suojaryhmien poisto pyraanieettereistä

- 25 Mitataan 370 mg edellä kohdassa 2) saatua yhdistettä seokseen, jossa on 4 ml metanolia ja 2 ml 2 N kloorivetyhappoa, minkä jälkeen liuos kuumennetaan 60 °C:seen noin 2 tunniksi.

- 30 Seos kaadetaan sitten 15 ml:aan suolavettä, kuivataan, haihdutetaan liuotin eroon ja liuotetaan sitten jäänös 20 ml:aan asetonia ja haihdutetaan kuiviin. Jäännöstä silikageelissä puhdistamalla (eluoiden $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$:lla 92,5:7,5) ja se sitten asetonista uudelleenkiteyttämällä saadaan 197 mg haluttua yhdistettä (valkeita kiteitä); sp. = 217 - 218 °C.

UV-spektri (EtOH):

- 35 Maks. 263 nm, ϵ = 14600; infl. 237, 278, 287 nm.

Esimerkki 25

4-(4,4-bis(hydroksimetyyli)-3-metyyli-5-imino-2-tiokso-1-imidatsolidinyyli)-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriili

5 Menetellään kuten esimerkissä 21, jolloin saadaan esimerkin 21 mukaisen valmistuksen vaiheessa C) 421 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri (cm^{-1}):

10 $\text{C}\equiv\text{N}$, 2230; $\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{S}$, 1680 - 1614 - 1580 - 1510; aromaatteja.

Esimerkki 26

4-(4,4-bis(hydroksimetyyli)-2,5-diokso-1-imidatsolidinyyli)-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriili

15 **Vaihe 1: 1,3-bis[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-2-propanoni**

20 Mitataan 9 g 2,5-dihydroksi-1,4-dioksaani-2,5-dime-tanolia 60 ml:aan dioksaania, ja suspensio lämmitetään noin 70°C :seen 15 minuutiksi, minkä jälkeen se palautetaan ympäristön lämpötilaan. Sitten lisätään 20 ml 3,4-dihydro-2H-pyraania ja 300 mg monohydratoitua paratolueenisulfonihap-poa ja pidetään lämpötila noin 40°C :ssa, minkä jälkeen seos jätetään 16 tunniksi ympäristön lämpötilaan.

25 Sitten seos kaadetaan seokseen, jossa on 300 ml kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja 10 ml trietyyliamiinia, ja uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaninen faa-si pestään suolavedellä, kuivataan ja haihdutetaan liuotin eroon.

30 Suorittamalla jäännöksen kromatografia-ajo silika-geelissä (eluentti: etyylisykloasetatti/trietyyliamiini 8:2) saadaan 17 g haluttua yhdistettä (vaaleankeltainen siirappi).

IR-spektri (CHCl_3 , cm^{-1}):

OH puuttuu; $\text{O}=\text{C}$, 1736.

Vaihe 2: 2-amino-3-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)-oksi)-2-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi)metyyli)propaaninitriili

5,6 g edellä vaiheessa 1) saatua yhdistettä mitataan 8 ml:aan ammoniakkia, seos jäädytetään noin lämpötilaan -5 °C ja siihen lisätään peräkkäin 1,58 g ammoniumkloridia ja 1,23 g natriumsyanidia, ja lämpötilan annetaan kohota ympäristön lämpötilaksi noin 40 minuutiksi, minkä jälkeen seosta kuumennetaan 40 ± 5 °C:ssa 16 tunnin ajan samalla sitä sekoittaen. Seos jäädytetään ympäristön lämpötilaan ja sitä uutetaan kloroformilla, orgaaninen faasi pestään suolavedellä, kuivataan ja haihdutetaan liuotin eroon.

Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: etyyylisykloasetatti/trietyyliamiini 3:7) saadaan 4,41 g haluttua yhdistettä (vaaleankeltainen siirappi).

IR-spektri (CHCl₃, cm⁻¹):

-CN, 2235; NH₂, 3390 - 3317.

Vaihe 3: 4-(5-imino-2-okso-4,4-bis((((tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi)metyyli)-1-imidatsolidinyli)-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriili

570 mg edellä vaiheessa 2) saatua yhdistettä lisätään seokseen, jossa on 5 ml isopropyylieetteriä ja 0,28 ml trietyyliamiinia, ja seos jäädytetään -30 °C:seen, minkä jälkeen siihen lisätään 1 tunnissa 2,32 g EP-hakemusjulkaisun 0 494 819 esimerkin 7 valmistuksessa saadun yhdisteen 18,4-%:ista liuosta 1,2-dikloorietaanissa.

Seokseen lisätään 4 ml metyleenikloridia, minkä jälkeen sen annetaan lämmetä ympäristön lämpötilaan, johon se jätetään noin 2 tunniksi, minkä jälkeen liuotin haihdutetaan eroon. Jäännöstä silikageelissä puhdistamalla (eluentti: metyleenikloridi/asetoni 9:1) saadaan 700 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri (CHCl_3 , cm^{-1}):

NH, 3442 - 3317; -CN, 2235; C=O, 1757; C=N, 1670; aromaatteja, 1614 - 1575 - 1505.

5 **Vaihe 4: 4-(4,4-bis(hydroksimetyyli)-2,5-diokso-1-imidatsolidinyyli)-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriili**

300 mg edellä vaiheessa 3) saatua yhdistettä lisätään seokseen, jossa on 3 ml metanolia ja 1,5 ml 2 N kloorivetyhappoa, ja keitetään palautusjäähdyttäen 1,5 tunnin ajan.

10 Seos palautetaan ympäristön lämpötilaan, se kaadetaan 5 ml:aan natriumbikarbonaatin vesiliuosta, sitä uuteetaan etyyliasetaatilla, minkä jälkeen pestään natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan liuotin eroon.

15 Jäännökseen lisätään 5 ml metanolia ja puhdistetaan silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi/metanoli 9:1).

Jäännös lietetään toistamiseen 20 ml:aan palautusjäähdyttäen keitettyä isopropanolia, minkä jälkeen kuiviin haihduttamalla saadaan 225 mg haluttua yhdistettä (valkeita kiteitä); sp. = 207 - 208 °C.

IR-spektri (nujoli-öljy, cm^{-1}):

OH/NH, 3525 - 3365 - 3250; CN, 2240; C=O, 1778 - 1738; aromaatteja, 1618 - 1578 - 1506.

Esimerkki 27

25 **4-(4,4-bis(fluorimetyyli)-2,5-diokso-3-metyyli-1-imidatsolidinyyli)-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriili**

Menetellään kuten esitettiin esimerkissä 23 käyttäen 120 mg esimerkissä 24 saatua yhdistettä. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: CH_2Cl_2 /etyyliasetatti, 99:1) saadaan 111 mg haluttua yhdistettä; sp. = 137 - 138 °C.

IR-spektri (CHCl_3 , cm^{-1}):

$\text{C}\equiv\text{N}$, 2235; C=O, 1790 - 1735; aromaatteja, 1617 - 1580 - 1505.

Esimerkki 28

4-(2,5-diokso-3-etyyli-4-(hydroksimetyyli-4-metyyli-1-imidatsolidinyyli)-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriili

Menetellään kuten esitettiin esimerkin 2 vaiheissa 2) ja 3) käyttäen 1,033 g vaiheessa 1) valmistettua tetrahydropyraanieetteriä ja 0,24 g etyylijodidia. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi/etyyliasetatti) saadaan 0,796 g haluttua yhdistettä, joka uudelleenkiteytetään isopropanolista; sp. = 138 °C.

10 IR-spektri (CHCl_3 , cm^{-1}):

OH, 3616; $\text{C}\equiv\text{N}$, 2236; $\text{C}=\text{O}$, 1779 (m) - 1725 (F); aromaatteja, 1617 - 1506.

Esimerkki 29

15 **3-(2,5-diokso-3-etyyli-4-metyyli-4-(2-metyyli-1-oksopropoksi)metyyli-1-imidatsolidinyyli)-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriili**

Menetellään kuten esimerkissä 22 käyttäen 280 mg esimerkissä 28 saatua yhdistettä, 2,5 ml pyridiiniä, 23 mg dimetyyliaminopyridiiniä ja 0,16 ml isovoihappoanhydridiä. Eetterillä uuttamalla, liuottimet eroon haihduttamalla ja suorittamalla jäännöksen kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi/etyyliasetatti 100:1) saadaan 321 mg haluttua yhdistettä; sp. = 85 °C.

25 IR-spektri (CHCl_3 , cm^{-1}):

$\text{C}\equiv\text{N}$, 2235; $\text{C}=\text{O}$, 1781 (m) - 1728 (F); aromaatteja, 1615 - 1575 - 1505.

Esimerkki 30

30 **Metyyli- ja 1-metyylietyyli-(1-(4-syaani-3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2,5-diokso-3-etyyli-4-metyyli-4-imidatsolidinyyli)karbonaatti**

Menetellään kuten esimerkissä 22 käyttäen 376 mg esimerkissä 28 saatua yhdistettä, 3,8 ml pyridiiniä, 25 mg dimetyyliaminopyridiiniä, ja lisätään 0 °C:ssa 2,2 ml isopropyylikloroformaatin liuosta tolueenissa (1 M/litra). 30 minuutin sekoituksen 0 °C:ssa ja 3 tunnin sekoituksen ympäristön lämpötilassa jälkeen lisätään 0,4 ml isopropyyliklo-

roformaattiliuosta ja jatketaan sekoittamista ympäristön lämpötilassa 2,5 tunnin ajan. Seos kaadetaan 20 g:aan jäävettä, sitä uutetaan eetterillä, pestään orgaaninen liuos suolavedellä, kuivataan se ja poistetaan liuottimet alipaineessa. Jäännös lietetään tolueeniin, haihdutetaan kuiviin, annetaan muodostuneen öljyn kiteytyä, jolloin saadaan 422 mg raakatuotetta, jolla suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi/ etyyliasetaatti 100:2), jolloin saadaan 270 mg haluttua yhdistettä; sp. = 123 °C.

IR-spektri (CHCl_3 , cm^{-1}):

$\text{C}\equiv\text{N}$, 2235; $\text{C}=\text{O}$, 1782 - 1744 - 1729; aromaatteja, 1616 - 1578 - 1505.

Esimerkki 31

4-(4,4-bis(hydroksimetyyli)-2,5-diokso-3-(4-hydroksibutyryyli)-1-imidatsolidinyyli)-2-trifluorimetyyli)bentsonitriili

1) Tetrahydropyraanieetterien muodostaminen

Menetellään kuten esimerkin 24 vaiheessa 1) käyttäen 331 mg esimerkissä 26 saatua yhdistettä. Seosta uutetaan metyleenikloridilla, pestään suolavedellä, kuivataan, haihdutetaan liuotin eroon ja saadaan suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) 500 mg haluttua yhdistettä, jota käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

2) Hydroksialkylointi

52 mg:aan natriumhydridiä lisätään tiipoittain 20 minuutissa 456 mg edellä saatua dieetteriä 3 ml:ssa dimetyylisulfoksidia, minkä jälkeen 20 minuutin kuluttua vedyn kehittymisen päättymisestä lisätään 374 mg trimetyylisilyyli-4-jodibutanolia. 40 minuutin reaktion jälkeen seos kaadetaan 20 ml:aan vettä, uutetaan eetterillä, pestään orgaaninen faasi suolavedellä, kuivataan se ja haihdutetaan liuotin eroon. Saadaan 650 mg raakatuotetta, jota käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

3) Suojaryhmien hydrolyysi

650 mg edellä saatua yhdistettä mitataan 7 ml:aan metanolia ja 3 ml:aan 2 N kloorivetyhappoa, minkä jälkeen seosta lämmitetään 40 °C:ssa noin 40 minuutin ajan. Seos kaadetaan 20 ml:aan natriumbikarbonaatin vesiliuosta, sitä uutetaan etyyliasetaatilla, pestään suolavedellä, kuivataan ja haihdutetaan liuotin eroon. Silikageelissä puhdistamalla (eluentti: CH₂Cl₂/MeOH 9:1) saadaan 950 mg haluttua yhdistettä.

10 UV-spektri (EtOH):

Maks. 237 nm, ϵ = 8600; maks. 263 nm, ϵ = 14000; infl. 278 nm, ϵ = 8400; infl. 287 nm, ϵ = 4200.

Esimerkki 32

15 **4-(4,4-bis(hydroksimetyyli)-2,5-diokso-3-(2-fluorietyyli)-1-imidatsolidinyyli)-2-trifluorimetyyli)bentsonitriili**

1) Fluorialkylointi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa A) käyttäen lähtöyhdisteenä 5 g tetrahydropyraanidieetteriä, joka valmistetaan kuten esitettiin esimerkin 31 vaiheessa 1), ja 1,1 ml 2-bromi-1-fluorietaania. Saadaan 5,31 g haluttua yhdistettä.

2) Tetrahydropyraanieetterin hydrolyysi

25 Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa B) käyttäen lähtöaineena 550 mg edellä saatua yhdistettä, 6 ml metanolia ja 2 ml 2 N kloorivetyhappoa. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluoiden CH₂Cl₂/Me₂CO:lla 8:2) saadaan 351 mg haluttua yhdistettä; sp. = 138 - 139 °C.

IR-spektri (nujoli-öljy, cm⁻¹):

30 OH/NH, 358 - 3505; C≡N, 2245; C=O, 1778 - 1716; aromaatteja, 1616 - 1580 - 1512.

UV-spektri (EtOH):

Maks. 260 nm, ϵ = 15300; infl. 280 nm, ϵ = 3400.

Esimerkki 33

4-(4,4-bis(fluorimetyyli)-2,5-diokso-3-(2-fluorietyyli)-1-imidatsolidinyyli)-2-trifluorimetyyli)bentsonitriili

5 Jäähdytetään -50 °C:seen inertissä ilmakehässä 1 ml tetrahydrofuraania ja lisätään siihen tipoittain 0,66 ml dietyyliaminosulfidi-trifluoridia ja sitten 5 minuutissa liuos, jossa on 375 mg esimerkissä 32 saatua yhdistettä 4 ml:ssa tetrahydrofuraania. Seoksen annetaan lämmetä ympäristön lämpötilaan, jossa sitä pidetään samalla sekoittaen 1
10 tunnin ajan, minkä jälkeen se kaadetaan natriumbikarbonaatin jääkylmään vesiliuokseen, uutetaan kloroformilla, pestään orgaaninen faasi suolavedellä, kuivataan se, haihdutetaan liuotin eroon ja suoritetaan jäännöksellä kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: CH₂Cl₂/sykloheksaani 9:1), jolloin saadaan 337 mg haluttua yhdistettä; sp. = 136 - 137 °C.

IR-spektri (CHCl₃, cm⁻¹):

20 C≡N, 2235; C=O, 1787 - 1736; aromaatteja, 1617 - 1577 - 1505.

Esimerkki 34

4-(4,4-bis(2-metyyli-1-oksopropoksi)metyyli)-2,5-diokso-3-(2-fluorietyyli)-1-imidatsolidinyyli)-2-trifluorimetyyli)bentsonitriili

25 Lisätään 0,5 ml isovoihappoanhydridiä inertissä ilmakehässä liuokseen, joka käsittää 375 mg esimerkissä 32 saatua yhdistettä, 4 ml pyridiiniä ja 122 mg dimetyyliaminopyridiiniä. Seosta sekoitetaan 30 minuutin ajan, se kaadetaan 20 ml:aan natriumbikarbonaatin 50-%:ista vesiliuosta, kuivataan ja haihdutetaan liuotin alipaineessa eroon. Suorittamalla jäännöksellä kromatografia-ajo silikageelissä
30 (eluentti: CH₂Cl₂/AcOEt 95:5) saadaan 457 mg haluttua yhdistettä; sp. 71 - 72 °C.

IR-spektri (CHCl₃, cm⁻¹):

35 C≡N, 2236; C=O, 1789 - 1733; aromaatteja, 1616 - 1505.

UV-spektri (EtOH):

Maks. 257 nm, ϵ = 17000; infl. 285 nm, ϵ = 2600.

Esimerkki 35

5 **Bis(1-metyylietyyli)- ja (3-(4-syaani-3-(trifluori-
metyyli)fenyyli)-2,4-diokso-1-(2-fluorietyyli)-5-imidatso-
lidinyyli)bis(metyyleeni)karbonaatti ja (3-(4-syaani-3-(tri-
fluorimetyyli)fenyyli)-2,4-diokso-1-(2-fluorietyyli)-5-
(hydroksimetyyli)-5-imidatsolidiyyli)metyyli- ja 1-metyyli-
etyylikarbonaatti, $\pm$ raseeminen**

10 Argon-suojakaasussa jäädytetään -4 °C:seen 375 mg
esimerkissä 32 saatua yhdistettä 4 ml:ssa pyridiiniä ja
122 mg:ssa 4-dimetyyliaminopyridiiniä. Seokseen lisätään
tipoittain -4 °C:ssa 550 mg isopropyylikloroformiaattia.
Seoksen annetaan lämmetä ympäristön lämpötilaan, jossa se-
15 koittamista jatketaan 2 tunnin ajan. Reaktion ollessa epä-
täydellinen lisätään 122 mg dimetyyliaminopyridiiniä ja
2 ml isopropyylikloroformiaattia ja kuumennetaan 18 tunnin
ajan 50 °C:ssa. Seos palautetaan ympäristön lämpötilaan, se
kaadetaan suolaveteen, uutetaan etyyliasetaatilla, kuiva-
20 taan, haihdutetaan liuottimet eroon ja saadaan 570 mg raa-
katuotetta, jota puhdistetaan kromatografisesti silikagee-
lissä (eluentti: CH₂Cl₂/AcOEt 95:5), jolloin saadaan 275 mg
dikarbonaattia (sp. = 122 - 123 °C), ja sitten (eluentti:
CH₂Cl₂/Me₂CO 9:1) 156 mg monokarbonaattia (sp. = 154 -
25 155 °C).

Dikarbonaatti:

IR-spektri (CHCl₃, cm⁻¹):

C $\equiv$ N, 2238; C=O, 1789 - 1749 - 1734; aromaatteja,
1615 - 1578 - 1505.

30 UV-spektri (EtOH):

Maks. 256 nm, ϵ = 15400; infl. 285 nm, ϵ = 2500.

Monokarbonaatti:

IR-spektri (nujoli-öljy, cm⁻¹):

35 OH/NH, 3450; C $\equiv$ N, 2250; C=O, 1789 - 1736; aromaat-
teja, 1616 - 1576 - 1506.

Esimerkki 36

Bis(2-metyylipropyli) - ja (3-(4-syaani-3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2,4-diokso-1-(2-fluorietyyli)-5-imidat-solidinyyli)bis(metyleeni)karbonaatti

5 Jäähdytetään -4 °C:seen argon-suojakaasussa seos, jossa on 375 mg esimerkissä 32 saatua yhdistettä 4 ml:ssa pyridiiniä ja 122 mg 4-dimetyyliaminopyridiiniä. Seokseen lisätään tipoittain -4 °C:ssa 550 mg isobutylikloroformia. Lämpötilan annetaan kohota ympäristön lämpötilaksi.

10 40 minuutin kuluttua reaktioseos kaadetaan veteen, pestään suolavedellä, kuivataan ja haihdutetaan liuottimet eroon, minkä jälkeen suorittamalla jäännöksen kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: CH₂Cl₂/AcOEt 92,5:7,5) saadaan 476 mg haluttua yhdistettä; sp. = 109 - 110 °C.

15 IR-spektri (CHCl₃, cm⁻¹):
C≡N, 2236; C=O, 1790 - 1754 - 1734; aromaatteja, 1615 - 1578 - 1505.
UV-spektri (EtOH):
Maks. 256 nm, ε = 15500; infl. 285 nm, ε = 2700.

20 **Esimerkki 37**

Valmistettiin tabletteja, joiden koostumus oli seuraava:

	esimerkin 3 mukaista yhdistettä	100 mg
	täyteainetta q.s. tablettiin, joka painaa	300 mg
25	(täyteaine yksityiskohtaisesti: laktoosi, tärkkelys, talkki, magnesiumstearaatti).	

Esimerkki 38

Valmistettiin tabletteja, joiden koostumus oli seuraava:

30	esimerkin 26 mukaista yhdistettä	100 mg
	täyteainetta q.s. tablettiin, joka painaa	300 mg
	(täyteaine yksityiskohtaisesti: laktoosi, tärkkelys, talkki, magnesiumstearaatti).	

Farmakologinen tutkimus keksinnön mukaisista yhdisteistä

1) Tutkimus keksinnön mukaisten yhdisteiden affiniteetista androgeenireseptorin suhteen

5 Urospuoliset Sprague Dawley EOPS -rotat, jotka painavat 180 - 200 g ja on kastoitu 24 tunnin ikäisinä, uhraataan, eturauhaset poistetaan, punnitaan ja homogenisoidaan 0 °C:ssa lasi-lasihuhmaressa puskuriliuoksessa [10 mM Tris, 0,25 M sakkarosi, 0,1 mM PMSF (fenyyylimetaanisulfonyyli-
10 fluoridi), 20 mM natriummolybdaatti, HCl pH 7,4; johon lisätään juuri ennen käyttöä pitoisuuteen 2 mM DTT:tä (DL-ditiotreitoli)] suhteessa 1 g kudosta/8 ml puskuria.

Sitten homogenaattia ultrasentrifugoidaan 0 °C:ssa 30 minuutin ajan 209 000 x g:ssä. Saatuja supernatanttieriä
15 (= sytosoli) inkuboidaan 30 minuutin ja 24 tunnin ajan 0 °C:ssa vakio pitoisuudella (T) tritioitua testosteronia ja kasvavan pitoisuuden (0 - 2 500 x 10⁻⁹ M) joko leimaamaton-
ta testosteronia tai testattavia yhdisteitä läsnä ollessa. Sitoutuneen tritiodun testosteronin pitoisuus (B) mitataan
20 sitten kustakin inkubaatista adsorption hiili-dekstraaniin menetelmällä.

Suhteellisen sitoutumisaffiniteetin (ARL) laskeminen

Piirretään seuraavat 2 kuvaajaa: sitoutuneen tritiodun
25 hormonin prosenttiosuus B/T leimaamattoman verrokki-
hormonin pitoisuuden logaritmin funktiona ja B/T testatta-
van leimaamattoman yhdisteen pitoisuuden logaritmin funk-
tiona. Määritetään yhtälösuora $I_{50} = (B/T_{maks.} + B/T_{min.})/2$,
jossa

30 $B/T_{maks.}$ = sitoutuneen tritiodun hormonin prosentti
tämän tritiodun hormonin inkuboinnille pitoisuutena (T);

$B/T_{min.}$ = sitoutuneen tritiodun hormonin prosentti
tämän tritiodun hormonin inkuboinnille pitoisuutena (T)
suuren ylimäärän leimaamatonta hormonia läsnä ollessa
35 (2 500 x 10⁻⁹ M).

Suoran I_{50} ja kuvaajien leikkauspisteistä voidaan arvioida leimaamattoman verrokkihormonin ja testattavan leimaamattoman yhdisteen ne pitoisuudet (CH ja CX), jotka inhiboivat 50 % tritoidun hormonin sitoutumisesta reseptoriin. Testattavan yhdisteen suhteellinen sitoutumisaffiniteetti (ARL) määritetään yhtälöstä $ARL = 100 (CH)/(CX)$. Saadaan seuraavat ARL:nä ilmaistut tulokset.

Verrokkiyhdiste (testosteroni) = 100.

10	Yhdiste esimerkistä	Inkubointi: 24 tuntia
	3	6
	6	16
	26	4

15 **2) Keksinnön mukaisten yhdisteiden androgeeni- tai antiandrogeeniaktiivisuuden määrittäminen ornitiinidekarboksy-laasi (ODC) -määrittämisen avulla**

Käsittelyprotokollat

Urospuolisille SWISS-hiirille, jotka ovat 6 viikon ikäisiä ja kastroituja 24 tunnin ikäisinä, annetaan suun kautta tai ihon kautta tutkittavia yhdisteitä (0,5-%:inen suspensio metyyliiselluloosassa tai etanoliin liuotettuina) samanaikaisesti ihonalaisen ruiskeen testosteronipropionaattia 3 mg/kg kanssa (liuos maissiöljyssä) antiandrogeeniaktiivisuuden määrittämiseksi. Agonistiaktiivisuus määritetään testosteronipropionaatin puuttuessa.

Testosteronipropionaattia annetaan tilavuus 10 ml/kg.

20 tunnin kuluttua käsittelyistä eläimet uhrataan, munuaiset poistetaan ja homogenisoidaan sitten 0 °C:ssa teflon-lasihuhmaren avulla 10 tilavuudessa 50 mM Tris-HCl-puskuria (pH 7,4), joka sisältää pitoisuudet 250 μM pyridoksaanifosfaatti, 0,1 mM EDTA ja 5 mM ditiotreitol. Sitten homogenaattia sentrifugoidaan 209 000 x g:ssä 30 minuutin ajan.

Määrittämissä

37 °C:ssa munuaisen ornitiinidekarboksylaasi muuttaa isotooppisen seoksen leimaamatonta ornitiinia ja tritioitua ornitiinia leimaamattomaksi putreseiiniksi ja tritioiduksi putreseiiniksi.

Sitten putreseiini kerätään talteen selektiivisille ioninvaihtopapereille. Kuivauksen jälkeen ylimääräiset ei-muuttuneet tritioitu ornitiini ja leimaamaton ornitiini poistetaan pesemällä 3 kertaa 0,1 M ammoniakkiuoksella. Paperit kuivataan, minkä jälkeen radioaktiivisuus lasketaan Aqualite-tuikkeenesteen lisäyksen jälkeen.

Tulokset ilmaistaan yksiköissä fmol (10^{-15} M) muodostunutta tritioitua putreseiinia/tunti/mg proteiineja.

Tulokset ilmaistaan verokkien, jotka saavat vain testosteronipropionaattia, ODC:n inhibitioprosentteina.

Testi

Yhdisteitä annetaan ihon kautta määrä 1,5 mg/kg 10 µl:n tilavuudessa.

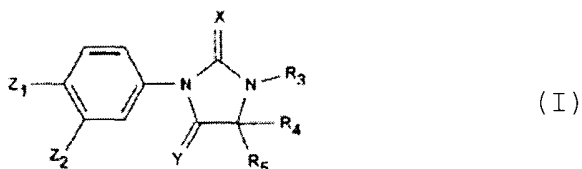
Yhdiste	esimerkistä	Testi
3		47
6		84

Johtopäätös

Edellä esitetty testit osoittavat, että keksinnön mukaisilla testatuilla yhdisteillä on voimakas antiandrogeniaktiivisuus.

Patenttivaatimukset

1. Yhdisteet, joilla on yleinen kaava (I)



5

jossa Y on happiatomi tai NH-radikaali,

Z₂ on trifluorimetyyliradikaali ja Z₁ on syaani- tai nitroradikaali,

10 X on happi- tai rikkiatomi,

R₃ on vetyatomi tai alkyyliradikaali, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia ja joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmällä valittuna halogeeniatomeista ja syanoryhmästä,

15 R₄ ja R₅ ovat sellaisia, että:

joko toinen on metyyli ja toinen on valittu jäljempänä esitettyjen R₄:n ja R₅:n merkityksistä,

tai R₄ ja R₅, jotka ovat identtiset tai erilaiset, ovat suoraketjuinen tai haarautunut alkyyliradikaali, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia ja joka on substituoitu hydroksiryhmällä, joka on mahdollisesti substituoitu fenyyli-ryhmällä, alkyyliryhmällä, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia, tai asyyli-ryhmällä, jossa on korkeintaan 7 hiiliatomia; halogeeniatomilla; tai fenyyli-työryhmällä, joka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla tai hydroksiryhmällä,

20 edellyttäen, että R₄:stä ja R₅:stä toinen ei ole metyyli eikä toinen hydroksimetyyli tai tert-butyli-oksimeetyli, kun Z₁ on nitro, Z₂ on CF₃, R₃ on vety, X on happi ja Y on happi tai NH,

30

jolloin mainitut kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat kaikissa mahdollisissa raseemisissa, enantiomeerisissa ja diastereoisomeerisissa isomeerimuodoissa, sekä kaa-

van (I) mukaisten yhdisteiden additiosuolat epäorgaanisten ja orgaanisten happojen kanssa tai epäorgaanisten ja orgaanisten emästen kanssa.

2. Patenttivaatimuksessa 1 määritellyt kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joiden nimet ovat seuraavat:

2-(trifluorimetyyli)-4-(4-hydroksimetyyli)-4-metyyli-2,5-diokso-1-imidatsolidinyyli)bentsonitriili,

4-(3,4-dimetyyli)-4-(hydroksimetyyli)-5-okso-2-tiokso-1-imidatsolidinyyli)-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriili,

2-(trifluorimetyyli)-4-(4-(hydroksimetyyli)-3,4-dimetyyli-2,5-diokso-1-imidatsolidinyyli)bentsonitriili,

4-(2,5-diokso-3-(2-fluorimetyyli)-4-(hydroksimetyyli)-4-metyyli-1-imidatsolidinyyli)-2-(trifluorimetyyli)-bentsonitriili,

4-(4,4-bis(hydroksimetyyli)-2,5-diokso-1-imidatsolidinyyli)-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriili,

4-(4-fluorimetyyli)-3,4-dimetyyli)-2,5-diokso-1-imidatsolidinyyli)-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriili,

4-(3,4-dimetyyli)-4-(fluorimetyyli)-5-okso-2-tiokso-1-imidatsolidinyyli)-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriili,

4-(2,5-diokso-3-(2-fluorimetyyli)-4-(fluorimetyyli)-4-metyyli-1-imidatsolidinyyli)-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriili,

1,5-dimetyyli-5-(fluorimetyyli)-3-(4-nitro-3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2,4-imidatsolidiinidioni,

3-(4-syaani-3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2,4-diokso-5-(fluorimetyyli)-5-metyyli-1-imidatsolidiiniasetonitriili,

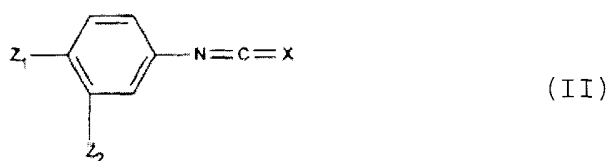
4-(4,4-bis(fluorimetyyli)-3-metyyli-5-okso-2-tiokso-1-imidatsolidinyyli)-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriili,

jolloin mainitut kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat kaikissa mahdollisissa raseemisissa, enantiomeerisissä ja diastereoisomeerisissä isomeerimuodoissa, sekä mainittujen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden additiosuolat epäorgaanis-

ten ja orgaanisten happojen kanssa tai epäorgaanisten ja orgaanisten emästen kanssa.

3. Menetelmä patenttivaatimuksessa 1 tai 2 määriteltyjen, kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, tunnettu siitä, että

joko tertiaarisen emäksen läsnä ollessa saatetaan reagoimaan yhdiste, jonka kaava on (II):



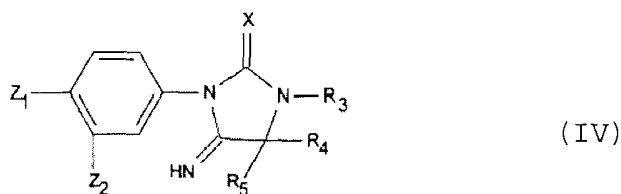
10

jossa Z_1 , Z_2 ja X määritellään kuten edellä, yhdisteen kanssa, jonka kaava on (III):



15

jossa R_3 , R_4 ja R_5 määritellään kuten patenttivaatimuksessa 1, yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (IV):



20

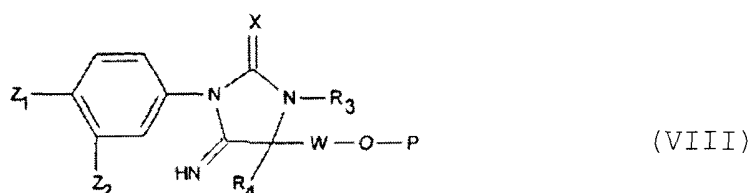
jossa Z_1 , Z_2 , X , R_3 , R_4 ja R_5 määritellään kuten edellä,

tai tertiaarisen emäksen läsnä ollessa edellä määritellyn mukainen yhdiste, jonka kaava on (II), saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on (VII):

25



jossa W määritellään kuten edellä R_5 lukuun ottamatta alkyyli-
 radikaalia, joka on substituoitu hydroksyyli-
 radikaalilla, joka on vapaa tai substituoitu fenyyli-
 ryhmällä, alkyyli-
 ryhmällä, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia,
 tai asyyli-
 ryhmällä, jossa on korkeintaan 7 hiiliatomia, ja
 P on OH:n suojaryhmä ja R_3 ja R_4 määritellään kuten edellä,
 yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (VIII):



jossa X, Z_1 , Z_2 , R_3 , R_4 , W ja P määritellään kuten edellä,

josta kaavan (VIII) mukaisesta yhdisteestä voidaan tarvittaessa ja haluttaessa vapauttaa OP:stä radikaali OH, joka voidaan sitten tarvittaessa ja haluttaessa esteröidä tai muuttaa halogeeniradikaaliksi,

joihin kaavojen (IV) ja (VIII) mukaisiin yhdisteisiin tarvittaessa tai haluttaessa kohdistetaan jokin tai useampi seuraava reaktio valinnaisessa järjestyksessä:

a) ryhmän $>\text{C=NH}$ hydrolyysireaktio karbonyylifunktioksi ja tarvittaessa ryhmän $>\text{C=S}$ muuttaminen ryhmäksi $>\text{C=O}$;

b) ryhmän $>\text{C=O}$ muutosreaktio ryhmäksi $>\text{C=S}$;

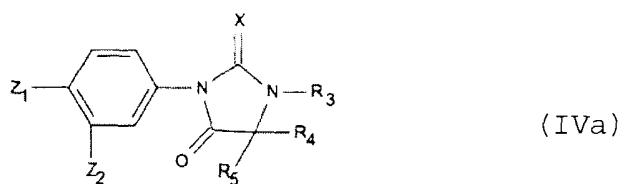
c) kaavan (IV) tai (VIII) mukaisiin yhdisteisiin, joissa R_3 on vetyatomi, annetaan $>\text{C=NH}$ -ryhmän hydrolyysin karbonyylifunktioksi jälkeen vaikuttaa reagenssin, jonka kaava on $\text{Hal-R}''_3$, jossa R''_3 :lla on R_3 :n arvot lukuun ottamatta arvoa vety ja Hal on halogeeniatomi, patenttivaati-

mukksessa 1 tai 2 määriteltujen, kaavan (I) mukaisten yhdisteiden saamiseksi,

5 tai tertiäärin emäksen läsnä ollessa edellä määritellyn mukaisen yhdisteen, jonka kaava on (II), annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jonka kaava on (III'):



10 jossa R_3 , R_4 ja R_5 määritellään kuten edellä ja Q on joko alkalimetalliatomi tai 1 - 6 hiiliatomia käsittävä alkyyli-
radikaali, yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (IVa):

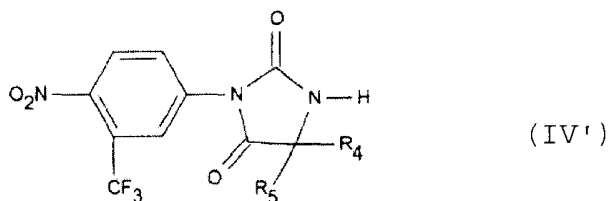


15 jossa X, Z_1 , Z_2 , R_3 , R_4 ja R_5 määritellään kuten edellä, johon saatuun yhdisteeseen kohdistetaan haluttaessa jokin tai useampi seuraava reaktio valinnaisessa järjestyksessä:

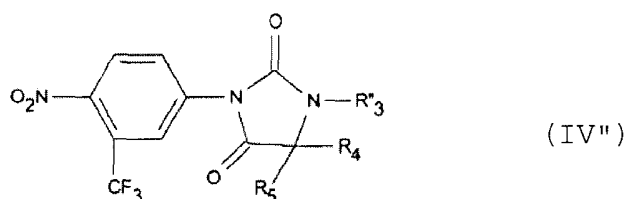
20 a) ryhmän $>\text{C}=\text{O}$ muutosreaktio ryhmäksi $>\text{C}=\text{S}$ tai tarvittaessa ryhmän $>\text{C}=\text{S}$ reaktio ryhmäksi $>\text{C}=\text{O}$;

25 b) kaavan (IVa) mukaisiin yhdisteisiin, joissa R_3 on vetyatomi, annetaan vaikuttaa reagenssin, jonka kaava on $\text{Hal-R}''_3$, jossa R''_3 :lla on R_3 :n arvot lukuun ottamatta arvoa vety ja Hal on halogeeniatomi, edellä määriteltujen, kaavan (I) mukaisten yhdisteiden saamiseksi,

tai kaavan $\text{Hal-R}''_3$ mukaisen reagenssin, jossa Hal ja R''_3 määritellään kuten edellä, annetaan vaikuttaa yhdisteeseen, jonka kaava on (IV'):



yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (IV''):



5

joka kaavan (IV'') mukainen yhdiste edustaa tai ei edusta kaavan (I) mukaista yhdistettä, ja johon tarvittaessa tai haluttaessa kaavan (I) mukaisen yhdisteen saamiseksi; kohdistetaan jokin tai useampi seuraava reaktio valinnaisessa järjestyksessä:

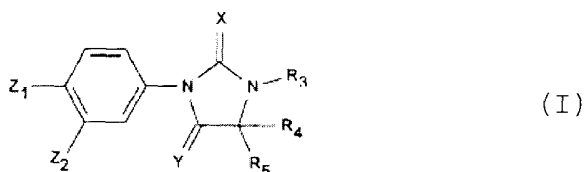
a) ryhmän $>C=O$ muutosreaktio $>C=S$ -ryhmiksi, jolloin mainitut näin saadut kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat kaikissa mahdollisissa raseemisissa, enantiomeerisissä ja diastereoisomeerisissä isomeerimuodoissa.

4. Patenttivaatimuksessa 1 tai 2 määritellyt, kaavan (I) mukaiset yhdisteet sekä niiden farmaseuttiset hyväksyttävät suolat käytettäväksi lääkeaineena.

5. Farmaseuttiset koostumukset, jotka sisältävät vaikuttavana aineena vähintään yhtä patenttivaatimuksessa 4 määriteltyä lääkeainetta.

Patentkrav

1. Föreningar med den allmänna formeln (I)



5

där Y är en syreatom eller en NH-radikal,

Z₂ är en trifluormetylradikal och Z₁ är en cyan- eller nitroradikal,

10

X är en syre- eller svavelatom,

R₃ är en väteatom eller en alkylradikal med högst 4 kolatomer och som är eventuellt substituerad med en eller flera grupper som har valts från halogenatomer och cyanogruppen,

15

R₄ och R₅ är sådana att:

antingen är den ena metyl och den andra har valts från de senare presenterade värdena på R₄ och R₅,

20

eller R₄ och R₅, som är identiska eller olika, är en rakkedjad eller förgrenad alkylradikal med högst 4 kolatomer och som är substituerad med en hydroxigrupp, som är eventuellt substituerad med en fenylgrupp, med en alkylgrupp med högst 4 kolatomer eller med en acylgrupp med högst 7 kolatomer; med en halogenatom; eller med en fenyltioradikal, som är eventuellt substituerad med en halogen eller en hydroxigrupp, förutsatt att av R₄ och R₅ är den ena inte metyl och den andra inte hydroximetyl eller tert-butyloximetyl, när Z₁ är nitro, Z₂ är CF₃, R₃ är väte, X är syre och Y är syre eller NH, varvid nämnda föreningar enligt formel (I) finns i alla möjliga rascemiska, enantiomeriska och diastereomeriska isomerformer, samt additionsalternativen av föreningarna enligt formel (I) med oorganiska och organiska syror eller med oorganiska och organiska baser.

30

2. Föreningar enligt formel (I), vilka har definierats i patentkrav 1, vilkas namn är följande:

2-(trifluormetyl)-4-(4-hydroximetyl)-4-metyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)bensonitril,

5 4-(3,4-dimetyl)-4-(hydroximetyl)-5-oxo-2-tioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluormetyl)bensonitril,

2-(trifluormetyl)-4-(4-(hydroximetyl)-3,4-dimetyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)bensonitril,

10 4-(2,5-dioxo-3-(2-fluoretyl)-4-(hydroximetyl)-4-metyl-1-imidazolidinyl)-2-(trifluormetyl)-bensonitril,

4-(4,4-bis(hydroximetyl)-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluormetyl)bensonitril,

4-(4-fluormetyl)-3,4-dimetyl)-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluormetyl)bensonitril,

15 4-(3,4-dimetyl)-4-(fluormetyl)-5-oxo-2-tioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluormetyl)bensonitril,

4-(2,5-dioxo-3-(2-fluoretyl)-4-(fluormetyl)-4-metyl-1-imidazolidinyl)-2-(trifluormetyl)bensonitril,

20 1,5-dimetyl-5-(fluormetyl)-3-(4-nitro-3-(trifluormetyl)fenyl)-2,4-imidazolidindion,

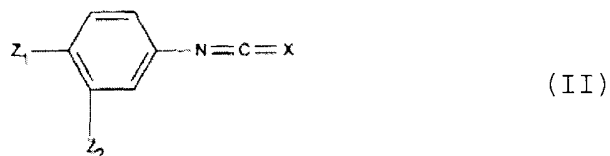
3-(4-cyan-3-(trifluormetyl)fenyl)-2,4-dioxo-5-(fluormetyl)-5-metyl-1-imidazolidinacetonitril,

4-(4,4-bis(fluormetyl)-3-metyl-5-oxo-2-tioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluormetyl)bensonitril,

25 varvid nämnda föreningar enligt formel (I) finns i alla möjliga raschemiska, enantiomeriska och diastereoiska isomerformer, samt additionssalterna av nämnda föreningar enligt formel (I) med oorganiska och organiska syror eller med oorganiska och organiska baser.

30 3. Förfarande för framställning av föreningar enligt formel (I), vilka har definierats i patentkrav 1 eller 2, kännetecknat av att

antingen i närvaro av en tertiär bas bringas en förening med formeln (II):



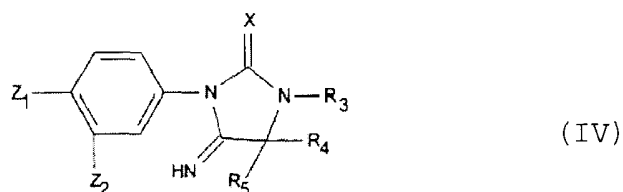
där Z_1 , Z_2 och X definieras såsom ovan, att reagera med en förening med formeln (III):

5



där R_3 , R_4 och R_5 definieras såsom i patentkrav 1, för att erhålla en förening med formeln (IV):

10



där Z_1 , Z_2 , X , R_3 , R_4 och R_5 definieras såsom ovan, eller i närvaro av en tertiär bas bringas en förening med formeln (II) enligt ovan definierade att reagera med en förening med formeln (VIII):

15

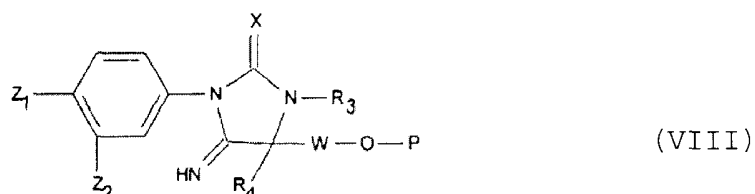


20

där W definieras såsom R_5 ovan med undantag av en alkylradikal, som är substituerad med en hydroxylradikal, som är fri eller substituerad med en fenylgrupp, med en alkylgrupp med högst 4 kolatomer eller med en acylgrupp

med högst 7 kolatomer och P är OH:s skyddsgrupp och R_3 och R_4 definieras såsom ovan,

för att erhålla en förening med formeln (VIII):



5

där X, Z_1 , Z_2 , R_3 , R_4 , W och P definieras såsom ovan,

från vilken förening enligt formel (VIII) kan vid
10 behov och om så önskas frigöras från OP en radikal OH, som sedan vid behov och om så önskas kan förestras eller omvandlas till en halogenradikal,

vilka föreningar enligt formlerna (IV) och (VIII) underkastas någon eller flera av följande reaktioner i
15 valbar ordning:

a) gruppens $>C=NH$ hydrolysreaktion till en karbonylfunktion och vid behov omvandling av gruppen $>C=S$ till gruppen $>C=O$;

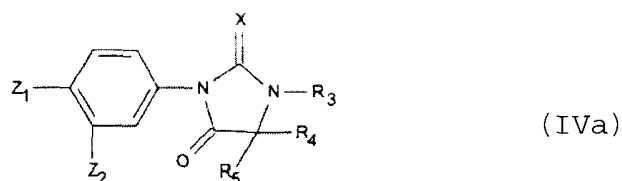
20 b) gruppens $>C=O$ omvandlingsreaktion till gruppen $>C=S$;

c) på föreningar enligt formel (IV) eller (VIII), där R_3 är en väteatom, låter man efter $>C=NH$ -gruppens hydrolys till en karbonylfunktion åter verkar en reagens, vars formel är $Hal-R''_3$, där R''_3 har R_3 :s värden med undantag av värdet väte och Hal är en halogenatom, för att er-
25 hålla föreningar enligt formel (I), vilka har definierats i patentkrav 1,

eller i närvaro av en tertiär bas låter man en förening med formeln (II) enligt ovan definierade reagera
30 med en förening med formeln (III')



där R_3 , R_4 och R_5 definieras såsom ovan och Q är antingen en alkalimetallatom eller en alkylradikal som omfattar 1 - 6 kolatomer, för att erhålla en förening med formeln (IVa):

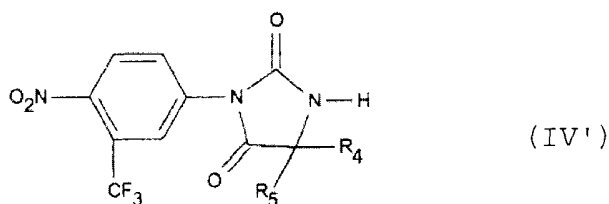


där X, Z_1 , Z_2 , R_3 , R_4 och R_5 definieras såsom ovan, vilken erhållen förening om så önskas underkastas någon eller flera av följande reaktioner i valbar ordning:

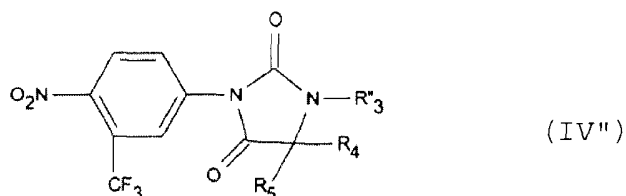
a) gruppens $>\text{C}=\text{O}$ omvandlingsreaktion till gruppen $>\text{C}=\text{S}$ eller vid behov gruppens $>\text{C}=\text{S}$ reaktion till gruppen $>\text{C}=\text{O}$;

b) på föreningar enligt formel (IVa), där R_3 är en väteatom, låter man en reagens verka, vars formel är $\text{Hal}-\text{R}''_3$, där R''_3 har R_3 :s värden med undantag av värdet väte och Hal är en halogenatom, för att erhålla ovan definierade föreningar enligt formel (I),

eller man låter en reagens enligt formel $\text{Hal}-\text{R}''_3$, där Hal och R''_3 definieras såsom ovan, påverka en förening med formeln (IV'):



för att erhålla en förening med formeln (IV''):



vilken förening enligt formel (IV'') representerar
 eller inte representerar en förening enligt formel (I),
 5 och vilken vid behov eller om så önskas för att erhålla en
 förening enligt formel (I) underkastas någon eller flera
 av följande reaktioner i valbar ordning:

a) gruppens $>C=O$ omvandlingsreaktion till $>C=S$ -
 grupper, varvid nämnda sålunda erhållna föreningar enligt
 10 formel (I) finns i alla möjliga racemiska, enantiomeriska
 och diastereoisomeriska isomerformer.

4. Föreningar enligt formel (I), vilka har definierats
 i patentkravet 1 eller 2, samt deras farmaceutiskt
 godtagbara salter att användas som läkemedel.

15 5. Farmaceutiska kompositioner, som innehåller som
 verksamt ämne åtminstone ett läkemedel som har definierats
 i patentkrav 4.