



FI000096031B

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU  
UTLAGGNINGSSKRIFT

96031

C (45) Patentti myönnetty  
Patent meddelat 25 04 1996

(51) Kv.1k.6 - Int.cl.6

C 07D 405/14

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen

|                                                                                            |                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| (21) Patenttihakemus - Patentansökning                                                     | 902882               |
| (22) Hakemispäivä - Ansökningsdag                                                          | 08.06.90             |
| (24) Alkuperä - Löpdag                                                                     | 08.06.90             |
| (41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig                                                  | 10.12.90             |
| (44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. -<br>Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad | 15.01.96             |
| (32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet                                                       |                      |
|                                                                                            | 09.06.89 US 363795 P |

(71) Hakija - Sökande

1. Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgium, (BE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Heeres, Jan, Leemskuilen 18, 2350 Vosselaar, Belgium, (BE)

2. Backx, Leo Jacobus Jozef, Broekstraat 92, 2370 Arendonk, Belgium, (BE)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

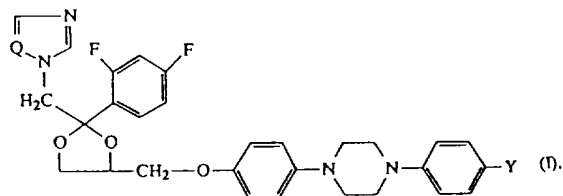
Menetelmä terapeutisesti aktiivisten 4-/4-/4-/4-/2-(2,4-difluorifenyyli)-  
2-(1H-atsolyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyli/metoksi/fenyyli/-  
1-piperatsinyyli/fenyyli-substituoitujen triatsolonien ja imidatsolonien valmistamiseksi  
Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva 4-/4-/4-/4-/2-(2,4-difluorifenyl)-  
2-(1H-azolylmetyl)-1,3-dioxolan-4-yl/metoksi/fenyl/-1-piperazinyli/fenylsusbstituerade triazoloner  
och imidazoloner

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

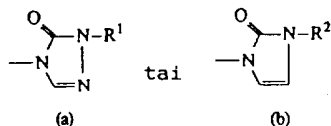
FI C 89798 (C 07D 405/14), FI C 88505 (C 07D 405/14),  
Journal of Medicinal Chemistry vol. 27, 1984, 894-900

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee kaavan (I) mukaisten 4-[4-  
[4-[4-[2-(2,4-difluorifenyyli)-2-(1H-  
atsolyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyli]me-  
toksi]fenyyli]-triatsolonien ja -imidatso-  
lonien valmistusta, joilla on parantuneita  
sientenvastaisia ominaisuuksia,

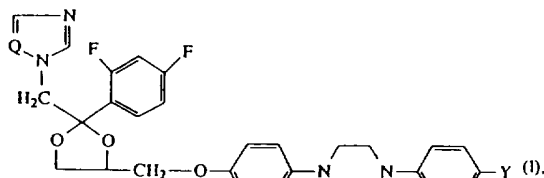


Q on CH tai N; Y on



R<sup>1</sup> on sykloalkyyli tai mono-, di-, tri-,  
tetra- tai pentahalogeenaalkyyli; ja R<sup>2</sup> on  
alkyyli, sykloalkyyli tai mono-, di-,  
tri-, tetra- tai pentahalogeenaalkyyli.

Uppfinningen avser framställningen av  
4-[4-[4-[4-[2-(2,4-difluorifenyl)-2-(1H-  
azolylmetyl)-1,3-dioxolan-4-yl]metoksi]fe-  
nyl]-1-piperazinyli]fenyl]triazoloner och  
-imidazoloner med formeln



vilka har förbättrade antifungala egenska-  
per, varvid Q är CH eller N; Y är en radi-  
kal med formeln



R<sup>1</sup> är cykloalkyl eller mono-, di-, tri-,  
tetra- eller penta-halogenalkyl; och R<sup>2</sup> är  
alkyl, cykloalkyl eller mono-, di-, tri-,  
tetra- eller penta-halogenalkyl.

Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten 4-[4-[4-[4[2-(2,4-difluorifenyyli)-2-(1H-atsolyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyli]metoksi]fenyyli]-1-piperatsinyyli]fenyyylisubstituotujen triatsolonien ja imidatsolonien valmistamiseksi

5

US-patenteissa 4 267 179, 4 335 125, 4 735 942, 4 791 111 ja 4 916 134 kuvataan joukko (4-fenyyli-1-piperatsinyyliaryloksimetyyli-1,3-dioksolan-2-yyli)metyyli-1H-imidatsolien ja -1H-1,2,4-triatsolien heterosyklisiä johdannaisia, joilla yhdisteillä esitetään olevan sienen vastaisia ja bakteerinvastaisia ominaisuuksia.

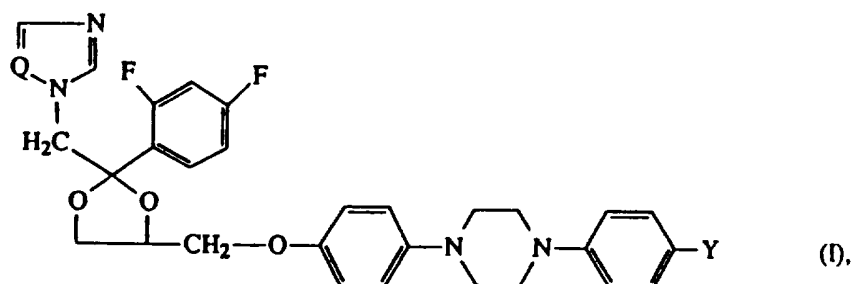
10

Tämän keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet osoittavat parantunutta sientenvastaista aktiivisuutta, erityisesti Microsporum-lajeja ja Candida-lajeja vastaan.

15

Tämä keksintö koskee menetelmää seuraavan kaavan (I) mukaisten sientenvastaisia yhdisteiden valmistamiseksi

20



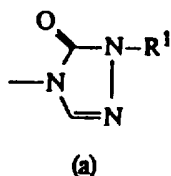
25

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen ja stereoisomeeristen muotojen, jossa kaavassa

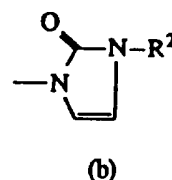
Q on CH tai N;

Y on radikaali, jolla on kaava

30



tai



R<sup>1</sup> on C<sub>5-7</sub>-sykloalkyyli tai mono-, di-, tri-, tetra- tai pentahalogeeni-C<sub>1-4</sub>-alkyyli; ja

35

R<sup>2</sup> on C<sub>1-6</sub>-alkyyli, C<sub>5-7</sub>-sykloalkyyli tai mono-, di-, tri-, tetra- tai pentahalogeeni-C<sub>1-4</sub>-alkyyli.

..

Edellä olevissa määritelmissä termi "halogeeni" tarkoittaa fluoria, klooria, bromia ja jodia; termi " $C_{1-6}$ -alkyyli" tarkoittaa suoraketjuisia ja haarautuneita hiilivetyryhmiä, joissa on 1 - 6 hiiliatomia, kuten esimerkiksi metyyliä, etyyliä, propyyliä, 1-metyylietyyliä, 1,1-dimetyylietyyliä, 1-metyylipropyyliä, 2-metyylipropyyliä, butyyliä, pentyyliä, heksyyliä ja vastaavia; termi " $C_{5-7}$ -sykloalkyyli" tarkoittaa syklopentyyliä, sykloheksyyliä ja sykloheptyyliä; ja termi "mono-, di-, tri-, tetra- tai pentahalogeeni- $C_{1-4}$ -alkyyli" tarkoittaa suoraketjuisia ja haarautuneita hiilivetyryhmiä, joissa on 1 - 4 hiiliatomia ja joissa yksi, kaksi, kolme, neljä tai viisi vetyatomia on korvattu halogeenilla, kuten esimerkiksi trifluorimetyyliä, 2-fluorietyyliä, 2,2,2-trifluorietyyliä, 2-fluori-1-metyylietyyliä, 2-fluori-1-(fluorimetyyli)etyyliä, 2,2,2-trifluori-1-metyylietyyliä, 2,2,3,3-tetrafluoripropyyliä, 2,2,3,3,3-pentafluori-1-metyylipropyyliä ja vastaavia.

Kaavasta (I) käy ilmi, että tämän keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä on rakenteissaan vähintään kaksi asymmetristä hiiliatomia, nimittäin ne, jotka sijaitsevat dioksolaaniytimen 2- ja 4-asemassa.  $R^1$ :n ja  $R^2$ :n rakenteesta riippuen voi läsnä olla muita asymmetrisiä keskuksia. Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voivat siis esiintyä erilaisissa stereoisomeerisissä muodoissa. Ellei toisin ole mainittu tai osoitettu, yhdisteiden kemiallinen nimitys ilmaisee kaikkien mahdollisten stereoisomeeristen muotojen seosta, jotka mainitut seokset sisältävät perusmolekyylirakenteen kaikkia diastereomeereja ja enatiomeereja. Kunkin kiraalikeskuksen absoluuttinen konfiguraatio voidaan osoittaa stereokemiallisilla symboleilla R ja S, jolloin tämä merkitsemistapa R ja S vastaa sääntöjä, jotka on kuvattu julkaisussa Pure Appl. Chem. 1976, 45, 11-30. Asymmetristen keskusten suhteellinen konfiguraatio kaavan (I) diastereomeerisissa rasemaateissa on merkitty ilmauk-

silla cis ja trans niiden sääntöjen mukaisesti, jotka on kuvattu julkaisussa J. Org. Chem. 1970, 35 (9), 2849-2867. Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden stereoisomeeristen muotojen valmistuksen tarkoitetaan itsestään selvästi kuuluvan keksinnön piiriin.

Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on emäksisiä ominaisuuksia ja ne voidaan siten muuttaa niiden terapeuttisesti aktiivisiksi ei-myrkyllisiksi happoadditiosuolamuodoiksi käsittelemällä sopivilla hapoilla, kuten esimerkiksi sellaisilla epäorgaanisilla hapoilla kuin esim. kloorivety-, bromivety- ja vastaavat hapot, rikkihappo, typpihappo, fosforihappo ja vastaavat; tai sellaisilla orgaanisilla hapoilla kuin esimerkiksi etikka-, propaani-, hydroksietikka-, 2-hydroksipropaani-, 2-oksopropaani-, oksaali-, propaanidikarboksyyli-, butaanidikarboksyyli-, (Z)-2-buteenidikarboksyyli-, (E)-2-buteenidikarboksyyli, 2-hydroksibutaanidikarboksyyli-, 2,3-dihydroksibutaanidikarboksyyli-, 2-hydroksi-1,2,3-propaanitrikarboksyyli-, metaanisulfony-, etaanisulfony-, bentseenisulfony-, 4-metyyli-bentseenisulfony-, sykloheksaanisulfamidi-, 2-hydroksibentsoe-, 4-amino-2-hydroksibentsoe- ja vastaavat hapot. Päinvastoin voidaan suolamuoto muuttaa alkalilla käsittelemällä vapaaksi emäsmuodoksi.

Ilmaus farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat käsittää myös solvaatit, joita kaavan (I) mukaiset yhdisteet voivat muodostaa, ja mainittujen solvaattien valmistuksen tarkoitetaan sisältyvän tämän keksinnön piiriin. Esimerkkejä sellaisista solvaateista ovat esim. hydraatit, alkoholaatit ja vastaavat.

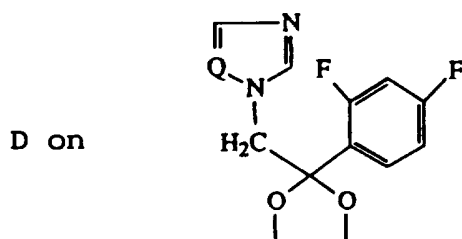
Kiinnostavia yhdisteitä ovat sellaiset kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa Q on N; ja/tai dioksolaaniytimessä olevilla substituentteilla on cis-konfiguraatio.

Erityisen kiinnostavia yhdisteitä ovat sellaiset edellä mainitut kiinnostavat yhdisteet, joissa  $R^1$  ja  $R^2$  ovat mono-, di-, tri-, tetra- tai pentafluori- $C_{1-4}$ -alkyyli, sykloheksyyli tai syklopentyyli tai  $R^2$  on  $C_{1-4}$ -alkyyli.

Edullisia yhdisteitä ovat sellaiset erityisen kiinnostavat yhdisteet, joissa  $R^1$  ja  $R^2$  ovat 2,2,2-trifluorietyyli, 2,2,3,3-tetrafluoripropyli, syklopentyyli tai  $R^2$  on propyyli, 1-metyylipropyli, 2-metyylipropyli tai butyyli.

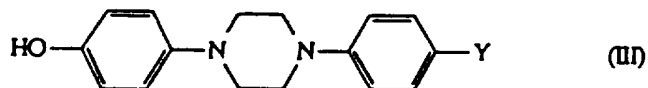
Edullisimpia yhdisteitä ovat cis-2-syklopentyyli-4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-difluorifenyyli)-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)metyyli]-1,3-dioksolan-4-yyli]metoksi]fenyyli]-1-piperatsinyyli]fenyyli]2,4-dihydro-3H-1,2,4-triatsol-3-oni; cis-4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-difluorifenyyli)-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)metyyli]-1,3-dioksolan-4-yyli]metoksi]fenyyli]-1-piperatsinyyli]fenyyli]2,4-dihydro-2-(2,2,2-trifluorietyyli)-3H-1,2,4-triatsol-3-oni; ja cis-1-[4-[4-[4-[[2-(2,4-difluorifenyyli)-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)metyyli]-1,3-dioksolan-4-yyli]metoksi]fenyyli]-1-piperatsinyyli]fenyyli]-1,3-dihydro-3-(1-metyylipropyli)-2H-imidatsol-2-oni, niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja niiden stereoisomeeriset muodot.

Jotta yksinkertaistettaisiin kaavan (I) mukaisten yhdisteiden ja eräiden niiden valmistuksessa käytettävien lähtöaineiden ja välituotteiden rakenteen esittämistä, 2-(2,4-difluorifenyyli)-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)metyyli)-1,3-dioksolan-4-yyli-ryhmä esitetään jäljempänä symbolin D avulla, eli



Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä valmistetaan keksinnön mukaisesti siten, että

a) O-alkyloidaan kaavan

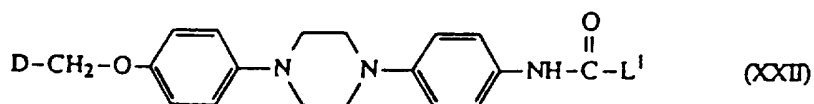


5

mukainen fenoli alkylointireagenssilla, jolla on kaava  $D-CH_2-W$  (II), jossa W on reaktiivinen poistuva ryhmä, reaktion suhteen inertissä liuottimessa emäksen läsnäollessa; tai

10

b) syklisoidaan kaavan

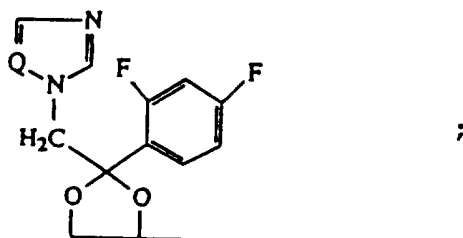


15

mukainen välituote kaavan  $(L^2)_2-CH-CH_2NHR^2$  (XXIII) mukaisen reagenssin kanssa, joissa kaavoissa  $L^1$  ja  $L^2$  ovat reaktiivisia poistuvia ryhmiä, reaktion suhteen inertissä liuottimessa hapon läsnäollessa; jolloin

20

D on



25

ja haluttaessa lisäksi muutetaan kaavan (I) mukaiset yhdisteet suolan muotoon käsittelemällä niitä farmaseuttisesti hyväksyttävällä hapolla; tai päinvastoin muutetaan suola vapaaksi emäkseksi alkalien avulla; ja/tai valmistetaan niiden stereoisomeerisiä muotoja.

30

Kaavassa (II) ja muutamissa seuraavista välituotteista W on reaktiivinen poistuva ryhmä kuten esimerkiksi halogeeni, edullisesti kloori, bromi tai jodi, tai sulfonyylioksiryhmä, kuten esimerkiksi metaanisulfonyylioksi, 2-naftaleenisulfonyylioksi tai 4-metyyllibentseenisulfonyylioksi tai vastaavat.

35

Kaavojen (II) ja (III) mukaisten yhdisteiden välinen alkylointireaktio voidaan suorittaa alalla tunnetuissa O-alkylointien suorittamisen olosuhteissa. Mainittu O-alkylointireaktio voidaan helposti suorittaa sopivassa reaktion suhteen inertissä liuottimessa sopivan emäksen läsnä ollessa. Sopiva reaktion suhteen inertti liuotin on esimerkiksi aromaattinen hiilivety, esim. bentseeni, metyylibentseeni, dimetyylibentseeni ja vastaavat; halogenoitu hiilivety, esim. dikloorimetaani, trikloorimetaani ja vastaavat; alempi alkanoli, esim. metanoli, etanoli, 1-butanoli ja vastaavat; ketoni, esim. 2-propanoni, 4-metyyli-2-pentanoni ja vastaavat; eetteri, esim. 1,4-dioksaani, 1,1'-oksibisetaani, tetrahydrofuraani ja vastaavat; dipolaarinen aproottinen liuotin, esim. N,N-dimetyyliformamidi, N,N-dimetyyliasetamidi, heksametyylifosforitriamidi, dimetyylisulfoksidi, nitrobentseeni, 1-metyyli-2-pyrrolidinoni ja vastaavat, tai mainittujen liuotinten seos. Reaktion aikana vapautuva happo voidaan sitoa sellaisen sopivan emäksen avulla kuin esimerkiksi alkali- tai maa-alkalimetallikarbonaatti, -vetykarbonaatti, -hydroksidi, -alkoksidi, -hydridi tai -amidi, esim. natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti, natriumhydroksidi, natriummetoksidi, natriumhydridi, natriumamidi tai vastaavat tai orgaaninen emäs kuten esimerkiksi amiini, esim. N,N-dietyylietaaniamiini, N-(1-metyylietyyli)-2-propaaniamiini, 4-etyylimorfoliini ja vastaavat. Joissakin tapauksissa voi olla edullista muuttaa substituoitu fenoli (III) ensin sen metallisuolaksi, edullisesti natriumsuolaksi, esim. antamalla fenolin (III) reagoida sellaisen metalliemäksen kanssa kuin esimerkiksi natriumhydridi, natriumhydroksidi ja vastaavat, ja käyttää mainittua metallisuolaa sen jälkeen reaktiossa kaavan (II) mukaisen yhdisteen kanssa. Sekoitaminen ja jonkin verran kohotetut lämpötilat voivat suurentaa reaktionopeutta; erityisesti reaktio voidaan suorittaa lämpötilassa, joka on väliltä noin 50 °C - noin

60 °C. Lisäksi voi olla edullista suorittaa mainittu O-alkylointi inertissä ilmakehässä, kuten esimerkiksi hapetomassa typpi- tai argonkaasussa.

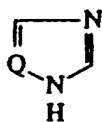
5       Keksinnön mukaisella menetelmävaihtoehdolla b saadaan kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa Y on kaavan (b) mukainen radikaali.

10       Menetelmävaihtoehdon b voidaan suorittaa sekoittamalla ja kuumentamalla reagoivia yhdisteitä sellaisessa reaktion suhteen inertissä liuottimessa kuin esimerkiksi eetteri, esim. tetrahydrofuraani, 1,4-dioksaani ja vastaavat, sellaisen sopivan hapon kuin esimerkiksi muurahais-, etikka-, propaani-, bentsoehappo ja vastaavat hapot läsnäollessa.

15       Edellä kuvatuissa menetelmissä käytetyt välituotteet ja lähtöaineet ovat tunnettuja yhdisteitä tai niitä voidaan valmistaa käyttäen alalla tunnettuja menetelmiä mainittujen tai samankaltaisten yhdisteiden valmistamiseksi. Muutamia sellaisia valmistusmenetelmiä kuvataan jäljempänä yksityiskohtaisemmin.

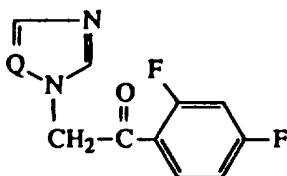
20       Kaavan (III) mukaiset välituotteet voidaan sopivasti valmistaa noudattaen vastaavia menetelmiä kuin on kuvattu US-patenteissa 4 267 179, 4 335 125, 4 735 942 ja 4 791 111 ja julkaisussa EP 0 331 232:ssa.

25       Kaavan (II) mukaisia lähtöaineita voidaan saada 1-(2,4-difluorifenyyli)-2-halogeenietaanonista antamalla viimeksi mainitun reagoida kaavan (VI)



(VI)

30       mukaisen atsolin kanssa reaktion suhteen inertissä liuottimessa, mikäli tarkoituksenmukaista, sopivan emäksen läsnäollessa, ja antamalla sen jälkeen täten saadun 1-(2,4-difluorifenyyli)-2-(atsol-1-yyli)etanonin, jolla on kaava  
35       (IV)



(IV)

5

reagoida 1,2,3-propaanitriolin kanssa sopivassa asetaalin-  
muodostusväliaineessa. Voi olla erityisen toivottavaa  
erottaa cis- ja trans-muodot tässä varhaisessa vaiheessa.  
Menetelmiä, jotka sopivat käytettäväksi, ovat esimerkiksi  
10 selektiivinen kiteyttäminen, kromatografiset erottamiset,  
kuten esimerkiksi pylväskromatografia ja vastaavat mene-  
telmät. Kaavan (II) mukaiset halutut alkylointireagenssit  
voidaan helposti valmistaa muuttamalla saadun välituotteen  
jäljellä oleva hydroksiryhmä reaktiiviseksi poistuvaksi  
15 ryhmäksi alalla yleisesti tunnettujen menetelmien mukaan.  
Mainitut kaavan (II) mukaiset reaktiiviset johdannaiset  
voidaan vaihtoehtoisesti valmistaa käyttäen samankaltaista  
reaktiosarjaa kuin US-patentissa 4 267 179 kuvatut mene-  
telmät.

20

Edellä kuvattuja välituotteita ja lähtöaineita voi-  
daan myös muuttaa toisikseen noudattaen alalla tunnettuja  
funktionaalisten ryhmien muuttamismenetelmiä.

25

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ja jotkut tämän kek-  
sinnön välituotteet voivat sisältää asymmetrisen hiiliato-  
min. Mainittujen yhdisteiden ja mainittujen välituotteiden  
puhtaita stereoisomeerisiä muotoja voidaan saada käyttä-  
mällä alalla tunnettuja menetelmiä. Esimerkiksi diastereo-  
isomeerit voidaan erottaa sellaisten fysikaalisten mene-  
telmien avulla kuin esimerkiksi selektiivinen kiteyttämi-  
nen tai kromatografiset tekniikat, esim. vastavirtajakaan-  
tuminen, nestekromatografia ja vastaavat menetelmät. Enan-  
tiomeerit voidaan saada raseemisista seoksista muuttamalla  
ensin mainitut raseemiset seokset sopivien erotusaineiden,  
kuten esimerkiksi kiraalien happojen, avulla diastereomee-  
risten suolojen tai yhdisteiden seoksiksi; erottamalla  
35

sitten fysikaalisesti mainitut diastereomeeristen suolojen tai yhdisteiden seokset käyttämällä esimerkiksi selektiivistä kiteyttämistä tai kromatografisia tekniikkoja, esim. nestekromatografiaa ja vastaavia menetelmiä; ja muuttamalla lopuksi mainitut erotetut diastereomeeriset suolat tai yhdisteet vastaaviksi enantiomeereiksi. Enantiomeerit voidaan myös erottaa rasemaatin kromatografian avulla käyttäen kiraalia stationäärifaasia.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden puhtaita stereoisomeerimuotoja voidaan myös saada sopivien välituotteiden ja lähtöaineiden puhtaista stereoisomeerimuodoista, edellyttäen että välissä olevat reaktiot tapahtuvat stereospezifisesti. Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden puhtaiden ja sekoitettujen stereoisomeeristen muotojen valmistuksen tarkoitetaan sisältyvän tämän keksinnön piiriin.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat ja stereoisomeeriset muodot osoittavat sientenvastaista aktiivisuutta. Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden viimeksi mainittu aktiivisuus voidaan osoittaa kokeilla "rottien emätinkandidoosin paikallinen ja oraallinen hoito"; "marsujen mikrosporosisen paikallinen ja oraallinen hoito"; "marsujen ihokandidoosin paikallinen ja oraallinen hoito" ja "marsujen syvän (systeemisen) kandidoosin oraallinen hoito".

#### **Farmakologiset kokeet**

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden sientenvastaisen aktiivisuuden osoittavat selvästi tulokset, jotka on saatu seuraavissa kokeissa. Kokeissa käytetyt yhdisteet on ilmoitettu numeroin, jotka on mainittu jäljempänä esitetyissä esimerkeissä.

#### **a) Rottien emätinkandidoosin paikallinen ja oraallinen hoito**

Käytettiin naaraspuolisia Wistar-rottia, jotka olivat ruumiinpainoltaan  $\pm 100$  g. Niiltä poistettiin munasarjat ja kohtu ja kolmen viikon toipumisen jälkeen niille

annettiin 100 mg estradioliundesylaattia seesamiöljyssä subkutaanisesti kerran viikossa 3 peräkkäisen viikon ajan. Täten aiheutettua näennäiskiimaa tarkkailtiin tutkimalla mikroskoopin avulla emättimen sivelynäytteitä. Ruokaa ja vettä jätettiin saataville mielin määrin. Rotille annettiin tartuntana emättimen sisään  $8 \times 10^5$  solua lajia Candida albicans, jota oli kasvatettu Sabouraud-liemessä 48 tunnin ajan 37 °C:ssa ja laimennettu suolaliuoksella. Tartunnan antamisen ajankohta vaihteli päivästä +25 päivään +32 kirurgisen menettelyn jälkeen, riippuen näennäiskiiman aiheutumisen merkkien ilmaantumisesta. Tutkittavia lääkkeitä annettiin paikallisesti 0,2 ml:ssa PEG 200:a kaksi kertaa päivässä tai suun kautta PEG 200:ssa kerran päivässä kolmen peräkkäisen päivän ajan aloittaen kolmanesta päivästä tartunnan antamisen jälkeen. Kutakin koetta varten oli tehottomalla näennäislääkkeellä hoidettuja kontrolleja. Tuloksia tutkittiin ottamalla emättimestä sivelynäytteitä steriilien vanupuikkojen avulla useina päivinä tartunnan antamisen jälkeen. Vanupuikot pantiin Sabouraud-liemeen petrimaljoille ja inkuboitiin 48 tunnin ajan 37 °C:ssa. Kun eläimet olivat negatiivisia kokeen lopussa, toisin sanoen jos Candida albicansin kasvua ei esiintynyt, tämän täytyi johtua lääkkeen antamisesta, koska tehottomalla näennäislääkkeellä hoidetut kontrollit olivat aina positiivisia. Taulukossa 3 on esitetty tutkittujen lääkkeiden pienin tehokas suun kautta annettu annos (LED) (mg/kg ruumiinpainoa) ja pienin tehokas paikallinen konsentraatio (LEC) (%), joiden todettiin olevan aktiivisia ajankohtaan 7 päivää lääkkeen viimeisen paikallisen antamisen jälkeen saakka.

Taulukko 1

|    | Yhdiste<br>nro | Emätinkandidoosi           |                          |
|----|----------------|----------------------------|--------------------------|
|    |                | LED (mg/kg)<br>suun kautta | LEC (%)<br>paikallisesti |
| 5  | 1              | 2,5                        | 0,063                    |
|    | 2              | 0,63                       | 0,016                    |
|    | 3              | 2,5                        | 0,125                    |
|    | 5              | 2,5                        | ≤0,125                   |
|    | 6              | 2,5                        | ≤0,031                   |
| 10 | 8              | 2,5                        | 0,125                    |
|    | 9              | 1,25                       | <0,125                   |
|    | 10             | 2,5                        | 0,125                    |
|    | 12             | 1,25                       | ≤0,125                   |
|    | 14             | 1,25                       | <0,125                   |
| 15 | 16             | 2,5                        | <0,125                   |

b) Marsujen mikrosporosiksen paikallinen ja oraalinen hoito

Täysikasvuisia Albino-marsuja valmistettiin leikkaamalla niiltä selästä karva ja niille annettiin Microsporum canis (kanta RV 14314) -tartunta naarmutetulle iholle raapaisemalla viisi 3 cm:n pituista poikittaisnaarmua. Eläimet sijoitettiin yksitellen rautalankaverkkohäkkeihin ja ruokaa ja vettä oli saatavissa mielin määrin.

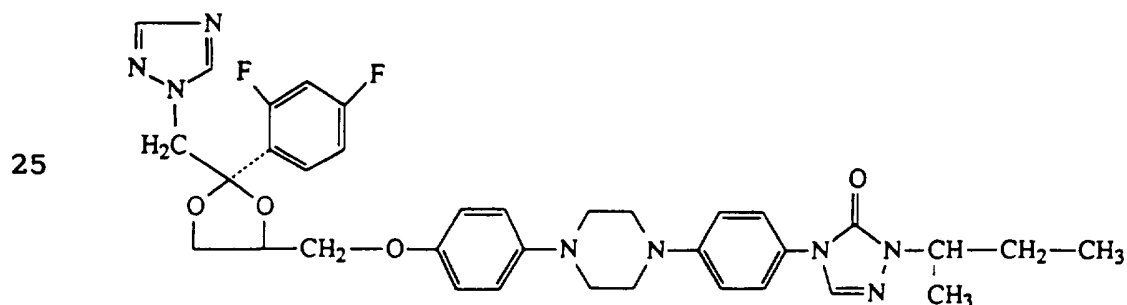
Tutkittavia lääkkeitä annettiin paikallisesti kerran päivässä 14 peräkkäisen päivän ajan aloittaen kolmantena päivänä tartunnan antamisen jälkeen. Suun kautta tapahtuva hoito alkoi tartunnanantamispäivänä ja jatkui kerran päivässä 14 peräkkäisen päivän ajan. Kutakin koetta varten oli tehottomalla näennäislääkkeellä hoidettuja kontrolleja. Eläimet arvioitiin 21 päivää tartunnan antamisen jälkeen tutkimalla ihoa mikroskoopin avulla ja tekemällä viljelmiä Sabouraud-agarille, joka sisälsi sopivaa bakteeriantibioottia ja sopivaa ainetta saasteena olevien sienten

eliminoimiseksi. Taulukko 4 sisältää tutkittujen lääkkeiden pienimmän tehokkaan suun kautta annetun annoksen (LED) (mg/kg ruumiinpainoa) ja pienimmän tehokkaan paikallisen konsentraation (LEC) (%), joilla annoksilla ei havaittu vaurioita ja joilla ei esiintynyt kasvua viljelmässä.

Taulukko 2

| Yhdiste nro | Microsporium Canis      |                       |
|-------------|-------------------------|-----------------------|
|             | LED (mg/kg) suun kautta | LEC (%) paikallisesti |
| 1           | 1,25                    | 0,063                 |
| 2           | 1,25                    | 0,063                 |
| 3           | 1,25                    | 0,063                 |

FI-patenttijulkaisussa 89798 on kuvattu yhdisteitä, jotka rakenteeltaan muistuttavat keksinnön mukaisesti valmistettuja kaavan (I) mukaisia yhdisteitä. Sen vuoksi on suoritettu vertailukokeita, joissa on tutkittu kaavan (I) mukaisten yhdisteiden nro 1, 2 ja 3 ja FI-patenttijulkaisusta 89798 tunnetun yhdisteen, saperkonatsolin, ominaisuuksia. Saperkonatsolilla on seuraava kaava:



Yhdisteiden nro 1, 2 ja 3 sekä saperkonatsolin ominaisuuksia tutkittiin rinnakkain suoritetuissa kokeissa.

Vertailu suoritettiin seuraavilla kokeilla:

Koe A: Rottien emätinkandidaasin paikallinen ja oraalinen hoito; kuvattu edellä.

Koe B: Marsujen mikrosporin paikallinen ja oraalinen hoito; kuvattu edellä.

Koe C: Kokeelliset ihon Candida albicans -infektiot marsuilla; kuvanneet van Cutsem, J. ja Thienpont, D., Sabouraudia 9 (1971) s. 17-20.

5 Koe D: Marsujen systeemisen kandidaasin oraalinen hoito; kuvanneet van Cutsem et al., Sabouraudia, J. Med. Vet. Myc., 23 (1985) s. 189-198.

10 Seuraavassa taulukossa 3 on esitetty tutkittujen yhdisteiden pienin tehokas oraalinen annos (LED; mg kehon painon kilogrammaa kohti) ja paikallisen annostuksen pienin tehokas pitoisuus (LEC; %).

Taulukko 3

| Yhdiste          | Koe A                 |                     | Koe B                 |                     | Koe C                 |                     | Koe D                 |
|------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|
|                  | oraalinen LED (mg/kg) | paikallinen LEC (%) | oraalinen LED (mg/kg) | paikallinen LEC (%) | oraalinen LED (mg/kg) | paikallinen LEC (%) | oraalinen LED (mg/kg) |
| 1                | 2,5                   | 0,063               | 1,25                  | 0,063               | 1,25                  | 0,25                | 0,31                  |
| 2                | 2,5                   | 0,063               | 1,25                  | 0,25                | 1,25                  | 0,125               | 0,63                  |
| 3                | 2,5                   | 0,125               | 1,25                  | 0,125               | 2,5                   | 0,5                 | 0,63                  |
| Vertailuyhdiste: |                       |                     |                       |                     |                       |                     |                       |
| Saperkonatsoli   | 2,5                   | 0,125               | 1,25                  | 0,125               | 2,5                   | 0,5                 | 1,25                  |

25 Näistä tuloksista voidaan päätellä, että keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä on parempi in vivo -aktiivisuus Candida- ja Mikrosporum-infektioita vastaan, varsinkin silloin, kun niitä annetaan oraalisesti. Erityisesti on huomattava ylivoimaisesti parempi aktiivisuus syvän (systeemisen) kandidaasin hoidossa marsuilla (Koe D).

30 Kysymyksessä olevien yhdisteiden hyödyllisen sientenvastaisen aktiivisuuden vuoksi yhdisteitä voidaan formuloida erilaisiksi farmaseuttisiksi muodoiksi antamista varten.

35 Farmaseuttisten valmisteiden aikaansaamiseksi sientenvastaisena tehokas määrä käytettävää yhdistettä, valin-

naisesti happoadditiosuolan muodossa, yhdistetään aktiivisena aineosana perinpohjaisesti sekoitetuksi seokseksi farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen kanssa, joka kantaja-aine voi olla monenlaista eri muotoa riippuen halutusta antamistavasta. Nämä farmaseuttiset valmisteet ovat edullisesti annostusyksikkömuodossa, joka sopii annettavaksi suun kautta, peräsuolen kautta tai ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti ruiskeena. Esimerkiksi valmistettaessa suun kautta annettavassa annostusmuodossa olevia valmisteita voidaan käyttää mitä tahansa tavallisista farmaseuttisista väliaineista, kuten esimerkiksi vettä, glykoleja, öljyjä, alkoholeja ja vastaavia sellaisten suun kautta annettavien nestevalmisteiden tapauksessa kuin esimerkiksi suspensiot, siirapit, eliksiirit, ja liuokset; tai sellaisia kiinteitä kantaja-aineita kuin esimerkiksi tärkkelyksiä, sokereita, kaoliinia, liukastavia aineita, sideaineita, hajottavia aineita ja vastaavia jauheiden, pillereiden, kapselien ja tablettien tapauksessa. Tablettien ja kapselien antamisen helppouden vuoksi ne edustavat edullisinta suun kautta annettavaa annostusyksikkömuotoa, jossa tapauksessa luonnollisesti käytetään kiinteitä farmaseuttisia kantaja-aineita. Ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti annettavien valmisteiden tapauksessa kantaja-aineen muodostaa tavallisesti steriili vesi, ainakin suureksi osaksi, vaikka se voi sisältää muita aineosia, esimerkiksi liukenemisen avustamiseksi. Voidaan esimerkiksi valmistaa ruiskutettavia liuoksia, joissa kantaja-aine on suolaliuos, glukoosiliuos tai suolaliuoksen ja glukoosiliuoksen seos. Voidaan myös valmistaa ruiskutettavia suspensioita, jossa tapauksessa voidaan käyttää sopivia nestemäisiä kantaja-aineita, suspendoimisaineita ja vastaavia. Perkutaanisesti annettaviksi sopivissa valmisteissa kantaja-aine valinnaisesti käsittää tunkeutumista edistävän aineen ja/tai sopivan kostutusaineen, valinnaisesti yhdistettynä pienten osuuksien kanssa sopivia lisäaineita,

jotka ovat luonteeltaan millaisia tahansa ja jotka eivät aiheuta merkittävää haitallista vaikutusta ihoon. Mainitut lisäaineet voivat helpottaa antamista iholle ja/tai niistä voi olla apua haluttujen valmisteiden valmistuksessa. Näitä valmisteita voidaan antaa eri tavoin, esim. transdermaalisisena laastarina, pilkuttamalla (spot-on), voiteena. Koska kaavan (I) mukaisten yhdisteiden happoadditiosuolat ovat vastaavaa emäsmuotoa paremmin veteen liukenevia, ne ovat selvästi sopivampia valmistettaessa vesipitoisia valmisteita.

On erityisen edullista formuloida yllä mainitut farmaseuttiset valmisteet annostusyksikkömuotoon antamisen helppouden ja annostuksen yhdenmukaisuuden vuoksi. Annostusyksikkömuoto tarkoittaa tässä käytettynä fysikaalisesti erillisiä yksiköjä, jotka sopivat jakamattomiksi annoksiksi, jolloin kukin yksikkö sisältää sellaisen ennalta määrätyn määrän aktiivista aineosaa, jonka on laskettu tuottavan halutun terapeuttisen vaikutuksen, yhdessä vaaditun farmaseuttisen kantaja-aineen kanssa. Esimerkkejä sellaisista annostusyksikkömuodoista ovat tabletit (muukaanlukien uurretut tai päällystetyt tabletit), kapselit, pillerit, jauhepaketit, vohvelikeksit, ruiskutettavat liuokset tai suspensiot, teelusikalliset, ruokalusikalliset ja vastaavat ja niiden erilliset monikerrat.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat ja stereoisomeeriset muodot ovat käyttökelpoisia sienien vastaisia aineita. Esimerkiksi mainittujen yhdisteiden on todettu olevan erittäin aktiivisia sellaisten sienten laajaa joukkoa vastaan kuin esimerkiksi Microsporum canis, Pityrosporum ovale, Ctenomyces mentagrophytes, Trichophyton rubrum, Phialophora verrucosa, Cryptococcus neoformans, Candida tropicalis, Candida albicans, Mucor species, Aspergillus fumigatus, Sporotrichum schenckii ja Saprolegnia species. Keksinön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden tehokkaan

paikallisen samoin kuin myös koko elimistöön vaikuttavan sientenvastaisen aktiivisuuden vuoksi ne ovat käyttökelpoisia sienten tuhoamiseksi tai sienten kasvun tai kehityksen estämiseksi tai ehkäisemiseksi. Aivan erityisesti niitä voidaan käyttää tehokkaasti sellaisten lämminveristen eläinten hoidossa, jotka kärsivät sellaisista sairauksista, kuin esimerkiksi tinea corporis, tinea cruris, tinea manus, tinea pedis, kandidoosi, savipuoli, kynsien sienitauti, kynnen vierustulehdus, parakokkidioidomykoosi, histoplasmoosi, kokkidioidomykoosi, kryptokokkoosi, kromomykosis, mukormykosis, sporotrichosis, hilseilevä dermatiitti ja vastaavat.

Muutamat keksinnön mukaisesti valmistetuista yhdisteistä ovat erityisen kiinnostavia johtuen niiden parantuneesta paikallisesta vaikutuksesta Microsporum-lajeja vastaan, ja ne ovat sen vuoksi erityisen hyödyllisiä sellaisten lämminveristen eläinten hoidossa, jotka kärsivät mikrosporosiksesta, toisin sanoen Microsporum-infektiosta. Erityisiä esimerkkejä mainituista lämminverisistä eläimistä ovat kotieläimet, esimerkiksi koirat, kissat ja hevoset, ja ihmiset, jotka ovat saaneet Microsporum-tartunnan.

Lisäksi keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet osoittavat myös parantunutta aktiivisuutta Candida-infektioita vastaan. Nämä yhdisteet näyttävät sen vuoksi olevan erityisen hyödyllisiä emätinkandidoosin ja ihokandidoosin paikallisessa hoidossa ja ihokandidoosin ja erityisesti syvän (tai systeemisen) kandidoosin systeemisessä hoidossa.

Sienten aiheuttamista sairauksista kärsivien lämminveristen eläinten hoidon asiantuntijat osaisivat helposti johtaa tehokkaan määrän tässä esitetyistä koetuloksista. Yleensä odotetaan tehokkaan määrän olevan 0,01 mg/kg - 50 mg/kg ruumiinpainoa ja edullisemmin 0,5 mg/kg - 20 mg/kg ruumiinpainoa. Paikallista käyttöä varten odotetaan tehokkaan määrän olevan 0,001 % - 5 % (painon mukaan)

Seuraavat esimerkit on tarkoitettu valaisemaan tätä keksintöä. Ellei toisin ole mainittu, kaikki niissä mainitut osat ovat paino-osia.

#### A. Välituotteiden valmistus

##### 5           Esimerkki 1

a) Palautusjäähdyttään kuumennettuun ja sekoitettuun liuokseen, jossa oli 457,6 osaa 1H-imidatsolia 2400 osassa trikloorimetaania, lisättiin tipoittain liuos, jossa oli 320 osaa 2-kloori-1-(2,4-difluorifenyyli)etanonia 1440 osassa trikloorimetaania. Sen jälkeen kun oli sekoitettu 1/2 tunnin ajan jäähdytyspalautuslämpötilassa, reaktioseos kaadettiin veteen. Orgaaninen kerros pestiin vedellä (2x), kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin 2-propanolista, jolloin saatiin 244 osaa (69 %) 1-(2,4-difluorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyli)etanonia; s.p. 125 °C (välituote 1).

b) Seosta, jossa oli 100 osaa 1,2,3-propaanitriolia, 70 osaa välituotetta (1a), 450 osaa metaanisulfonihappoa ja 108 osaa bentseeniä, sekoitettiin 2 tunnin ajan jäähdytyspalautuslämpötilassa käyttäen vedenerotinta. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos lisättiin tipoittain sekoitettuun natriumvetykarbonaattiliuokseen. Tuote uutettiin trikloorimetaanilla ja uutteen pestiin vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 80 osaa (100 %) (cis+trans)-2-(2,4-difluorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyli)-1,3-dioksolaani-4-metanolia (välituote 2).

c) Sekoitettuun seokseen, jossa oli 266,5 osaa välituotetta (2), 234 osaa N,N-dietyylietaaniamiinia, 8 osaa N,N-dimetyyli-4-pyridiiniamiinia ja 1 950 osaa dikloorimetaania, lisättiin annoksittain 227 osaa 2-naftaleenisulfonylikloridia. Sekoittamista jatkettiin yön ajan huoneen lämpötilassa. Reaktioseos laimennettiin vedellä ja uutettiin dikloorimetaanilla (3x). yhdistetyt uutteen pestiin vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jään-

nös puhdistettiin kaksi kertaa pylväskromatografian avulla (silikageeli;  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  99:1; HPLC; silikageeli;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  99:1). Halutun fraktion eluentti haihdutettiin ja jäännös kiteytettiin 4-metyyli-2-pentanonista. Tuote  
 5 suodatettiin erilleen ja kuivattiin, jolloin saatiin 100 osaa (22,8 %) cis-[[2-(2,4-difluorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyli)-1,3-dioksolan-4-yyli]metyyli]-2-naftaleenisulfonaattia; s.p. 125,0 °C (välituote 3).

#### Esimerkki 2

10 Seosta, jossa oli 44,6 osaa 1-(2,4-difluorifenyyli)-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)etanonia (kuvattu GB 2 099 818:ssa), 56,0 osaa (2S)-1,2,3-propaanitriolin 1-(4-metyyllibentseenisulfonaattia) (esteri), 296 osaa metaanisulfonihappoa ja 200 osaa dikloorimetaania, sekoitettiin  
 15 jäähdytyspalautuslämpötilassa käyttäen vedenerotinta. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos lisättiin tipoittain seokseen, jossa oli jäävettä, laimennettua kaliumkarbonaattia ja dikloorimetaania. Orgaaninen kerros erotettiin ja vesifaasia uutettiin uudelleen dikloorimetaanilla.  
 20 Yhdistetyt dikloorimetaanikerrokset kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografian avulla (silikageeli;  $\text{CHCl}_3$ ). Halutun fraktion eluentti haihdutettiin ja jäännös muutettiin 4-metyyllibentseenisulfonaattisuolaksi 4-metyyli-2-pentanonissa.  
 25 Suola uudelleenkiteytettiin 4-metyyli-2-pentanonista, jolloin saatiin 20,5 osaa (16,4 %) (-)-(2S,cis)-2-(2,4-difluorifenyyli)-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)-1,3-dioksolaani-4-metanolin 4-metyyllibentseenisulfonaatti (suolaa) (1:1); s.p. 182,5 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -13,79^\circ$  (c = 1 %  $\text{CH}_3\text{OH}$ :ssa) (välituote 4).

#### Esimerkki 3

35 Seosta, jossa oli 40,0 osaa 1-(2,4-difluorifenyyli)-2-(1H-1,2,4-triatsol-4-yyli)etanonia (kuvattu GB 2 099 818:ssa), 56,0 osaa (2R)-1,2,3-propaanitriolin 1-(4-metyyllibentseenisulfonaattia) (esteri), 370 osaa metaani-

sulfonihappoa ja 133 osaa dikloorimetaania, sekoitettiin 24 tunnin ajan jäähdytyspalautuslämpötilassa käyttäen vedenerotinta. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos lisättiin tipoittain seokseen, jossa oli kaliumkarbonaattia, jäävet-

5 tä ja dikloorimetaania. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografian avulla (silika-

10 geeli;  $\text{CHCl}_3$ ). Halutun fraktion eluentti haihdutettiin ja jäännös muutettiin 4-metyyllibentseenisulfonaattisuolaksi 4-metyyli-2-pentanonissa. Suola uudelleenkiteytettiin asetonitriilistä, jolloin saatiin 23,1 osaa (20,6 %)

(+)-(2R,cis)-2-(2,4-difluorifenyyli)-2-(1H-1,2,4-tria-

15 sol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolaani-4-metanolin 4-metyyllibentseenisulfonaatti(esteri)-4-metyyllibentseelisulfonaatti-

(suola, 1:1); s.p. 183,5 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +14,43^\circ$  (c = 1 %  $\text{CH}_3\text{OH}$ :ssa) (välituote 5).

#### Esimerkki 4

a) 40 osaa 2,2-(dimetoksi)etaaniamiinia alkyloitiin pelkistävästi 35 osan avulla 3-pentanonia seoksessa, jossa

20 oli 4 osaa palladioitu hiili -katalyyttiä (10 %), 2 osaa tiofeenin liuosta metanolissa (4 %) ja 395 osaa metanolia. Reaktioseos suodatettiin ja suodos haihdutettiin. Jäännös tislattiin (vesisuihkupumppu; 76 °C), jolloin saatiin 55,7

osaa (83,6 %) N-(2,2-dimetoksietyyli)-1-etyylipropaani-

25 amiinia (välituote 6).

b) Seosta, jossa oli 36 osaa fenyyli-[4-[4-(4-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]fenyyli]karbamaattimonohyd-

rokloridia (kuvattu US 4 267 179:n esimerkissä XVII), 19,2 osaa välituotetta (6), 4 osaa N,N-dimetyyli-4-pyridiini-

30 amiinia, 14,6 osaa N,N-dietyylietaaniamiinia ja 412 osaa 1,4-dioksaania, sekoitettiin 3 tunnin ajan jäähdytyspalautuslämpötilassa. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos laimennettiin vedellä ja koko seos jätettiin kiteytymään. Tuote suodatettiin erilleen, pestiin vedellä, kuivattiin

35 ja sitä sekoitettiin 122 osassa muurahaishappoa 3 tunnin

ajan 70 °C:ssa. Seos haihdutettiin ja jäännöstä keitettiin 2-propanolissa ja se puhdistettiin lisäksi pylväskromatografian avulla (silikageeli; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 99:1). Halutun fraktion eluentti haihdutettiin ja jäännöstä hierrettiin 2-propanolissa. Tuote suodatettiin erilleen ja kuivattiin, jolloin saatiin 29,3 osaa (85,0 %) 1-(1-etyylipropyyli)-1,3-dihydro-3-[4-[4-(4-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]-fenyyli]-2H-imidatsol-2-onia; s.p. 195,8 °C (välituote 7).

#### Esimerkki 5

a) Seosta, jossa oli 10 osaa fenyyli-[4-[4-(4-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]fenyyli]karbamaattimonohydrokloridia (kuvattu US 4 267 179:n esimerkissä XVII), 3 osaa 2,2-dietoksietaaniamiinia ja 100 osaa 1,4-dioksaania, sekoitettiin 6 tunnin ajan jäähdytyspalautuslämpötilassa. Jäähdyttämisen jälkeen saostuma suodatettiin erilleen, pestiin 1,4-dioksaanilla ja puhdistettiin pylväskromatografian avulla (silikageeli; CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 99:1). Halutun fraktion eluentti haihdutettiin ja jäännös kiteytettiin 1,4-dioksaanista, jolloin saatiin 3,9 osaa N-(2,2-dimetoksietyyli)-N'-[4-[4-(4-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]fenyyli]ureaa; s.p. 225 °C (välituote 8).

b) Seosta, jossa oli 70 osaa välituotetta (8), 84 osaa kloorivetyhappoa, 300 osaa vettä ja 280 osaa metanolia, sekoitettiin 1/2 tunnin ajan 80 °C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos jätettiin kiteytymään. Tuote suodatettiin erilleen, pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin 24,5 osaa (37 %) 1,3-dihydro-1-[4-[4-(4-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]fenyyli]-2H-imidatsol-2-onimonohydrokloridimonohydraattia; s.p. 256,2 °C (välituote 9).

c) Sekoitettuun seokseen, jossa oli 12 osaa välituotetta (9), 6,75 osaa 1-bromipropaania ja 250 osaa dimeetyylisulfoksidia, lisättiin 3 osaa natriumhydridin dispersiota mineraaliöljyssä (50 %). Sen jälkeen kun oli sekoitettu 2 tunnin ajan 60 °C:ssa ja sitten jäähdytetty, reaktioseos kaadettiin veteen. Saostuma suodatettiin erilleen

ja puhdistettiin pylväskromatografian avulla (silikageeli;  $\text{CHCl}_3$ ). Halutun fraktion eluentti haihdutettiin ja jäännös kiteytettiin 1-butanolista. Tuote suodatettiin erilleen ja kuivattiin, jolloin saatiin 7,2 osaa (61 %) 1,3-dihydro-1-  
5 [4-[4-(4-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]fenyyli]-3-propyyli-2H-imidatsol-2-onia; s.p. 214,1 °C (välituote 10). Samalla tavoin välituote (9) muutettiin 1,3-dihydro-1-[4-[4-(4-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]fenyyli]-3-(1-metyylipropyyli)-2H-imidatsol-2-oniksi; s.p. 184,0 °C (väli-  
10 tuote 11).

#### Esimerkki 6

a) Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 25,0 osaa 2,2,2-trifluorietanolia 175 osassa N,N-dietyylietaaniamia-  
15 nia, lisättiin annoksittain 62,2 osaa 2-naftaleenisulfonyylikloridia ja sitten seos, jossa oli 1,5 osaa N,N-dime-  
tyyli-4-pyridiiniamiinia ja 25 osaa etyyliasetaattia. Sen jälkeen kun oli sekoitettu yön ajan huoneen lämpötilassa, reaktioseos suodatettiin ja suodos haihdutettiin. Jäännös-  
tä sekoitettiin vedessä. Kiinteä aine suodatettiin eril-  
20 leen ja liuotettiin dikloorimetaaniin. Tämä liuos kuivat-  
tiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännökselle suori-  
tettiin peräkkäin hiertäminen petrolieetterin kanssa ja kiteyttäminen 2-propanolista. Tuote suodatettiin erilleen ja kuivattiin, jolloin saatiin 65,3 osaa (89 %) 2,2,2-tri-  
25 fluorietyyli-2-naftaleenisulfonaattia; s.p. 72,7 °C (väli-  
tuote 12).

b) Seosta, jossa oli 17,5 osaa välituotetta (9), 16,1 osaa välituotetta (12), 10,6 osaa natriumkarbonaat-  
tia, 261 osaa 1,3-dimetyyli-2-imidatsolidinonia ja 130,5  
30 osaa metyylibentseeniä, sekoitettiin 48 tunnin ajan jääh-  
dytyspalautuslämpötilassa käyttäen vedenerotinta. Jäähdyt-  
tämisen jälkeen reaktioseos laimennettiin vedellä. Sen jälkeen kun oli lisätty jonkin verran petrolieetteriä ja 4,2 osaa etikkahappoa, tuote kiteytyi. Se kuivattiin ja  
35 puhdistettiin pylväskromatografian avulla (silikageeli;

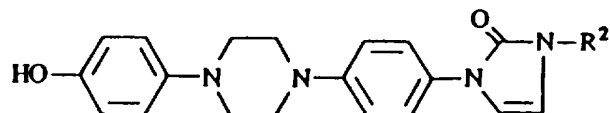
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 99,5:0,5). Halutun fraktion eluentti haihdutettiin ja jäännös kiteytettiin 4-metyyli-2-pentanonista. Tuote suodatettiin erilleen ja kuivattiin, jolloin saatiin 9,0 osaa (41,6 %) 1,3-dihydro-1-[4-[4-(4-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]fenyyli]-3-(2,2,2-trifluorietyyli)-2H-imidatsol-2-onia; s.p. 224,1 °C (välituote 13).

#### Esimerkki 7

Sekoitettuun ja jäähdytettyyn (jäähaude) 200 ml:n määrään 1 M booritribromidin liuosta dikloorimetaanissa lisättiin tipoitain liuos, jossa oli 14,6 osaa 1,3-dihydro-1-[4-[4-(4-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]fenyyli]-3-metyyli-2H-imidatsol-2-onia 665 osassa dikloorimetaanissa. Sekoittamista jatkettiin 5 päivän ajan huoneen lämpötilassa ja sitten reaktioseos kaadettiin seokseen, jossa oli 200 osaa vettä, 158 osaa metanolia ja 180 osaa ammoniumhydroksidia. Sen jälkeen kun oli sekoitettu 1 tunnin ajan, saostuma suodatettiin erilleen, pestiin dikloorimetaanilla ja vedellä ja kuivattiin (= ensimmäinen tuotteen fraktio). Suodoksen orgaaninen kerros erotettiin ja haihdutettiin. Jäännöstä hierrettiin dikloorimetaanissa. Kiinteä aine sudoatettiin erilleen ja kuivattiin (= toinen fraktio). Kaksi fraktiota yhdistettiin ja kiteytettiin N,N-dimetyyliformamidista, jolloin saatiin 9,6 osaa (68,5 %) 1,3-dihydro-1-[4-[4-(4-hydroksifenyyli)-1-piperatsinyyli]fenyyli]-3-metyyli-2H-imidatsol-2-onia; s.p. 283,1 °C (välituote 14).

Samaa menetelmää noudattaen valmistettiin myös taulukon 4 välituotteet.

Taulukko 4



5

10

15

20

| Välituote<br>nro | R <sup>2</sup>                                        | Fysikaalisia<br>tietoja (s.p.) |
|------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 14               | CH <sub>3</sub>                                       | 283,1°C                        |
| 15               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                         | 241,2°C                        |
| 16               | n.C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                       | 246,1°C                        |
| 17               | i.C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                       | 249,5°C                        |
| 18               | n.C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                       | 195,0°C                        |
| 19               | CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>     | 219,6°C                        |
| 20               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>     | 224,5°C                        |
| 21               | CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>     | 184,9°C                        |
| 22               | CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>       | 219,5°C                        |
| 23               | CH(CH <sub>3</sub> )CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 238,2°C                        |
| 24               | c.C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>                       | 230,8°C                        |
| 25               | c.C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                      | 261,8°C                        |
| 26               | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                       | 227,7°C                        |

**Esimerkki 8**

Seosta, jossa oli 52,8 osaa 2,2,3,3-tetrafluori-1-propanolia, 117,8 osaa 2-naftaleenisulfonyylikloridia, 294 osaa pyridiiniä ja 2,0 osaa N,N-dimetyyli-4-pyridiiniamia, sekoitettiin 48 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Reaktioseos laimennettiin vedellä ja koko seos jätettiin kiteytymään. Tuote suodatettiin erilleen, pestiin vedellä ja uudelleenkiteytettiin 2-propanolista, jolloin saatiin 98,2 osaa (76,2 %) 2,2,3,3-tetrafluoripropyli-2-naftaleenisulfonaattia; s.p. 89,6 °C (välituote 27).

**Esimerkki 9**

a) Jäähdytettyyn (jäähaude) suspensioon, jossa oli 41,7 osaa 2-naftaleenisulfonyylikloridia 174 osassa metyylibentseeniä, lisättiin tipoitain 20,0 osaa 1,1,1-tri-

fluori-2-propanolia. Sen jälkeen kun oli sekoitettu 1 tunnin ajan, lisättiin tipoitain seos, jossa oli 9,6 osaa natriumhydridin dispersiota mineraaliöljyssä (50 %) ja jonkin verran metyylibentseeniä, jäähdyttäen jään päällä.  
5 Sen jälkeen koko seos laimennettiin vedellä tipoitain. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 53,2 osaa (99,9 %) (2,2,2-trifluori-1-metyylietyyli)-2-naftaleenisulfonaattia (väli-

10           b) Seosta, jossa oli 17,5 osaa 2,4-dihydro-4-[4-(4-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]fenyyli]-3H-1,2,4-triatsol-3-onia (kuvattu US 4 267 179:n esimerkissä XVII), 22,0 osaa väliuotetta (28), 5,0 osaa litiumkarbonaattia, 10,0 osaa natriumkarbonaattia, 261 osaa 1,3-dimetyyli-2-  
15 imidatsolidinonia ja 130,5 osaa metyylibentseeniä, sekoitettiin 4 päivän ajan jäähdytyspalautuslämpötilassa. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos laimennettiin 1 500 osalla vettä. Sen jälkeen kun oli lisätty 218 osaa 2,2'-oksibispropaania, tuote kiteytyi. Emäliuos suodatettiin pois ja  
20 tuote liuotettiin dikloorimetaaniin. Viimeksi mainittu liuos suodatettiin ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin ensimmäinen tuotteen fraktio. Emäliuosta uutettiin seoksella, jossa oli 2,2'-oksibispropaania ja metyylibentseeniä (1:1). Uute kuivattiin, suodatettiin ja haihdutet-  
25 tiin, jolloin saatiin toinen tuotteen fraktio. Yhdistetyt fraktiot puhdistettiin pylväskromatografian avulla (silikageeli; CHCl<sub>3</sub>). Halutun fraktion eluentti haihdutettiin ja jäännös kiteytettiin 4-metyyli-2-pentanonista, jolloin saatiin 6 osaa (26,8 %) 2,4-dihydro-4-[4-[4-(4-metoksife-  
30 nyyli)-1-piperatsinyyli]fenyyli]-2-(2,2,2-trifluori-1-metyylietyyli)-3H-1,2,4-triatsol-3-onia; s.p. 198,7 °C (väli-  
lITUOTE 29).

35           c) Seosta, jossa oli 11,5 osaa väliuotetta (29), 522 osaa 48 % bromivetyhappoa ja 3,0 osaa natriumsulfiittia, sekoitettiin yön ajan jäähdytyspalautuslämpötilassa.

Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos laimennettiin 1 000 osalla vettä ja neutraloitiin sen jälkeen ammoniakilla. Saostuma suodatettiin erilleen, kuivattiin ja puhdistettiin pylväskromatografian avulla (silikageeli; 5  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5/\text{heksaani}/\text{CH}_3\text{OH}$  498,5:300:200:1,5). Halutun fraktion eluentti haihdutettiin ja jäännös kiteytettiin 1-butanolista. Tuote suodatettiin erilleen ja kuivattiin, jolloin saatiin 8,4 osaa (74,5 %) 2,4-dihydro-4-[4-[4-(4-hydroksifenyyli)-1-piperatsinyyli]fenyyli]-2-(2,2,2-tri- 10 fluori-1-metyylietyyli)-3H-1,2,4-triatsol-3-onia; s.p. 230,4 °C (välituote 30).

Samalla tavoin välituote (27) muutettiin 2,4-dihydro-4-[4-[4-(4-hydroksifenyyli)-1-piperatsinyyli]fenyyli]-2-(2,2,3,3-tetrafluoripropyli)-3H-1,2,4-triatsol-3- 15 oniksi; s.p. 214,7 °C (välituote 31).

#### B. Lopputuoteyhdisteiden valmistus

##### Esimerkki 10

Seosta, jossa oli 4,2 osaa 2,4-dihydro-4-[4-[4-(4-hydroksifenyyli)-1-piperatsinyyli]fenyyli]-2-(2,2,2-tri- 20 fluorietyyli)-3H-1,2,4-triatsol-3-onia (valmistettu kuten on kuvattu EP 0 331 232:n esimerkissä 15), 6,4 osaa cis-[[2-(2,4-difluorifenyyli)-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yylime-tyyli)-1,3-dioksolan-4-yyli]metyyli]-2-naftaleenisulfo- 25 naattia (valmistettu kuten on kuvattu US-patenttin nro 4 791 111 esimerkissä 2), 1,0 osaa natriumhydroksidia ja 135 osaa N,N-dimetyyliformamidia, sekoitettiin 50 °C:ssa typpi-ilmakehässä. Sen jälkeen kun oli lisätty vettä ja 1,6 osaa etikkahappoa, saostuma suodatettiin erilleen ja otettiin trikloorimetaaniin. Orgaaninen kerros kuivattiin, 30 suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografian avulla (silikageeli;  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  98,5:1,5). Halutun fraktion eluentti haihdutettiin ja jäännös kiteytettiin 4-metyyli-2-pentanonista, jolloin saatiin 4,3 osaa (62 %) cis-4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-difluori- 35 fenyyli)-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yylimetyyli)-1,3-diokso-

lan-4-yyli]metoksi]fenyyli]-piperatsinyyli]fenyyli]-2,4-dihydro-1-(2,2,2-trifluorietyyli)-3H-1,2,4-triatsol-3-onia; s.p. 177,6 °C (yhdiste 2).

5 Samalla tavoin, käyttäen ekvivalenttista määrää 2-syklopentyyli-2,4-dihydro-4-[4-[4-(4-hydroksifenyyli)-1-piperatsinyyli]fenyyli]-3H-1,2,4-triatsol-3-onia (valmistettu kuten on kuvattu EP 0 331 232:n esimerkissä 14) valmistettiin myös cis-2-syklopentyyli-4-[4-[4-[2-(2,4-difluorifenyyli)-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli]metyyli)-1,3-  
10 dioksolan-4-yyli]metoksi]fenyyli]-1-piperatsinyyli]fenyyli]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triatsol-3-oni; 218,8 °C (yhdiste 1).

#### Esimerkki 11

Seosta, jossa oli 5 osaa fenyyli-cis-[4-[4-[4-[2-(2,4-difluorifenyyli)-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli]metyyli)-1,3-dioksolan-4-yyli]metoksi]fenyyli]-1-piperatsinyyli]fenyyli]karbamaattia (valmistettu kuten on kuvattu US-patentin nro 4 791 111 esimerkissä 3), 1,8 osaa N-(2,2-dimetoksietyyli)-2-butaaniamiinia, 1 osa N,N-dimetyyli-4-pyridiiniamiinia ja 100 osaa 1,4-dioksaania, sekoitettiin yön ajan jäähdytyspalautuslämpötilassa. Reaktioseos haihdutettiin ja jäännöstä sekoitettiin 2 tunnin ajan 120 osassa muurahaishappoa 60 °C:ssa. Haihduttamisen jälkeen jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin ja seos neutraloitiin natriumvetykarbonaattiliuoksen avulla. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografian avulla (silikageeli; CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 99:1). Halutun fraktion eluentti haihdutettiin ja jäännös kiteytettiin kaksi kertaa 4-metyyli-2-pentanonista, jolloin saatiin 2,8 osaa (55,5 %) cis-1-[4-[4-[4-[2-(2,4-difluorifenyyli)-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli]metyyli)-1,3-dioksolan-4-yyli]metoksi]fenyyli]-1-piperatsinyyli]fenyyli]-1,3-dihydro-3-(1-metyylipropyli)-2H-imidatsol-2-onia; s.p. 159,0 °C (yhdiste 3).



|    | yhdis-<br>te<br>nro | Q  | R <sup>1</sup> tai R <sup>2</sup>                                     | Fysikaalisia<br>tietoja                                                      |
|----|---------------------|----|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| 5  | 18                  | N  | R <sup>1</sup> = CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                      | 183,9°C; [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = -9,32° *                           |
|    | 19                  | N  | R <sup>1</sup> = CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                      | (-)-(2S, <u>cis</u> )<br>183,3°C; [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = +10,03° * |
|    | 20                  | N  | R <sup>2</sup> = c.C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                     | (+)-(2R, <u>cis</u> )<br>180,7°C                                             |
|    | 21                  | CH | R <sup>2</sup> = c.C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                     | 189,5°C                                                                      |
| 10 | 22                  | CH | R <sup>1</sup> = CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                      | 178,6°C                                                                      |
|    | 23                  | N  | R <sup>1</sup> = CHCH <sub>3</sub> CF <sub>3</sub>                    | 187,7°C                                                                      |
|    | 24                  | N  | R <sup>2</sup> = c.C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>                      | 180,1°C                                                                      |
|    | 25                  | CH | R <sup>2</sup> = c.C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>                      | 202,8°C                                                                      |
|    | 26                  | N  | R <sup>2</sup> = CH(CH <sub>3</sub> )C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 154,0°C                                                                      |
| 15 | 27                  | CH | R <sup>2</sup> = CH(CH <sub>3</sub> )C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 185,1°C                                                                      |
|    | 28                  | N  | R <sup>1</sup> = CH <sub>2</sub> -CF <sub>2</sub> -CHF <sub>2</sub>   | 184,5°C                                                                      |
|    | 29                  | N  | R <sup>2</sup> = CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>      | 150,1°C                                                                      |
|    | 30                  | CH | R <sup>2</sup> = CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>      | 152,6°C                                                                      |
|    | 31                  | N  | R <sup>2</sup> = CH(CH <sub>3</sub> )-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 160,2°C                                                                      |
| 20 | 32                  | CH | R <sup>2</sup> = CH(CH <sub>3</sub> )-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 141,9°C                                                                      |
|    | 33                  | N  | R <sup>1</sup> = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F                    |                                                                              |
|    | 34                  | N  | R <sup>1</sup> = CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> F                |                                                                              |
|    | 35                  | N  | R <sup>1</sup> = CH(CH <sub>2</sub> F) <sub>2</sub>                   |                                                                              |
|    | 36                  | N  | R <sup>1</sup> = CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>    |                                                                              |

\*: konsentraatio = 1 % CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa

### Valmiste-esimerkkejä

#### Esimerkki 12

#### 30 Suun kautta annettavia tippoja

500 osaa aktiivista aineosaa liuotettiin seokseen, jossa oli 0,5 l 2-hydroksipropaanihappoa ja 1,5 l polyeteeniglykolia, 60 - 80 °C:ssa. Sen jälkeen kun oli jäähdytetty 30 - 40 °C:een, lisättiin 35 l polyeteeniglykolia ja seos sekoitettiin hyvin. Sitten lisättiin liuos, jossa

oli 1 750 osaa natriumsakkariinia 2,5 litrassa puhdistet-  
tua vettä, ja sekoittaen lisättiin 2,5 l kaakaomaustetta  
ja polyeteeniglykolia riittävä määrä tilavuuteen 50 l  
saakka, jolloin saatiin suun kautta annettavien tippojen  
5 liuos, joka sisälsi aktiivista aineosaa 10 mg/ml. Tulok-  
seksi saatu liuos lisättiin sopiviin säilytysastioihin.

#### **Esimerkki 13**

##### **Suun kautta annettava liuos**

9 osaa metyyli-4-hydroksibentsoaattia ja 1 osa pro-  
10 pyyli-4-hydroksibentsoaattia liuotettiin 4 litraan kiehu-  
vaa puhdistettua vettä. 3 litraan tätä liuosta liuotettiin  
ensin 10 osaa 2,3-dihydroksibutaanidikarboksyylihappoa ja  
sen jälkeen 20 osaa aktiivista aineosaa. Viimeksi mainittu  
liuos yhdistettiin aikaisemman liuoksen jäljellä olevan  
15 osan kanssa ja 12 l 1,2,3-propaanitriolia ja 3 l 70 % sor-  
bitoliliuosta lisättiin siihen. 40 osaa natriumsakkariinia  
liuotettiin 0,5 litraan vettä ja 2 ml vadelma- ja 2 ml kar-  
viaismarjaesanssia lisättiin riittävä määrä tilavuuteen 20  
l saakka, jolloin saatiin suun kautta annettava liuos,  
20 joka sisälsi 5 mg aktiivista aineosaa teelusikallista (5  
ml) kohden. Tulokseksi saatu liuos sijoitettiin sopiviin  
säilytysastioihin.

#### **Esimerkki 14**

##### **Kapseleita**

25 20 osaa aktiivista aineosaa, 6 osaa natriumlauryy-  
lisulfaattia, 56 osaa tärkkelystä, 56 osaa laktoosia, 0,8  
osaa kolloidista piidioksidia ja 1,2 osaa magnesiumstea-  
raattia sekoitettiin voimakkaasti keskenään. Tulokseksi  
saadulla seoksella täytettiin sen jälkeen 1 000 sopivaa  
30 kovetettua gelatiinikapselia, jolloin kukin sisälsi 20 mg  
aktiivista aineosaa.

#### **Esimerkki 15**

##### **Kalvolla päällystettyjä tabletteja**

##### **Tabletin sisuksen valmistus**

35 Seos, jossa oli 100 osaa aktiivista aineosaa, 570  
osaa laktoosia ja 200 osaa tärkkelystä, sekoitettiin hyvin

ja kostutettiin sen jälkeen liuoksella, jossa oli 5 osaa natriumdodesyyilisulfaattia ja 10 osaa polyvinyylipyrrolidonia (Kollidon-K 90<sup>®</sup>) ja 15 osaa hydrattua kasviöljyä (Sterotex<sup>®</sup>). Koko seos sekoitettiin hyvin ja puristettiin tableteiksi, saaden 10 000 tablettia, joista kukin sisälsi 10 mg aktiivista aineosaa.

#### **Päällystys**

Liuokseen, jossa oli 10 osaa metyyliiselluloosaa (Methocel 60 HG<sup>®</sup>) 75 ml:ssa denaturoitua etanolia, lisättiin liuos, jossa oli 5 osaa etyyliiselluloosaa (Ethocel 22 cps<sup>®</sup>) 150 ml:ssa dikloorimetaania. Sitten lisättiin 75 ml dikloorimetaania ja 2,5 ml 1,2,3-propaanitriolia. 10 osaa polyeteeniglykolia sulatettiin ja liuotettiin 75 ml:aan dikloorimetaania. Viimeksi mainittu liuos lisättiin edelliseen ja sitten lisättiin 2,5 osaa magnesiumoktadekanoaattia, 5 osaa polyvinyylipyrrolidonia ja 30 ml väkevöityä värisuspensiota (Opaspray K-1-2109<sup>®</sup>) ja koko seos homogenoitiin. Tabletinsisukset päällystettiin täten saadulla seoksella päällystyslaitteessa.

#### **Esimerkki 16**

##### **Ruiskutettava liuos**

1,8 osaa metyyli-4-hydroksibentsoaattia ja 0,2 osaa propyyli-4-hydroksibentsoaattia liuotettiin noin 0,5 litraan kiehuvaan ruiskeeseen soveltuvaa vettä. Sen jälkeen kun oli jäähdytetty noin 50 °C:een, lisättiin sekoittaen 4 osaa maitohappoa, 0,05 osaa propeeniglykolia ja 4 osaa aktiivista aineosaa. Liuos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja siihen lisättiin ruiskeeseen tarkoitettua vettä riittävä määrä 1 litran tilavuuteen saakka, jolloin saatiin liuos, joka sisälsi aktiivista aineosaa 4 mg/ml. Liuos steriloidtiin suodattamalla (U.S.P. XVII s. 811) ja lisättiin steriileihin säilytysastioihin.

#### **Esimerkki 17**

##### **Lääkepuikkoja**

3 osaa aktiivista aineosaa liuotettiin liuokseen, jossa oli 3 osaa 2,3-dihydroksibutaanidikarboksylihappoa

25 ml:ssa polyeteeniglykoli 400:a. 12 osaa pinta-aktiivista ainetta (SPAN<sup>®</sup>) riittävä määrä 300 osaksi saakka sulatettiin yhdessä. Viimeksi mainittu seos sekoitettiin hyvin aikaisemman liuoksen kanssa. Täten saatu seos kaadettiin muotteihin lämpötilassa 37 - 38 °C, niin että muodostui 100 lääkepuikkoa, joista kukin sisälsi aktiivista aineosaa 30 mg/ml.

#### **Esimerkki 18**

##### **Ruiskutettava liuos**

60 osaa aktiivista aineosaa ja 12 osaa bentsyylialkoholia sekoitettiin hyvin ja seesamiöljyä lisättiin riittävä määrä 1 litraksi saakka, jolloin saatiin liuos, joka sisälsi aktiivista aineosaa 60 mg/ml. Liuos steriloidtiin ja lisättiin steriileihin säililytysastioihin.

#### **Esimerkki 19**

##### **2 % voide**

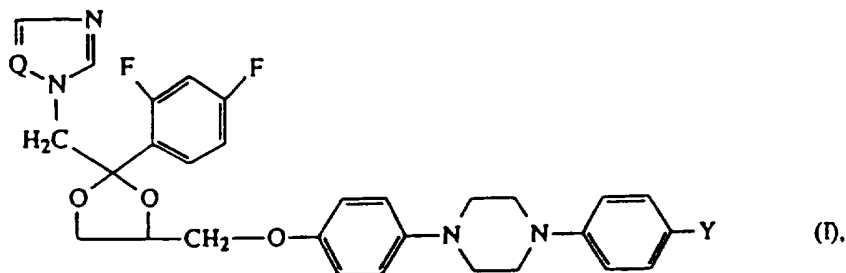
75 mg stearyylialkoholia, 20 mg setyylialkoholia, 20 mg sorbitaanimonostearaattia ja 10 mg isopropyylimyristaattia pannaan vaipalla varustettuun astiaan ja kuumentetaan, kunnes seos on sulanut täysin. Tämä seos lisätään erikseen valmistettuun seokseen, jossa on puhdistettua vettä, 200 mg propeeniglykolia ja 15 mg polysorbaatti 60:ta ja jonka lämpötila on 70 - 75 °C, käyttäen nesteiden homogenoijaa. Tulokseksi saadun emulsion annetaan jäähtyä 25 °C:n alapuolelle sekoittaen jatkuvasti. Liuos, jossa on 20 mg kaavan (I) mukaista aktiivista aineosaa, 1 mg polysorbaatti 80:a ja 637 mg puhdistettua vettä, ja liuos, jossa on 2 mg vedetöntä natriumsulfiittia puhdistetussa vedessä, lisätään seuraavaksi emulsioon sekoittaen jatkuvasti. Voide homogenoidaan ja sijoitetaan sopiviin putkiloihin.

# Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti aktiivisen yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava

5

10



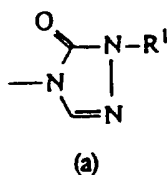
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan tai stereoisomeerisen muodon valmistamiseksi, jossa kaavassa

15

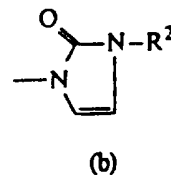
Q on CH tai N;

Y on radikaali, jolla on kaava

20



tai



R<sup>1</sup> on C<sub>5-7</sub>-sykloalkyyli tai mono-, di-, tri-, tetra- tai pentahalogeeni-C<sub>1-4</sub>-alkyyli; ja

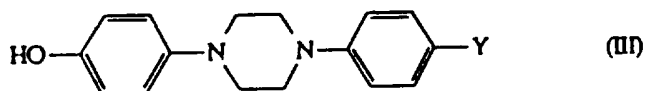
R<sup>2</sup> on C<sub>1-6</sub>-alkyyli, C<sub>5-7</sub>-sykloalkyyli tai mono-, di-, tri-, tetra- tai pentahalogeeni-C<sub>1-4</sub>-alkyyli;

25

t u n n e t t u siitä, että

a) O-alkyloidaan kaavan

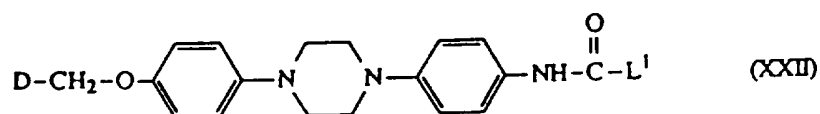
30



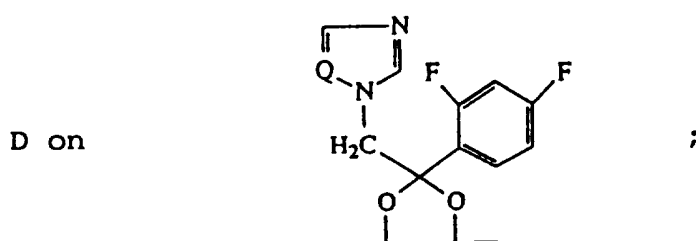
mukainen fenoli alkylointireagenssilla, jolla on kaava D-CH<sub>2</sub>-W (II), jossa W on reaktiivinen poistuva ryhmä, reaktion suhteen inertissä liuottimessa emäksen läsnäollessa; tai

35

b) syklisoidaan kaavan



mukainen välituote kaavan  $(\text{L}^2)_2\text{-CH-CH}_2\text{NHR}^2$  (XXIII) mukaisen reagenssin kanssa, joissa kaavoissa  $\text{L}^1$  ja  $\text{L}^2$  ovat reaktiivisia poistuvia ryhmiä, reaktion suhteen inertissä liuotimessa hapon läsnäollessa; jolloin



ja haluttaessa lisäksi muutetaan kaavan (I) mukaiset yhdisteet suolan muotoon käsittelemällä niitä farmaseuttisesti hyväksyttävällä hapolla; tai päinvastoin muutetaan suola vapaaksi emäkseksi alkalien avulla; ja/tai valmistetaan niiden stereoisomeerisiä muotoja.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että Q on N; ja dioksoolaaniryhmään liittyneillä substituentteilla on cis-konfiguraatio.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että  $\text{R}^1$  ja  $\text{R}^2$  ovat mono-, di-, tri-, tetra- tai pentafluori- $\text{C}_{1-4}$ -alkyyli, sykloheksyyli tai syklopentyyli tai  $\text{R}^2$  on  $\text{C}_{1-4}$ -alkyyli.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että  $\text{R}^1$  ja  $\text{R}^2$  ovat 2,2,2-trifluorietyyli, 2,2,3,3-tetrafluoripropyli tai syklopentyyli tai  $\text{R}^2$  on propyyli, 1-metyylipropyli, 2-metyylipropyli tai butyyli.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan cis-2-sykloopen-

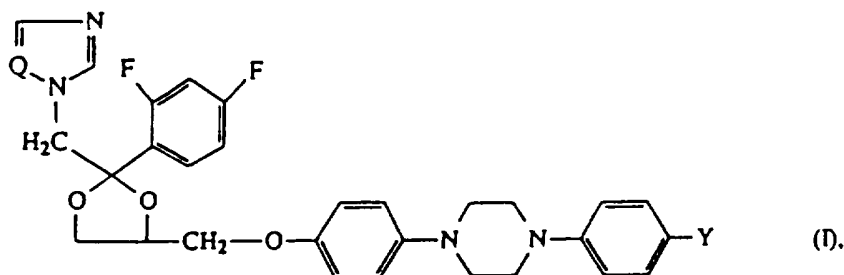
tyyli-4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-difluorifenyyli)-2-(1H-1,2,4-  
triatsol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyli]metoksi]fe-  
nyyli]-1-piperatsinyyli]fenyyli]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-tri-  
atsol-3-oni; cis-4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-difluorifenyyli)-2-  
5 (1H-1,2,4-triatsol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyli]-  
metoksi]fenyyli]-1-piperatsinyyli]fenyyli]-2,4-dihydro-2-  
(2,2,2-trifluorietyyli)-3H-1,2,4-triatsol-3-oni; tai cis-  
1-[4-[4-[4-[[2-(2,4-difluorifenyyli)-2-(1H-1,2,4-triatsol-  
1-yylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyli]metoksi]fenyyli]-1-  
10 piperatsinyyli]fenyyli]-1,3-dihydro-3-(1-metyylipropyli)-  
2H-imidatsol-2-oni.

## Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en terapeutiskt aktiv förening med formeln

5

10

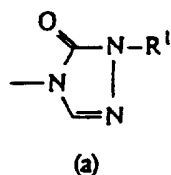


eller ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt eller en stereoisomer form därav, i vilken formel

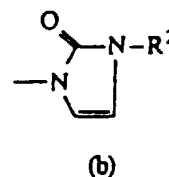
Q är CH eller N;

15

Y är en radikal med formeln



eller



20

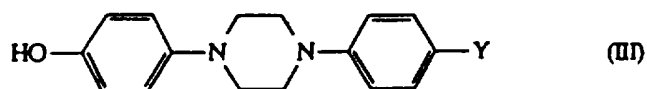
R<sup>1</sup> är C<sub>5-7</sub>-cykloalkyl eller mono-, di-, tri-, tetra- eller pentahalogen-C<sub>1-4</sub>-alkyl; och

R<sup>2</sup> är C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>5-7</sub>-cykloalkyl eller mono-, di-, tri-, tetra- eller pentahalogen-C<sub>1-4</sub>-alkyl;

25

k ä n n e t e c k n a t av att

a) en fenol med formeln

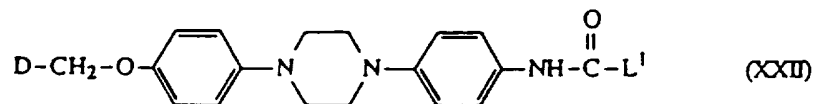


30

O-alkyleras med ett alkyleringsreagens med formeln

D-CH<sub>2</sub>-W (II), vari W är en rektiv avgående grupp, i ett reaktionsinert lösningsmedel i närvaro av en bas; eller

b) en mellanprodukt med formeln

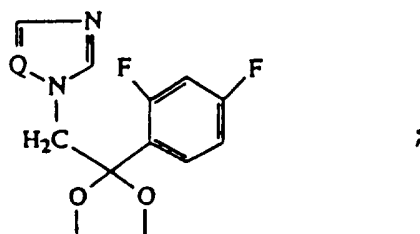


5

cykliseras med ett reagens med formeln  $(\text{L}^2)_2\text{-CH-CH}_2\text{NHR}^2$  (XXIII), i vilka formler  $\text{L}^1$  och  $\text{L}^2$  är reaktiva avgående grupper, i ett reaktionsinert lösningsmedel i närvaro av en syra; varvid

10

D är



15

och om så önskas, omvandlas föreningarna med formeln (I) ytterligare till saltform genom behandling av desamma med en farmaceutiskt godtagbar syra; eller vice versa omvandlas ett salt till en fri bas medelst ett alkali; och/eller framställs stereoisomera former därav.

20

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e - t e c k n a t av att Q är N; och de vid dioxolanrgruppen bundna substituenterna har cis-konfiguration.

25

3. Förfarande enligt patentkrav 2, k ä n n e - t e c k n a t av att  $\text{R}^1$  och  $\text{R}^2$  är mono-, di-, tri-, tetra- eller pentafluor- $\text{C}_{1-4}$ -alkyl, cyklohexyl eller cyklopentyl eller  $\text{R}^2$  är  $\text{C}_{1-4}$ -alkyl.

30

4. Förfarande enligt patentkrav 3, k ä n n e - t e c k n a t av att  $\text{R}^1$  och  $\text{R}^2$  ovat 2,2,2-trifluoretyl, 2,2,3,3-tetrafluorpropyl eller cyklopentyl eller  $\text{R}^2$  är propyl, 1-metylpropyl, 2-metylpropyl eller butyl.

35

5. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e - t e c k n a t av att man framställer cis-2-cyklopentyl-4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-difluorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-

metyl)-1,3-dioxolan-4-yl]metoxi]fenyl]-1-piperaziny]fe-  
nyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on; cis-4-[4-[4-  
[[2-(2,4-difluorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1,3-  
dioxolan-4-yl]metoxi]fenyl]-1-piperaziny]fenyl]-2,4-di-  
5 hydro-2-(2,2,2-trifluoretyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on; eller  
cis-1-[4-[4-[4-[[2-(2,4-difluorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-  
1-ylmetyl)-1,3-dioxolan-4-yl]metoxi]fenyl]-1-piperaziny]-  
fenyl]-1,3-dihydro-3-(1-metylpropyl)-2H-imidazol-2-on.