



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

220340
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 233/64

(22) Přihlášeno 14 05 81
(21) (PV 3581-81)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 05 06 80
(4347/80) Švýcarsko
(40) Zveřejněno 30 07 82
(45) Vydáno 15 11 85

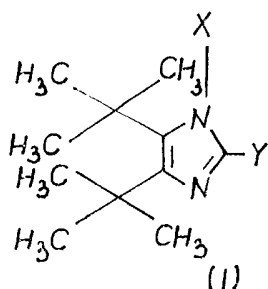
(72) Autor vynálezu DERUNGS ROMANO dr., RIEHEN (Švýcarsko)

(73) Majitel patentu F. HOFFMANN - LA ROCHE AND CO., AKTIENGESELLSCHAFT,
BASILEJ (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby nových derivátů imidazolu

1

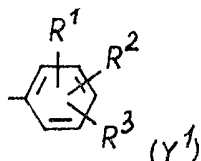
Předložený vynález se týká způsobu výroby nových derivátů imidazolu obecného vzorce I



v němž

X znamená vodík nebo n-alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

Y znamená skupinu vzorce Y¹



v němž

R¹, R² a R³ znamenají vodík, fluor, me-

2

thoxyskupinu nebo dva sousedící zbytky R¹, R² nebo R³ znamenají společně methylen-
di-oxyskupinu, jakož i fyziologicky použitelných adičních solí těchto sloučenin s kyselinami.

V popisu používaný výraz „n-alkyl“ s 1 až 4 atomy uhlíku se vztahuje na alkylové zbytky s přímým řetězcem, tj. na methyl, ethyl, propyl a butyl.

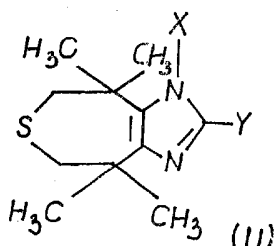
Ze sloučenin vzorce I jsou výhodné takové sloučeniny, ve kterých X znamená vodík a takové, ve kterých Y znamená skupinu vzorce Y¹, zejména p-fluorfenylovou skupinu.

Zvláště výhodným je di-terc.butyl-2-(4-fluorfenyl)imidazol.

Sloučeniny vzorce I vyráběné podle vynálezu mají cenné farmakologické vlastnosti a mohou se používat jako účinné složky léčiv.

Jako příklady fyziologicky použitelných adičních solí s kyselinami lze uvést soli s minerálními kyselinami, jako hydrochloridy, hydrobromidy, sírany a fosforečnany, soli s organickými sulfonovými kyselinami, jako alkylsulfonáty nebo arylsulfonáty, a soli s karboxylovými kyselinami, jako sukcináty nebo citráty.

Uvedené sloučeniny obecného vzorce I se mohou podle vynálezu vyrábět tím, že se na thiepineimidazol obecného vzorce II



v němž

X a Y mají shora uvedený význam, nebo na jeho adiční sůl s kyselinou působí desulfuračním katalyzátorem a popřípadě se získaná sloučenina vzorce I převede na adiční sůl s kyselinou.

Jako příklady desulfuračních katalyzátorů lze uvést katalyzátory na bázi kovů jako katalyzátory na bázi niklu nebo paládía, výhodně katalyzátory na bázi niklu zejména Raney-níkl. Desulfurace se provádí účelně v rozpouštědle, výhodně v polárním rozpouštědle, jako v dioxanu nebo tetrahydrofuranu, při teplotách až po teplotu varu pod zpětným chladičem.

Sloučeniny vzorce II, v němž X znamená vodík, se mohou vyrábět reakcí 3,3,6,6-tetramethyl-4,5-thiepanidionu s aldehydem vzorce $Y-CH=O$ v přítomnosti amoniových iontů, výhodně v přítomnosti amonné soli, jako octanu amonného, v polárním rozpouštědle, jako v dimethylsulfoxidu nebo dimethylformamidu, při teplotě až po teplotu varu pod zpětným chladičem. Získané sloučeniny vzorce II se mohou alkylovat na atomu dusíku reakcí s hydridem alkalického kovu, jako s hydridem sodným, v rozpouštědle, jako v dimethylformamidu, a reakcí získané sloučeniny s alkylhalogenidem, jako s methyljodidem.

Sloučeniny vzorce I a jejich fyziologicky použitelné soli se mohou používat jako léčiva. Tyto látky potlačují agregaci krevních destiček a mohou se používat k zabránění trombózy.

Sloučeniny vzorce I se mohou používat jako léčiva například ve formě farmaceutických přípravků, které obsahují tyto sloučeniny nebo jejich soli ve směsi s farmaceutickým, organickým nebo anorganickým inertním nosným materiálem vhodným pro enterální nebo parenterální aplikaci, jako je například voda, želatina, arabská guma, laktóza, škrob, hořečnatá sůl kyseliny stearové, mastek, rostlinné oleje, polyalkylen-glykoly nebo vazelina. Farmaceutické přípravky se mohou vyskytovat v pevné formě, například ve formě tablet, dražé, čípků, kapslí; nebo v kapalně formě, například ve formě roztoků, suspenzí nebo emulzí. Popřípadě se sterilují a popřípadě nebo obsahují pomocné látky, jako konzervační prostředky, stabilizátory, smáčedla nebo emulgátory, soli k ovlivňování osmotického tlaku nebo pufrů. Tyto přípravky mohou obsahovat

také ještě další terapeuticky cenné látky. Orální aplikace sloučenin podle vynálezu je výhodná. Pro dospělé pacienty přichází při orální aplikaci v úvahu denní dávka od 0,5 do 30 mg/kg a při parenterální aplikaci denní dávka od 0,05 do 10 mg/kg.

Účinek projevující se potlačováním agregace byl prokázán metodou, kterou popsal Born [Nature **194**, 927 (1962)] a Michal a Born [Nature **231**, 220 (1971)]. Maximální rychlost agregace byla vzata v úvahu jako testovaný parametr a byla zjišťována efektivní koncentrace (EC_{50}) na křivce, vyjadřující stav mezi dávkou a účinkem.

Lidská plasma bohatá na destičky byla získána odstředěním z krve odebrané ze žíly a upravené citrátovým pufrém. Pokusy byly prováděny za použití suspenzí testovaných látek v 0,9 % NaCl. K 10 μ l suspenze testovaný parametr a byla zjišťována efektivní koncentrace (EC_{50}) na křivce, vyjadřující stav mezi dávkou a účinkem.

Výsledky testu jsou uvedeny v následující tabulce:

Tabulka

Agregace krevních destiček vyvolaná kolagenem

sloučenina	EC_{50} (μ M)
4,5-di-terc.butyl-2-fenyl-imidazol	0,6
4,5-di-terc.butyl-2-(4-fluor-fenyl)imidazol	0,5
4,5-di-terc.butyl-2-(3,4-methylenedioxyfenyl)imidazol	0,55
4,5-di-terc.butyl-2-(5-methoxy-3,4-methylenedioxyfenyl)-imidazol	14,4
4,5-di-terc.butyl-2-(3,4,5-trimethoxyfenyl)imidazol	0,72

Příklad 1

5 g 2-fenyl-4,5,7,8-tetrahydro-4,4,8,8-tetramethyl-1-H-thiepano[4,5-d]imidazol a 200 ml dioxanu se zahřívá za míchání v přítomnosti niklového katalyzátoru (získaného z 85 g vlhkého niklového katalyzátoru odstraněním vody za použití 300 ml dioxanu, následujícím rozmícháním, sedimentací katalyzátoru a odsátím rozpouštědla) 20 hodin za varu pod zpětným chladičem.

Potom se nechá katalyzátor sedimentovat v reakčním roztoku. Roztok se odfiltruje. Ke katalyzátoru se přidá 200 ml dioxanu a směs se zahřívá za míchání k varu. Po usazení katalyzátoru se roztok znovu odsaje. Tato procedura se provede znovu.

Spojené extrakty se zfiltrují a zahustí se. Po překrystalování z n-heptanu se získá 1,2

gramu 4,5-di-terc.butyl-2-fenylimidazolu o teplotě tání 156 až 158 °C.

Za účelem výroby hydrochloridu se 604 miligramů báze rozpustí v etheru a roztok se zneutralizuje přikapáním etherického chlorovodíku. Sraženina se odfiltruje a suspenduje se za použití etheru a ethanolu. Získá se 680 mg hydrochloridu o teplotě tání 250 až 255 °C (rozklad).

Výchozí thiepinoimidazol se může vyrobit následujícím způsobem:

16 g 3,3,6,6-tetramethyl-4,5-thiepandionu a 8 g benzaldehydu se rozpustí ve 200 ml dimethylsulfoxidu, za míchání se přidá 60 g bezvodého octanu amonného a směs se zahřívá na 90 °C. Reakční směs se po ochlazení za míchání vylije do ledové vody, roztok se zalkalizuje koncentrovaným hydroxidem sodným a extrahuje se etherem. Organická fáze se promyje ledovou vodou a zahustí se k suchu. Zbytek se převrství petroletherem a roztírá se skleněnou tyčinkou. Odfiltrovaná sraženina se překrystaluje z toluenu. Získá se 2-fenyl-4,5,7,8-tetrahydro-4,4,8,8-tetramethyl-1-H-thiepino[4,5-d]-imidazol, teplota tání 225 až 227 °C. 680 mg hydrochloridu, teplota tání 250 až 255 °C (rozklad).

Příklad 2

Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 1 se získají následující sloučeniny:

4,5-di-terc.butyl-2-(4-fluorfenyl)imidazol,
teplota tání 185 °C;

teplota tání hydrochloridu 240 °C
(rozklad),

4,5-di-terc.butyl-2-(4-methoxyfenyl)imidazol, t. t. 145 až 147 °C;

teplota tání hydrochloridu 250 °C
(rozklad),

4,5-di-terc.butyl-2-(5-methoxy-3,4-methylenedioxyfenyl)imidazol, t. t. 110 až 113 °C;
teplota tání hydrochloridu 210 °C
(rozklad),

4,5-di-terc.-butyl-2-(3,4,5-trimethoxyfenyl)-imidazol, t. t. 140 až 142 °C;
teplota tání hydrochloridu 230 °C
(rozklad),

4,5-di-terc.butyl-2-fenyl-N-methylimidazol, t. t. 115 až 117 °C;
teplota tání hydrochloridu 205 °C (rozklad),

Thiepinoimidazol, který se používá jako výchozí látka pro výrobu posléze uvedeného N-methylimidazolu, se může vyrobit následujícím způsobem:

pod dusíkem nebo argonem se ochladí suspenze 0,44 g hydridu sodného (55 % v parafinu) v 10 ml dimethylformamidu na 0 °C. Potom se přikape roztok 2,86 g 2-fe-

nyl-4,5,7,8-tetrahydro-4,4,8,8-tetramethyl-1-H-thiepino[4,5-d]imidazolu v 10 ml dimethylformamidu. Reakční směs se nechá dále reagovat 20 minut při teplotě místnosti. Potom se přikape 2,1 g methyljodidu v 10 ml dimethylformamidu. Reakční směs se nechá reagovat ještě 30 minut při teplotě místnosti. Reakční směs se za míchání vylije do ledové vody, sraženina se odfiltruje a promyje se vodou. Zbytek na filtru se rozpustí v etheru a roztok se vysuší a zahustí. K suspenzi se přidá petrolether. Po krystalizaci se produkt odfiltruje a překrystaluje se z n-heptanu. 2-fenyl-4,5,7,8-tetrahydro-1,4,4,8,8-pentamethyl-1-H-thiepino[4,5-d]imidazol taje při 158 až 160 °C. Teplota tání hydrochloridu: 240 °C (rozklad).

Příklad 3

5,8 g 2-(3,4-methylenedioxyfenyl)-4,5,7,8-tetrahydro-4,4,8,8-tetramethyl-1-H-thiepino-[4,5-d]imidazol, 200 ml tetrahydrofuranu a niklový katalyzátor (získaný odstraněním vody z 85 g vlhkého niklového katalyzátoru s 300 ml tetrahydrofuranu, rozmícháním, sedimentací katalyzátoru a odlitrováním rozpouštědla) se zahřívá 24 hodin při teplotě varu pod zpětným chladičem. Reakční roztok se potom zpracuje stejně jako je popsáno v příkladu 1, avšak za použití tetrahydrofuranu místo dioxanu. Po překrystalování z n-hexanu se získá 3,5 g 4,5-di-terc.butyl-2-(3,4-methylenedioxyfenyl)imidazolu o teplotě tání 175 až 178 °C.

Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 1 se z 3,2 g báze získá 3,5 g hydrochloridu o teplotě tání 200 °C (rozklad).

Příklad 4

Obvyklým způsobem se vyrobí tablety následujícího složení:

di-terc.butyl-2-(4-fluorfenyl)-imidazolhydrochlorid	185,0 mg
mléčný cukr	15,0 mg
kukuřičný škrob	37,9 mg
polyvinylpyrrolidon rozpustný ve vodě	10,0 mg
hořečnatá sůl stearové kyseliny	2,5 mg
celková hmotnost tablety	250,0 mg

Příklady 5

Obvyklým způsobem se vyrobí želatinové zasouvací kapsle následujícího složení:

di-terc.butyl-2-(4-fluorfenyl)-imidazolhydrochlorid	200,0 mg
polyvinylpyrrolidon rozpustný ve vodě	2,0 mg
kukuřičný škrob	43,0 mg
mastek	4,5 mg
hořečnatá sůl stearové kyseliny	0,5 mg
celková hmotnost 1 kapsle	250,0 mg

Příklad 6

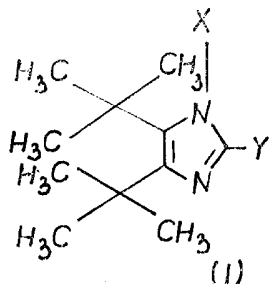
Obvyklým způsobem se vyrobí injekční roztok následujícího složení:

di-terc.butyl-2-(4-fluorfenyl)-
imidazolhydrochlorid
glycerinformal
voda

115,0 mg
2,4 ml
4,0 ml

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

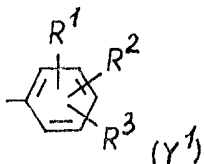
1. Způsob výroby nových derivátů imidazolu obecného vzorce I



v němž

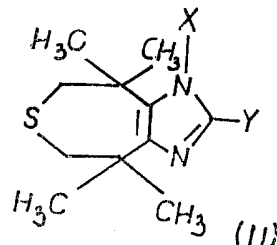
X znamená vodík nebo n-alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

Y znamená skupinu vzorce Y¹



v němž

R¹, R² a R³ znamenají vodík, fluor, methoxyskupinu nebo dva sousedící zbytky R¹, R² nebo R³ znamenají společně methylenedioxy skupinu, jakož i jejich fyziologicky použitelných solí, vyznačující se tím, že se na thiepinoimidazol obecného vzorce II



v němž

X a Y mají shora uvedený význam, nebo na adiční sůl této sloučeniny s kyselinou působí desulfuračním katalyzátorem a popřípadě se získaná sloučenina vzorce I převede na fyziologicky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce II, v němž X znamená vodík a Y má význam uvedený v bodě 1, nebo její adiční soli s kyselinou.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce II, v němž Y znamená skupinu Y¹ a X má význam uvedený v bodě 1, nebo její adiční soli s kyselinou.

4. Způsob podle bodu 1, 2 nebo 3, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce II, v němž Y znamená p-fluorfenylovou skupinu a X má význam uvedený v bodě 1, nebo její adiční soli s kyselinou.

5. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá 2-(4-fluorfenyl)-4,5,7,8-tetrahydro-4,4,8,8-tetramethyl-1-H-thiepino[4,5-d]-imidazolu nebo jeho adiční soli s kyselinou.