

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 880987 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 880987

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D233/60

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 03.03.1988

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 03.03.1988

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 07.09.1988

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

06.03.1987 DE P_3707151.3

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Hoechst Aktiengesellschaft**, 65926 Frankfurt am Main, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Kampe, Klaus-Dieter**, 6232 Bad Soden am Taunus, SAKSA, (DE)

2 • **Usinger, Patricia**, BRD, SAKSA, (DE)

3 • **Siegel, Herbert**, BRD, SAKSA, (DE)

4 • **Alpermann, Hans-Georg**, Königstein, SAKSA, (DE)

5 • **Gerhards, Hermann-Josef**, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

1-(1-aryyli-2-hydroksietyyli) imidatsoleja ja niiden suojoja, menetelmä niiden valmistamiseksi, näitä yhdisteitä sisältäviä lääkkeitä ja niiden käyttö.

1-(1-aryl-2-hydroxyetyl) imidazoler och deras salter, förfarande för deras framställning, läkemedel innehållande dessa föreningar och deras användning.

1-(1-aryyli-2-hydroksietyyli)imidatsoleja ja niiden suo-
loja, menetelmä niiden valmistamiseksi, näitä yhdisteitä
sisältäviä lääkkeitä ja niiden käyttö

5

Keksintö koskee 1-(1-aryyli-2-hydroksietyyli)imi-
datsoleja sekä niiden suoaloja, menetelmää niiden valmis-
tamiseksi, näitä yhdisteitä sisältäviä lääkkeitä ja nii-
den käyttöä lääkkeinä.

10

On jo ehdotettu (DE-patenttihakemus P 36 28 545.5)
substituoitujen aryyylimetyyliatsolien ja niiden suoalojen,
jotka ovat peräisin 1-(aryylimetyyli)atsolien reaktiosta
ketonien ja aldehydien kanssa, käyttöä niiden psykofarma-
kologisen, erityisesti niiden antidepressiivisen vaiku-
tuksen perusteella depressiivisten tilojen hoitoon.

15

Keksinnön taustana on tarve saada käytettäväksi
yhdisteitä, joilla on hyvän siedettävyyden lisäksi tera-
peuttisesti käyttökelpoinen antidepressiivinen vaikutus.

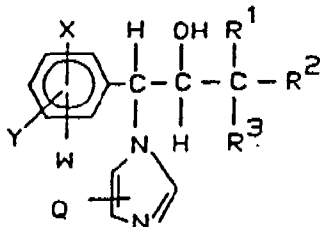
20

DE-patenttihakemuksessa P 36 28 545.5 ehdotetuissa
aineissa on yksi tai kaksi asymmetristä C-atomia. Nyt ha-
vaittiin, että yhdisteillä, joissa on vähintään kaksi
asymmetristä C-atomia, on antimykoottisen vaikutuksen li-
säksi etenkin hyvä antidepressiivinen vaikutus, ja niiden
siedettävyyys on samanaikaisesti hyvä.

25

Keksintö kohdistuu sen vuoksi 1-(1-aryyli-2-hyd-
roksietyyli)imidatsoleihin, joilla on kaava I,

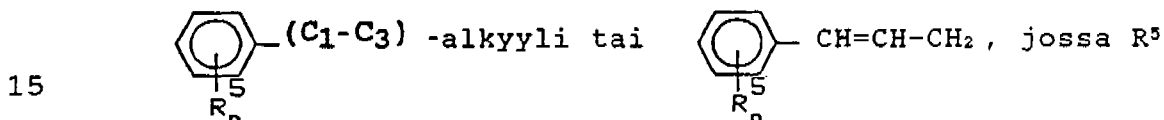
30



(I)

jossa X on H, (C₁-C₄)-alkyyli, fenyyli, F, Cl, Br, I, OH,
35 CF₃, (C₁-C₄)-alkoksi, (C₁-C₄)-alkyylitio, (C₁-C₄)-alkok-

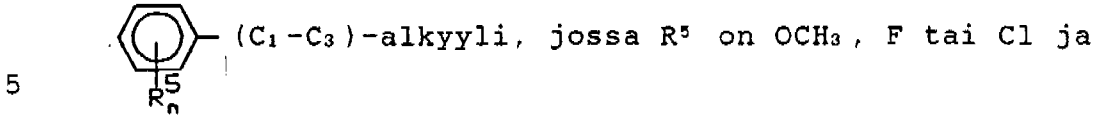
simetyyli, (C₃-C₅)-alkenylylioksimetyyli tai NR⁴₂, jossa ryhmät R⁴ ovat samanlaisia tai erilaisia ja ovat (C₁-C₄)-alkyyli tai yhdessä typpiatomin kanssa pyrrolidiini-, piperidiini- tai morfoliiniryhmä, Y on H, (C₁-C₄)-alkyyli, F, Cl, Br, (C₁-C₄)-alkoksi tai X ja Y ovat 3,4-asemassa
 5 -(CH₂)_L-ketju, jossa L on 3 tai 4, -OCH₂CH₂-, -O-CH₂O- tai -CH=CH-CH=CH-, W on H, CH₃ tai OCH₃, R¹ on H, (C₂-C₄)-alkyyli, (C₂-C₅)-alkenylyli, (C₂-C₅)-alkinyyli, (C₃-C₈)-sykloalkyyli, (C₄-C₈)-sykloalkenylyli, (C₃-C₇)-sykloalkyyli-CH₂, (C₄-C₇)-1-sykloalkenylyli-CH₂, (C₁-C₄)-alkoksi, (C₁-C₄)-alkoksimetyyli, (C₃-C₅)-alkenylylioksimetyyli tai 2-propin-1-yylioksimetyyli,



on CH₃, C₂H₅, OCH₃, F, Cl, Br tai CF₃ ja n on 0, 1 tai 2 ja jos R⁵ on CF₃, n on 1, R² on (C₁-C₄)-alkyyli tai (C₃-C₅)-alkenylyli, R³ on (C₁-C₄)-alkyyli tai R¹ ja R³ tai R²
 20 ja R³ yhdessä C-atomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, ovat substituomaton tai 1-3 CH₃- ja/tai OCH₃- ja/tai Cl-ryhmällä substituoitu (C₃-C₇)-sykloalkyyli, C₇-bisykloalkyyli, (C₄-C₇)-sykloalkenylyli tai C₇-bisykloalkenylyli, jolloin sykloalkenylyli- ja bisykloalkenylyliryhmässä C,C-kaksoissidos ei ole 1-asemassa, tai (oksa-C₂-C₅)-sykloalkyyli ja Q on H tai CH₃ tai C₂H₅ 4- ja/tai 5-asemassa, sekä niiden fysiologisesti siedettäviä happoadditiosuolaja ja niiden stereoisomeerejä ja optisesti aktiivisia enantiomeerejä.

30 Edullisia ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa vähintään yhdellä substituenteista on seuraava merkitys: X on H, (C₁-C₄)-alkyyli, fenyyli, F, Cl, Br, I, OH, CH₃OCH₂, C₂H₅OCH₂, CH₂=CHCH₂OCH₂, (C₁-C₄)-alkoksi, 3-N(CH₃)₂ tai 3-CF₃, Y on H, CH₃, Cl tai OCH₃, W on H, R¹
 35 on (C₂-C₄)-alkyyli, (C₂-C₅)-alkenylyli, 2-propin-1-yyli,

(C₃-C₆)-sykloalkyyli, (C₁-C₄)-alkoksimetyyli, (C₃-C₅)-alkenyylisimetyyli tai 2-propin-1-yylioksimetyyli,



n on 0 tai 1, R² ja R³ ovat (C₁-C₄)-alkyyli tai R¹ ja R³ tai R² ja R³ yhdessä C-atomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, ovat substituimaton tai yhdellä tai kahdella
10 CH₃- ja/tai OCH₃-ryhmällä substituoitu (C₃-C₇)-sykloalkyyli, C₇-bisykloalkyyli tai C₇-bisykloalkenyli, jonka C,C-kaksoissidos ei ole 1-asemassa, tai (oksa-C₃-C₅)-sykloalkyyli ja Q on H tai CH₃ tai 4- ja/tai 5-asemassa.

Erityisen edullisia ovat ne kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa vähintään yhdellä substituenteista on seuraava merkitys: X on H, CH₃, fenyyli, F, Cl, Br, 3- tai 4-OCH₃ tai 3-CF₃, Y on H, CH₃, 3- tai 4-Cl tai 3- tai 4-OCH₃ tai X ja Y yhdessä 3,4-asemassa -CH=CH-CH=CH-ketju, W on H, R¹ on (C₂-C₄)-alkyyli, (C₃-C₅)-alkenyli,
20 2-propin-1-yyli, bentsyyli, (C₁-C₄)-alkoksimetyyli tai (C₃-C₄)-alkenyylisimetyyli, R² ja R³ ovat (C₁-C₄)-alkyyli tai R¹ ja R³ tai R² ja R³ yhdessä C-atomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, ovat (C₃-C₇)-sykloalkyyli, 2-norbornyyli, norbornen-2-yyli tai (oksa-C₃-C₅)-sykloalkyyli ja Q on H tai CH₃ 4- tai 5-asemassa.
25

Tässä yhteydessä ilmaisulla "(C₁-C₃)-, (C₁-C₄)-, (C₂-C₄)-alkyyli" tarkoitetaan kussakin yhteydessä haaroittumatonta tai haaroittunutta alkyyli ryhmää, ilmaisulla "(C₂-C₃)-, (C₃-C₄)- tai (C₃-C₅)-alkenyli" tai (C₂-C₅)-alkinyyli kussakin tapauksessa haaroittumatonta tai haaroittunutta alkenyyli- tai alkinyyliryhmää ja ilmaisulla "(C₁-C₄)-alkoksi tai (C₁-C₄)-alkyyli" haaroittumatonta tai haaroittunutta alkoksi- tai alkyyli-ryhmää, ilmaisulla (C₃-C₆)-sykloalkyyli ja (C₄-C₆)-sykloalkenyli
30 kussakin tapauksessa tyydytettyä tai tyydyttämätöntä syk-
35

listä hiilivetyryhmää, jossa on yhteensä 3-8 tai 4-8 hiiliatomia, jolloin nämä hiiliatomit voivat olla sekä renkaan jäseniä että (C₁-C₃)-alkyyli-substituentteja, ja ilmaisulla C₇-bisykloalkyyli tai C₇-bisykloalkenyylitarkoitetaan tyydytettyä tai tyydyttämätöntä bisyklistä rengassysteemiä, jossa on 7 renkaassa olevaa hiiliatomia.

Käsitteille "R¹ ja R³ tai R² ja R³ yhdessä" mainituilla merkityksillä tarkoitetaan ilmaisujen (C₃-C₇)-sykloalkyyli tai (C₄-C₇)-sykloalkenyylitarkoitetaan kulloinkin ryhmät R¹ ja R³ tai R² ja R³ sisältävä hiiliatomi mukaanlukien 3-7 hiiliatomista koostuvaa tyydytettyä rengassysteemiä tai 4-7 hiiliatomista koostuvaa tyydyttämätöntä rengassysteemiä, ja ilmaisujen C₇-bisykloalkyyli tai C₇-bisykloalkenyylitarkoitetaan kulloinkin ryhmät R¹ ja R³ tai R² ja R³ sisältävä hiiliatomi mukaanlukien tyydytettyä tai tyydyttämätöntä bisyklistä rengassysteemiä, joka koostuu 7 renkaassa olevasta hiiliatomista, jolloin tyydyttämättömän rengassysteemin tapauksessa C,C-kaksoissidos on jossain mahdollisista asemista.

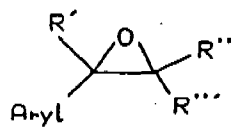
Ilmaisulla (oksa-C₂-C₅)- tai (oksa-C₃-C₅)-sykloalkyyli tarkoitetaan ryhmät R¹ ja R³ tai R² ja R³ sisältävä hiiliatomi mukaanlukien 3-6 tai 4-6 jäsentä ryhmällä R¹ tai R² substituotua rengassysteemiä, joka koostuu 2-5 tai 3-5 hiiliatomista ja renkaan jäsenenä olevasta yhdestä happiatomista. Esimerkkeinä tästä mainittakoon oksetaani-, tetrahydrofuraani- ja tetrahydropyranirunko.

Kaavan I mukaiset yhdisteet sisältävät vähintään kaksi asymmetristä C-atomia ja nimenomaan ne, joihin imidatsoliryhmä ja hydroksiryhmä ovat liittyneet. Lisäksi on mukana kolmas asymmetrisen C-atomi, jos ryhmät R¹, R² ja R³ ovat erilaiset tai ryhmät R¹ ja R³ tai R² ja R³ muodostavat yhdessä epäsymmetrisen rengassysteemin. Ryhmät R¹, R² ja/tai R³ voivat sisältää muita asymmetrisiä C-atomeja. Sen seurauksena yhdisteitä I syntyy syntetisoidessa vähintään rasemaatteina. Aina asymmetriakeskusten

lukumäärän ja stereoselektiivisyysasteen mukaan esiintyy vallitsevissa olosuhteissa lisäksi stereoisomeerejä rasemaattien muodossa. Esimerkiksi syntetisoitaessa sellaisia kaavan I mukaisia yhdisteitä, jotka sisältävät kaksi
 5 asymmetriakeskusta, voi muodostua kaksi diastereomeeristä rasemaattia joko yhtä suuret tai erisuuret määrät. Usein tällaisia diastereomeerisiä rasemaatteja syntyy stereoselektiivisyyden seurauksena erisuuria määriä, tai äärimmäisen harvoin muodostuu vain yhtä. Keksintö koskee sen
 10 vuoksi myös mahdollisia kaavan I mukaisia stereoisomeerejä, yksinkertaisimmassa tapauksessa diastereomeerejä, rasemaatteinaan tai optisesti aktiivisina enantiomeereinä, sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa
 15 esimerkiksi kolmella menetelmällä. On jo ehdotettu (DE-patenttihakemus P 36 28 545.5) 1-aryylimetyyliatsolien vahvalla emäksellä suoritetun deprotonoinnin jälkeen hydroksialkylointia karbonyyliyhdisteiden avulla metyleeniryhmään, jolloin käytetään voimakkaasti solvatoivia
 20 liuottimia ja/tai kahta ekvivalenttia sellaista vahvaa emästä. Julkaisusta Org. React. 26 (1979), s. 128, oli toisaalta tunnettua, että 1-bentsyyli-imidatsolin reagoi-
 dessa n-butyylililitiumin kanssa dietyylieetterissä lämpötiloissa välillä 0 - -70 °C ja sen jälkeen lisäämällä
 25 karbonyyliyhdisteitä tapahtuu hydroksialkylointi vain imidatsolirenkaan 2-asemassa.

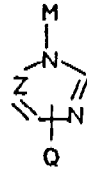
Lisäksi on ehdotettu (vrt. DE-patenttihakemus P
 36 28 545.5) 2-aryyli-2-(1-atsolyyli)-1-substituoitujen
 etanolien valmistusta niin, että oksiraanit, joilla on
 30 kaava IIa,



(IIa)

jossa merkinnöillä aryyli, R', R" ja R'" on DE-patentti-
hakemuksessa P 36 28 545.5 (siinä R' on R¹, R" on R³ ja
R'" on R⁴) annetut merkitykset, avataan nukleofiilisesti
käyttäen yhdisteitä, joilla on kaava IIIa,

5



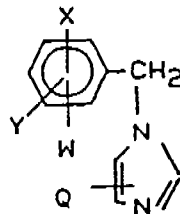
(IIIa)

10 jossa M on vety tai alkali- tai maa-alkalimetalli ja mer-
kinnöillä Q ja Z on DE-patenttihakemuksessa P 36 28 545.5
annettu merkitys, lämpötilassa välillä -20 - 150 °C edul-
lisesti polaarisisessa liuottimessa ja sen jälkeen annetaan
reagoida protonihapon kanssa.

15 Samoin kuin DE-patenttihakemuksessa P 36 28 545.5
on esitetty, valmistetaan nyt kaavan I mukaisia yhdistei-
tä niin, että

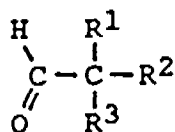
A) 1-bentsyyli-imidatsolia, jolla on kaava IV,

20



(IV)

25 jossa ryhmillä X, Y, W ja Q on edellä annetut merkityk-
set, sekoitetaan aproottisessa, tarkoituksenmukaisesti
polaarisessa liuottimessa lämpötilassa, joka on lähtien
arvosta +40 °C, edullisesti välillä 0 °C - -100 °C, edul-
lisesti arvoon -80 °C, 1-2 ekvivalentin kanssa vahvaa
30 emästä, ja sen jälkeen annetaan reagoida ensin aldehydin
kanssa, jolla on kaava V,



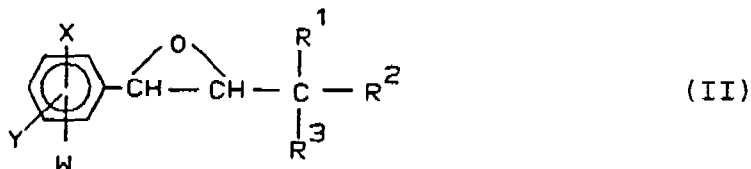
(V)

35

jossa ryhmillä R^1 , R^2 ja R^3 on edellä annetut merkitykset, ja sen jälkeen protonihapon, edullisesti veden kanssa, tai

B) oksiraani, jolla on kaava II,

5



10 jossa ryhmillä X , Y , W , R^1 , R^2 ja R^3 on edellä annetut merkitykset, lämpötilassa, joka on alkaen arvosta $-20\text{ }^\circ\text{C}$, edullisesti välillä $0\text{ }^\circ\text{C}$ - $150\text{ }^\circ\text{C}$, edullisesti arvoon $60\text{ }^\circ\text{C}$, edullisesti polaarissa liuottimessa käyttämällä hyväksi reaktiota yhdisteen kanssa, jolla on kaava III,

15



20 jossa M on vety tai alkali- tai maa-alkalimetalli ja ryhmällä Q on edellä annettu merkitys, avataan nukleofiilisesti ja sen jälkeen sekoitetaan protonihapon kanssa, tai

C) kaavan I mukaisissa yhdisteissä, jotka on valmistettu menetelmän A) tai B) mukaisesti, muutetaan tunnettuja menetelmiä käyttäen yksi substituentaista X ja/tai R^1 ja/tai R^2 toiseen substituenttiin X ja/tai R^1 ja/tai R^2 , ja mahdollisesti menetelmän A), B) ja/tai C) mukaisesti saadut kaavan I mukaiset yhdisteet muutetaan epäorgaanisten tai orgaanisten happojen avulla fysiologisesti siedettäväksi happoadditiosuoloikseen ja mahdollisesti jokin menetelmällä A), B) tai C) saatu yhdiste erotetaan stereoisomeereikseen ja/tai optisesti aktiivisiksi enantiomeereikseen.

35 Haptoadditiosuolojen muodostamisessa tulevat kyseeseen kaikki hapot, jotka muodostavat fysiologisesti

siedettäviä suoloja. Näihin kuuluu sekä epäorgaanisia happoja että mono-, bi- ja trifunktionaalisia orgaanisia happoja, kuten esimerkiksi kloori-, bromi- tai jodivety-, rikki-, fosfori-, typpi-, bentseenisulfoni-, tolueenisulfoni-, sulfamiini-, metyyli-rikki-, etikka-, propioni-, 5 öljy-, palmitiini-, steariini-, maloni-, maleiini-, meripihka-, glutaari-, omena-, viini-, sitruuna-, fumaari-, maito-, glykoli-, alorypäle-, bentsoe-, tolyyli-, glutamiini-, furaanikarboksyyli-, salisyyli- tai mantelihappo. 10 Edullisia ovat suolat, jotka muodostuvat fysiologisesti siedettävien epäorgaanisten happojen, sellaisten happojen vahvuudeltaan voimakkaasta kesivoimakkaisiin olevien happamien johdannaisten tai meripihkahapon, L(+)-viinihapon, D(-)-viinihapon, omenahapon, fumaarihapon, (S)-(+)- tai 15 (R)-(-)-mantelihapon kanssa.

Menetelmässä A) tulevat vahvoina emäksinä kyseen seen ennen kaikkea alkalimetallihydridit, kuten esim. natriumhydridi, tai maa-alkali- ja alkalimetallialkyyli- 20 litium, kuten esim. n-butyylilitium, tert-butyylilitium, metyyli- litium, fenyyllilitium tai metyyli-magnesiumkloridi tai -bromidi, tai metalloidut amiinit, kuten esim. litiumdi-isopropyyliamidi, kalium- tai natriumamidi, edullisesti käytetään litiumalkyylejä kuten n-butyylilitiumia tai li- 25 tiumdi-isopropyyliamidia.

Kahden ekvivalentin käyttö vahvaa emästä on sopi- vaa suurimmassa osassa keksinnön mukaisesti lähtöaineina käytetyissä 1-bentsyyli-imidatsoleissa esiintyviä substi- 30 tuentteja kuten myös sellaisten kaavan IV mukaisten bent- syyli-ryhmään substituomattomien yhdisteiden yhteydessä. Poikkeuksen tästä muodostavat 1-bentsyyli-imidatsolit, jotka on substituoitu ilmeisillä akseptorisubstituenteil- la, kuten esim. CF₃:lla, tai fluorilla, kloorilla ja/tai bromilla orto- ja/tai para-asemaan. Niiden ja 1-(3-kloori- 35 rifenyyli-metyyli)imidatsolien yhteydessä riittää yhden ekvivalentin käyttö vahvaa emästä, edullisesti butyyli-

tiumia riittävän hyvien kaavan I mukaisten yhdisteiden saantojen saamiseksi.

Reaktio voidaan suorittaa metalliorganisisissa reaktioissa tavallisissa liuottimissa, kuten esim. dime-
 5 tyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa, dimetoksieta-
 nissa, dietyylieetterissä tai edullisesti tetrahydrofu-
 raanissa. Voidaan käyttää myös erilaisten aproottisten
 liuottimien seoksia, niiden joukossa myös polaaristen ja
 poolittomien liuottimien seoksia. Lisäksi voidaan käyttää
 10 liuottimina lisäaineita kuten N,N,N',N'-tertrametyyliety-
 leenidiamiinia tai heksametyylifosforihappotriamidia.

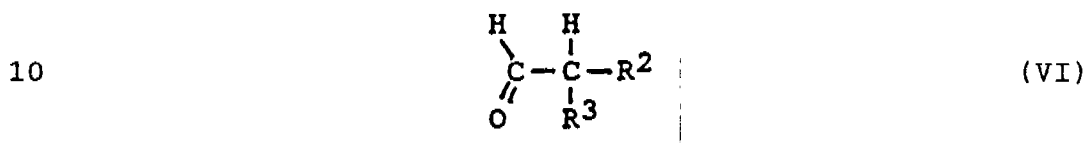
Keksinnön mukainen reaktio vahvan emäksen ja kaavan V mukaisen aldehydin välillä voidaan toteuttaa lämpötila-
 välillä +40 °C - -100 °C, mutta reaktio tapahtuu edulli-
 15 sestä alueella 0 °C - 80 °C. Reaktion voidaan antaa ta-
 pahtua myös lämpötilassa, joka on lämpötilan +40 °C ylä-
 puolella. Kaavan I mukaiset yhdisteet eristetään metal-
 liorganisisissa reaktioissa tavallisella ja tunnetulla ta-
 valla. Kaavan I mukaisten yhdisteiden puhdistus suorite-
 20 taan tavallisesti uudelleenkiteyttämällä orgaanisesta
 liuottimesta, kuten esim. heksaanista, sykloheksaanista,
 etanolista, etyyliasetaatista, di-isopropyylieetteristä
 tai asetonitriilistä tai liuotinten seoksesta tai suorit-
 tamalla kromatografinen erotus silikageelipylvään avulla.

Lähtöaineen käytettyjä, substituomattomia tai
 keksinnön mukaisesti substituoituja kaavan IV mukaisia
 1-bentsyyli-imidatsoleja saadaan tunnetuilla menetelmillä
 alkyloimalla imidatsolia tai 3- ja/tai 4-asemaan substi-
 tuoiduissa imidatsoleissa bentsyylihalogenidien tai
 30 2-kloori- tai bromimetyylinaftaliinin avulla.

Lähtöaineina välttämättömät bentsyylihalogenidit
 tai kloori- tai bromimetyylinaftaliinit ovat suurimmaksi
 osaksi tunnettuja, tai niitä voidaan valmistaa tunnetuil-
 la menetelmillä, esimerkiksi antamalla vastaavien hydrok-
 35 simetyyliyhdisteiden reagoida tionyylikloridin kanssa tai

bromaamalla vastaavia metyyliyhdisteitä NBS:lla (N-bromisukkinimidi).

Kaavan V mukaiset aldehydit ovat osittain tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä. Sellaisia aldehydejä voidaan saada esimerkiksi tertiaarisen formyyliryhmän avulla substituomalla aldehydejä, joilla on kaava VI,



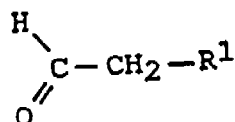
jolloin ryhmillä R^2 ja R^3 on edellä annetut merkitykset, α -asemassa sopivilla alkylointi- tai alkenylointi- tai alkinylointireagensseilla, joilla on kaava E-R^1 , jossa ryhmällä R^1 on edellä annetut merkitykset ja E on Cl, Br, I tai tähän tarkoitukseen tavallisesti käytetty poistuva ryhmä, kuten esim. metaanisulfonylioksi, bentseeni- tai tolueenisulfonylioksi. Tällaiset reaktiot voidaan toteuttaa edullisesti faasinsiirtoreaktioiden olosuhteissa antamalla reaktioon osallistuvien aineiden vaikuttaa keskenään sopivassa liuottimessa, kuten esim. eetteri, dioksaani, tetrahydrofuraani, metyleenikloridi, tert-butanolli, alifaattinen, sykloalifaattinen tai aromaattinen hiilivety kuten heksaani, sykloheksaani, bentseeni, tolueeni tai ksyleeni, anisoli tai klooribentseeni, samalla voimakkaasti sekoittaen faasinsiirtokatalysaattorin läsnäollessa ja joko jauhetussa alkalihydroksidissa, kuten esim. natrium- tai kaliumhydroksidi, tai niiden väkevässä vesiliuoksessa edullisesti lämpötila-alueella 20 °C - 120 °C.

Sopivia faasinsiirtokatalysaattoreita ovat esim. trialkyylibentsyyliammonium- tai tetra-alkyyliammoniumhalogenidit, -hydroksidit, -vetysulfaatit, joiden alkyyliryhmässä on edullisesti 1-12 C-atomia, tai kruunueetterit, kuten esim. 12-kruunu-4, 15-kruunu-5, 18-kruunu-6

tai dibentso-18-kruunu-6.

Toisaalta voidaan valmistaa myös kaavan V mukaisia aldehydejä alkyloimalla tai alkenyloimalla esim. aldehydejä, joilla on kaava VII,

5



(VII)

periaatteessa samalla tavalla kuin edellä on kuvattu, kerran tai kahdesti α -asemaan.

Toinen tapa kaavan V mukaisten aldehydien valmistamiseksi on se, että hapetetaan kirjallisuudesta tunnettujen menetelmien avulla vastaavia alkoholeja esim. pyridiinikloorikromaatilla (PCC). Tätä menetelmää käytetään mm. esimerkiksi oksasykloalkaanieldehydien valmistamiseksi vastaavista hydroksimetyyliyhdisteistä.

Menetelmässä B) käytetään edullisesti yhdisteitä, joilla on kaava III, jossa M on Li, Na tai K, erityisesti Na, ja Q on vety tai CH_3 . Kaavan III mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä.

Kaavan II mukaisia oksiraaneja saadaan kirjallisuudesta tunnetuilla menetelmillä. Perustana olevien olefiinien valmistus tapahtuu myös tunnetuilla menetelmillä. Olefiinien hapetus epoksidiiksi tapahtuu orgaanisella perhapolla, kuten esim. peretikkahappo tai m-klooriperbentsoehappo, kirjallisuudesta tunnettuja menetelmiä käyttäen.

Menetelmässä C) muutetaan kaavan I mukaisissa yhdisteissä, jotka on valmistettu menetelmillä A) tai B), tunnettujen menetelmien mukaisesti substituentti X ja/tai substituentti R^1 ja/tai substituentti R^2 toiseen substituenttiin X ja/tai toiseen substituenttiin R^1 ja/tai toiseen substituenttiin R^2 .

Esimerkiksi tämän menetelmän C) mukaisesti muute-

taan fenyyliiryhmässä oleva bentsyylioksiiryhmä katalyyttisen hydrogenolyysin avulla hydroksiiryhmäksi ja tolueeniksi tai ryhmä R^1 ja/tai ryhmä R^2 , jotka kulloinkin ovat (C_2-C_5) - tai (C_3-C_5) -alkenyyliryhmä, muutetaan katalyyttisen
 5 hydruuksen avulla (C_2-C_5) - tai (C_3-C_5) -alkenyyliryhmäksi.

Tähän tarkoitukseen katalyysaattoreiksi sopivat ensimmäisessä tapauksessa esim. eri lajit hienojakoista palladiumia aktiivihiiressä tai kalsiumkarbonaatissa tai bariumsulfaatissa ja toisessa tapauksessa, alkenyyliryhmän hydruuksessa, eri lajit hienojakoista palladiumia,
 10 jollaisia on kuvattu edellä ensimmäisen tapauksen yhteydessä, tai eri lajit hienojakoista platinaa aktiivihiiressä tai alumiinioksidissa tai platinaoksidi.

Reaktioajat ovat kustakin menetelmävaihtoehdosta ja kustakin lämpötila-alueesta riippuen muutamista minuuteista muutamiin tunteihin.

Keksinnön mukaisissa yhdisteissä, joilla on kaava I, on kaksi tai useampia epäsymmetriakeskuksia. Sen seurauksena synteesissä saadaan tavallisesti stereoisomeeriseoksia. Yksittäisiä stereoisomeerejä voi tällöin olla
 20 erilaisen stereoselektiivisyyden seurauksena erilaisia määriä. Esimerkiksi stereoselektiivisyyden ollessa suuri diastereomeerien tapauksessa voi syntyä pääasiassa tai melkein yksistään vain diastereomeerejä rasemaattina.

25 Diastereomeeriset rasemaatit kuten myös diastereomeerit, joissa epäsymmetriakeskus on esimerkiksi yhden laatuudessa (R - tai S -) konfiguraatiossa, voidaan erottaa kaavan I mukaisista yhdisteistä tavallisella tavalla, esim. käyttäen selektiivistä jakokiteytystä tai pylväskromatografiaa.
 30

Diastereomeeriset rasemaatit voidaan puolestaan erottaa tavallisella tavalla optisiksi antipodeiksi (enantiomeerit).

Rasemaattien ja diastereomeeristen rasemaattien erotus voidaan suorittaa periaatteessa tunnetuilla mene-
 35

telmillä, esimerkiksi diastereomeeristen suolojen jakokiteyksen avulla yhtenäisen konfiguraation omaavilla optisesti aktiivisilla karboksyylihapoilla tai sulfonihapoil-
la tai käyttäen kromatografointia kiraalisilla erotusai-
5 neilla (kantaja-aineet). Optisesti aktiivisiksi kiraaliksi hapoiksi sopivat esimerkiksi: L(+)- tai D(-)-viinihappo, D(+)- tai L(-)-omenahappo, R(-)- tai (S)-(+)-mantelihappo, L(+)-maitohappo, (+)-kamferi-10-sulfonihappo tai (+)-3-bromikamferi-8-sulfonihappo. Tämän kaltaisten
10 kiraalisten happojen kaavan I mukaisten yhdisteiden kanssa muodostamat diastereomeeriset suolat voidaan jakokiteyttää uudelleen sopivista liuottimista tai liuotinseok-
sista, kunnes on saavutettu vakio kiertoarvo.

Antamalla ekvivalentin määrän tai ylimäärän emästä
15 vaikuttaa voidaan optisesti puhtaat diastereomeeriset suolat muuttaa kaavan I mukaisten yhdisteiden puhtaiksi enantiomeereiksi tai eristää sellaisenaan.

Jos kaavan I mukaisten yhdisteiden synteesissä menetelmällä A) käytetään kaavan V mukaisia aldehydejä optisesti puhtaina enantiomeereinä, voidaan riittävän ki-
20 teytymistäipumuksen vallitessa silloin tällöin erottaa muodostuneet diastereomeerit ilman kiraalista apuainetta, esim. kiraalista happoa, tunnetulla tavalla käyttäen jakokiteytystä ja/tai kromatografisia menetelmiä optisiksi
25 antipodeiksi.

Diastereomeerien tai rasemaattien kromatografinen erotus kiraalisia kantaja-aineita käyttäen on mahdollista tavallisen pylväskromatografian avulla, ja tehokkaampi
erotus saadaan aikaan tavallisesti käyttäen keskipaine-
30 tai suurtehoneste-kromatografiaa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden happoaddi-
tiosuolat ovat arvokkaita lääkeaineita. Niille on tunnus-
omaista voimakas psykotrooppinen, erityisesti antidepres-
siivinen vaikutus, ja niitä voidaan sen vuoksi käyttää
35 depressiivisten tilojen hoitoon. Ne ovat tehokkaita laa-

tyisen arvokkaita tähän asti tunnetuista antidepressiiveistä poikkeavan rakenteensa vuoksi. Tunnettuihin kaukallisiin tuotteisiin nähden ne ovat vaikutuksensa puolesta samanarvoisia tai parempia ja niiden toksisuus on
5 pienempi.

Kaavan I mukaiset yhdisteet vaikuttavat lisäksi antimykoottisesti. Ne vaikuttavat in vitro erittäin hyvin ihosieniin, kuten esim. *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum canis*, *Epidermophyton floccosum*; homesieniin,
10 kuten esim. *Aspergillus niger*, tai hiivoihin, kuten esim. *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *Torulopsis glabrata* ja *Trichosporon cutaneum*, ja lisäksi alkueläimiin kuten *Trichomonas vaginalis* tai *T. fetus*, ja myös gram-positiivisiin ja gram-negatiivisiin bakteereihin.

Lisäksi ne tehoavat erittäin hyvin erilaisiin ihon sienitautien aiheuttajiin (esim. *Trichophyton mentagrophytes*) marsuilla, erityisesti paikallisesti käytettynä.

Tähän keksintöön kuuluvat farmaseuttiset valmisteet, jotka sisältävät ei toksisten, inerttien farmaseuttisesti sopivien kantaja-aineiden lisäksi yhtä tai useampaa keksinnönmukaista vaikuttavaa ainetta tai jotka koostuvat yhdestä tai useammasta keksinnönmukaisesta vaikuttavasta aineesta, sekä menetelmiä näiden valmisteiden valmistamiseksi.
20

Ei toksisilla, inerteillä farmaseuttisesti sopivilla kantaja-aineilla tarkoitetaan kiinteitä, puolikiinteitä tai nestemäisiä laimennusaineita, täyteaineita ja erilaisia muotoilun apuaineita.
25

Keksinnönmukaisten yhdisteiden sopivina käyttömuotoina tulevat kyseeseen esimerkiksi tabletit, rakeet, kapselit, pillerit, vesiliuokset, suspensiot ja emulsiot, mahdollisesti steriilit injektiooliuokset, vettä sisältämättömät emulsiot, suspensiot ja liuokset, salvat, voiteet, tahnat, pesunesteet, sumutteet jne.
30

Terapeuttisesti vaikuttavien yhdisteiden tulee ol-
35

la edellä esitetyissä farmaseuttisissa valmisteissa tarkoituksenmukaisesti konsentraationa noin arvosta 0,01, edullisesti arvosta 0,10 arvoon 99,0, edullisesti arvoon 50,0 paino-% kokonaisuudesta.

5 Käyttökonsentraatiot liuoksille, hyytelöille, voiteille tai salvoille sekä aerosoleille sumutteina ovat tavallisesti välillä 0,1-20, edullisesti 0,5-5 paino-%.

Paikalliseen käyttöön antimykootteina voidaan käyttää esim. suspensioita, liuoksia, hyytelöitä, voiteita, salvoja tai peräpuikkoja.

Edellä esitetyt farmaseuttiset valmisteet voivat sisältää keksinnönmukaisten vaikuttavien aineiden lisäksi myös muita farmaseuttisia vaikuttavia aineita.

Edellä esitettyjen farmaseuttisten valmisteiden valmistus tapahtuu tavallisella tavalla tunnettuja menetelmiä käyttäen, esim. sekoittamalla vaikuttava aine tai vaikuttavat aineet kantaja-aineen tai kantaja-aineiden kanssa.

Tähän keksintöön kuuluu myös keksinnönmukaisten vaikuttavien aineiden sekä farmaseuttisten valmisteiden, jotka sisältävät yhtä tai useampaa keksinnönmukaista vaikuttavaa ainetta, käyttö ihmis- ja antimykoottisesti vaikuttavien yhdisteiden tapauksessa ihmis- ja eläinlääketieteessä edellä esitettyjen sairauksien ennalta ehkäisyyn, hoitoon ja/tai parantamiseen.

Antimykoottisesti vaikuttavien keksinnönmukaisten yhdisteiden yhteydessä on osoittautunut edulliseksi sekä ihmis- että eläinlääketieteessä antaa vaikuttavaa ainetta tai vaikuttavia aineita kokonaismäärinä noin 0,05-200, edullisesti 0,1-100, erityisesti 0,5-30 mg/kg ruumiinpainoa 24 tunnin aikana mahdollisesti useina yksittäisinä annoksina toivottujen tulosten saavuttamiseksi. Kokonaismäärä annetaan 1-8, edullisesti 1-3 yksittäisenä annoksena.

35 Vaikuttavat aineet tai farmaseuttiset valmisteet

voidaan antaa paikallisesti, parenteraalisesti, intraperitoneaalisesti ja/tai rektaalisesti.

Tämän keksinnön mukaisia antidepressiiveinä käyttökelpoisia yhdisteitä ja niiden suoloja voidaan käyttää valmistettaessa farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät vaikuttavan määrän aktiivista yhdistettä yhdessä kantaja-aineiden kanssa ja jotka sopivat enteraaliseen ja parenteraaliseen antotapaan. Edullisesti käytetään tabletteja tai gelatiinikapseleita, jotka sisältävät vaikuttavan aineen yhdessä laimennusaineiden, esim. laktoosin, dekstroosin, ruokosokerin, mannitolin, sorbitolin, selluloosan ja/tai glysiinin, ja liukuaineiden kuten piimaan, talkin, steariinihapon tai sen suolojen kuten magnesium- tai kalsiumstearaatin, ja/tai polyetyleeniglykolin kanssa. Tabletit sisältävät myös sideaineita kuten magnesiumalumiinisilikaattia, tärkkelystä, gelatiinia, traganaattia, metyyliiselluloosaa, natriumkarboksimeyyliiselluloosaa ja/tai polyvinyylipyrrolidonia ja tarvittaessa väriaineita, makuaineita ja makeutusaineita. Injektioliuokset ovat edullisesti isotonisia vesiliuoksia tai suspensioita, jotka voivat olla steriloituja ja jotka voivat sisältää apuaineita kuten säilöntä-, stabilointi-, kostutus- ja/tai emulgointiaineita, liukenemistä helpottavia aineita, suoloja osmoottisen paineen säätämiseksi ja/tai puskurointiaineita. Keksinnönmukaiset farmaseuttiset valmisteet, jotka haluttaessa voivat sisältää farmakologisesti arvokkaita aineita valmistetaan esim. tavallisilla sekoitus-granulointi- ja rakeistusmenetelmillä ja ne sisältävät 0,1 % - noin 75 %, edullisesti noin 1 % - noin 50 % vaikuttavaa ainetta.

Oraalinen käyttö tapahtuu farmaseuttisesti tavallisina valmisteina, esimerkiksi tabletteina, rakeina tai kapseleina, jotka sisältävät päiväannosta kohti 5, edullisesti 30, - 600 mg, edullisesti 300 mg vaikuttavaa ainetta seoksena tavallisen kantaja-aineen ja/tai perusai-

neen kanssa, jolloin yksittäisannokset, jotka ovat kooltaan 5-200 mg, voidaan antaa 1-3 kertaa päivässä.

Voi kuitenkin olla välttämätöntä poiketa mainituista anooksista riippuen hoidettavan kohteen lajista ja ruumiinpainosta, sairauden laadusta ja vaikeudesta, valmisteen laadusta ja lääkkeen antotavasta sekä ajasta tai aikavälistä, jonka aikana lääkkeen anto tapahtuu. Niinpä joissakin tapauksissa voi olla riittävää käyttää edellä mainittua määrää vähemmän vaikuttavaa ainetta, kun taas toisissa tapauksissa täytyy ylittää edellä esitetty vaikuttavan aineen määrä. Kulloinkin tarvittavan vaikuttavan aineen optimaalisen annostuksen ja antotavan voi jokainen alan ammattilainen määrittää helposti ammattitaitonsa avulla.

Keksinnönmukaiset yhdisteet, joilla on kaava I, ovat myös fungisidisesti tehokkaita. Patenttivaatimuksissa esitettyjen yhdisteiden vaikutusalue kattaa suuren määrän erilaisia kasvitauteja aiheuttavia sieniä, kuten esim. Piricularia oryzae, Pellicularia sasakii, erilaisia ruostelajeja, Cercospora-lajeja ja varsinaisia härmäsieniä hedelmä-, vihannes-, vilja- ja koristekasviviljelyssä.

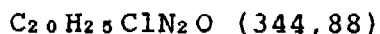
Seuraavat esimerkit selventävät yhdisteiden valmistusta. Esimerkeissä esitetyt reaktiot suoritetaan typpi-atmosfäärissä.

Esimerkki 1

1-(1-allyyli-1-sykloheksyyli)-2-(3-kloorifenyyli)-2-(1-imidatsolyyli)etanoli

Liuokseen, joka sisälsi 3,85 g (20 mmol) 1-(3-klooribentsyyli)imidatsolia 40 ml:ssa abs. tetrahydrofuraania (THF), tiputettiin lämpötilassa -70 °C 13,6 ml (20,1 mmol) 1,48-M n-butyylilithiumliuosta heksaanissa. Sekoitettiin 30 min lämpötilassa -70 °C ja lisättiin sen jälkeen tiputtamalla lämpötilassa -70 °C n. 20 min aikana liuos, joka sisälsi 3,60 g (20 mmol) 85-% 1-allyyli-1-

formyyliuosta 30 ml:ssa abs. tetrahydrofuraania (THF). Sen jälkeen sekoitettiin 15 min lämpötilassa n. 70 °C, reaktioseoksen annettiin lämmetään huoneen lämpötilaan n. 2 tunnissa, sekoitettiin samalla jäähdyttäen lämpötilassa
 5 n. 5-16 °C 200 ml vettä, seosta sekoitettiin 45 min lämpötilassa n. 5-15 °C, erotettiin faasit ja uutettiin vesifaasi useita kertoja eetterillä. Yhdistetyt orgaaniset liuokset pestiin n. 20 ml:lla vettä, kuivattiin, suodattettiin ja haihdutettiin vakuumissa. Uuttojäännös (6,8 g)
 10 liuotettiin asetonitriiliin, minkä jälkeen saostui kiteinen 1-(1-allyyli-1-sykloheksyyli)-2-(3-kloorifenyyli)-2-(1-imidatsolyyli)etanoli (2,6 g). Tuote (2,6 g) kiteytettiin uudelleen 20 ml:sta asetonitriiliä. Sen jälkeen saatiin 2,3 g puhdasta tuotetta (sp. 119 °C). Emäliuoksista
 15 saatiin niiden haihdutuksen jälkeen vielä 0,6 g tuotetta, josta saatiin asetonitriilistä suoritettuna uudelleenkiteytyksen jälkeen vielä 0,42 g puhdasta tuotetta (sp. 119 °C). Puhtaan 1-(1-allyyli-1-sykloheksyyli)-2-(3-kloorifenyyli)-2-(1-imidatsolyyli)etanolin saanto oli 2,72 g
 20 (39,4 % teoreettisesta).



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

Saatu: C 69,7; H 7,3; Cl 10,5; N 8,4 %

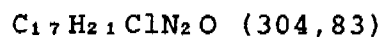
Esimerkki 2

25 1-(3-kloorifenyyli)-3,3-dimetyyli-1-(1-imidatsolyyli)-5-heksen-2-oli

Liukseen, joka sisälsi 4,82 g (25 mmol) 1-(3-klooribentsyyli)imidatsolia 50 ml:ssa abs. THF, tiputettiin lämpötilassa -70 °C 16,2 ml (25,1 mmol) 1,55-M n-butyylilitiumliuosta heksaanissa. Sekoitettiin 30 min lämpötilassa -70 °C ja lisättiin sen jälkeen tiputtamalla
 30 lämpötilassa n. -70 °C n. 20 min aikana liuos, joka sisälsi 3,75 g (25 mmol) (15 % tolueenia sisältävää) 2,2-dimetyyli-4-penteenialdehydiä 38 ml:ssa abs. THF. Sen
 35 jälkeen sekoitettiin 15 min lämpötilassa n. 70 °C, annet-

tiin lämmitä huoneen lämpötilaan n. 2 tunnissa, sekoitettiin samalla jäädyttäen lämpötilassa n. 1-10 °C 350 ml vettä, seosta sekoitettiin 30 min lämpötilassa n. 10-20 °C, erotettiin faasit ja uutettiin vesifaasia useita kertoja eetterillä. Yhdistettyjä orgaanisia faaseja käsiteltiin edelleen esimerkissä 1 esitetyllä tavalla. Uuttojäännös (7,2 g) kromatografoitiin eluoimalla CH₂Cl₂/heksaani-seoksilla (1:2 ja 1:1), CH₂Cl₂- ja CH₂Cl₂/C₂H₅OH-seoksilla käyttäen lisääntyvää C₂H₅OH-pitoisuutta (maksimiarvoon 2 til.-% asti) käyttäen silikageeli S/CH₂Cl₂ : hekseeni(1:2)-pylvästä (ø 2,8 cm, korkeus 43 cm).

0,60 g:n esifraktion eluoinnin jälkeen eluoiattiin 5,0 g tuotetta, jossa haluttu yhdiste oli voimakkaasti rikastuneena. Tästä osuudesta saatiin kiteyttämällä diisopropyylieetteristä 3,10 g (saanto 40,7 %) puhdasta 1-(3-kloorifenyyli)-3,3-dimetyyli-1-(1-imidatsolyyli)-5-heksen-2-olia, jonka sp. oli 95 °C.



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

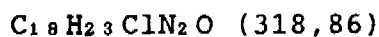
20 Saatu: C 67,4; H 7,1; Cl 12,0; N 9,2 %

Esimerkki 3

1-(3-kloorifenyyli)-3,3-dimetyyli-1-(4(5)-metyyli-1-imidatsolyyli)-5-heksen-2-oli

Liuokseen, joka sisälsi 5,17 g (25 mmol) 1-(3-klooribentsyyli)-4(5)-metyyli-imidatsolia (6:4-seos) 50 ml:ssa abs. THF, tiputettiin peräkkäin esimerkissä 2 kuvatulla tavalla lämpötilassa -70 °C 16,2 ml 1,55-M n-butyylilithium/heksaaniliuosta ja liuosta, joka sisälsi 3,75 g 75-% 2,2-dimetyyli-4-penteenialdehydiä 38 ml:ssa abs. THF. Jatkokäsittely tapahtui esimerkissä 2 kuvatulla tavalla. Uuttojäännös (8,0 g) kromatografoitiin eluoimalla CH₂Cl₂- ja CH₂Cl₂/C₂H₅OH-seoksilla käyttäen lisääntyvää C₂H₅OH-pitoisuutta (maksimiarvoon 2 til.-% asti) käyttäen silikageeli S/CH₂Cl₂/heksaani(1:2)-pylvästä (ø 2,8 cm, korkeus 43 cm). 0,63 g esifraktion eluoinnin jälkeen

eluoitiin 0,75 g epäpuhdasta tuotetta, josta saatiin di-isopropyylieetteristä 0,12 g 1-(3-kloorifenyyli)-3,3-dimetyyli-1-(4(5)-metyyli-1-imidatsolyyli)-5-heksen-2-olia (4- ja 5-metyyli-imidatsolyyliseoksena) kiteisenä. Sen
 5 jälkeen eluoitiin 4,80 g voimakkaasti rikastunutta tuotetta, josta saatiin di-isopropyylieetteristä 3,45 g kiteistä tuotetta. Yhteensä saatiin 3,57 g (saanto 44,8 %) puhdasta (4- ja 5-metyyliseoksena) 1-(3-kloorifenyyli)-
 10 sen-2-olia, jonka sp. oli 92 °C.



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

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

Esimerkki 4

15 1-(2-allyyli-5-norbornen-2-yyli)-2-(3-kloorifenyyli)-2-(1-imidatsolyyli)etanoli

Liuokseen, joka sisälsi 3,85 g (20 mmol) 1-(3-klooribentsyyli)imidatsolia 40 ml:ssa abs. THF, tiputettiin lämpötilassa -70 °C 13,8 ml (20 mmol) 1,45-M n-butyylilitiumliuosta heksaanissa. 30 min sekoituksen jälkeen lämpötilassa -70 °C lisättiin tiputtamalla lämpötilassa n. -70 °C n. 12 min:ssa liuos, joka sisälsi 4,39 g
 20 74-% (20 mmol) 2-allyyli-5-norborneeni-2-aldehydiä 30 ml:ssa abs. THF. Sen jälkeen käsittelyä jatkettiin esimerkissä 2 kuvatulla tavalla. Orgaanisesta osuudesta
 25 liuottimen tislauksen jälkeen jäävä jäännös (9,0 g) liuotettiin di-isopropyylieetteri/heksaaniseokseen (2:1), johon muodostui kiteistä tuotetta. Sitä keitettiin eristyksen jälkeen lyhyt aika 20 ml:n kanssa asetonitriiliä,
 30 erotettiin jäädytyksen jälkeen seoksesta imusuodatuksen avulla ja pestiin asetonitriilillä. Saatiin 2,70 g (saanto 38 %) puhdasta 1-(2-allyyli-5-norbonen-2-yyli)-2-(3-kloorifenyyli)-2-(1-imidatsolyyli)etanolia 2 diastereomeeistä koostuvana seoksena, jonka sp. oli 134-135 °C.

35 $C_{21}H_{23}ClN_2O \quad (354,87)$

Laskettu: C 71,08; N 6,53; Cl 9,99; N 7,89 %

Saatu: C 71,2; N 6,7; Cl 10,3; N 7,9 %

Esimerkki 5

5 1-(4-difenylyli)-3,3-dimetyyli-1-(1-imidatsolyyli)-4-fenylyli-2-butanoli

5,86 g (25 mmol) 1-(4-difenyylimetyyli)imidatsolia 50 ml:ssa abs. THF käsiteltiin esimerkissä 2 kuvatulla tavalla 16,2 ml:lla 1,55-M n-butyylilitium/heksaaniliuosta. Lämpötilassa -70 °C lisättiin sen jälkeen tiputtamalla liuos, joka sisälsi 4,51 g 90-% 2,2-dimetyyli-3-fenyylipropionialdehydiä (25 mmol) 35 ml:ssa abs. THF, sekoitettiin 20 min lämpötilassa -70 °C, annettiin lämmitä 2,5 tunnissa huoneen lämpötilaan, sekoitettiin lämpötilassa n. 0 °C pisaroittain 250 ml vettä ja sekoitettiin 1 tunti 15 jäädyttäen jäällä. Tällöin erottui kiteistä ainetta, joka erotettiin imusuodatuksen avulla, pestiin vedellä ja eetterillä ja sen jälkeen liuotettiin 100 ml:an CH₂Cl₂/CH₃OH-seosta (1:1). Suodatuksen jälkeen tämä liuos höyrytettiin vakuuissa ja kiteistä jäännöstä keitettiin 20 ml:n kanssa asetonitriiliä. Lämpötilaan 5-8 °C jäähdytyksen jälkeen kiintoaine erotettiin imusuodatuksen avulla ja pestiin asetonitriilillä. Saatiin 2,70 g (saanto 27,3 %) puhdasta 1-(4-difenylyli)-3,3-dimetyyli-1-(1-imidatsolyyli)-4-fenylyli-2-butanolia, jonka sp. oli 220 °C.

25 C₂₇H₂₈N₂O (396,54)

Laskettu: C 81,78; H 7,12; N 7,07 %

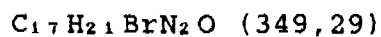
Saatu: C 81,6; H 7,1; N 6,9 %

Esimerkki 6

30 1-(3-bromifenylyli)-3,3-dimetyyli-1-(1-imidatsolyyli)-5-heksen-2-oli

40 ml:ssa abs. tetrahydrofuraania (THF) valmistettiin lämpötilassa -30 °C käyttäen lähtöaineina 2,06 g (20,4 mmol) di-isopropyyliamiinia ja 13,4 ml 1,5-M n-butyylilitium/heksaaniliuosta (20 mmol) litiumdi-isopropyylamidiliuos. Tähän tiputettiin lämpötilassa -70 °C - -78

°C liuos, joka sisälsi 4,75 g (20 mmol) 1-(3-bromibent-
 syyli)imidatsolia 25 ml:ssa abs. THF, sekoitettiin 30 min
 lämpötilassa n. -70 °C, lisättiin sen jälkeen tiputtamal-
 la lämpötilassa n. -70 °C liuos, joka sisälsi 3,22 g 70-%
 5 (20 mmol) 2,2-dimetyyli-4-penteenialdehydiä 30 ml:ssa
 abs. THF, sekoitettiin lämpötilassa n. -70 °C 20 min ja
 annettiin lämmitä n. 2,5 tunnissa huoneen lämpötilaan.
 Sen jälkeen sekoitettiin lämpötilassa 0 °C - 5 °C pisa-
 roittain 300 ml vettä ja sekoitettiin 1 tunti samalla
 10 jäällä jäähdyttäen. Faasien erottamisen jälkeen vesi-
 liuosta uutettiin useita kertoja eetterillä. Yhdistettyjä
 orgaanisia liuoksia käsiteltiin edelleen esimerkissä 1
 kuvatulla tavalla. Uuttojäännöstä (7,3 g) kromatografoi-
 tiin eluomalla CH₂Cl₂:lla ja CH₂Cl₂/C₂H₅OH-seoksilla
 15 käyttäen kasvavaa C₂H₅OH-pitoisuutta (maksimipitoisuuteen
 2 til.-% asti) silikageeli S/CH₂Cl₂-pylvään avulla (ø 2,8
 cm, korkeus 48 cm). 2,0 g esifraktion eluoinnin jälkeen
 eluointiin 5,2 g tuotetta, jossa haluttu yhdiste oli voi-
 makkaasti rikastuneena. Tästä 5,2 g:sta saatiin kiteyttä-
 20 mällä di-isopropyylieetteri/heksaanista (2:1) 3,05 g
 (saanto 43,6 %) puhdasta 1-(3-bromifenyyli)-3,3-dimetyy-
 li-1-(1-imidatsolyyli)-5-heksen-2-olia, jonka sulamispis-
 te oli 126 °C.


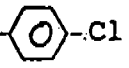




25 Laskettu: C 58,46; H 6,06; Br 22,88; N 8,02 %

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

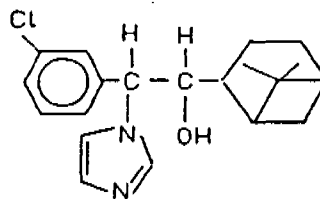
Esimerkeissä 1-6 esitetyllä tavalla saatiin seu-
 raavat kaavan I mukaiset yhdisteet:

Taulukko 1

Esim.	X	Y	W	Q	R ¹	R ²	R ³	Sp. [°C]	
5	7	3-Cl	H	H	H	CH ₂ -C=CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	102
	8	3-Cl	4-Cl	H	H	CH ₂ -CH=CH ₂	-(CH ₂) ₅ -		143
	9	3-Cl	H	H	H	CH ₂ -C=CH ₂ CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-(öljy)
10	10	3-Cl	H	H	H	CH ₂ - 	CH ₃	CH ₃	151
	11	3-Cl	H	H	H	CH ₂ - 	CH ₃	CH ₃	194
	12	3-Cl	H	H	H	CH ₂ - 	-(CH ₂) ₅ -		188
15	13	4-C ₆ H ₅	H	H	H	CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₃	CH ₃	120
	14	4-C ₆ H ₅	H	H	H	CH ₂ -C=CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	140
	15	3-F	H	H	H	CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₃	CH ₃	99
20	16	3-Cl	H	H	H	CH ₂ CH=CH- 	CH ₃	CH ₃	217
	17	3-Cl	H	H	H	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	93

Esimerkki 18

25



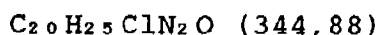
30

1-(6,6-dimetyylibisyklo[3,1,1]hept-2-yyli)-2-(3-kloorifenyli)-2-(1-imidatsolyyli)etanoli

7,70 g (40 mmol) 1-(3-klooribentsyyli)imidatsolia
80 ml:ssa abs. THF käsiteltiin esimerkissä 2 kuvatulla
35 tavalla 27 ml:lla 1,48-M n-butyylilitium/heksaaniliuosta.

Lämpötilassa -70 °C lisättiin tiputtamalla sen jälkeen liuos, joka sisälsi 6,10 g (40 mmol) 2-formyyli-6,6-dimetyylibisyklo[3,1,1]heptaanin (myrtanaali) 60 ml:ssa abs. THF, sekoitettiin 20 min lämpötilassa -70 °C ja annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan 2,5 tunnissa. Jatkokäsittely suoritettiin esimerkissä 2 kuvatulla tavalla. Yhdistettyjen orgaanisten liuosten (uutteet) haihdutuksen jälkeen jäävä jäännös (13,60 g) kromatografoitiin eluoimalla CH₂Cl₂:lla ja CH₂Cl₂/C₂H₅OH-seoksilla käyttäen kasvavaa C₂H₅OH-pitoisuutta (maksimiarvoon 3 til.-% asti) silikaageeli S/CH₂Cl₂-pylvästä (ø 2,1 cm, korkeus 62,5 cm). Kun oli eluoitu 4,7 g:n esifraktio ja 2,4 g sivutuotteiden likaamaa tuotetta, eluoiitiin 6,4 g tuotetta, jossa haluttu tuote oli stereoisomeereinä käytännöllisesti katsoen puhtaana. Tästä fraktiosta saatiin kiteyttämällä di-isopropyylieetteristä 1,52 g ohutlevykromatografian ja ¹H-NMR-spektrin perusteella puhdasta 1-(6,6-dimetyylibisyklo[3,1,1]hept-2-yyli)-2-(3-kloorifenyyli)-2-(1-imidatsolyyli)etanolin stereoisomeeriä, jonka sulamispiste oli 149-150 °C.

Saanto oli 4,88 g (35,4 % teoreettisesta) stereoisomeeriseosta ja 1,52 g (11 % teoreettisesta) puhdasta, kiteistä stereoisomeeriä.



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

Saatu: C 69,6; H 7,2; Cl 10,6; N 8,3 % (stereoisomeeriseos)

Saatu: C 70,0; H 7,0; N 8,0 % (puhdas diastereomeeri)

Esimerkki 19

3,3-dimetyyli-1-(1-imidatsolyyli)-1-fenyyli-5-heksen-2-oli

Liukokseen, joka sisälsi 4,75 g (30 mmol) 1-bentsyyli-imidatsolia ja 3,49 g (30 mmol) N,N,N',N'-tetrametyylietyleenidiamiinia (TMEDA) 60 ml:ssa abs. THF, tiputettiin lämpötilassa -70 °C 40 ml 1,5-M n-butyylili-

tium/heksaaniliuosta. Sekoitettiin 30 min lämpötilassa -70 °C - -78 °C, sen jälkeen tiputettiin lämpötilassa n. -70 °C 25 min aikana liuos, joka sisälsi 3,74 g 90-% (30 mmol) 2,2-dimetyyli-4-penteenaldehydiä 38 ml:ssa abs. THF, sekoitettiin 20 min lämpötilassa -70 °C ja annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan n. 2 tunnissa. Sen jälkeen sekoitettiin lämpötilassa 0 °C - 8 °C 350 ml:n kanssa vettä, sekoitettiin edelleen 30 min jäädyttäen jäähauhteessa ja sen jälkeen faasit erotettiin ja vesiliuos uutettiin useita kertoja eetterillä. Yhdistettyjä orgaanisia faaseja käsiteltiin edelleen esimerkissä 1 kuvatulla tavalla. Uuttojäännös (8,4 g) kromatografoitiin eluoimalla CH₂Cl₂:lla ja CH₂Cl₂/C₂H₅OH-seoksilla käyttäen kasvavaa C₂H₅OH-pitoisuutta (maksimiarvoon 2 til.-% asti) ja silikageeli S/CH₂Cl₂-pylvästä (ø 2,8 cm, korkeus 48 cm). 4,7 g esifraktion eluoinnin jälkeen eluoiitiin 3,5 g tuotetta, joka sisälsi halutun yhdisteen. Tämä tuote (3,5 g) eluoiitiin uudelleen edellä kuvatulla tavalla silikageeli S/CH₂Cl₂-pylväällä (ø 2,0 cm, korkeus 60 cm), jolloin eluoitujen fraktioiden koostumus tutkittiin ohutlevykromatografian (DC) avulla. 0,35 g esifraktion jälkeen eluoiitiin 4 fraktiota (CH₂Cl₂/C₂H₅OH 99,6:0,4 - 99,5:0,5), jotka sisälsivät halutun yhdisteen lähes puhtaana. Nämä fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin suurtyhjöissä hauteen lämpötilassa 65 °C vakiopainoon. Näin saatiin 0,62 g (saanto 7,6 %) 3,3-dimetyyli-1-(1-imidatsolyyli)-1-fenyli-5-heksen-2-olia sitkeänä, värittömänä öljynä, ja ¹H-NMR-spektri vahvisti tämän yhdisteen rakenteen.

30 C₁₇H₂₂N₂O (270,38)
 Laskettu: C 75,52; H 8,20; N 10,36 %
 Saatu: C 74,9; H 8,3; N 10,1 %

Yhdistettä oli myös muissa kromatografiafraktioissa vaihtelevien sivutuotemäärien lisäksi, niin että muodostunut määrä oli selvästi yli edellä ilmoitetun, lähes

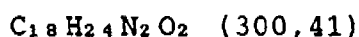
puhtaana eristetytyn muodon määrän.

Esimerkki 20

3,3-dimetyyli-1-(1-imidatsolyyli)-1-(3-metoksifenyyli)-5-heksen-2-oli

5 Esimerkissä 19 kuvatulla tavalla käsiteltiin 7,52 g (40 mmol) 1-(3-metoksibentsyyli)imidatsolia ja 4,65 g (40 mmol) TMEDA 80 ml:ssa abs. THF 53,5 ml:lla 1,5-M n-butyyllitium/heksaaniliuosta ja annettiin reagoida 5,00 g:n kanssa 90-% (40 mmol) 2,2-dimetyyli-4-penteenialdehydiä. Jatkokäsittely suoritettiin esimerkissä 19 esitetyllä tavalla. Uuttojännös (12,2 g) kromatografoitiin esimerkissä 19 kuvatulla tavalla silikageeli S/CH₂Cl₂-pylväällä (ø 3,5 cm, korkeus 40 cm) ja sen jälkeen yhdistetyt fraktiot, jotka sisälsivät haluttua yhdistettä (määrä 15 6,3 g), kromatografoitiin toisen kerran silikageeli S/CH₂Cl₂-pylväällä (ø 2,4 cm, korkeus 88 cm). Toisen kromatografoinnin fraktioryhmä (2,5 g) kiteytyi heksaani/diisopropyylietteriliuoksesta (3:1).

20 Aineen eristyksen jälkeen saatiin 0,77 g (saanto 6,3 %) puhdasta 3,3-dimetyyli-1-(1-imidatsolyyli)-1-(3-metoksifenyyli)-5-heksen-2-olia, jonka sulamispiste oli 83 °C.



Laskettu: C 71,97; H 8,05; N 9,33 %

25 Saatu: C 68,9; H 8,0; N 8,6 %

Esimerkki 21

3,3-dimetyyli-1-(3-fluorifenyyli)-1-(4(5)-metyyli-1-imidatsolyyli)-5-heksen-2-oli

30 Liuos, joka sisälsi 4,76 g (25 mmol) 1-(3-fluoribentsyyli)-4(5)-metyyli-imidatsolia (seos 3:2) ja 2,91 g (25 mmol) TMEDA 50 ml:ssa abs. THF käsiteltiin esimerkissä 19 kuvatulla tavalla 33,4 ml:lla 1,5-M n-butyyllitium/heksaaniliuosta. Sen jälkeen lisättiin pisaroittain lämpötilassa -70 °C liuos, joka sisälsi 3,11 g 90-% (25 35 mmol) 2,2-dimetyyli-4-penteenialdehydiä 25 ml:ssa abs.

THF, sekoitettiin 20 min lämpötilassa n. -70 °C ja annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan n. 2,5 tunnissa. Sen jälkeen käsittelyä jatkettiin kuten esimerkissä 19. Uuttojäännös (7,6 g) kromatografoitiin esimerkin 19 mukaisesti silikageeli S/CH₂Cl₂-pylväällä (ø 2,8 cm, korkeus 48 cm). 1,35 g:n esifraktion eluoinnin jälkeen eluoiitiin 10 fraktion 4,10 g tuotetta, jossa haluttu tuote oli rikastuneena. Tästä tuotteesta saatiin dietyylieetteri/hekseeniin liuotuksen jälkeen kiteistä ainetta, josta saatiin eristuksen ja kuivauksen jälkeen 2,44 g (saanto 32,3 %) puhdasta 3,3-dimetyyli-1-(3-fluorifenyyli)-1-(4(5)-metyyli-1-imidatsolyyli)-5-heksen-2-olia (6,7:3,3 seos 4- ja 5-metyyli-imidatsolihdistettä), jonka sulamispiste oli 118 °C.

15 $C_{18}H_{23}FN_2O$ (302,40)

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

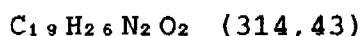
Saatu: C 71,3; H 7,8; F 6,3; N 9,2 %

Esimerkki 22

20 3-dimetyyli-1-(3-metoksifenyyli)-1-(4(5)-metyyli-1-imidatsolyyli)-5-heksen-2-oli

Liuos, joka sisälsi 8,08 g (40 mmol) 1-(3-metoksibentsyyli)-4(5)-metyyli-imidatsolia (seos 3:2) ja 4,65 g (40 mmol) TMEDA 80 ml:ssa abs. THF käsiteltiin esimerkissä 19 kuvatulla tavalla 53,5 ml:lla 1,5-M n-butyylilitium/hekseeniliuosta. Sen jälkeen lisättiin lämpötilassa -70 °C pisaroitain liuos, joka sisälsi 6,42 g 70-% (40 mmol) 2,2-dimetyyli-4-penteenialdehydiä 50 ml:ssa abs. THF, sekoitettiin 20 min lämpötilassa n. -70 °C ja annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan n. 2,5 tunnissa. Sen jälkeen käsittelyä jatkettiin kuten esimerkissä 19. Uuttojäännös (14 g) kromatografoitiin esimerkin 19 mukaisesti silikageeli S/CH₂Cl₂-pylväällä (ø 2,1 cm, korkeus 67 cm). 4,4 g esifraktion eluoinnin jälkeen eluoiitiin 3 fraktioryhmänä 4,5 g tuotetta, jossa halutut yhdisteet 35 olivat rikastuneena. Näistä fraktioista saatiin dietyy-

lieetteri/heksaaniin liuotuksen jälkeen 0,56 g puhdasta kiteistä 3,3-dimetyyli-1-(3-metoksifenyyli)-1-(5-(4)-metyyli-1-imidatsolyyli)-5-heksen-2-olia, jonka sulamispiste oli 119-121 °C (¹H-NMR-spektrin mukaan suhde 5-metyyli:4-metyyli oli 87:13). Öljymäinen lipeäjäännös (jäännös 3,9 g) kromatografoitiin samalla tavalla vielä kerran. Fraktioryhmästä (jäännös 1,8 g), joka sisälsi rikastuneena halutut yhdisteet, saatiin dietyylieetteri/heksaanista vielä 0,60 g kiteistä tuotetta, sulamispiste 125-126 °C (5-metyyliyhdisteen suhde 4-metyyliyhdisteeseen n. 9:1).



Laskettu: C 72,58; H 8,34; N 8,91 %

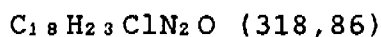
Saatu: C 73,0; H 8,4; N 9,0 %

Esimerkki 23

1- (3-kloorifenyyli)-3,3-dimetyyli-1-(4-metyyli-1-imidatsolyyli)-5-heksen-2-oli ja 1-(3-kloorifenyyli)-3,3-dimetyyli-1-(5-metyyli-1-imidatsolyyli)-5-heksen-2-oli

Liuosta, joka sisälsi 10,34 g (50 mmol) 1-(3-klooribentsyyli)-4(5)-metyyli-imidatsolia (seos 3:2) 100 ml:ssa abs. THF, käsiteltiin esimerkissä 2 kuvatulla tavalla 33,4 ml:lla 1,5-M n-butyylilitium/heksaaniliuosta. Sen jälkeen lisättiin pisaroittain lämpötilassa -70 °C n. 30 min aikana liuos, joka sisälsi 6,24 g 90-% (50 mmol) 2,2-dimetyyli-4-pentenaalia 75 ml:ssa abs. THF, sekoitettiin lämpötilassa n. -70 °C 40 min ja annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan n. 2,5 tunnissa. Sen jälkeen käsitte- lyä jatkettiin esimerkin 2 mukaisesti. Saatiin 1,5 g kiteistä tuotetta (sp. 136-137 °C) (¹H-NMR:n mukaan 1-(3-kloorifenyyli)-3,3-dimetyyli-1-(5(4)-metyyli-1-imidatsolyyli)-5-heksen-2-oli; 5-metyyli- ja 4-metyyliyhdisteen suhde 86:14) ja lisäksi 11,6 g öljyistä eetteriuute- jäännöstä. Tämä kromatografoitiin esimerkissä 19 kuvatulla tavalla (pylväs: ø 2,6 cm, korkeus 95 cm). 1,8 g esifraktioiden jälkeen saatiin fraktioryhmät, jotka DC:n ja

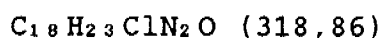
¹H-NMR:n mukaan sisälsivät halutut yhdisteet rikastuneina (5,8 g). Näistä fraktioryhmistä saatiin kulloinkin dietyylieetteri/heksaaniliuoksista kiteistä tuotetta. Ensin eluoidusta fraktioryhmästä (2,33 g) saatiin 1,35 g kiteistä tuotetta (4-metyyli- ja 5-metyyliyhdisteen suhde 75:25), sen jälkeen eluoidusta ryhmästä 0,94 g kiteistä tuotetta (5-metyyli- ja 4-metyyliyhdisteen suhde n. 1:1). Viimeisestä fraktioryhmästä (2,93 g) saatiin 0,46 g kiteistä tuotetta, ¹H-NMR:n mukaan puhdasta 1-(3-kloorifenyyli)-3,3-dimetyyli-1-(5-metyyli-1-imidatsolyyli)-5-heksen-2-olia, sp. 142-143 °C.



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

Saatu: C 67,5; H 7,3; Cl 11,0; N 9,0 %

0,94 g tuotetta (5-metyyli- ja 4-metyyliyhdisteen suhde n. 1:1) kiteytettiin uudelleen etyyliasetatti/dietyylieetteri/di-isopropyylieetteriseoksesta. Tällöin saatiin 0,42 g kiteistä tuotetta, jossa oli 62 % 5-metyyliyhdistettä. Emäliuosjäännös (75 % 4-metyyliyhdistettä) (0,5 g) yhdistettiin edellä saatuun 1,35 g:an tuotetta (75 % 4-metyyliyhdistettä) ja tämä osuus kiteytettiin uudelleen, kuten edellä on esitetty. Tällöin saatiin 0,31 g ¹H-NMR:n mukaan puhdasta 1-(3-kloorifenyyli)-3,3-dimetyyli-1-(4-metyyli-1-imidatsolyyli)-5-heksen-2-olia, sp. 126-127 °C.



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

4-metyyli- ja 5-metyyli-imidatsolyyliyhdisteet eroavat selvästi mm. imidatsoliryhmän 2-asemassa olevan protonin ¹H-NMR-signaalin sijainnin suhteen (mitattu CDCl₃:ssa käyttämällä TMS:a sisäisenä standardina). 4-metyyli-1-imidatsolyyliyhdisteen tapauksessa tämä signaali on arvolla 7,49 δ, 5-metyyli-1-imidatsolyyliyhdisteessä sitä vastoin arvolla 8,16 δ.

Esimerkki 24

3,3-dimetyyli-1-(4-difenyyli)-1-(4-metyyli-1-imidatsolyyli)-5-heksen-2-oli

25 mmol 1-(4-difenyyylimetyyli)-4(5)-metyyli-imidatsolia 50 ml:ssa abs. THF käsiteltiin esimerkin 2 mukaisesti 25 mmol:lla n-butyylililitiumia, joka oli liuotettu heksaaniin (1,5-M). Sen jälkeen lisättiin esimerkissä 23 kuvatulla tavalla tiputtamalla liuos, joka sisälsi 3,12 g 90-% (25 mmol) 2,2-dimetyyli-4-pentenaalia 35 ml:ssa abs. THF. Jatkokäsittely tapahtui esimerkin 23 tai 10 19 mukaisesti. Eetteriuuttojäännöksenä saatiin 9,0 g sitkeää öljyä, joka kromatografoitiin esimerkissä 19 esitetyllä tavalla (pylväs: \varnothing 2,8 cm, korkeus 34 cm). 2,2 g esifraktion eluoinnin jälkeen eluointiin 9 fraktiota (6,10 g), jotka sisälsivät halutut yhdisteet (4- ja 5-metyyliimidatsolyyliyhdiste) erittäin rikastuneena. Tämä tuote kiteytyi osittain asetonitriilistä. Eristämisen jälkeen saatiin $^1\text{H-NMR}$:n mukaan puhdasta 3,3-dimetyyli-1-(4-difenyyli)-1-(4-metyyli-1-imidatsolyyli)-5-heksen-2-olia, sp. 159-160 °C.

20 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$ (360,50)
Laskettu: C 79,96; H 7,83; N 7,77 %
Saatu: C 80,1; H 8,1; N 7,6 %

Esimerkki 25

25 2-(3-kloorifenyyli)-2-(1-imidatsolyyli)-1-(3-metyyli-3-oksetanyyli)etanoli

Liuosta, joka sisälsi 3,85 g (20 mmol) 1-(3-klooribentsyyli)imidatsolia 40 ml:ssa abs. THF, käsiteltiin esimerkissä 2 kuvatulla tavalla 14,7 ml:lla 1,5-M n-butyylililitium/heksaaniliuosta. Sen jälkeen lisättiin pisaroittain lämpötilassa -70 °C n. 30 min aikana liuos, joka sisälsi 2,10 g (21 mmol) 3-metyylioksetaani-3-aldehydiä (s.u.) 25 ml:ssa abs. THF, sekoitettiin lämpötilassa n. -70 °C 30 min ja annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan n. 3 tunnissa. Sen jälkeen jäähdytettiin lämpötilaan -10 °C, 35 sekoitettiin pisaroittain 200 ml:n kanssa vettä ja sekoi-

tusta jatkettiin 30 min samalla jäähauteessa jäädyttäen. Sen jälkeen erotettiin faasit ja uutettiin vesifaasi kolmesti eetterillä. Yhdistetyistä orgaanisista faaseista saatiin kuivauksen, suodatuksen ja liuottimen haihdutuksen jälkeen 5,10 g öljymäistä jäännöstä, joka kiteytyi osittain asetonitriilistä. Kiteisen aineen eristämisen jälkeen saatiin 0,50 g puhdasta 2-(3-kloorifenyyli)-2-(1-imidatsolyyli)-1-(3-metyyli-3-oksetanyyli)etanolia, sp. 228-229 °C, diastereomeeri A (saanto 8,5 %).

10 $C_{15}H_{17}ClN_2O_2$ (292,77)

Laskettu: C 61,54; H 5,85; Cl 12,11; N 9,57

Saatu: C 61,8; H 6,0; Cl 11,7; N 9,5.

Emäliusjäännös (4,6 g) kromatografoitiin esimerkiksi 19 kuvatulla tavalla silikageeli S/CH₂Cl₂-pylväällä (ø 2,8 cm, korkeus 28 cm) (CH₂Cl₂/C₂H₅OH-seokset, joissa C₂H₅OH-pitoisuus kasvoi maksimiarvoon 5 til.-%). 1,10 g esifraktion eluoinnin jälkeen eluointiin 1,20 g tuotetta, josta kiteytettiin asetonitriililiuosta käyttäen 0,37 g haluttua yhdistettä, diastereomeeriä B, sp. 145-146 °C. Muut neljä seuraavaa fraktiota sisälsivät 1,5 g eluaattijäännöstä, josta saatiin asetonitriililiuosta käyttäen 0,96 g 2-(3-kloorifenyyli)-2-(1-imidatsolyyli)-1-(3-metyyli-3-oksetanyyli)etanolia, diastereomeeriä B, sp. 145-146 °C. Yhteensä diastereomeeriä B eristettiin 25 kiteisenä 1,33 g (sp. 145-146 °C) (saanto 22,7 %).

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

Laskettu: C 61,54; H 5,85; Cl 12,11; N 9,57 %

Saatu: C 61,8; H 5,6; Cl 12,4; N 9,5 %

30 3-metyylioksetaani-3-aldehydin valmistus (esimerkin 25 mukaisten yhdisteiden lähtöaine)

Liukseen, joka sisälsi 37,05 g (172 mmol) pyridiinikloorikromaattia 300 ml:ssa CH₂Cl₂.a, lisättiin 9,84 g (120 mmol) jauhemaista, vedetöntä natriumasettaattia. Tähän seokseen lisättiin lämpötilassa 7-10 °C pisaroit- 35 tain samalla sekoittaen 30 min aikana liuos, joka sisälsi

12,27 g (120 mmol) 3-metyyli-3-hydroksimetyylioksetaania
 180 ml:ssa CH₂Cl₂:a. Sen jälkeen sekoitettiin 3 tuntia
 lämpötilassa 8-12 °C. Sitten reaktioseos kaadettiin 900
 ml:an pentaania. Tällöin laskeutui sitkeää, tummaa hart-
 5 simaista massaa. Pentaaniliuoksen kaatamisen jälkeen tätä
 massaa käsiteltiin useita kertoja tehokkaasti pentaanil-
 la. Pentaaniosuus selvitetettiin suodatusapuaineella, ra-
 visteltiin kerran kylläisellä NaHCO₃/H₂O-liuoksella, kui-
 vattiin magnesiumsulfaatilla ja hauteen lämpötilassa
 10 50-60 °C suoritetun suodatuksen jälkeen haihdutettiin 40
 cm:n Vigreux-kolonniassa. Jäännös jakotislattiin ensin
 normaalipaineessa, sitten alennetussa paineessa. Fraktio
 (4,10 g, saanto 34 %), jonka kiehumispiste paineessa 200
 Pa oli 117-122 °C, oli ¹H-NMR-spektrin mukaan n.
 15 90-%:sesti 3-metyylioksetaani-3-aldehydiä ja sitä käytet-
 tiin tässä muodossa esimerkissä 25 kuvattuun synteesiin.

Esimerkki 26

1-(4-difenylyli)-3,3-dimetyyli-1-(1-imidatsolyyli)-2-heksanoli

20 Liuos, joka sisälsi 1,733 g (5 mmol) 1-(4-difenylyli)-3,3-dimetyyli-1-(1-imidatsolyyli)-5-(heksen-2-olia
 (esimerkin 16 mukainen yhdiste) 80 ml:ssa metanolia, se-
 koitettiin 170 mg:n kanssa katalysaattorina toimivaa 5-%
 platinaa aktiivihielessä ja sen jälkeen sekoitettiin te-
 25 hokkaasti vetyatmosfäärissä pientä vedyn ylipainetta
 käyttäen lämpötilassa 24 °C ja ilmanpaineessa 984 mbar. 1
 tunnin kuluttua oli käytetty 120 ml vetyä. Suspensio imu-
 suodatettiin käyttäen suodatuksen apuainetta ja sen jäl-
 keen suodos haihdutettiin vakuuissa. Jäljelle jäävä ki-
 30 teinen jäännös (1,75 g) kiehautettiin nopeasti 8 ml:n
 kanssa di-isopropyylieetteriä, jäähdytettiin jäähautees-
 sa, imusuodatettiin ja kuivattiin. Saatiin 1,63 g (saanto
 93,7 %) puhdasta 1-(4-difenylyli)-3,3-dimetyyli-1-(1-imi-
 datsolyyli)-2-heksanolia, jonka sulamispiste oli 177 °C.

35 C₂₃H₂₉N₂O (348,49)

Laskettu: C 79,27; H 8,10; N 8,04 %

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

Esimerkki 27

5 1-(3-kloorifenyyli)-3,3-dimetyyli-1-(1-imidatsolyyli)-2-heksanoli

Esimerkissä 26 esitetyllä tavalla hydraamalla 1-(3-kloorifenyyli)-3,3-dimetyyli-1-(1-imidatsolyyli)-5-heksen-2-olia (esimerkin 2 mukainen yhdiste) käyttämällä katalysaattorina 200 mg sulfidoitua 5-% platinaa aktiivihielessä 5 mmol:in mittakaavassa saatiin 1,43 g 1-(3-kloorifenyyli)-3,3-dimetyyli-1-(1-imidatsolyyli)-2-heksanolia, jonka sulamispiste oli 97 °C.

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

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

15 Saatu: C 66,3; H 7,4; Cl 11,7; N 9,0 %

Esimerkki 28

1-(3-kloorifenyyli)-3,3-dimetyyli-1-(4-metyyli-1-imidatsolyyli)-2-heksanoli

20 Esimerkissä 26 esitetyllä tavalla hydraamalla 1,27 g (4 mmol) 1-(3-kloorifenyyli)-3,3-dimetyyli-1-(4-metyyli-1-imidatsolyyli)-5-heksen-2-olia (esimerkin 23 mukainen yhdiste) 70 ml:ssa metanolia käyttäen katalysaattorina 180 mg sulfidoitua 5-% platinaa aktiivihielessä saatiin 1,27 g 1-(3-kloorifenyyli)-3,3-dimetyyli-1-(4-metyyli-1-imidatsolyyli)-2-heksanolia, sp. 121-122 °C.

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

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

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

Farmakologinen kokeilu

30 Tetrabenatsiinilaskeutuman vaikutuksen kokeilu

Menetelmä: Uroshiiriä (SPF-71, KF:NMRI), paino 18-22 g, jaettiin satunnaisesti 6 eläimen käsittelyryhmiin. Kokeiltavat aineet suspendoitiin 1-% metyylihydroksietyyliselluloosa (MH)/vesiseokseen ja annettiin oraalisesti 10 ml/kg ruumiinpainoa. Kontrolliryhmä sai liuotin-

ta (1 % MH), vertailuryhmä nomifensiiniä 10 mg/kg p.o. (1-% MH:ssa). Käytetty tetrabenatsiiniliuos valmistettiin metaanisulfonaatista (vastaa 76,8 % emästä) ja sitä annettiin määrä, joka vastasi 40 mg/kg tetrabenatsiiniemästä, intraperitoneaalisesti 30 min kokeiltavan aineen jälkeen. 30 min:n kuluttua tetrabenatsiinin antamisesta laskeutuma arvioitiin seuraavan asteikon mukaisesti:

	<u>Laskeutuma</u>	<u>Arvo</u>
10	Silmät kiinni	4
	Silmät 3/4 suljettu	3
	Silmät 1/2 suljettu	2
	Silmät 1/4 suljettu	1
	Silmät auki	0

15

Laskeuma-arvot kumuloivat ja ryhmien tulos laskettiin suurimman saavutettavissa olevan arvon (6 x 4 = 100 %) suhteen. Lineaarisen regression avulla ilmoitettiin ED₅₀ (mg/kg) annoksena, jossa laskeutuma-aste oli 50 % verrattuna kontrolliryhmälle ilmoitettuihin arvoihin.

20

Ilmoitettiin seuraavat tulokset:

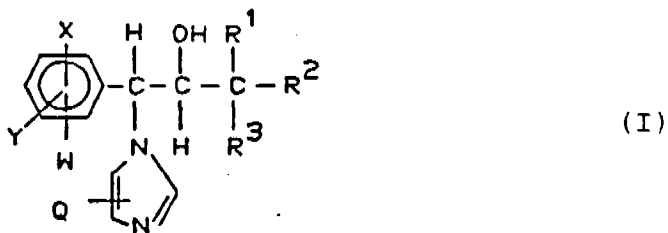
	<u>Yhdiste esimerkistä</u>	<u>ED₅₀ (luotettavuusalue 95 %)</u> <u>mg/kg p.o.</u>
25	2	2,0 (0,5-8,8)
	13	1,3 (0,1-26,8)
	10	4,6 (2,2-9,7)
	1	3,9 (2,1-7,5)
	26	1,2 (0,3-5,4)
30	Vertailu nomifensiini	1,2 (0,7-2,0)

Mainituilla aineilla oli voimakas vaikutus tetrabenatsiinilaskeutumamallissa hiirellä, mikä ennakoi hyvää antidepressiivistä vaikutusta ihmisellä.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä, jonka avulla voidaan valmistaa yh-
5 disteitä, joilla on kaava I

10



15

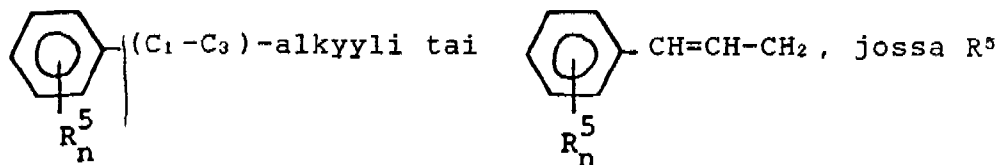
jossa X on H, (C₁-C₄)-alkyyli, fenyyli, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, (C₁-C₄)-alkoksi, (C₁-C₄)-alkyyliitio, (C₁-C₄)-alkoksimetyyli, (C₃-C₅)-alkenylioksimetyyli tai NR⁴₂, jossa ryhmät R⁴ ovat samanlaisia tai erilaisia ja ovat (C₁-C₄)-alkyyli tai yhdessä typpiatomin kanssa pyrrolidiini-, piperidiini- tai morfoliini-ryhmä, Y on H, (C₁-C₄)-alkyyli, F, Cl, Br, (C₁-C₄)-alkoksi tai X ja Y ovat yhdessä

20

3,4-asemassa -(CH₂)_L-ketju, jossa L on 3 tai 4, -OCH₂CH₂-, -O-CH₂O- tai -CH=CH-CH=CH-, W on H, CH₃ tai OCH₃, R¹ on H, (C₂-C₄)-alkyyli, (C₂-C₅)-alkenyli, (C₂-C₅)-alkinyyli, (C₃-C₈)-sykloalkyyli, (C₄-C₈)-sykloalkenyli, (C₃-C₇)-sykloalkyyli-CH₂, (C₄-C₇)-1-sykloalkenyli-CH₂, (C₁-C₄)-alkoksi, (C₁-C₄)-alkoksimetyyli, (C₃-C₅)-alkenylioksimetyyli tai 2-propin-1-yylioksimetyyli,

25

30

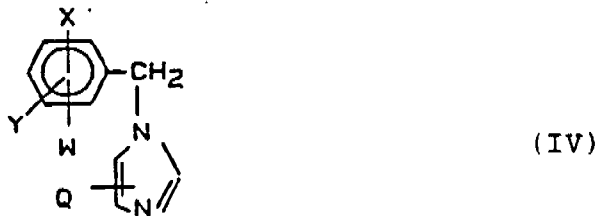


on CH₃, C₂H₅, OCH₃, F, Cl, Br tai CF₃ ja n on 0, 1 tai 2 ja jos R⁵ on CF₃, n on 1, R² on (C₁-C₄)-alkyyli tai (C₃-C₅)-alkenyli, R³ on (C₁-C₄)-alkyyli, tai R¹ ja R³ tai R² ja R³ yhdessä C-atomien kanssa, johon ne ovat liittyneet,

35

ovat substituimaton tai 1-3 CH₃- ja/tai OCH₃- ja/tai Cl-ryhmällä substituoitu (C₃-C₇)-sykloalkyyli, C₇-bisykloalkyyli, (C₄-C₇)-sykloalkenyli tai C₇-bisykloalkenyli, jolloin sykloalkenyli- ja bisykloalkenyyliryhmissä C,C-kaksoissidos ei ole 1-asemassa, tai (oksa-C₂-C₃)-sykloalkyyli, ja Q on H tai CH₃ tai C₂H₅ 4- ja/tai 5-asemassa, sekä niiden fysiologisesti siedettäviä happoadditiosuoloina ja niiden stereoisomeerejä ja optisesti aktiivisia enantiomeerejä, t u n n e t t u siitä, että

10 A) 1-bentsyyli-imidatsolia, jolla on kaava IV,



15

jossa ryhmillä X, Y, W ja Q on patenttivaatimuksessa 1 annetut merkitykset, sekoitetaan 1-2 ekvivalentin kanssa vahvaa emästä, ja sen jälkeen annetaan reagoida ensin aldehydin kanssa, jolla on kaava V,

20

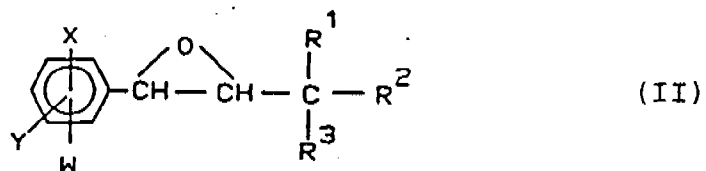


25

jossa ryhmillä R¹, R² ja R³ on patenttivaatimuksessa 1 mainitut merkitykset, ja sen jälkeen protonihapon kanssa, tai

B) oksiraani, jolla on kaava II,

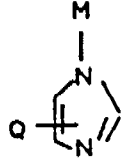
30



35 jossa ryhmillä X, Y, W, R¹, R² ja R³ on patenttivaatimuk-

sessä 1 mainitut merkitykset, käyttämällä hyväksi reaktiota yhdisteen kanssa, jolla on kaava III,

5



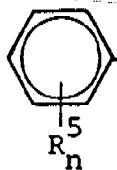
(III)

jossa M on vety tai alkali- tai maa-alkalimetalli ja ryhmällä Q on patenttivaatimuksessa 1 annettu merkitys, avataan nukleofiilisesti ja sen jälkeen sekoitetaan protonihapon kanssa, tai

C) kaavan I mukaisissa yhdisteissä, jotka on valmistettu menetelmän A) tai B) mukaisesti, muutetaan tunnettuja menetelmiä käyttäen yksi substituentaista X ja/tai R¹ ja/tai R² toiseen substituenttiin X ja/tai R¹ ja/tai R², ja mahdollisesti menetelmän A), B) ja/tai C) mukaisesti saadut kaavan I mukaiset yhdisteet muutetaan epäorgaanisten tai orgaanisten happojen avulla fysiologisesti siedettäväksi happoadditiosuoloikseen ja mahdollisesti jokin menetelmällä A), B) tai C) saatu yhdiste erotetaan stereoisomeereikseen ja/tai optisesti aktiivisiksi enantiomeereikseen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yksi seuraavista tunnusmerkeistä pitää paikkansa: X on H, (C₁-C₄)-alkyyli, fenyyli, F, Cl, Br, I, OH, CH₃OCH₂, C₂H₅ZOCH₂, CH₂=CHCH₂OCH₂, (C₁-C₄)-alkoksi, 3-N(CH₃)₂ tai 3-CF₃, Y on H, CH₃, Cl tai OCH₃, W on H, R¹ on (C₂-C₄)-alkyyli, (C₂-C₅)-alkenylyli, 2-propin-1-yyli, (C₃-C₆)-sykloalkyyli, (C₁-C₄)-alkoksime-tyyli, (C₃-C₅)-alkenylylioksimetyyli, 2-propin-1-yylioksimetyyli tai

35



(C₁-C₃)-alkyyli, jossa R⁵ on OCH₃, F tai Cl ja

n on 0 tai 1, R² ja R³ ovat (C₁-C₄)-alkyyli tai R¹ ja R³ tai R² ja R³ yhdessä C-atomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, ovat substituotun tai yhdellä tai kahdella CH₃- ja/tai OCH₃-ryhmällä substituoitu (C₃-C₇)-sykloalkyyli, C₇-bisykloalkyyli tai C₇-bisykloalkenyli, jonka C,C-kaksoissidos ei ole 1-asemassa, tai (oksa-C₃-C₅)-sykloalkyyli ja Q on H tai CH₃ tai 4- ja/tai 5-asemassa.

3. Yhden patenttivaatimuksista 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vähintään yksi seuraavista tunnusmerkeistä pitää paikkansa: X on H, CH₃, fenyyli, F, Cl, Br, 3- tai 4-OCH₃ tai 3-CF₃, Y on H, CH₃, 3- tai 4-Cl tai 3- tai 4-OCH₃, tai X ja Y ovat yhdessä 3,4-asemassa -CH=CH-CH=CH-ketju, W on H, R¹ on (C₂-C₄)-alkyyli, (C₃-C₅)-alkenyli, 2-propin-1-yyli, bentsyyli, (C₁-C₄)-alkoksimetyyli tai (C₃-C₄)-alkenylioksimetyyli, R² ja R³ ovat (C₁-C₄)-alkyyli, tai R¹ ja R³ tai R² ja R³ yhdessä C-atomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, ovat (C₃-C₇)-sykloalkyyli, 2-norbornyyli, norbornen-2-yyli tai (oksa-C₃-C₅)-sykloalkyyli, ja Q on H tai CH₃ 4- tai 5-asemassa.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukaisesti valmistettavan kaavan I mukaisen yhdisteen käyttö antimykkoottisesti vaikuttavan lääkkeen valmistukseen.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukaisesti valmistettavan kaavan I mukaisen yhdisteen käyttö antimykkoottina.

6. Antimykkoottisesti vaikuttava lääke, t u n n e t t u siitä, että se sisältää tehokkaan määrän kaavan I mukaista yhdistettä, jota valmistetaan patenttivaatimuksen 1 mukaisesti.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukaisesti valmistettavan kaavan I mukaisen yhdisteen käyttö antidepressiivinä.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukaisesti valmistettavan kaavan I mukaisen yhdisteen käyttö antidepressiivisesti vaikuttavan lääkkeen valmistukseen.

9. Antidepressiivisesti vaikuttava lääke, t u n n e t t u siitä, että se sisältää tehokkaan määrän kaavan I mukaista yhdistettä, jota valmistetaan patenttivaatimuksen 1 mukaisesti.

n e t t u siitä, että se sisältää tehokkaan määrän kaavan I mukaista yhdistettä, jota valmistetaan patenttivaatimuksen 1 mukaisesti.

5 t u siitä, että annetaan tehokas määrä kaavan I mukaista yhdistettä, jota valmistetaan patenttivaatimuksen 1 mukaisesti, yhdessä farmaseuttisesti sopivien kantaja-aineiden kanssa.

10 si, t u n n e t t u siitä, että annetaan tehokas määrä kaavan I mukaista yhdistettä, jota valmistetaan patenttivaatimuksen 1 mukaisesti, yhdessä farmaseuttisesti sopivien kantaja-aineiden kanssa.

