
Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **7908331**

Nederland

⑲ NL

⑤4 **Imidazoolderivaten met anti-depressieve werking.**

⑤1 Int.Cl.³: A61K31/415, C07D233/56.

⑦1 Aanvrager: Eisai Co., Ltd. te Tokio.

⑦4 Gem.: Drs. W.R.E.G. Keppels c.s.
Octroobureau Arnold & Siedsma
de Ruyterlaan 2A
7511 JH Enschede.

②1 Aanvraag Nr. 7908331.

②2 Ingediend 14 november 1979.

③2 Voorrang vanaf 14 november 1978, 21 november 1978.

③3 Land van voorrang: Japan (JP).

③1 Nummers van de voorrangsaanvragen: 139325/78 , 142813/78 .

②3 --

⑥1 --

⑥2 --

④3 Ter inzage gelegd 19 mei 1980.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Imidazoolderivaten met anti-depressieve werking.

De uitvinding betreft nieuwe imidazoolderivaten met een anti-depressieve werking. Het gaat hier om derivaten van formule I en hun farmaceutisch aanvaardbare zuur-additiezouten, in welke formule R_1 een alkylgroep voorstelt, R_2 een waterstofatoom of een alkylgroep voorstelt, en R_3 , R_4 en R_5 gelijk of verschillend zijn en elk een waterstofatoom, een alkylgroep, een trifluormethylgroep, een aminogroep, een mono- of di-alkylaminogroep, een heterocyclische aminogroep, een halogeenatoom of een groep van de formule $-(R_6)N-A-R_7$ voorstellen, waarbij R_6 een waterstofatoom, een alkylgroep of een alkylsulfonylgroep voorstelt, A een carbonylgroep of een sulfonylgroep voorstelt en R_7 een alkylgroep, een halogeenalkylgroep, een mono- of di-alkylaminogroep, een mono- of di-alkylaminoalkylgroep, een ongesubstitueerde fenylgroep of een door halogeen, alkyl, alkoxy of trifluormethyl gesubstitueerde fenylgroep, een ongesubstitueerde fenylaminogroep of een door halogeen, alkyl, alkoxy of trifluormethyl gesubstitueerde fenylaminogroep voorstelt. Daarbij worden de volgende gevallen uitgezonderd: (i) het geval dat R_1 een methylgroep is en R_2 , R_3 , R_4 en R_5 elk een waterstofatoom voorstellen; en (ii) het geval dat R_1 een methylgroep is, R_3 een ortho-aminogroep is en R_2 , R_4 en R_5 elk een waterstofatoom voorstellen.

Wanneer in de bovenstaande definitie gesproken wordt over een "alkylgroep", wordt hiermee een lagere alkylgroep bedoeld oftewel een rechte of vertakte alkylgroep met 1-6 koolstofatomen. Met een "heterocyclische aminogroep" wordt bijvoorbeeld een 1-piperidylgroep, 1-pyrrolidylgroep, 4-morfolinylgroep of dergelijke bedoeld.

De verbindingen van formule I kunnen gemakkelijk worden omgezet tot zuuradditiezouten door reactie met anorganische of organische zuren.

De imidazoolderivaten volgens de uitvinding zijn nieuwe verbindingen met een zeer lage giftigheid en een uitstekende anti-depressieve werking. Ze kunnen worden gebruikt ter bestrijding of voorkoming van depressieve toe-

standen. Voor klinische toepassing als anti-depressieve mid-
delen zijn totnutoe verbindingen met een tricyclische struc-
tuur gebruikt zoals Imiprimine, Amitriptyline en dergelijke,
maar de verbindingen van de uitvinding verschillen sterk
5 in structuur daarmee.

De uitvinding verschaft dan ook een geneesmiddel
met anti-depressieve werking, dat gekenmerkt is doordat het
een imidazoolderivaat van formule 1 of een zuuradditiezout
daarvan bevat. Verder verschaft de uitvinding een werkwijze
10 voor het bereiden van een dergelijk geneesmiddel, alsmede
de genoemde derivaten van formule 1 zelf en hun chemische
bereidingswijze.

De verbindingen van formule 1 kunnen met talrijke
methoden worden bereid. Enkele daarvan zijn hieronder aan-
15 gegeven.

Methode A.

Verbindingen van formule 1a, d.w.z. verbindingen
van formule 1 waarin R_3 , R_4 en R_5 geen aminogroep voorstel-
len terwijl R_2 een waterstofatoom is, kunnen worden bereid
20 uit verbindingen van de formules 2 en 3 (zie het formuleblad).
Het oxazool-4-carbonzuur van formule 2 wordt daartoe bij een
temperatuur van 160-200°C in reaktie gebracht met het aniline-
derivaat van formule 3 ter verkrijging van de verbinding van
formule 1a.

25 Methode B.

Verbindingen van formule 1, waarin tenminste één
der substituenten R_3 , R_4 en R_5 een aminogroep voorstelt,
kunnen worden bereid door reductie van een overeenkomstige
verbinding waarin de betreffende substituent een nitrogroep
30 voorstelt. Zo kan men een derivaat van formule 4 (waarin de
overige symbolen de eerder gegeven betekenis hebben) onder-
werpen aan katalytische reductie met palladium-koolstof of
Raney-nikkel als katalysator, of anders aan chemische reduk-
tie met behulp van ijzer, metallisch zink of stannouschlori-
35 de, ter verkrijging van een verbinding van formule 1b. De-
zelfde methode kan worden toegepast als R_4 of R_5 een amino-
groep voorstelt.

Methode C.

Verbindingen van formule 1 waarin R_1 een methyl-
groep voorstelt (formule 1c) kunnen worden bereid volgens
het reaktieschema met de formules 5,6,7 en 1c. De uitgangs-
5 verbinding van formule 5 wordt eerst in een afgesloten buis
in reaktie gebracht met formaldehyde ter verkrijging van de
2-hydroxymethylverbinding van formule 6. Deze wordt dan
bijvoorbeeld in reaktie gebracht met thionylchloride ter
ver verkrijging van de 2-chloormethylverbinding van formule 7,
10 en daarna volgt een katalytische reductie ter verkrijging
van de verbinding van formule 1c. Wenst men verbindingen van
formule 1c te verkrijgen, waarin één of meer der groepen R_3 ,
 R_4 , R_5 een aminogroep voorstelt, dan kan men uitgaan van een
verbinding van formule 5 met één of meer nitrogroepen voor
15 de substituenten R_3 , R_4 en R_5 , aangezien de reductie in de
laatste stap hieruit een amine maakt, op dezelfde wijze als
bij methode B.

Methode D.

Verbindingen van formule 1, waarin één der groepen
20 R_3 , R_4 , R_5 een mono-alkylaminogroep voorstelt, kunnen worden
bereid volgens het reaktieschema met de formules 8,9,10 en
1d. Het uitgangsmateriaal van formule 8, dat reeds een amino-
groep bevat, wordt dan in reaktie gebracht met azijnzuur-
anhydride, acetylchloride of trifluorazijnzuuranhydride ter
25 verkrijging van een tussen-produkt van formule 9, waarin
acyl een rest van azijnzuur of trifluorazijnzuur voorstelt.
Dit tussenprodukt wordt verder in reaktie gebracht met een
alkylhalogenide ter verkrijging van een verbinding van for-
mule 10. Daarna volgt hydrolyse met behulp van een mineraal-
30 zuur of alkali ter verkrijging van een verbinding van for-
mule 1d. Dezelfde methode kan worden gebruikt als R_4 of R_5
een alkylaminogroep moet voorstellen.

Methode E.

Verbindingen van formule 1, waarin R_3 , R_4 en R_5
35 geen halogeenatomen zijn kunnen worden bereid volgens het
reaktieteschema met de formules 11,12 en 1e. Daarbij stelt
X een halogeenatoom voor terwijl de overige symbolen de
aangegeven betekenis hebben. De verbinding van formule 11

7908331

wordt met die van formule 12 in reaktie gebracht in tegenwoordigheid van koperpoeder, cupri-oxide, cupro-halogenide, γ -collidine, alkalimetaalbicarbonaat, alkalimetaalcarbonaat, pyridine of dergelijke onder verhitting. Dergelijke stoffen
5 kunnen alleen of als mengsel worden gebruikt. De temperatuur varieert met de reaktie-omstandigheden maar ligt meestal tussen 190-210°C.

Methode F.

Verbindingen van formule 1 waarin één der groepen
10 R_3, R_4, R_5 een groep van de formule $-(R_6)N-A-R_7$ is, kunnen op één der volgende wijzen worden bereid.

F1) Als A een carbonylgroep of een sulfonylgroep is, R_6 een waterstofatoom of een alkylsulfonyl voorstelt en R_7 een alkylgroep, een halogeenalkylgroep, een mono- of di-alkylaminogroep, een mono- of di-alkylaminoalkylgroep, een onge-
15 substitueerde fenylgroep of een met halogeen, alkyl, alkoxy, of trifluormethyl gesubstitueerde fenylgroep voorstelt, wordt het reaktieschema met de formules 13,14 en 1f gebruikt. Een verbinding van formule 13 wordt in reaktie gebracht met
20 een carbonzuur of sulfonzuur van formule 14 of een reaktief derivaat daarvan (bijvoorbeeld een zuurhalogenide, zuuranhydride, gemengd anhydride of sulfonylhalogenide). Dit geschiedt in inert oplosmiddel zoals chloroform, dichloormethaan, benzeen, toluen, xyleen of dergelijke dat geen deel-
25 neemt aan de reaktie, en desnoods in tegenwoordigheid van een deoxidatiemiddel zoals kaliumcarbonaat, natriumcarbonaat, triethylamine of pyridine, bij 0-150°C. Daarbij wordt de verbinding van formule 1f verkregen.

F2) Als A een carbonylgroep voorstelt, R_6 een waterstofatoom
30 is en R_7 een alkylaminogroep, een ongesubstitueerde fenylaminogroep of een met halogeen, alkyl, alkoxy of trifluormethyl gesubstitueerde fenylaminogroep voorstelt, wordt gewerkt volgens het reaktieschema met de formules 13, 15 en 1g. De verbinding van formule 13 wordt in reaktie gebracht
35 met een isocyanaat van formule 15, waarbij R_8 een alkylgroep, een ongesubstitueerde fenylgroep of een met halogeen, alkyl, alkoxy of trifluormethyl gesubstitueerde fenylgroep voorstelt. Dit geschiedt in een inert oplosmiddel dat geen deelneemt aan

7908331

de reactie, bijvoorbeeld chloroform, dichloormethaan, benzeen, toluen, xyleen of pyridine, bij een temperatuur tussen kamertemperatuur en 100°C.

5 F3) Als A een carbonylgroep of sulfonylgroep voorstelt, R₆ een alkylgroep is en R₇ een alkylgroep, een ongesubstitueerde fenylgroep of een met halogeen, alkyl, alkoxy of trifluormethyl gesubstitueerde fenylgroep voorstelt, kan men werken volgens het reaktieschema met de formules 16, 17 en 1h. De verbinding van formule 16 waarin de symbolen de
10 aangegeven betekenis hebben, wordt in reactie gebracht met een verbinding van formule 17, waarin R₆ een alkylgroep en X een halogeenatoom voorstelt. Dit geschiedt in tegenwoordigheid van een alkalimetaalcarbonaat, een alkalimetaalhydride of een alkoxyalkalimetaal, in een oplosmiddel zoals dimethyl-
15 formamide, hexamethylfosforamide of dimethylsulfoxide.

Uit het oogpunt van de chemische structuur kon niet worden verwacht dat de verbindingen volgens de uitvinding een anti-depressieve werking zouden hebben. Het anti-depressieve effect is specifiek en sterk, zoals blijkt uit
20 de volgende proeven.

Farmacologische proeven.

Voor de proeven werden de volgende verbindingen van formule 1 gebruikt, steeds in de vorm van een hydrochloride:

- 25 A: 1-(3,4-dimethylfenyl)-2-methylimidazool.
B: 1-(4-dimethylaminofenyl)-2-methylimidazool.
C: 1-(3,4-dichloorfenyl)-2-ethylimidazool
D: 1-(4-aminofenyl)-2,4-dimethylimidazool.
E: 1-(3-trifluormethyl-4-aminofenyl)-2-methylimidazool.
30 F: 1-(4-aminofenyl)-2-ethylimidazool.
G: 1-(2-chloor-4-aminofenyl)-2-methylimidazool.
H: 1-(3-aminofenyl)-2-methylimidazool.
I: 1-(3-amino-4-methylfenyl)-2-methylimidazool.
J: 1-(4-n-butylaminofenyl)-2-methylimidazool.
35 K: 1-(4-aminofenyl)-2-methylimidazool.
L: 1-[4-(4-chloorbenzoylamino)fenyl]-2-methylimidazool.
M: 1-[4-(4-fluorbenzoylamino)fenyl]-2-methylimidazool.
N: 1-[4-(4-chloorbenzoylamino)-fenyl]-2-ethylimidazool.

7908331

O: 1-4-(4-methylbenzoylamino)fenyl-2-ethylimidazool.

P: 1-4-(4-chloorbenzoylamino)fenyl-2-isopropylimidazool.

Q: 1-4-(4-methylbenzoylamino)fenyl-2-methylimidazool.

Bepaald werden de volgende gegevens:

5

(1) Anti-reserpine werking.

Het antogonisme tegen hypothermie, veroorzaakt door reserpine, werd bepaald met de methode van B.M. Askew (Life Science, 4, 725-730, 1963).

Mannelijke ddy muizen met een lichaamsgewicht
10 van 19-25 g werden als proefdieren gebruikt. De reserpine werd intraperitoneaal toegediend in een dosis van 2,5 mg/kg. 18 uren na de injectie werd de te beproeven verbinding oraal toegediend en werd de verandering van lichaamstemperatuur met het verloop van de tijd gemeten met behulp van een ther-
15 mometer van het thermistor type (Model MGA III van Shibaura Denshi).

Het effect van elke verbinding werd bepaald met 2-4 doses van verschillende grootte.

Elk van de verbindingen werd gebruikt in de vorm
20 van een waterige oplossing. Het controledier werd behandeld met een fysiologische zoutoplossing. Voor elke dosis werden 4 dieren met een lichaamstemperatuur van 24-25°C (18 uren na de reserpine-injectie) gebruikt. Het experiment werd uitgevoerd in een kamer van 23-25°C.

25

(2) Invloed op de spontane bewegelijkheid.

De spontane bewegelijkheid werd bepaald met de methode van T.H. Svensson (Psychopharmacologia, 14, 157, 1969). Drie mannelijke ddy muizen met een lichaamsgewicht van 20-25 g werden als één groep in een zwarte observatie-
30 kast van acrylhars geplaatst, waarna de spontane bewegelijkheid gedurende 60 min werd gemeten en opgetekend met behulp van Animex (van Farrod Co., Zweden).

60 min voor het begin van de bewegelijkheidsme-
ting werd de te beproeven verbinding oraal toegediend in een
35 dosis van 40 mg/kg. Het controledier werd behandeld met een fysiologische zoutoplossing. Voor elke dosis werden 5 groepen (15 muizen) gebruikt.

7908331

(3) Acute giftigheid.

De te beproeven verbinding werd in een dosis van 100 of 400 mg/kg aan muizen toegediend ter bepaling van de dodelijk werking. Voor elke dosis werden 5 muizen gebruikt.

5 De lethale verhouding werd 24 uren na de orale toediening vastgesteld.

De resultaten van de diverse proeven zijn weergegeven in tabel A. In de tweede kolom vindt men de minimale effectieve dosis voor de anti-reserpine werking, d.w.z. de
10 minimale dosis die nodig was om de lichaamstemperatuur van de met reserpine behandelde muizen significant ($P < 0,05$) te verhogen boven de controlegroep. In de derde kolom vindt men de relatieve spontane bewegelijkheid ten opzichte van de
15 controledieren, uitgedrukt in procenten, waarbij het ster-
teken duidt op een significante toename van de spontane bewegelijkheid bij $P < 0.05$. In de vierde kolom vindt men de lethale verhouding in procenten, bij twee verschillende doses. De verwijzing b in de tabel betekent dat daar 10 mg/kg per os werd toegediend.

TABEL A

<u>Verbin- ding</u>	<u>Anti-reserpine M.E.D. mg/kg</u>	<u>Bewegelijk- heid (%)</u>	<u>Lethale verhouding (%)</u>	
			<u>100 mg/ Kg</u>	<u>400 mg/ Kg</u>
A	2.5	82 ± 6	0	100
B	2.5	526 ± 24*	0	80
C	1.25 - 2.5	99 ± 7	0	20
D	5.0	473 ± 48*	0	60
E	5.0	70 ± 8*	0	0
F	1.25	382 ± 25*	0	60
G	10	254 ± 68*	0	40
H	2.5	83 ± 3	0	0
I	5.0	58 ± 8*	0	20
J	5.0	543 ± 57*	0	60
K	1.25	350 ± 31* ^{b)}	40	80
L	10	367 ± 30*	0	0
M	10	229 ± 30*	0	0
N	2.5	207 ± 51*	0	0
O	5.0	287 ± 23*	0	20
P	10	92 ± 14	0	0
Q	10	447 ± 51*	0	40

7908331

Uit tabel A blijkt dat de verbindingen volgens de uitvinding een krachtige anti-reserpine werking en een lage giftigheid hebben.

Verder werd het effect bestudeerd van verbindingen
5 volgens de uitvinding (verbindingen H en I) op de aanwezigheid van dopamine en metabolieten daarvan in muizenhersenen. Gevonden werd dat deze verbindingen de omzetting van dopamine in de hersenen doen verminderen. Dit betekent dat zij de
10 door reserpine opgewekte depressie op een totaal andere wijze tegengaan dan de bekende tricyclische anti-depressieve middelen.

De verbindingen volgens de uitvinding hebben derhalve een krachtige en unieke anti-reserpine werking en zijn bovendien bijzonder veilig vanwege de zwakke giftigheid.
15 Daardoor kunnen zij uitstekend worden gebruikt ter genezing of voorkoming van depressies of depressieve toestanden. Bovendien verschillen de verbindingen in chemisch en farmacologisch opzicht van de bestaande anti-depressieve stoffen (Imipramine, Amitriptyline en dergelijke). Zij vormen derhalve geneesmiddelen van een nieuw type.
20

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen worden toegediend in dagelijkse doses van 10-1000 en bij voorkeur 30-300 mg, bij klinische behandeling van patienten die aan depressies lijden of patienten met inwendige ziekten die
25 over depressieve toestanden klagen.

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen op gebruikelijke wijze in een geschikte toedieningsvorm (farmaceutisch preparaat) worden gebracht. Hierbij kan een willekeurige farmaceutische drager of excipient worden gebruikt.
30

Bij voorkeur heeft het farmaceutische preparaat een vorm die geschikt is voor orale toediening, zoals tabletten of capsules, die diverse hulpmiddelen zoals bindmiddelen, excipientia, smeermiddelen, desintegratiemiddelen, bevochtigmiddelen en dergelijke kunnen bevatten. De tabletten
35 kunnen op gebruikelijke wijze zijn bekleed. Vloeibare preparaten voor orale toediening zijn waterige en oliehoudende suspensies en oplossingen, siropen, elixers en dergelijke. Verder kan een droog produkt worden gebruikt dat voor de

7908331

toediening in water of een ander medium wordt opgelost. Deze vloeibare preparaten kunnen gebruikelijke toevoegsels bevatten zoals suspenderingsmiddelen, emulgatoren, niet-waterige media en anti-septische middelen.

5 Een injectiepreparaat wordt geleverd in een ampul of flesje dat een eenheidsdosis bevat met daarbij een anti-septisch middel. Dit preparaat kan een suspensie, een oplossing of een emulsie in een oliehoudend of waterig medium zijn, dat verder een suspenderingsmiddel, een stabilisator
10 en/of een dispersiemiddel bevat. De actieve stof kan ook een poeder zijn die voor de toediening wordt opgelost in een geschikt medium zoals pyrogeenvrij gesteriliseerd water.

Voorbeeld I

Synthese van 1-(3,4-dimethylfenyl)-2-methylimidazool.

15 Een mengsel van 2,0 g 2-methyl-oxazool-4-carbonzuur en 6,0 xylidine werd 40 min onder roeren verhit op een oliebad bij een uitwendige temperatuur van 180°C. Het reactieproduct werd gezuiverd door kolom chromatografie op silicagel, met ethylether als elutiemiddel. Dit leverde
20 2,6 g van de gewenste verbinding met smeltpunt 84-85°C. De stof werd omgezet tot het hydrochloride met smeltpunt 255°C (onder ontleding). Analyse: berekend voor $C_{12}H_{14}N_2 \cdot HCl$:
C = 64,69%, H = 6,80%, N = 12,58.

Gevonden: C = 64,77%, H = 6,77%, N = 12,52%.

25 Voorbeeld II

Synthese van 1-(3,4-dichloorfenyl)-2-ethylimidazool.

Een mengsel van 1,5 g 2-ethyl-oxazool-4-carbonzuur en 5,2 g 3,4-dichlooraniline werd 40 min onder roeren verhit op een oliebad met een temperatuur van 170-180°C.

30 Het reactieproduct werd gezuiverd door kolom chromatografie op silicagel, met een mengsel van ethylether, benzeen en ethanol als elutiemiddel. Dit leverde 1 g van de gewenste verbinding met smeltpunt 95-96°C. Het hydrochloride had een smeltpunt van 250°C.

35 Analyse: berekend voor $C_{11}H_{10}Cl_2N_2 \cdot HCl$: C = 47,57%, H = 4,00%, N = 10,09%.
Gevonden: C = 47,48%, H = 3,90%, N = 10,01%.

Voorbeeld III

Synthese van 1-(4-aminofenyl)-2-methylimidazool.

7908331

13,5 g 2-methyl-1-(4-nitrofenyl)imidazool werd in 160 ml ethanol bij 30-40°C gereduceerd met waterstof bij een begindruk van 40 kg/cm² in tegenwoordigheid van 10% Pd/C. Na 3 uren werd het reductiemengsel gefiltreerd en werd
5 het oplosmiddel onder verminderde druk afgedampt. Het residu werd geherkristalliseerd uit een mengsel van benzeen en n-hexaan en leverde 9,8 g van de gewenste verbinding met smeltpunt 112-113°C. Analyse: berekend voor C₁₀H₁₁N₃:
C = 69,33%, H = 6,41%, N = 24,26%. Gevonden: C = 69,31%,
10 H = 6,46%, N = 23,96%.

Voorbeeld IV

Synthese van 1-(3-amino-4-methylfenyl)-2-methylimidazool.

a) Synthese van 1-(4-methyl-3-nitrofenyl)-2-hydroxymethylimidazool.

15 In een afgesloten buis wordt 12 g 1-(4-methyl-3-nitrofenyl)-imidazool gedurende 12 uren bij 140°C in reaktie gebracht met 12 ml 37% formaline. Daarna werd 6 ml 37%'s formaline toegevoegd en werd de reaktie nog 9 uren onder
20 dezelfde omstandigheden voortgezet. Het reaktiemengsel werd gekoeld, waarna water werd toegevoegd. De neergeslagen kristallen werden afgefiltreerd, gedroogd en geherkristalliseerd uit dimethylformamide. Dit leverde 10,2 g van de gewenste
25 verbinding met smeltpunt 185°C. Analyse: berekend voor C₁₁H₁₁N₃O₄: C = 56,64%, H = 4,76%, N = 18,02%. Gevonden: C = 56,42%, H = 4,69%, N = 17,93%.

b) Synthese van 1-(4-methyl-3-nitrofenyl)-2-chloormethylimidazool.

Aan 8 g 1-(4-methyl-3-nitrofenyl)-2-hydroxymethylimidazool werd 25,5 ml thionylchloride toegevoegd waarna
30 het mengsel 5 uren onder roeren en terugvloeiokoeling werd gekookt. Na afkoeling van het reaktiemengsel werd diethylether toegevoegd. De neergeslagen kristallen werden afgefiltreerd, hetgeen 9,6 g van de gewenste verbinding als hydrochloride leverde.

35 c) Synthese van 1-(3-amino-4-methylfenyl)-2-methylimidazool.

Een oplossing van 4,3 g 1-(4-methyl-3-nitrofenyl)-2-chloormethylimidazool-hydrochloride in 40 ml water en 100 ml

7908331

ethanol met 0,4 g 10% Pd/C werd bij 50°C met waterstof ge-
reduceerd bij een begindruk van 40 kg/cm². Na 4 uren werd
het reaktiemengsel gefiltreerd en werd het oplosmiddel onder
verminderde druk afgedampt. Aan het residu werd een oplos-
5 sing van natriumcarbonaat in water toegevoegd totdat de
verkregen oplossing alkalisch was. Daarna werd het geheel
met chloroform geextraheerd. De chloroformlaag werd met
water gewassen en boven magnesiumsulfaat gedroogd waarna het
chloroform onder verminderde druk werd afgedampt. Het residu
10 werd gekristalliseerd uit een mengsel van benzeen en n-hexaan.
Dit leverde 2,2 g van de gewenste verbinding met smeltpunt
126-128°C. Het hydrochloride had een smeltpunt van 234°C
(ontleding). Analyse: berekend voor C₁₁H₁₃N₃.2HCl: C = 50,76%,
H = 5,82%, N = 16,15%. Gevonden: C = 50,59%, H = 5,91%,
15 N = 15,92%.

Voorbeeld V

Synthese van 1-(4-n-butylaminofenyl)-2-methylimidazool.

a) Synthese van 1-(4-acetoaminofenyl)-2-methyl-
imidazool.

20 Een mengsel van 6 g 1-(4-aminofenyl)-2-methyl-
imidazool en 30 ml azijnzuuranhydride werd 3 uren onder roe-
ren en terugvloei-koeling gekookt, waarna het oplosmiddel
onder verminderde druk werd afgedestilleerd. Aan het residu
werd water toegevoegd waarna de neergeslagen kristallen
25 werden afgefiltreerd en door chromatografie op silicage
werden gezuiverd. Een mengsel van benzeen en ethanol diende
als elutiemiddel. Dit leverde 2,1 g van de gewenste verbin-
ding met smeltpunt 177°C. Analyse: berekend voor C₁₄H₁₉N₃:
C = 73,36%, H = 8,30%, N = 18,34%. Gevonden: C = 73,33%,
30 H = 8,27%, N = 18,29%.

b) Synthese van 1-(4-n-butylaminofenyl)-2-methyl-
imidazool.

Onder een stikstofatmosfeer werd 1,7 g 1-(4-aceto-
aminofenyl)-2-methylimidazool opgelost in 15 ml dimethylfor-
35 mamide, waarna 0,38 g 55%'s natriumhydride werd toegevoegd.
De oplossing werd 20 min bij kamertemperatuur en 10 min bij
60-70°C doorgeroerd. Daarna werd een oplossing van 1,5 g
n-butyljodide in een kleine hoeveelheid dimethylformamide

7908331

toegedruppeld. Het mengsel werd 2 uren bij 60-70°C doorge-
roerd. Daarna werd het dimethylformamide onder verminderde
druk afgedampt en werd 20 ml 10% zoutzuur toegevoegd. Het
mengsel werd 2 uren onder roeren en terugvloei-
5 kookt, daarna afgekoeld en gewassen met chloroform. De water-
laag werd gewonnen, alkalisch gemaakt met een natriumcarbo-
naatoplossing en geextraheerd met chloroform. De chloroform-
laag werd gewassen met water, gedroogd boven magnesiumsul-
faat en onder verminderde druk drooggedampt. Het residu werd
10 gezuiverd door chromatografie op silicagel, waarbij een meng-
sel van benzeen en ethanol als elutiemiddel werd gebruikt.
Dit leverde 0,9 g van de gewenste verbinding. Het hydrochlo-
ride had een smeltpunt van 189-192°C. Analyse: Berekend voor
 $C_{14}H_{10}N_3 \cdot HCl \cdot 1/6H_2O$: C = 62,54%, H = 7,76%, N = 15,63%.
15 Gevonden: C = 62,42%, H = 7,85%, N = 15,37%.

Voorbeeld VI

Synthese van 1-[4-(4-chloorbenzoylamino)fenyl]-2-ethylimida-
zool.

1,9 g 1-(4-aminofenyl)-2-ethylimidazool werd toe-
20 gevoegd aan een oplossing van 2,6 g p-chloorbenzoylchloride
in 50 ml toluen waarna het mengsel 7 uren onder roeren en
terugvloei-
25 kookt. Na afkoelen van het reactie-
mengsel werd diethylether toegevoegd. Het neerslag werd af-
gefiltreerd, goed gewassen met ethylether en geherkristalli-
seerd uit ethanol en uit water. Verkregen werd 2,5 g van de
gewenste verbinding in de vorm van een hydrochloride met
smeltpunt 265-267°C. Analyse: berekend voor $C_{18}H_{16}ClN_3O \cdot HCl \cdot$
1/2H₂O: C = 58,21%, H = 4,89%, N = 11,32%. Gevonden: C =
58,23%, H = 4,75%, N = 11,06%.

Voorbeeld VII

30 Synthese van 1-[2-(N,N-dimethylsulfonylamino)fenyl]-2-methyl-
imidazool.

Een mengsel van 1,1 g triethylamine en 1,2 g
methaansulfonylchloride werd toegevoegd aan een oplossing
35 van 1,5 g 1-(2-aminofenyl)-2-methylimidazool in 30 ml chloro-
form, waarna het mengsel 5 uren onder roeren en terugvloei-
koeling werd gekookt. Daarna werd 0,6 g methaansulfonylchloride
toegevoegd en werd het mengsel nog 3 uren onder roeren

7908337

en terugvloei-koeling gekookt. Na afkoeling werd het oplos-
middel onder verminderde druk afgedampt. Aan het residu werd
water toegevoegd waarna de vloeistof alkalisch werd gemaakt
door toevoeging van een natriumcarbonaatoplossing. Het neer-
5 slag werd afgefiltreerd, gewassen met water, en geherkristal-
liseerd uit ethanol. Dit leverde 0,9 g van de gewenste ver-
binding. Het hydrochloride had een smeltpunt van 215-220°C.
Analyse: berekend voor $C_{12}H_{15}N_3S_2O_4 \cdot HCl$: C = 39,40%, H =
4,42%, N = 11,49%. Gevonden: C = 39,21%, H = 4,33%, N = 11,23%.

10 Voorbeeld VIII

Synthese van 2-ethyl-1-[4-(N'-methylureido)fenyl]imidazool.

Aan een oplossing van 1,5 g 1-(4-aminofenyl)-2-
ethylimidazool in 20 ml dichloormethaan werd 0,8 g methyliso-
cyanaat toegevoegd waarna het mengsel 3 uren bij kamertempe-
15 ratuur werd doorgeroerd en daarna 3 uren onder roeren en
terugvloei-koeling werd gekookt. Na afkoeling van het reactie-
mengsel werd het oplosmiddel onder verminderde druk afgedampt.
Aan het residu werd benzeen toegevoegd waarna de vaste stof
werd afgefiltreerd, opgelost in een kleine hoeveelheid metha-
20 nol en geherkristalliseerd uit een mengsel van ethylether
en benzeen. De verkregen verbinding werd omgezet tot een
hydrochloride met smeltpunt 228-232°C. Analyse: berekend
voor $C_{13}H_{16}N_4O \cdot HCl$: C = 55,60%, H = 6,11%, N = 19,96%.
Gevonden: C = 55,53%, H = 5,86%, N = 20,00%.

25 Voorbeeld IX

Synthese van 1-(3-amino-4-methylfenyl)-2-methylimidazool.

Een mengsel van 4,5 g 2-methylimidazool, 6,9 g
2-amino-4-chloortolueen, 7,5 kaliumcarbonaat en 0,5 g koper-
poeder werd 5 uren bij 200°C doorgeroerd. Na afkoeling werd
30 verdund zoutzuur toegevoegd totdat de oplossing zuur was,
waarna de onoplosbare stoffen werden afgefiltreerd. Het fil-
traat werd alkalisch gemaakt met natriumcarbonaat en geextra-
heerd met chloroform (3 x 50 ml), gevolgd door wassen met
water en drogen boven magnesiumsulfaat. Daarna werd het
35 chloroform onder verminderde druk afgedampt en het residu
gezuiverd door kolomchromatografie op silicagel, waarbij een
mengsel van chloroform en methanol als elutiemiddel diende.
Verkregen werd 2,1 g van de gewenste verbinding met smelt-

7908331

punt 126-128°C. Het hydrochloride had een smeltpunt 234°C.
Analyse: berekend voor $C_{11}H_{13}N_3 \cdot 2HCl$: C = 50,76%, H = 5,82%,
N = 16,15%. Gevonden: C = 50,56%, H = 5,85%, N = 16,85%.

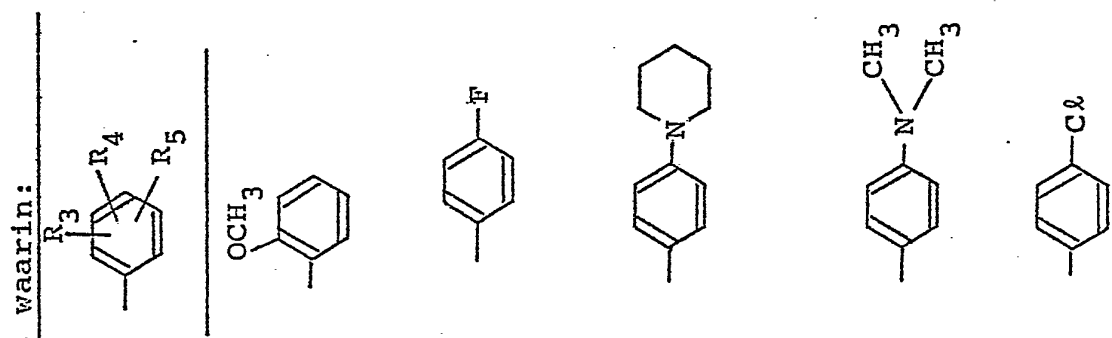
Voorbeeld X-LIX

- 5 Op soortgelijke wijze als hierboven werd nog een groot aantal verbindingen volgens de uitvinding bereid. De formules en eigenschappen van deze verbindingen zijn in tabel B samengevat.

TABEL B

Voorb. No.	Formule 1, waarin:		Moleculi Formule smeltpunt (OC)	Elementaire analyse (%)		
	R ₁	R ₂		Berekend	Gevonden	
				C	H	N
10	CH ₃	H	$C_{13}H_{16}N_2O_3 \cdot HCl \cdot 3/4H_2O$ 139 - 141	52.33 52.23	6.20 5.95	9.44 9.44
11	CH ₃	CH ₃	$C_{11}H_{13}N_3 \cdot 2HCl$ - 264	50.76 50.54	5.82 5.80	16.15 16.26
12	CH ₃	H	$C_{11}H_{12}N_2O \cdot HCl$ 219 - 222	58.78 58.65	5.84 5.60	12.47 12.42
13	CH ₃	H	$C_{12}H_{14}N_2O_2 \cdot HCl$ 245 - 247	56.57 56.57	5.94 5.82	11.00 11.00

Voorb. No.	Formule 1, waarin:		Moleculaire Formule smeltpunt (°C)	Elementaire analyse (%)		
	R ₁	R ₂		Berekend	Gevonden	
14	CH ₃	H	$C_{11}H_{12}N_2 \cdot HCl$ 201 - 203	$\frac{58.78}{58.54}$	$\frac{5.84}{5.79}$	$\frac{12.47}{12.47}$
15	CH ₃	H	$C_{10}H_9FN_2 \cdot HCl$ 235 - 238	$\frac{56.46}{56.38}$	$\frac{4.75}{4.73}$	$\frac{13.17}{13.40}$
16	CH ₃	H	$C_{15}H_{19}N_3 \cdot 2HCl$ 189 - 191	$\frac{57.31}{57.26}$	$\frac{6.75}{6.81}$	$\frac{13.37}{13.39}$
17	CH ₃	H	$C_{12}H_{15}N_3 \cdot 2HCl \cdot 3/4H_2O$ 214 - 216	$\frac{50.08}{49.97}$	$\frac{5.79}{5.97}$	$\frac{14.60}{14.76}$
18	CH ₃	H	$C_{10}H_9ClN_2 \cdot HCl \cdot 1/6H_2O$ 195 - 197	$\frac{51.72}{51.99}$	$\frac{4.49}{4.31}$	$\frac{12.06}{12.24}$

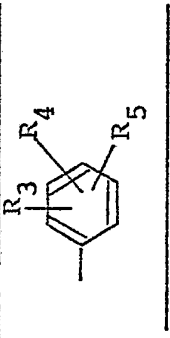
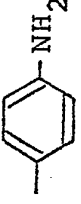

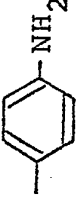


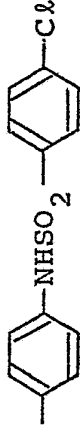

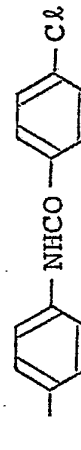


7908331

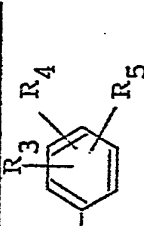

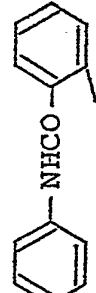
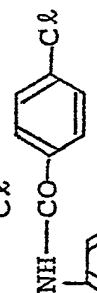
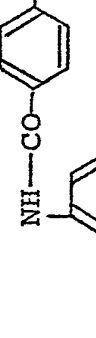
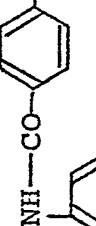
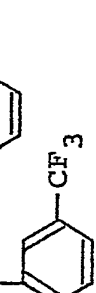

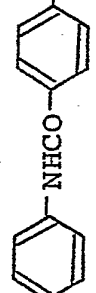
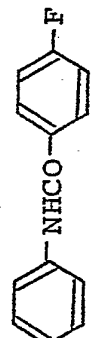


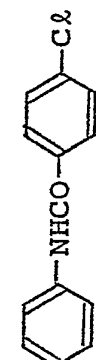


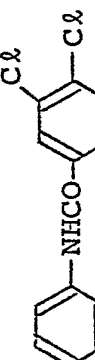


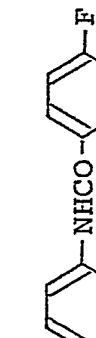
Voorb. No.	Formule 1, waarin:		Molecul. Formule Smeltpunt (°C)	Elementaire analyse (%)		
	R ₁	R ₂		Berekend	Gevonden	
				C	H	N
19	CH ₃	H	$\frac{C_{11}H_{12}N_2 \cdot HCl}{220}$	$\frac{63.29}{63.15}$	$\frac{6.29}{6.29}$	$\frac{13.42}{13.42}$
20	C ₂ H ₅	H	$\frac{C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl}{222}$	$\frac{65.93}{65.97}$	$\frac{7.25}{7.06}$	$\frac{11.83}{11.95}$
21	CH ₃	H	$\frac{C_{10}H_8Cl_2N_2 \cdot HCl}{230}$	$\frac{45.54}{45.29}$	$\frac{3.45}{3.33}$	$\frac{10.63}{10.56}$
22	n-C ₃ H ₇	H	$\frac{C_{14}H_{18}N_2 \cdot HCl}{150 - 151}$	$\frac{67.03}{67.02}$	$\frac{7.65}{7.71}$	$\frac{11.17}{11.16}$
23	CH ₃	H	$\frac{C_{11}H_{10}F_3N_3 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O}{246 - 249}$	$\frac{46.57}{46.63}$	$\frac{4.16}{3.90}$	$\frac{14.81}{14.96}$

Voorb. No.	Formule 1, waarin: R ₁ R ₂ ----- R ₃ R ₄ R ₅	Molecul. Formule Smeltpunt (°C)	Elementaire analyse (%)		
			Berekend	Gevonden	(%)
			C	H	N
24	CH ₃ H 	C ₁₁ H ₁₀ F ₃ N ₃ · 2HCl > 246	42.04 42.00	3.86 3.82	13.38 13.52
25	C ₂ H ₅ H 	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ · 2HCl 255	50.76 50.57	5.82 5.75	16.15 16.18
26	C ₂ H ₅ H 	C ₁₂ H ₁₂ F ₃ N ₃ · HCl 243 - 246	49.40 49.31	4.50 4.43	14.41 14.36
27	-CH(CH ₃) ₂ H 	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ · 2HCl > 225	52.54 52.33	6.26 6.36	15.32 15.15
28	CH ₃ H 	C ₁₀ H ₁₀ N ₃ Cl · 2HCl 181 - 185	42.78 42.43	4.32 4.61	14.99 14.59
29	CH ₃ H 	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ · 2HCl 228 - 231	48.77 48.72	5.33 5.41	17.07 17.06

7908331

Voorb. No.	Formule I, waarin:					Molecul. Formule Smeltpunt (°C)	Elementaire analyse (%)					
	R ₁	R ₂					Berekend	Gevonden	C	H	N	
30	-C ₃ H ₇	H				$C_{12}H_{15}N_3 \cdot 2HCl$ 209 - 212	52.54 52.25	6.26 6.15	15.32 15.11			
31	-CH ₃	H				$C_{11}H_{13}N_3SO_2 \cdot HCl$ 254 - 256	45.91 45.66	4.91 4.85	14.61 14.46			
32	-C ₂ H ₅	H				$C_{19}H_{19}N_3O \cdot HCl$ - 234	66.74 66.53	5.91 5.96	12.23 12.35			
33	-C ₂ H ₅	H				$C_{17}H_{16}ClN_3O_2S \cdot HCl$ 236 - 240	51.24 51.42	4.31 4.20	10.55 10.25			
34	-CH ₃	H				$C_{17}H_{15}ClN_4O \cdot HCl \cdot 1/6H_2O$ 246 - 249	55.73 55.74	4.50 4.46	15.30 15.02			
35	-CH ₃	H				$C_{17}H_{14}ClN_3O$ 195 - 197	65.47 65.37	4.53 4.82	13.48 13.27			

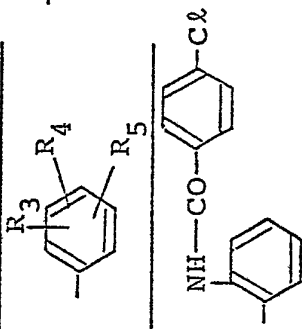
7908331

Voorb. No.	Formule I, waarin:					Molecul. Formule Smeltpunt (°C)	Elementaire analyse (%)		
	R ₁	R ₂					Berekend	Gevonden	
36	-CH ₃	H				$C_{17}H_{14}Cl_2N_3O$ 240 - 242	65.47 65.34	4.53 4.61	13.48 13.37
37	-CH ₃	H				$C_{18}H_{13}FCl_2N_3O \cdot HCl$ 185 - 190	51.92 51.62	3.40 3.42	10.10 10.01
38	-CH ₃	H				$C_{17}H_{14}FN_3O \cdot HCl \cdot 1/6H_2O$ - 270	60.98 61.02	4.62 4.61	12.55 12.78
39	-CH ₃	-CH ₃				$C_{18}H_{16}Cl_2N_3O \cdot HCl$ 260 - 264	59.66 59.61	4.74 5.10	11.66 11.66
40	-C ₂ H ₅	H				$C_{18}H_{15}Cl_2N_3O \cdot HCl$ 216 - 218	54.47 54.13	4.07 3.83	10.59 10.41
41	-C ₂ H ₅	H				$C_{18}H_{16}FN_3O \cdot HCl \cdot 2/3H_2O$ - 235	60.41 60.52	5.17 4.97	11.74 11.67

7908331

voorb.
No.

Formule 1, waarin:



Molecul. Formule
Smeltpunt (°C)

Elementaire analyse
(%)

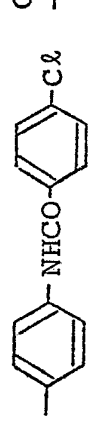
Berekend
Gevonden

C H N

$C_{17}H_{14}ClN_3O$
 127 - 129
 65.47 4.53 13.48
 65.21 4.39 13.37

42 -CH₃ H

$C_{19}H_{18}N_3ClO \cdot HCl \cdot 1/3H_2O$
 258 - 261



43 -CH(CH₃)₂ H

$C_{19}H_{19}N_3O_2 \cdot HCl$
 231 - 234



44 -C₂H₅ H

$C_{18}H_{17}N_3O \cdot HCl$
 - 266



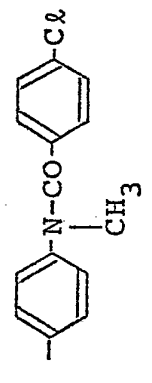
45 -CH₃ H

$C_{19}H_{18}ClN_3O \cdot HCl$
 230



46 -C₃H₇ H


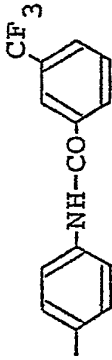

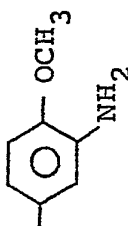
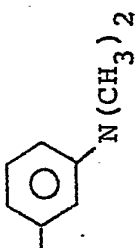
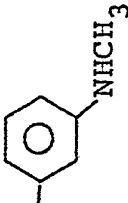
$C_{19}H_{18}N_3ClO \cdot 1/2H_2O$
 133 - 135



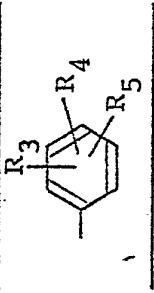
47 -CH₃ H

65.40 5.50 12.05
 65.18 5.25 12.08

7908331

Voorb. No.	Formule I. waarin:					Molecul. Formule Smeltpunt (°C)	Elementaire analyse (%)		
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅		Berekend	Gevonden	
48	-CH ₃	H				C ₁₄ H ₁₉ N ₃ 177	73.36 73.33	8.30 8.27	18.34 18.29
49	-C ₂ H ₅	H				C ₁₉ H ₁₆ F ₃ N ₃ O·HCl 183 - 184	57.64 57.51	4.34 4.52	10.62 10.50
50	-C ₂ H ₅	H				C ₁₁ H ₁₃ N ₃ ·2HCl 240 (Dec.)	50.76 50.56	5.82 5.52	16.16 16.46
51	-CH ₃	H				C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O·2HCl·1/2H ₂ O 207 - 9	46.32 46.10	5.66 5.48	14.73 14.37
52	-CH ₃	H				C ₁₂ H ₁₅ N ₃ ·2HCl 198 - 200	52.54 52.41	6.26 6.62	15.32 15.19
53	-CH ₃	H				C ₁₁ H ₁₃ N ₃ ·2HCl 230 - 3°	50.76 50.43	5.82 6.13	16.15 15.88

790834

Voorb. No.	Formule I, waarin:		Molecul. Formule Smeltpunt (°C)	Elementaire analyse (%)		
	R ₁	R ₂		Berekend Gevonden		
						
54	-C ₂ H ₅	H	$C_{14}H_{17}N_3O \cdot HCl$ 278° (Dec.)	$\frac{60.08}{60.08}$	$\frac{6.50}{6.39}$	$\frac{15.02}{14.93}$
55	-CH ₃	H	$C_{12}H_{13}N_3O \cdot HCl$ 236 - 8°	$\frac{57.24}{57.29}$	$\frac{5.62}{5.76}$	$\frac{16.69}{16.88}$
56	-CH ₃	H	$C_{13}H_{15}N_3O$ 181 - 2°	$\frac{68.09}{67.77}$	$\frac{6.61}{6.62}$	$\frac{18.33}{18.14}$
57	-CH ₃	H	$C_{13}H_{15}N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ 199 - 201	$\frac{52.08}{52.21}$	$\frac{6.06}{6.00}$	$\frac{14.02}{14.55}$
58	-CH ₃	H	$C_{17}H_{14}N_3OCl \cdot HCl$ 247.5 - 249.5	$\frac{58.61}{58.83}$	$\frac{4.35}{4.33}$	$\frac{12.07}{12.16}$
59	-CH ₃	H	$C_{18}H_{16}N_3ClO \cdot HCl$ 261 - 4	$\frac{59.66}{59.38}$	$\frac{4.74}{4.99}$	$\frac{11.60}{11.34}$

790 83 31

Hierna volgen enkele voorbeelden voor de bereiding van geneesmiddelen.

Voorbeeld A (capsules)

	1- $\overline{4}$ -(4-chloorbenzoylamino) fenyl $\overline{1}$ -2-	
5	ethylimidazool.hydrochloride	10 g
	Maiszetmeel	90 g

De genoemde stoffen werden goed doorengemengd en daarna in harde gelatinecapsules gebracht, waarbij elke capsule 100 mg van het mengsel bevatte. Dit betekende 10 mg
10 actieve stof per capsule.

Voorbeeld B (tabletten)

	1- $\overline{4}$ -(4-chloorbenzoylamino) fenyl $\overline{1}$ -2-	
	ethylimidazool.hydrochloride	10 g
	Kristallijne cellulose	100 g
15	Maiszetmeel	88 g
	Calciumstearaat	2 g

De genoemde stoffen werden goed doorengemengd waarna uit het mengsel 1000 platte tabletten werden gemaakt die elk 10 mg van het hoofdbestanddeel bevatten.

20 Voorbeeld C (tabletten)

	1-(3',4'-dichloorfenyl)-2-ethylimidazool.hydro-	
	chloride	10 g
	Kristallijne cellulose	100 g
	Maiszetmeel	88 g
25	Calciumstearaat	2 g

De genoemde stoffen werden goed doorengemengd waarna uit een mengsel 1000 platte tabletten werden gemaakt, die elk 10 mg van het hoofdbestanddeel bevatten.

Voorbeeld D (injectiepreparaat)

30	1-(3',4'-dichloorfenyl)-2-ethyl-	
	imidazool.hydrochloride	10 g
	Sorbitol	20 g
	Fysiologische zoutoplossing	aanvullen tot 1 liter

35 Uit deze stoffen werd op gebruikelijke wijze een injectiepreparaat gemaakt. Naar behoefte konden daaraan een buffermiddel, een middel voor het instellen van de pH en een analgeticum worden toegevoegd.

7908331

CONCLUSIES

1. Farmaceutisch preparaat met anti-depressieve werking, gekenmerkt doordat het als actieve stof een imidazoolverbinding van formule 1 of een zuuradditie-zout daarvan bevat, waarbij R_1 een alkylgroep voorstelt, R_2 een waterstof-
5 atoom of een alkylgroep voorstelt, en R_3 , R_4 en R_5 gelijk of verschillend kunnen zijn en elk een waterstofatoom, een alkylgroep, een trifluormethylgroep, een aminogroep, een monoalkylamino of dialkylaminogroep, een heterocyclische aminogroep, een halogeenatoom of een groep van de formule
10 $-(R_6)N-A-R_7$ voorstelt, R_6 een waterstofatoom, een alkylgroep of een alkylsulfonylgroep voorstelt, A een carbonylgroep of een sulfonylgroep voorstelt en R_7 een alkylgroep, een halogeenalkylgroep, een monoalkylamino- of dialkylaminogroep, een monoalkylaminoalkyl- of dialkylaminoalkylgroep, een
15 ongesubstitueerde fenylgroep, een door halogeen, alkyl, alkoxy of trifluormethyl gesubstitueerde fenylgroep, een ongesubstitueerde fenylaminogroep of een door halogeen, alkyl, alkoxy of trifluormethyl gesubstitueerde fenylamino-
20 groep voorstelt, met dien verstande, dat de volgende gevallen worden uitgesloten: (i) het geval waarin R_1 een methylgroep voorstelt terwijl R_2 , R_3 , R_4 en R_5 waterstofatomen zijn, en (ii) het geval waarin R_1 een methylgroep voorstelt, R_3 een ortho-aminogroep voorstelt terwijl R_2 , R_4 en R_5 waterstofatomen zijn.

25 2. Werkwijze voor het bereiden van een farmaceutisch preparaat met anti-depressieve werking, met het kenmerk, dat men verbindingen van formule 1 of hun zuuradditie-zouten in een voor therapeutische toepassing geschikte toedieningsvorm brengt.

30 3. Verbindingen van formule 1 en hun zuuradditie-zouten, waarbij R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 en A de aangegeven betekenis hebben.

35 4. Werkwijze voor het bereiden van imidazoolverbindingen, met het kenmerk, dat verbindingen van formule 1 en hun zuuradditie-zouten worden bereid op een voor analoge verbindingen bekende wijze.

7908331

5. Werkwijze volgens conclusie 4, met het kenmerk, dat verbindingen van formule 1 waarin R_3 , R_4 en R_5 geen aminogroep voorstellen terwijl R_2 een waterstofatoom is, kunnen worden bereid door een verbinding van formule 2 te laten reageren met een verbinding van formule 3.

6. Werkwijze volgens conclusie 4, met het kenmerk, dat verbindingen van formule 1f, waarin R_1 , R_2 , R_4 , R_5 dezelfde betekenis als in formule 1 hebben, terwijl A een carbonyl- of sulfonylgroep voorstelt, R_6 een alkylgroep, halogeen-alkylgroep, monoalkylaminogroep, dialkylaminogroep, monoalkylaminoalkyl- of dialkylaminoalkylgroep, een ongesubstitueerde fenylgroep, of een door halogeen, alkyl, alkoxy, of trifluormethyl gesubstitueerde fenylgroep voorstelt, wordt bereid door een verbinding van formule 13 te laten reageren met een verbinding van formule 14.

7. Werkwijze volgens conclusie 4, met het kenmerk, dat een verbinding van formule 1g, waarin R_1 , R_2 , R_4 en R_5 dezelfde betekenis als in formule 1 hebben, terwijl A een carbonylgroep is, R_6 een waterstofatoom voorstelt en R_7 een alkylaminogroep, een ongesubstitueerde fenylaminogroep of een door halogeen, alkyl, alkoxy of trifluormethyl gesubstitueerde fenylaminogroep voorstelt, wordt bereid door een verbinding van formule 13 te laten reageren met een verbinding van formule 15, waarin R_8 een alkylgroep, een ongesubstitueerde fenylgroep of een door halogeen, alkyl, alkoxy, of trifluormethyl gesubstitueerde fenylgroep voorstelt.

8. Werkwijze volgens conclusie 4, met het kenmerk, dat een verbinding van formule 1h, waarin R_1 , R_2 , R_4 , R_5 dezelfde betekenis als in formule 1 hebben, terwijl A een carbonyl- of sulfonylgroep, R_6 een alkylgroep en R_7 een alkylgroep, een ongesubstitueerde fenylgroep of een door halogeen, alkyl, alkoxy of trifluormethyl gesubstitueerde fenylgroep voorstelt, wordt bereid door een verbinding van formule 16 te laten reageren met een verbinding van formule 17, waarin X een halogeenatoom voorstelt.

7908331

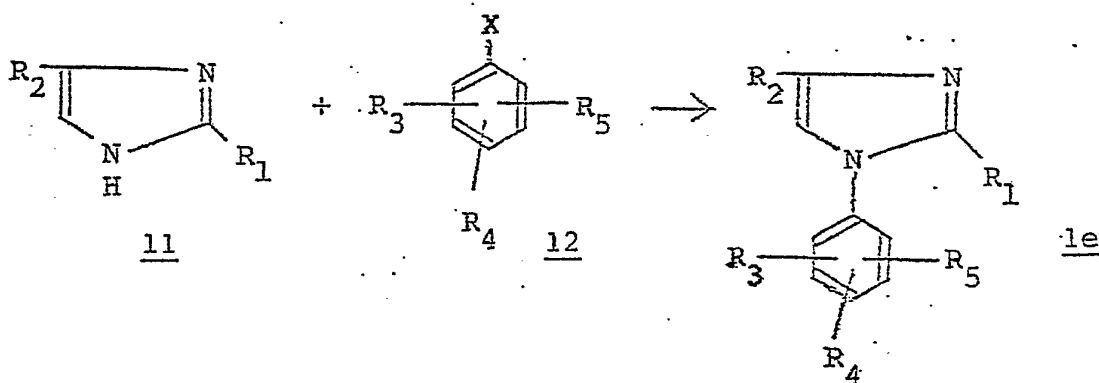
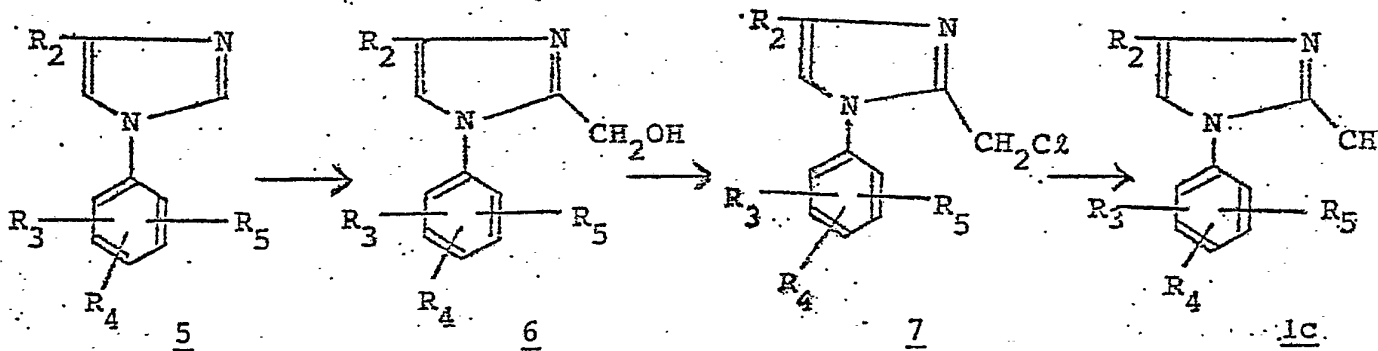
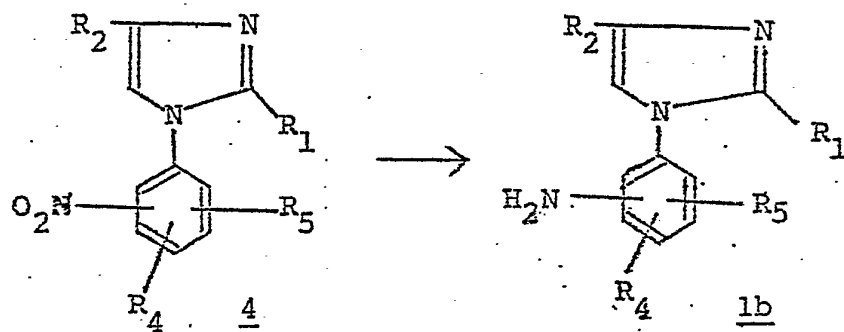
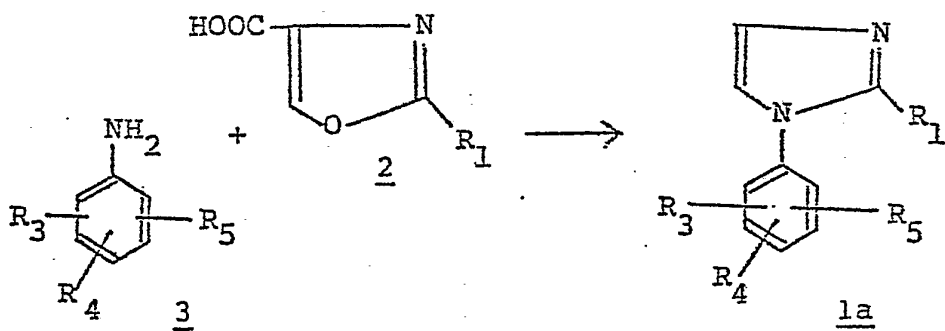
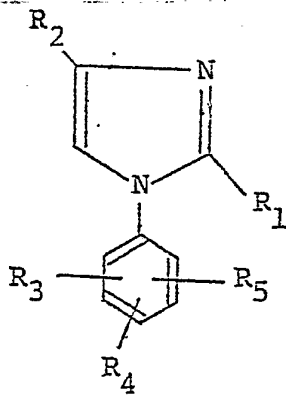
9. Werkwijze volgens conclusie 4, met het kenmerk, dat een verbinding van formule 1e, dat wil zeggen een verbinding van formule 1, waarin R_3 , R_4 en R_5 geen halogeenatomen voorstellen, wordt bereid door een verbinding van formule 11 te laten reageren met een verbinding van formule 12, waarin X een halogeenatoom is.

10. Werkwijze volgens conclusie 4, met het kenmerk, dat een verbinding van formule 1c, dat wil zeggen een verbinding van formule 1 waarin R_1 een methylgroep is, wordt bereid door reductie van een verbinding van formule 7.

11. Werkwijze volgens conclusie 4, met het kenmerk, dat een verbinding van formule 1, waarin R_3 of R_4 of R_5 een aminogroep voorstelt, wordt bereid door een verbinding van formule 1, waarin R_3 , R_4 of R_5 een nitrogroep voorstelt, te reduceren.

12. Verbindingen van formule 1, verkregen met een der werkwijzen van conclusie 4-11.

7908331



7908331

