



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

83309

C (11) 1984 01 18 1984
1984 01 18 1984 01 18 1984

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 233/84

(21) Patentihakemus - Patentansökning	851073
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	18.03.85
(24) Alkuperäisyys - Löpdag	18.03.85
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	20.09.85
(44) Nähtävääksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.03.91
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
19.03.84 US 590665 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Smithkline Beckman Corporation, One Franklin Plaza, Philadelphia, Pa., USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Frazee, James Simpson, 3108 Sutton Towers, Collingswood, N.J., USA, (US)
2. Kaiser, Carl, 1105 Sylvan Drive, Haddon Heights, N.J., USA, (US)
3. Kruse, Lawrence Ivan, 646 Clinton Avenue, Haddonfield, N.J., USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Berggren Oy Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

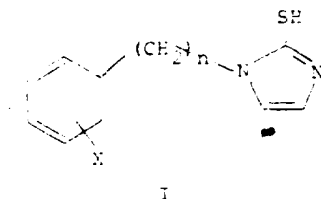
Dopamiini- β -hydroksylaasia inhiboivien 1-fenyylialkyyli-2-merkaptimidatsolijohdannaisten valmistusmenetelmä
Förfarande för framställning av dopamin- β -hydroxylas inhiberande 1-fenylalkyl-2-merkaptimidazolderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

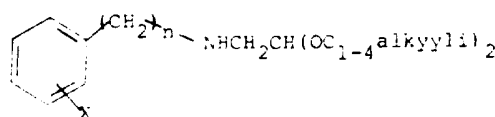
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jotka estävät DBH:n vaikutusta nisäkkäissä.
Keksinnön mukaan saatetaan kaavan II mukaiset yhdisteet reagoimaan happaman tiocyanatin kanssa.

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av föreningar enligt formeln I som inhiberar verkan av DBH i däggdjur.
Enligt uppfinningen omsätts föreningar med formeln II med sur tiocyanat.



I



II

Dopamiini- β -hydroksylaasia inhiboivien 1-fenyylialkyyli-2-merkaptoimidatsolijohdannaisten valmistusmenetelmä

Keksintö koskee dopamiini- β -hydroksylaasia inhiboivien 1-fenyylialkyyli-2-merkaptoimidatsolijohdannaisten valmistusmenetelmää.

Katekoliamiinin biosynteesissä tyrosiini muuttuu kolmen vaiheen kautta norepinefriiniksi (NE). Välituotteet ovat dihydroksifenyyllialaniini (DOPA) ja dopamiini (DA). Dopamiini- β -hydroksylaasi (DBH) hydroksyloi viimeksimainitun norepinefriiniksi hapen ja askorbiinihapon läsnäollessa.

Katekoliamiinin vaikutuksen estämisen on havaittu alentavan kohonnutta verenpainetta. Ks. esim. Matta et al., Clin. Pharm. Ther. 14, 541 (1973) ja Teresawa et al., Japan Circ. J. 35, 339 (1971). Julkaisussa Weinshilboum, Mayo Clin. Proc. 55, 39 (1980) on esitetty yhteenveto yhdisteistä, jotka estävät katekoliamiinin vaikutusta puuttumalla adrenergisten reseptorien toimintaan. Vaihtoehtoisesti voidaan katekoliamiinin biosynteesiä tukahduttaa missä tahansa kyseisistä kolmesta vaiheesta niin, että NE-määrä laskee. Kohonnutta verenpainetta alentavan vaikutuksensa lisäksi NE-synteesin inhibiittorit toimivat diureetteina, natriureetteina, sydänlääkkeinä ja vasodilatoivina aineina. DBH-aktiivisuuden estymisellä voi olla lisäksi se etu, että DA-pitoisuus kasvaa, sillä DA:lla on julkaisun Ehrreich et al., "New Antihypertensive Drugs", Spectrum Publishing, 1976, ss. 409-432 mukaan on havaittu olevan selektiivinen vasodilatoiva vaikutus tiettyinä pitoisuuksina.

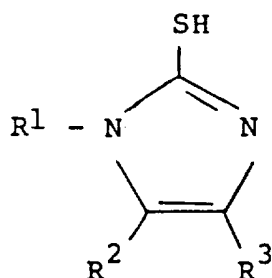
DBH:n inhibiittorien on myös havaittu vähentävän tai estävän mahahaavojen muodostumista rotilla [ks. Hidka et al., "Catecholamine and Stress", ed. Usdin et al., Pergamon Press, Oxford, 1976, ss. 159-165 ja Osumi et al., Japan. J. Pharmacol. 23, 904 (1973)].

Vaikka on olemassa useita tunnettuja DBH:n inhibiittoreita, millekään niistä ei ole löytynyt kliinistä käyttöä, koska ne ovat epäspesifisiä ja usein myrkyllisiä. Esim. fusaarihapon on

havaittu olevan maksalle myrkyllinen. Ks. esim. Teresawa et al., Japan. Cir.J. 35, 339 (1971) ja siinä mainitut viitteet.

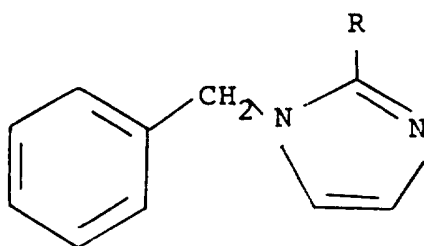
Luultavasti pikoliinihapporakenne vaikuttaa useihin metalloproteiineihin ja entsyymeihin epäspesifisellä tavalla niin, että havaitut sivuvaikutukset ovat seurauksena.

UK-patenttijulkaisussa 1 155 580 selostetaan yhdisteitä, joiden kaava on



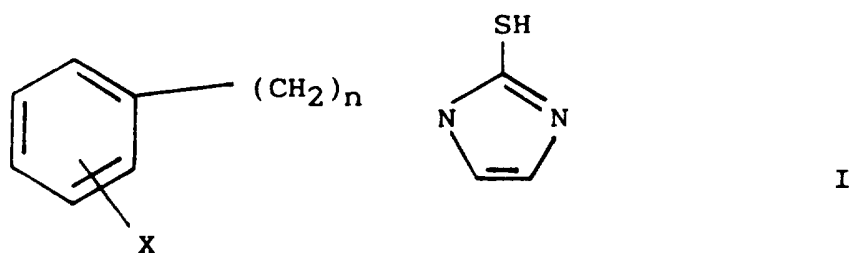
jossa R² ja R³ voivat olla vetyjä ja R¹ voi olla substituoitunut fenyyli. Yhdisteillä mainitaan olevan analgeettisia, tulehduksia hillitseviä ja antipyreettisiä ominaisuuksia. US-patenttijulkaisussa 3 915 980 selostetaan tällaisia yhdisteitä, joissa R¹ voi olla fenyyli tai fen(C₁₋₃)alkyyli, imidatsolyyli-2-tioalkaanihapon esterien välituotteina.

Iverson selostaa julkaisussa Acta Chem. Scand. 21, 279 (1967) yhdisteitä, joiden kaava on



jossa R voi olla -CO₂H tai -CH₂NHC₆H₅, mutta yhdisteille ei mainita farmaseuttista käyttöä.

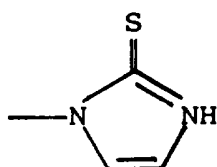
Esillä oleva keksintö liittyy siihen havaintoon, että DBH:n vaikutusta voidaan estää yhdisteillä, jotka sisältävät merkaptimidatsoliosan ja fenyylietyyliamiinianalogiosan. Tarkemmin sanottuna keksintö koskee menetelmää uusien kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi



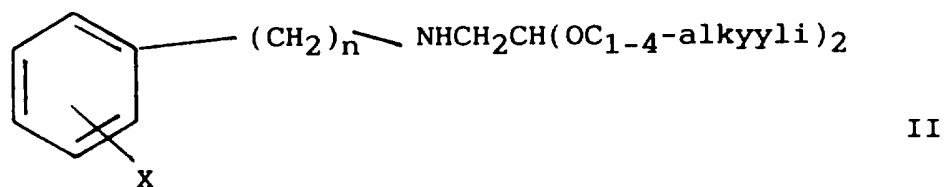
jossa X on difluori, dikloori, fluori tai kloori ja n on 1-5.

Keksinnön mukaisesti valmistetuissa edullisissa yhdisteissä X on 3,5-dikloori, 3,5-difluori, 3-kloori tai 3-fluori ja n on 1 tai 3. Edullisin kaavan I mukainen yhdiste on sellainen, jossa X on 3,5-difluori ja n on 1.

On tarkoitus, että edellä esitetyt kaavat kattavat imidatsoliosan tautomeerin eli yhdisteet, joissa imidatsoliosan kaava on seuraava:



Kaavan I mukaiset yhdisteet valmistetaan välituotteista, joiden kaava on

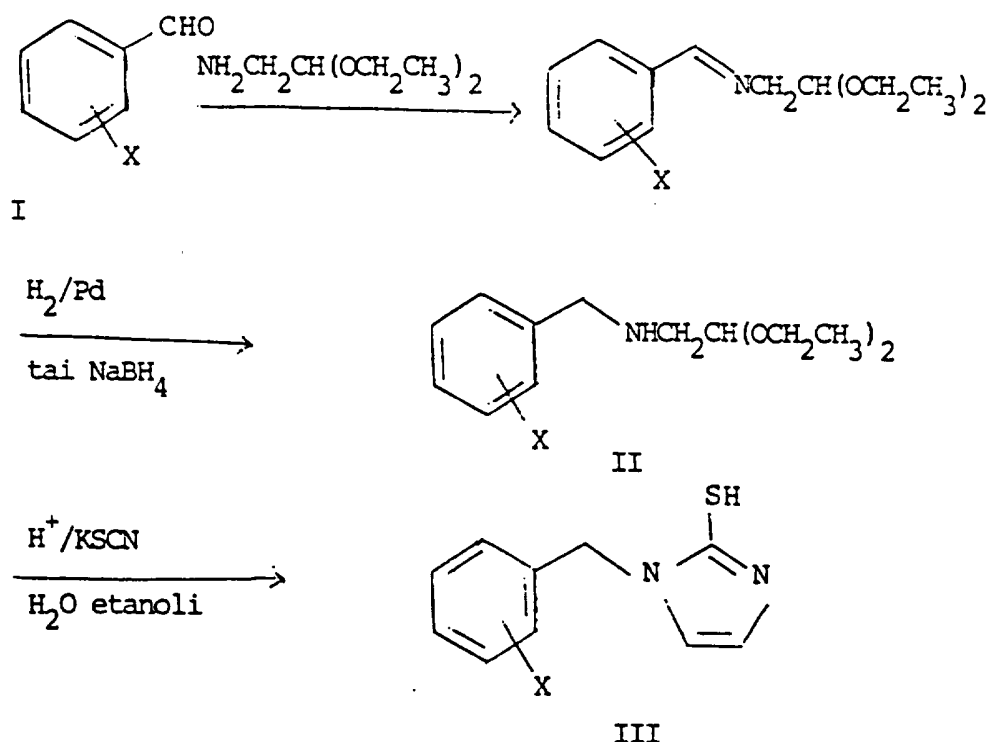


jossa kaavassa X on difluori, dikloori, fluori tai kloori ja n on 1-5.

Keksintö koskee menetelmää kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi siten, että edellä esitetyn kaavan II mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan happaman tiosyanaatin kanssa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ja keksinnön mukaisessa menetelmässä käytetyt yhdisteet voidaan valmistaa vastaavista lähtöainefenyylilyhdisteistä, kuten bentsaldehydeistä, jotka ovat ennestään tunnettuja ja kirjallisuudessa esitettyjä tai helposti valmistettavissa tunnetuilla menetelmillä, kuten esim. jäljempänä olevassa kaaviossa I on esitetty. Kaaviossa n on 1, vaikka se voi olla 1-5. Kaaviossa I on esitetty bentsaldehydien (I) pelkistävä aminointi aminoasetaldehydiasetaalilla, jota seuraa pelkistys, kuten katalyyttinen hydraus tai käsittely pelkistimellä, kuten NaBH_4 :llä, LiAlH_4 :llä tai AlH_3 :llä, niin, että saadaan välituotteeksi substituoitunut bentsyyliamiini (II). Kun välituote (II) saatetaan reagoimaan happaman tiosyanaatin kanssa, saadaan tuotteeksi merkaptoimidatsoli (III). Merkaptoimidatsolituotteet voidaan valmistaa muistakin kuin bentsaldehydeistä, kuten jäljempänä on esitetty esimerkeissä 1 ja 4.

Kaavio I



Yhdisteet, joissa n on 2, 3, 4 tai 5 on edullista valmistaa jäljempänä esimerkeissä 13 ja 14 kuvatuilla menetelmillä. Kun substituotunut fenyylialkaanihappo happohalogenidina, mielellään kloridina, liitetään yhteen aminoasetaldehydiase-taalin kanssa ja sen jälkeen suoritetaan pelkistys, saadaan välituotteeksi substituotunut fenyylialkyyliamiini.

Koska keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä voidaan käyttää DBH:n aktiivisuuden estämiseen, niillä on terapeut-tista arvoa diureetteina, natriureetteina, kohonnutta veren-painetta alentavina aineina ja vasodilatoivina aineina sekä haavaumalääkkeinä ja parkinsonlääkkeinä.

Keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet seulottiin in vitro sen suhteen, miten ne kykenivät estämään DBH:n vaiku-tusta käyttämällä standardimenetelmää, jossa mitattiin tyramiinin muuttuminen oktopamiiniksi DBH:n läsnäollessa. Oktopamiini määritettiin siten, että se hapetettiin natrium-perjodaatilla p-hydroksibentsaldehydiksi ja sen jälkeen mitattiin absorbanssi spektrofotometrisesti aallonpituudella 330 nm. Saadut tulokset on esitetty taulukossa I. Inhiboiva vaikutus on ilmoitettu sinä yhdisteen molaarisena väkevyyte-nä, jossa DBH-aktiivisuus on pienentynyt puoleen (IC_{50}). Sulamispisteet (sp.) ovat Celsius-asteita. Tällä menetelmäl-lä saatiin fusaarihapon IC_{50} -arvoksi noin 8×10^{-7} .

Taulukko I

n	X	Sp.	IC_{50}
1	2,6-Cl ₂	242-243	10^{-4} (7 % inhibitio)
1	2-Cl	206-207	10^{-4} (14 % inhibitio)
1	2,5-Cl ₂	265 (haj.)	$9,7 \times 10^{-5}$
1	4-Cl	187-189	$9,6 \times 10^{-5}$
1	2,3-Cl ₂	195-197	$5,2 \times 10^{-5}$
1	4-F	167-169	$4,7 \times 10^{-5}$
1	3,4-Cl ₂	178-181	$2,8 \times 10^{-5}$
1	2,4-Cl ₂	185-187	$1,7 \times 10^{-5}$
1	3-Cl	129-131	$1,2 \times 10^{-5}$
1	3,5-Cl ₂	209-211	$2,4 \times 10^{-6}$
1	3-F	113-114	$5,6 \times 10^{-6}$
1	3,5-F ₂	140-141	$1,2 \times 10^{-6}$
3	3,5-Cl ₂	98-99	$2,0 \times 10^{-6}$
3	3,5-F ₂	131-132	$4,7 \times 10^{-6}$

Edellä esitetyistä tuloksista ilmenee, että keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä on DBH:ta inhiboiva vaikutus.

Keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden in vivo-aktiivisuus seulottiin seuraavalla menetelmällä. Kokeessa käytettiin koiraspuolisia, 16-20 viikon ikäisiä, 270-340 g painavia Okamoto-Aoki-rottia, joilla oli spontaani kohonnut verenpaine (spontaneously hypertensive rats, SHR). Eläimiä pidettiin paastolla koetta edeltävästä iltapäivästä lähtien ja aamulla annettiin ensimmäinen annos koeyhdistettä p.o. sekä 25 ml/kg tavallista suolaliuosta. Sitten eläimet sijoitettiin aineenvaihduntahäkkeihin, kolme eläintä häkkiä kohti, ja virtsaa kerättiin kolmen tunnin ajan ja sen jälkeen virtsasta analysoitiin natrium, kalium ja kreatiniini. Epäsuora systolinen verenpaine ja sydämen lyöntitiheys mitattiin häntärengasmenetelmällä ja 24 tunnin kuluessa ensimmäisen annoksen antamisesta eläimille annettiin koeyhdistettä toinen yhtä suuri annos. Kahden tunnin kuluttua toisen annoksen antamisesta mitattiin systolinen verenpaine ja sydämen lyöntitiheys uudestaan.

Lääkkeet annettiin vatsaontelonsisäisesti liuoksena tai suspensiona, joka oli tehty 0,9 %:seen natriumkloridiin, jossa oli 0,02 % askorbiinihappoa. Annoksen tilavuus oli 5 ml.

Tämän keksinnön mukaisesti valmistetuille yhdisteille in vivo-seulonnassa saatujen tulosten keskiarvot on esitetty taulukossa II. Annoksen väkevyys oli 50 mg/kg. Verrokkieläimille saatujen tulosten keskiarvot on esitetty suluissa lääkettä saaneiden eläinten tulosten alapuolella.

Taulukko II

X	n	Eläinten lukumäärä	Erittyneet elektrolyytit ($\mu\text{Eg/rotta}$)	Virtsan tila- vuus (ml/rotta)	Na^+/K^+ - suhde	Systolinen verenpaine (mmHg)	Sydämen lyöntitiheys (lyöntiä/min)	
							1. annos	2. annos
3,5-Cl ₂	3	3 (3)	Na^+ 103,46 (146,06)	K^+ 53,34 (20,11)	1 (2)	1,940 (7,264)	147 (179)	153 (186)
							320 (420)	400 (460)
3,5-Cl ₂	3	3 (3)	86,67 (128,60)	54,32 (77,25)	3,5 (3)	1,596 (1,665)	159 (172)	141 (182)
							360 (400)	360 (480)

Taulukon II tuloksista voidaan havaita, että keksinnön mukaisesti valmistetuissa yhdisteillä on huomattava diureettinen ja/tai sydämen lyöntitiheyttä alentava vaikutus. Yhdisteillä, joissa X on 3,5-dikloori, oli epätavallisen voimakas natriureettinen vaikutus ja diureettinen, kohonnuttu verenpainetta alentava ja sydämen lyöntitiheyttä alentava vaikutus. Yhdisteiden, joilla on diureettinen vaikutus, tiedetään olevan hyödyllisiä hypertonialääkkeitä.

Lisäkokeissa, jotka suoritettiin yhdisteellä, jossa X on 3,5-F₂ ja n on 1, käyttämällä oleellisesti ottaen edellä kuvattua menetelmää (50 mg/kg) havaittiin tämän yhdisteen lisäävän erittyneen virtsan tilavuutta noin 4-kertaisesti verrokkeihin verrattuna. Sydämen lyöntitiheys yleensä laski tätä yhdistettä annettaessa.

Tämän keksinnön mukaisesti valmistetut eri yhdisteet ja eräät muut yhdisteet testattiin sen suhteen, miten ne vaikuttavat perifeerisiin dopamiini- ja norepinefriinipitoisuuksiin, käyttämällä oleellisesti ottaen menetelmiä, joita on selostettu julkaisussa DaPrada and Zürcher, Life Sci. 19, 1161 (1976). Rotille, joilla oli spontaanisti kohonnut verenpaine, annettiin kaksi annosta, joista toinen annos annettiin noin 18 tunnin kuluttua ensimmäisestä ja rotat surmattiin 2 tunnin kuluttua toisen annoksen antamisesta. Taulukossa III on esitetty tulosten keskiarvot määrinä mikrogrammaa DA:ta kudosgrammaa kohti (n=1).

Taulukko III

Yhdiste	Eläinten lukumäärä	DA (µg/g)		DA/NE-suhde	
Verrokki (H ₂ O)	11	0,260	0,019	0,040	0,002
Fusaarihappo	11	0,520	0,053 ⁽¹⁾	0,100	0,007 ⁽¹⁾
Verrokki	3	0,219	0,044	0,035	0,002
Hydralatsiini (25 mg/kg)	3	0,417	0,026 ⁽²⁾	0,078	0,015 ⁽²⁾
(50 mg/kg)	1	0,835	0,127	0,098	0,018

(1) P < 0,001

(2) P < 0,05

Taulukko IIIA

Yhdiste	Eläinten lukumäärä	DA ($\mu\text{g/g}$)	DA/NE-suhde
Verrokki	4	$0,319 \pm 0,104$	$0,042 \pm 0,012$
Fusaarihappo	5	$0,642 \pm 0,114$	$0,1240 \pm 0,0140^{(1)}$
X=3-F (50 mg/kg)	5	$1,096 \pm 0,080$	$0,1946 \pm 0,0112^{(1)}$
X=3,5-F ₂ (50 mg/kg)	5	$2,109 \pm 0,123$	$0,4485 \pm 0,0532^{(1)}$
Verrokki	5	$0,250 \pm 0,014$	$0,037 \pm 0,003$
X=3,5-Cl (50 mg/kg)	5	$0,670 \pm 0,065$	$0,110 \pm 0,008^{(1)}$
Verrokki	5	$0,308 \pm 0,023$	$0,045 \pm 0,004$
X=3,5-Cl ₂ (50 mg/kg)	5	$0,688 \pm 0,020$	$0,103 \pm 0,002^{(1)}$

(1) $P < 0,001$

Edellä olevista tuloksista ilmenee, että keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet inhiboivat DBH-aktiivisuutta nisäkkäissä, kun yhdisteet annetaan tehokkaina määrinä sisäisesti.

Yhdisteillä, joissa X on 3,5-difluori, 3,5-dikloori tai 3-fluori, on erityisen suuri in vivo-aktiivisuus verrattuna yhdisteisiin, joissa X on muu substituentti. Yhdisteellä, jossa X on 3,5-difluori ja n on 1 ($\text{IC}_{50} = 1,2 \times 10^{-6}$), oli erityisen voimakas vaikutus DA/NE-suhteeseen in vivo.

Tutkittaessa vaikutusta verenpaineeseen spontaanisen kohonneen verenpaineen omaavilla rotilla antamalla keksinnön mukaisesti valmistettua yhdistettä vuorokausittain (50 mg/kg i.p.) oli yhdisteellä, jossa X on 3,5-dikloori ja n on 1, kumulatiivinen vaikutus eli verenpaine laski jatkuvasti joka päivä neljän vuorokauden tutkimusjakson aikana.

Yhdisteet voidaan sisällyttää sopiviin yksikköannosmuotoihin, kuten kapsleihin, tabletteihin tai injektoitaviin valmisteisiin. Käytetyt farmaseuttiset kantaja-aineet voivat olla kiinteitä tai nestemäisiä. Kiinteitä kantaja-aineita ovat mm. laktoosi, valkea kaoliini, sakkarooosi, talkki, liivate, agar, pektiini, akaasia, magnesiumstearaatti ja steariinihappo. Nestemäisiä kantaja-aineita ovat mm. siirappi, maapähkinäöljy, oliiviöljy ja vesi. Kantaja- tai laimennusaine voi myös sisältää mitä tahansa viivytyksainetta, kuten glyseryylimonostearaattia tai glyserylidistearaattia joko yksinään tai vahan kanssa. Kantaja-aineen määrä voi vaihdella suuresti, mutta tavallisesti sitä käytetään noin 25 mg - noin 1 g yksikköannosta kohti. Jos käytetään nestemäistä kantaja-ainetta, voi valmiste olla siirappi, emulsion, pehmeäliivatekapselin, steriilin injektoitavan liuoksen, kuten ampullin, tai vesipitoisen tai vedettömän nestesuspension muodossa.

Farmaseuttiset valmisteet voidaan tehdä tavanomaisilla alan menetelmillä, joihin kuuluu sekoittaminen, rakeistus ja tarvittaessa puristaminen tablettimuotoon tai aineosien sekoittaminen, täyttötoimenpide tai liuottaminen tarpeen mukaan niin, että saadaan halutut suun kautta tai parenteraalisesti annettaviksi tarkoitetut lopputuotteet.

Uusia yhdisteitä annetaan tehokas määrä farmaseuttisina yksikköannoksina, joka on myrkkyyvaikutukseton määrä alueella 0,1-1000 mg/kg, mielellään 10-100 mg/kg. Valittu yksikköannos annetaan hoidon tarpeessa olevalle 1-5 kertaa vuorokaudessa suun kautta, rektaalisesti tai ruiskeina tai infuusiona. On edullista käyttää parenteraalista antotapaa, jossa annoksen suuruus on pieni. Valmisteet voidaan kuitenkin myös antaa suun kautta määrältään suurempina, jos se on potilaalle turvallista ja edullista. Suositellaan mahdollisimman pienten tehokkaiden annosten käyttöä, koska rikkipitoisiin yhdisteisiin on liittynyt toksisuutta.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden välituotteiden valmistusta valaistaan seuraavilla esimerkeillä. Lähtöaineet ovat kauppavalmisteita tai ne voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä. Taulukoissa I, II ja III luetellut yhdisteet on valmistettu oleellisesti ottaen menetelmillä, joita tässä on selostettu. Kaikki lämpötilat ja sulamispisteet (sp.) ovat Celsiusasteita (°C).

Esimerkki 1

1-/3',5'-diklooribentsyyli7-2-merkaptimidatsoli

Seosta, jossa oli 3,5-diklooribentsaldehydiä (17,5 g, 0,1 mol) ja aminoasetaldehydin dietyyliasetaaliala (13,3 g, 0,1 mol), kuumennettiin höyryhauteella. Saatua liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa samalla, kun lisättiin hitaasti natriumboorihydriidiä (3 g, 0,08 mol) ja saatua seosta sekoitettiin yön yli huoneen lämpötilassa. Seos väkevöitiin alipaineessa ja jäännös jaettiin etyyliasetaatin ja veden välille. Etyyliasetaattikerros pestiin peräkkäisesti vedellä ja kyllästetyllä suolaliuoksella ja sen jälkeen kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja väkevöitiin alipaineessa. Seosta, jossa oli saatu öljy, vettä (100 ml), väkevää suolahappoa (22 ml), etanolia (41 ml) ja kaliumtiosyanaattia (10,7 g, 0,11 mol), palautettiin 2 tuntia. Seos jäähdytettiin ja laimennettiin vedellä (250 ml) ja epäpuhtas tuote suodatettiin talteen ja kuivattiin. Kun uudelleenkiteytettiin kahdesti etikkahaposta, saatiin 7,3 g otsikon yhdistettä (30 %) vaaleankeltaisina kiteinä, sp. 209-211°.

Esimerkki 2

1-/2',6'-diklooribentsyyli7-2-merkaptimidatsoli

Kun 2,6-diklooribentsaldehydi (17,5 g, 0,1 mol) ja aminoasetaldehydin dietyyliasetaaliala (13,3 g, 0,1 mol) saatettiin reagoimaan keskenään oleellisesti ottaen edellä kuvatulla tavalla, saatiin 5,4 g (21 %) otsikon yhdistettä valkoisina neulasina, sp. 242-243° (etanoli/eetteri).

Esimerkki 31-/2'-klooribentsyyli-2-merkaptimidatsoli

Kun 2-klooribentsaldehydi (14 g, 0,1 mol) ja aminoasetaldehydin dietyyliasetaaali (13,3 g, 0,1 mol) saatettiin reagoimaan keskenään oleellisesti ottaen edellä kuvatulla tavalla, saatiin 11,2 g (50 %) otsikon yhdistettä valkoisina kiteinä, sp. 206-207° (asetoni/etanoli).

Esimerkki 41-/2',5'-diklooribentsyyli-2-merkaptimidatsoli

Kun 2,5-diklooribentsaldehydi (10,25 g, 0,059 mol) ja aminoasetaldehydin dietyyliasetaaali (7,79 g, 0,059 mol) saatettiin reagoimaan keskenään oleellisesti ottaen edellä kuvatulla menetelmällä, saatiin 5,2 g (34 %) otsikon yhdistettä valkoisina kiteinä, sp. 265° (haj.) (propionihappo).

Esimerkki 51-/4'-klooribentsyyli-2-merkaptimidatsoli

Kun 4-klooribentsaldehydi (14 g, 0,1 mol) saatettiin reagoimaan aminoasetaldehydin dietyyliasetaaalin (13,3 g, 0,1 mol) kanssa oleellisesti ottaen edellä kuvatulla tavalla, saatiin 8,3 g (36 %) otsikon yhdistettä valkoisina kiteinä, sp. 187-189° (asetonitriili).

Esimerkki 61-/2',3'-diklooribentsyyli-2-merkaptimidatsoli

Kun 2,3-diklooribentsaldehydi (8,7 g, 0,05 mol) ja aminoasetaldehydin dietyyliasetaaali (6,65 g, 0,05 mol) saatettiin reagoimaan keskenään oleellisesti ottaen edellä kuvatulla menetelmällä, saatiin 3,0 g (23 %) otsikon yhdistettä valkoisina kiteinä, sp. 195-197° (etanoli).

Esimerkki 71-/4'-fluoribentsyyli-2-merkaptimidatsoli

Kun 4-fluoribentsaldehydi (12,4 g, 0,1 mol) ja aminoasetaldehydin dietyyliasetaaali (13,3 g, 0,1 mol) saatettiin reagoimaan keskenään

oleellisesti ottaen edellä kuvatulla tavalla, saatiin 13,0 g (62,5 %) otsikon yhdistettä valkoisina kiteinä, sp. 167-169° (etanoli).

Esimerkki 8

1-/3',4'-diklooribentsyyli-7-2-merkaptimidatsoli

Kun 3,4-diklooribentsaldehydi (17,5 g, 0,1 mol) ja aminoasetaldehydin dietyyliasetaaali (13,3 g, 0,1 mol) saatettiin reagoimaan keskenään oleellisesti ottaen edellä kuvatulla tavalla, saatiin 10 g (39 %) otsikon yhdistettä valkoisina kiteinä, sp. 178-181° (etanoli).

Esimerkki 9

1-/2',4'-diklooribentsyyli-7-2-merkaptimidatsoli

Kun 2,4-diklooribentsaldehydi (17,5 g, 0,1 mol) ja aminoasetaldehydin dietyyliasetaaali (13,3 g, 0,1 mol) saatettiin reagoimaan keskenään oleellisesti ottaen edellä kuvatulla tavalla, saatiin 8,5 g (33 %) otsikon yhdistettä valkoisina kiteinä, sp. 185-187° (2-propanoli).

Esimerkki 10

1-/3'-klooribentsyyli-7-2-merkaptimidatsoli

Kun 3-klooribentsaldehydi (14 g, 0,1 mol) ja aminoasetaldehydin dietyyliasetaaali (13,3 g, 0,1 mol) saatettiin reagoimaan keskenään oleellisesti ottaen edellä kuvatulla tavalla, saatiin 14 g (62,5 %) otsikon yhdistettä valkoisina kiteinä, sp. 129-131° (asetonitriili).

Esimerkki 111- $\overline{3}$ -fluoribentsyyli $\overline{7}$ -2-merkaptomidatsoli

Kun 3-fluoribentsaldehydi (24,8 g, 0,2 mol) ja aminoasetaldehydin dietyyliasetaaali (26,6 g, 0,2 mol) saatettiin reagoimaan keskenään oleellisesti ottaen edellä kuvatulla tavalla, saatiin 28 g (67 %) otsikon yhdistettä valkoisina kiteinä, sp. 112,5-114^o (2-propanoli/vesi).

Esimerkki 121- $\overline{3}$ ',5'-difluoribentsyyli $\overline{7}$ -2-merkaptomidatsoli

Kun 3,5-difluoribentsaldehydi (14,7 g, 0,104 mol) ja aminoasetaldehydin dimetyyliasetaaali (10,8 g, 0,104 mol) saatettiin reagoimaan keskenään oleellisesti ottaen edellä kuvatulla tavalla, saatiin 10,0 g (43 %) otsikon yhdistettä valkoisina kiteinä, sp. 140-141^o (etyyliasetatti/heksaani).

Esimerkki 131- $\overline{3}$ -(3',5'-difluorifenyyli)propyyli $\overline{7}$ -2-merkaptomidatsoli

Seosta, jossa oli 3,5-difluoribentsaldehydiä (5,5 g, 0,039 mol), malonihappoa (6,06 g, 0,058 mol), pyridiiniä (2,1 ml) ja piperidiiniä (0,105 ml), kuumennettiin höyryhauteella 2 tuntia ja sen jälkeen 1 tunti 155^oC:ssa. Reaktioseos kaadettiin kylmään, suolahapon 3 N vesiliuokseen ja sen jälkeen suodatettiin. Kun uudelleenkiteytettiin etanolista, saatiin 4,7 g (66 %) 3,5-difluorikanelihappoa kevyinä neulasina, sp. 199-201^o.

3,5-difluorikanelihappo (4,6 g, 0,025 mol) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (50 ml) ja saatu liuos lisättiin suspensioon, jossa oli 0,75 g palladium/hiiltä etyyliasetaatissa. Seosta ravisteltiin 0,34 Mpa) vetypaineessa 5 tuntia ja sen jälkeen se suodatettiin ja väkevöitiin, jolloin saatiin 4,5 g (97 %) 3- $\overline{3}$ ',5'-difluorifenyyli $\overline{7}$ -propaanihappoa värittöminä kiteinä, sp. 56^o (metanoli).

Liuosta, jossa oli 3- $\overline{3}$ ',5'-difluorifenyyli $\overline{7}$ -propaanihappoa (4,4 g, 0,024 mol), N,N-dimetyyliformamidia (yksi tippa) ja

tionyylikloridia (15 ml), kuumennettiin 3 tuntia 60°C:ssa. Ylimääräinen tionyylikloridi tislattiin pois alipaineessa. Kun tislattiin (Kugelrohr) alipaineessa (noin 0,25 mm (33 Pa)), saatiin 4,1 g (85 %) 3- $\overline{3}$ ',5'-difluorifenyyli $\overline{7}$ propionyylikloridia öljynä.

Liuos, jossa oli 3- $\overline{3}$ ',5'-difluorifenyyli $\overline{7}$ propionyylikloridia (4 g, 0,0196 mol) metyleenikloridissa (40 ml), lisättiin 0°C:een liuokseen, jossa oli aminoasetaldehydin dimetyyliasetaalina (4,3 g, 0,0412 mol) metyleenikloridissa (100 ml), ja lisäys tapahtui sellaisella nopeudella, ettei lämpötila noussut 20°C:n yli. Reaktioseosta sekoitettiin 1 tunti. Sitten se kaadettiin veteen ja kerrokset erotettiin. Orgaaninen kerros pestiin natriumkarbonaatin 5 %:n vesiliuoksella, kloorivedyn 0,05 % vesiliuoksella ja vedellä ja sen jälkeen kuivattiin natriumsulfaattilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin 5,5 g (103 %) 3- $\overline{3}$ ',5'-difluorifenyyli $\overline{7}$ propaaniamidin N-asetaldehydi-dimetyyliasetaalina öljynä.

Liuos, jossa oli 3- $\overline{3}$ ',5'-difluorifenyyli $\overline{7}$ propaaniamidin N-asetaldehydi-dimetyyliasetaalina (5,3 g, 0,0194 mol) dietyylieetterissä (100 ml), lisättiin hitaasti suspensioon, jossa oli litiumalumiinihydridiä (4,4 g, 0,116 mol) dietyylieetterissä (200 ml). Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa (20-25°C) 18 tuntia. Sitten lisättiin varovaisesti vettä (4,5 ml) ja seuraavaksi natriumhydroksidin 10 % vesiliuosta (7 ml) ja vettä (11 ml). Seos suodatettiin ja suodos kuivattiin natriumsulfaattilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin 4,4 g (88 %) 3- $\overline{3}$ ',5'-difluorifenyyli $\overline{7}$ propaaniamiinin N-asetaldehydi-dimetyyliasetaalina värittömänä öljynä.

Liuosta, jossa oli 3- $\overline{3}$ ',5'-difluorifenyyli $\overline{7}$ propaaniamiinin N-asetaldehydi-dimetyyliasetaalina (4,3 g, 0,0166 mol), kaliumtiosyanaattia (1,6 g, 0,0166 mol), etanolia (12 ml), vettä (20 ml) ja väkevää suolahappoa (4 ml), palautettiin 1 tunti ja sen jälkeen jäähdytettiin ja lisättiin suuri määrä vettä. Tuote suodatettiin ja uudelleenkiteytettiin, jolloin saatiin 2,2 g (55 %) 1- $\overline{3}$ -(3',5'-difluorifenyyli)propyyli $\overline{7}$ -2-merkaptimidatsolia valkoisina neulasina, sp. 131-132°C (etanoli).

Esimerkki 143-(3',5'-dikloorifenyyli)propyyli-2-merkaptimidatsoli

Kun 3,5-diklooribentsaldehydi (26,9 g, 0,154 mol), malonihappo (24,1 g, 0,232 mol), pyridiini (8 ml) ja piperidiini (0,4 ml) saatettiin reaktioon oleellisesti ottaen edellä kuvatulla tavalla, saatiin 22,9 g (69 %) 3,5-dikloorikanelihappoa valkoisina neulasina, sp. 169-170°C (etanoli).

Kun 3,5-dikloorikanelihappo (22,9 g, 0,106 mol) ja 3 g palladium/hiiltä saatettiin reagoimaan edellä kuvatulla tavalla, saatiin 23 g (99 %) 3-3',5'-dikloorifenyyli/propaanihappoa öljynä.

Boraanin 1M tetrahydrofuraaniliuos (233 ml) lisättiin tipoitain 0°C:een jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli 3-(3',5'-dikloorifenyyli)propaanihappoa (23 g, 0,106 mol) tislatussa tetrahydrofuraanissa (200 ml). Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia. Sitten lisättiin metanolia ja liuos väkevöitiin, jolloin saatiin 21,2 g (98 %) 1-3'-(3',5'-dikloorifenyyli)7-propanolia kirkkaana öljynä.

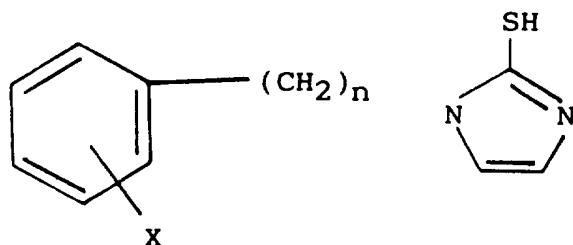
Liuos, jossa oli dimetyylisulfoksidia (6,75 g, 0,083 mol) kuivassa metyleenikloridissa (15 ml), lisättiin tipoitain -78°C:ssa liuokseen, jossa oli oksalylikloridia (6,2 g, 0,049 mol) kuivassa metyleenikloridissa (15 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 2 minuuttia. Sitten lisättiin hitaasti liuos, jossa oli 1-3'-(3',5'-dikloorifenyyli)7propanolia (5 g, 0,0245 mol) kuivassa metyleenikloridissa (20 ml), pitäen lämpötila alle -60°C:ssa. Seosta sekoitettiin 15 minuuttia -70°C:ssa, jonka jälkeen lisättiin tipoitain trietyyliamiinia (16 g, 0,160 mol). Reaktioseosta sekoitettiin vielä 5 min -60°C:ssa ja sen jälkeen se lämmitettiin huoneen lämpötilaan ja laimennettiin vedellä. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin kloorivedyn 3N vesiliuoksella ja sen jälkeen kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Kun liuos väkevöitiin, saatiin 5,0 g (100 %) 3-(3',5'-dikloorifenyyli)propionaldehydiä keltaisena öljynä.

Aminohapon asetaldehydi-dimetyyliasetaaali (2,1 g, 0,0197 mol) lisättiin sekoituksen alaisena liuokseen, jossa oli 3-(3',5'-dikloorifenyyli)propionaldehydiä (5 g, 0,025 mol) heksaanissa (10 ml). Seosta sekoitettiin 1 tunti huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen lisättiin natriumboorihydridiä (7,3 g, 0,192 mol) etanolissa (25 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 18 tuntia ja sen jälkeen se laimennettiin vedellä ja väkevöitiin. Jäännös sekoitettiin etyyliasetaattiin, pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin 6,8 g (93 %) 3-(3',5'-dikloorifenyyli)propaaniamidin N-asetaldehydi-dimetyyliasetaalina keltaisena öljynä.

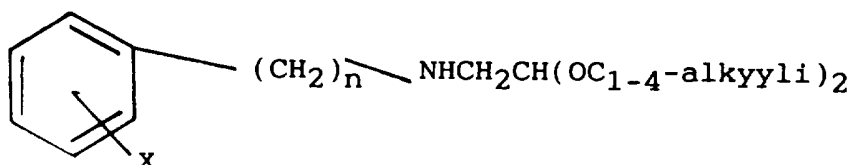
Liuosta, jossa oli 3-(3',5'-dikloorifenyyli)propaaniamidin N-asetaldehydi-dimetyyliasetaaali, kaliumtiosyanaattia (2,2 g, 0,0223 mol), etanolia (20 ml), vettä (30 ml) ja väkevää suolahappoa, palautettiin 1 tunti. Reaktioseos jäähdytettiin ja laimennettiin vedellä. Kun seoksen annettiin seisoa 3 tuntia, epäpuhdas tuote kiteytyi ja se suodatettiin talteen. Kun kromatografoitiin silikageelillä käyttämällä eluenttina liuosta, jossa oli 0,5-1 % metanolia metyleenikloridissa, saatiin 2,0 g (31 %) 3-(3',5'-dikloorifenyyli)propyyli-2-merkaptimidatsolia valkoisina kiteinä, sp. 98-99° (etanoli).

Patenttivaatimus

Menetelmä dopamiini- β -hydroksylaasia inhiboivan 1-fenyylialkyyli-2-merkaptimidatsolin valmistamiseksi, jolla on kaava



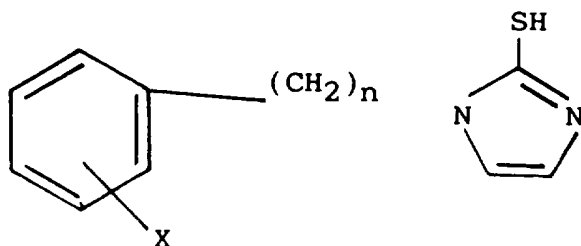
jossa X on difluori, dikloori, fluori tai kloori ja n on 1-5, tunnettu siitä, että seuraavan kaavan mukainen yhdiste



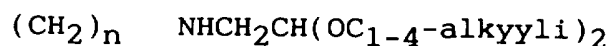
saatetaan reagoimaan happaman tiosyanaatin kanssa.

Patentkrav

Förfarande för framställning av 1-fenylalkyl-2-merkaptimidazol som inhiberar dopamin- β -hydroxylas och har formeln



i vilken formel X är difluor, diklor, fluor eller klor och n är 1-5, kännetecknat av att en förening med följande formeln



X

omsättes med surt tiocyanat.