

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) FI 901317 A7

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **901317**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D233/64
C07D233/58**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **16.03.1990**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **16.03.1990**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **01.10.1990**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

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

31.03.1989 GB 8907309

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Orion-Yhtymä Oy, PL 425, 20101 Turku, SUOMI - FINLAND, (FI)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Karjalainen, Arto Johannes, Oulu, SUOMI - FINLAND, (FI)

2 • Pelkonen, Olavi Reino, Oulu, SUOMI - FINLAND, (FI)

3 • Karjalainen, Arja Leena, Oulu, SUOMI - FINLAND, (FI)

4 • Lähde, Matti Antero, Turku, SUOMI - FINLAND, (FI)

5 • Lammintausta, Risto Arvo Sakari, Turku, SUOMI - FINLAND, (FI)

6 • Kalapudas, Arja Marketta, Oulu, SUOMI - FINLAND, (FI)

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

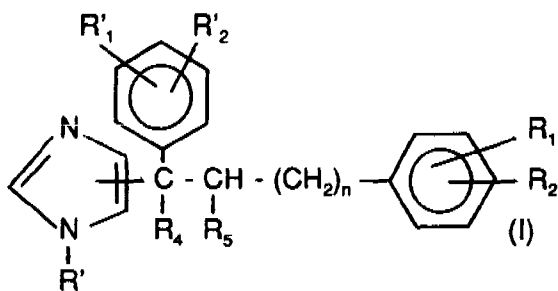
Menetelmä uusien 4(5)-imidatsolien valmistamiseksi

Förfarande för framställning av nya 4(5)-imidazoler

Menetelmä uusien, aromataasia inhiboivien 4(5)-imidatsolien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya, aromatasinhiberande 4(5)-imidazoler

Esillä oleva keksintö koskee menetelmiä uusien substituoitujen imidatsolijohdannaisten sekä niiden myrkyttömien, farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

Keksinnön mukaisesti valmistetuilla imidatsolijohdannaisilla on yleinen kaava:



jossa R_1 , R_2 , R'_1 ja R'_2 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat H, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , OCH_3 , OH, CH_2OH , NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F tai halogeeni; R' on H tai

$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_3$, jossa R_3 on H, CH_3 tai halogeeni; R_4 on H tai OH ja R_5 on H tai R_4 ja

R_5 muodostavat keskenään sidoksen ja n on 0-4.

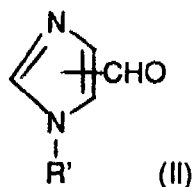
Näiden yhdisteiden myrkyttömien, farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistaminen kuuluu myös keksinnön piiriin.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet muodostavat happoadditiosuoloja sekä orgaanisten että epäorgaanisten happojen kanssa. Ne voivat siten muodostaa monia farmaseuttisesti käyttökelpoisia happoadditiosuoloja, kuten esimerkiksi klorideja, bromideja, sulfaatteja, nitraatteja, fosfaatteja, sulfonaatteja, formaatteja, tartraatteja, maleaatteja, sitraatteja, bentsoaatteja, salisylaatteja, askorbaatteja jne..

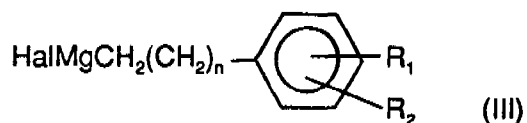
EP-A1-311447 kuvaa ω, ω -diaryylisubstituoituja 4(5)-imidatsoleja, kuten 4-(3,3-difenyylipropyli)-1H-imidatsoli, jotka inhiboivat aromataasia. EP-A1-194984 kuvaa imidatsolirenkaan 4(5)-asemaan diaryylietyylisubstituoituja yhdisteitä, joilla on alfa-2-blokkaavia ja/tai anti-konvulsiivisia ominaisuuksia.

Esillä olevan keksinnön mukaisesti valmistetuilla α, ω -diaryylisubstituoiduilla 4(5)-imidatsoleilla on havaittu olevan, substituenttien R' , R_1 , R_2 , R'_1 ja R'_2 mukaan vaihtelevia, aromataasia ja desmolaasia inhiboivia ominaisuuksia. Keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet inhiboivat aromataasientsyymiä hyvin selektiivisesti, toisin sanoen keksinnön mukaiset yhdisteet inhiboivat enemmän aromataasia kuin desmolaasia, joka aikaansaa kolesterolin sivuketjun pilkkoutumisen. Selektiivisyys on aromataasi-inhibiittorin tärkeä ominaisuus, josta on seurauksena potilailla vähemmän haitallisia sivuvaikutuksia. Täten ne ovat arvokkaita estrogeenistä riippuvaisten sairauksien, kuten rintasyövän, hoidossa.

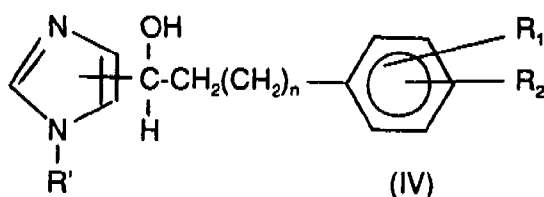
Keksinnön mukaisessa menetelmässä kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa reaktiosarjalla, jonka ensimmäisen vaiheen Grignardin reaktiossa 4(5)-imidatsolialdehydi (II)



saatetaan reagoimaan sopivan aryylialkyylimagnesiumhalogenidin (III) kanssa



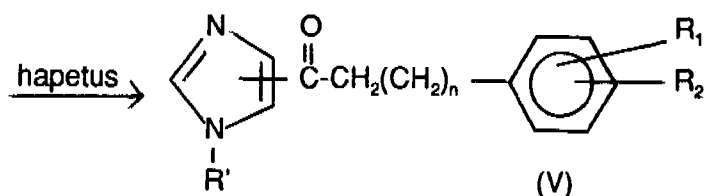
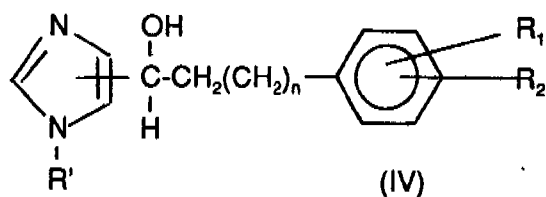
jossa R_1 ja R_2 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat H, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , OCH_3 , NO_2 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F tai halogeeni ja Hal on halogeeni, jolloin saadaan yhdisteitä (IV).

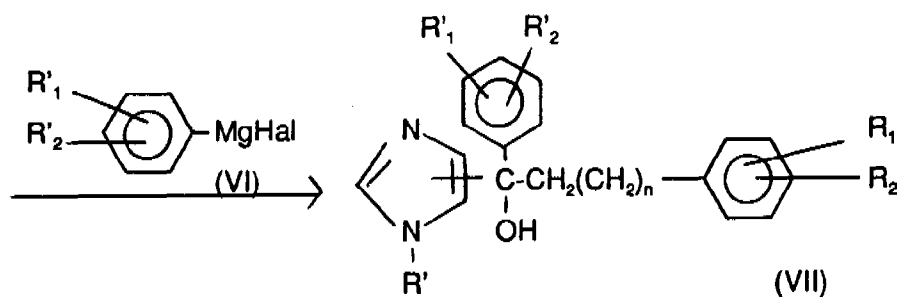


Reaktiossa aryylialkyyli­magne­sium­halogenidijohdannainen voi olla esimerkiksi aryylialkyyli­magne­sium­bromidijohdannainen, joka valmistetaan antamalla aryylialkyyli­bromidijohdannaisen reagoida magne­siumin kanssa. Sopivia liuottimia reaktiossa ovat erilaiset eetterit, erityisesti tetrahydrofuraani.

Aryylialkyyli­magne­sium­halogenidijohdannainen valmistetaan tavalliseen tapaan lisäämällä aryylialkyyli­halogenidijohdannainen sopivassa liuottimessa, esimerkiksi tetrahydrofuraanissa, pisaroittain tetrahydrofuraanilla peitettyjen magne­sium­lastujen päälle reaktioseoksen kiehumispisteessä. Kun magne­sium­lastut ovat reagoineet, seosta jäähdytetään hieman ja 4(5)-imidatsolialdehydi (II) lisätään kiinteässä muodossa pienissä erissä tai pisaroittain tetrahydrofuraanissa. Lisäyksen jälkeen seosta refluksoidaan, kunnes 4(5)-imidatsolialdehydi (II) on reagoinut. Reaktioaika vaihtelee yhden ja viiden tunnin välillä.

Kaavan (IV) mukaiset yhdisteet hapetetaan edelleen esimerkiksi mangaanidioksidilla, jolloin saadaan kaavan (V) mukaisia yhdisteitä, joiden annetaan reagoida toisen Grignardin reagenssin (VI) kanssa, jolloin saadaan kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R_4 on OH (VII). Edellä mainittujen vaiheiden reaktioyhtälöt voidaan esittää seuraavasti:

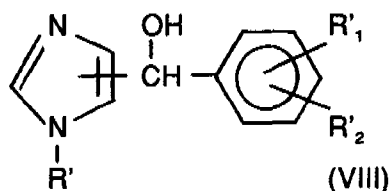




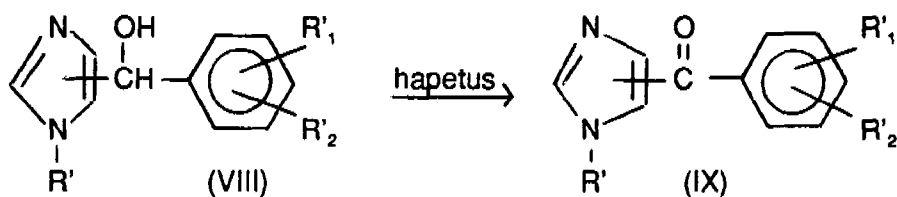
jossa R'_1 ja R'_2 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat H, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , OCH_3 , NO_2 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F tai halogeeni.

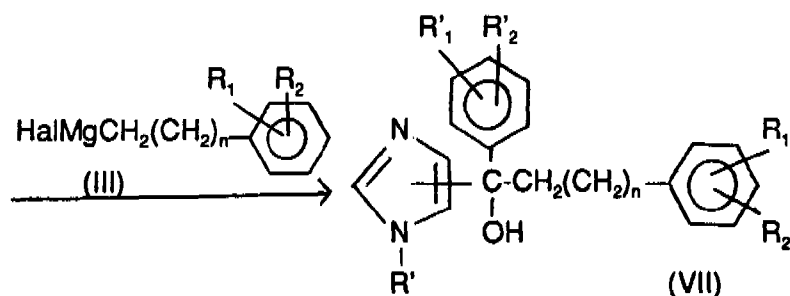
Aryylimagnesiumhalogenidi (VI) valmistetaan antamalla vastaavan halogenoidun aromaattisen yhdisteen reagoida magnesiumlastujen kanssa tavalliseen tapaan.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan myös valmistaa antamalla 4(5)-imidatsolialdehydin (II) reagoida arylimagnesiumhalogenidin (VI) kanssa, jolloin muodostuu kaavan (VIII) mukaisia yhdisteitä.



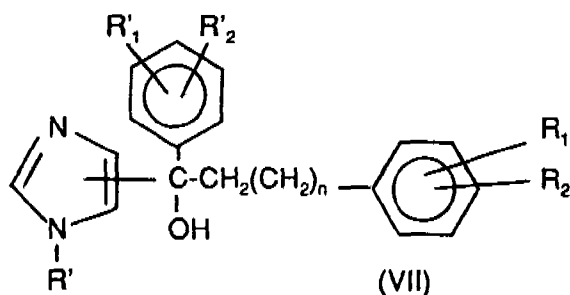
Yhdisteet (VIII) edelleen hapetetaan esimerkiksi mangaanidioksidilla, jolloin muodostuu kaavan (IX) mukaisia yhdisteitä, joiden edelleen annetaan reagoida Grignardin reagenssin (III) kanssa, jolloin saadaan kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R_4 on OH (VII). Reaktiovaiheet voidaan esittää reaktioyhtälöin seuraavasti:



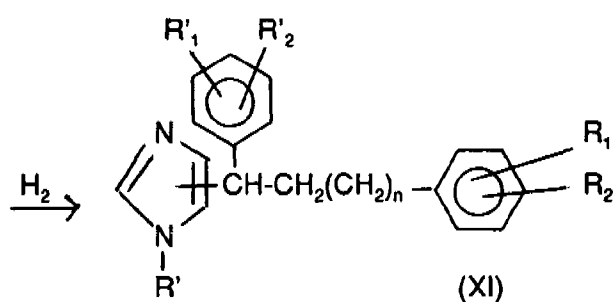
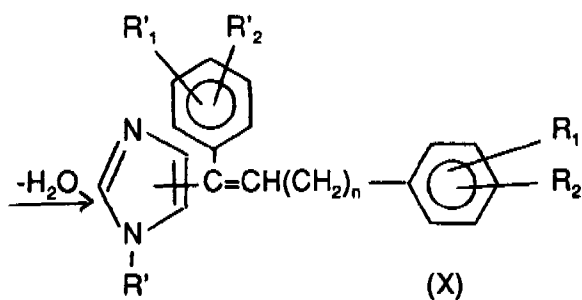


Keksinnön mukaisessa menetelmässä kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R_4 ja R_5 ovat molemmat vetyjä tai muodostavat keskenään sidoksen, valmistetaan poistamalla vettä kaavan (I) mukaisista yhdisteistä, joissa R_4 on OH, ja seuraavassa vaiheessa katalyyttisesti vedyttämällä. Vesi poistetaan tavanomaisilla menetelmillä, toisin sanoen kuumentamalla väkevän suolahapon tai vedettömän kaliumvetysulfaatin kanssa. Tyydyttymättömät yhdisteet (X) (kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R_4 ja R_5 muodostavat keskenään sidoksen) eristetään ja vedytetään. Vaihtoehtoisesti ne voidaan vedyttää suoraan happamissa olosuhteissa ilman edeltävää eristystä. Vedytys suoritetaan kätevästi huoneenlämpötilassa hyvin sekoitetussa alkoholissa, esim. etanolissa, katalysaattorin läsnäollessa vetyatmosfäärissä. Sopivia katalysaattoreita ovat esim. platinaoksidi, palladium-hiili tai Raney-nikkeli.

Edellä mainittujen vaiheiden reaktioyhtälöt voidaan esittää seuraavasti:



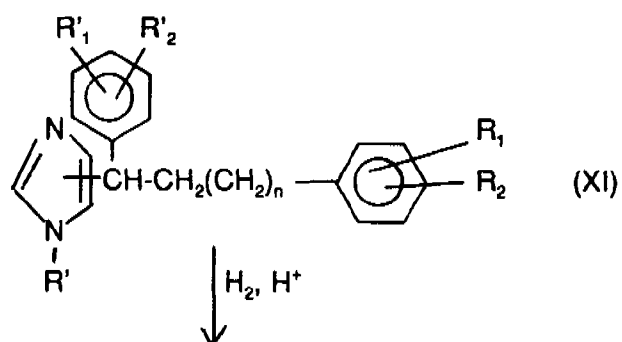
jossa R' , R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 ja n merkitsevät samaa kuin aikaisemmin

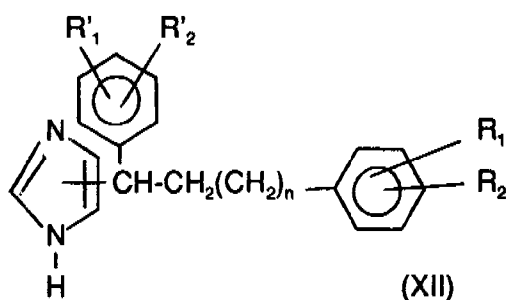


jossa R' , R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 ja n merkitsevät samaa kuin aikaisemmin.

Jos R' on substituoitu tai substituoimaton bentsyyli-ryhmä, se voidaan myös poistaa vedyttämällä. Tässä tapauksessa vedytys suoritetaan happamissa olosuhteissa, kuten suolahappo-etanoli-seoksessa, kohotetussa lämpötilassa.

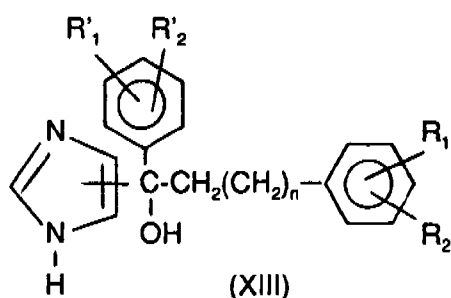
Tämä vedytys, joka johtaa kaavan (I) mukaisiin yhdisteisiin, joissa R' , R_4 ja R_5 ovat vetyjä, voidaan esittää reaktioyhtälöllä seuraavasti:



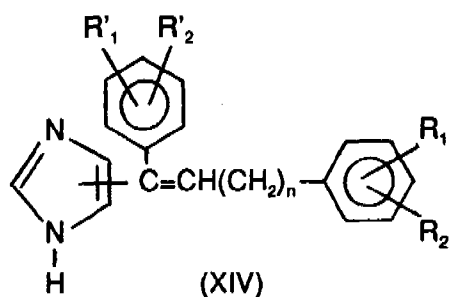


Bentsyylinen R'-ryhmä voidaan poistaa myös vedynsiirtoreaktiolla, jossa lähtöainetta (XI) refluksoidaan ammoniumformaatin ja 10 % palladium-hiilen kanssa sopivassa alkoholissa, kuten metanolissa tai etanolissa, tai sen vesiliuoksessa. Yhdisteet (XII) voidaan valmistaa myös suoraan yhdisteistä (X) vedynsiirtoreaktiolla ammoniumformaatin kanssa tai vedyttämällä sekä kaksoissidos että suojaava bentsyyli-ryhmä samalla kertaa. Yhdisteet (XII) voidaan valmistaa myös suoraan yhdisteistä (VII) vedynsiirtoreaktiolla, jossa lähtöainetta (VII) refluksoidaan ammoniumformaatin ja 10 % palladium-hiilen kanssa happamissa olosuhteissa, kuten etikkahapossa.

Kaavan (XII) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa myös kaavan (VII) mukaisista yhdisteistä, joissa R' on substituoitu tai substituoimaton bentsyyli-ryhmä, poistamalla ensin bentsyylinen R' vedynsiirtoreaktiolla edellä kerrotun menetelmän mukaisesti, jolloin saadaan kaavan (XIII) mukaisia yhdisteitä

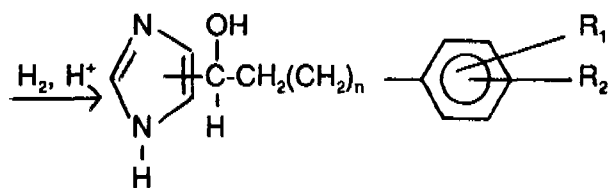
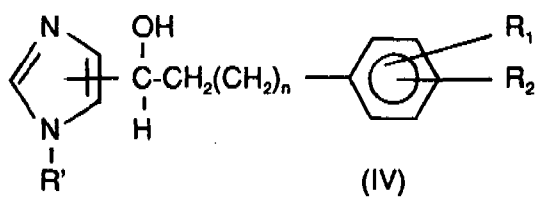


joissa R₁, R₂, R'₁, R'₂ ja n merkitsevät samaa kuin aikaisemmin. Bentsyylinen R' voidaan poistaa myös vedyttämällä. Kaavan (XIII) mukaisista yhdisteistä poistetaan edelleen vettä edellä kerrottujen menetelmien mukaisesti, jolloin muodostuu kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R₄ ja R₅ muodostavat keskenään sidoksen (XIV).

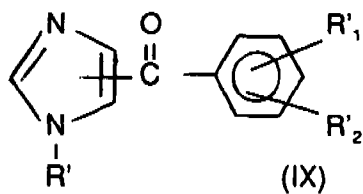


Kaavan (XIV) mukaiset yhdisteet vedytetään edelleen, jolloin saadaan kaavan (XII) mukaisia yhdisteitä.

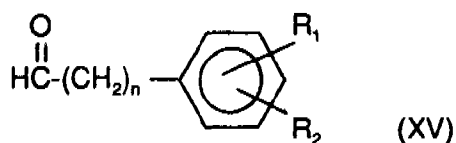
Bentsyylinen R' voidaan poistaa jo ennen hapetusreaktiota aikaisemmin esitetyillä menetelmillä. Tämä vedytysreaktio voidaan esittää reaktioyhtälöllä seuraavasti:



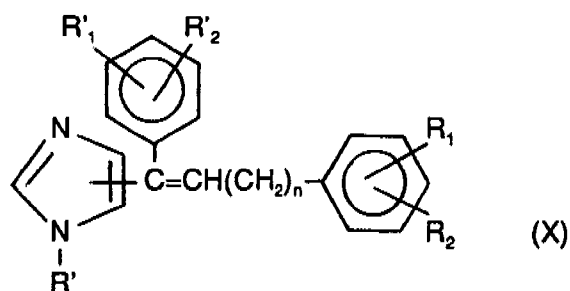
Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa McMurry'n reaktiolla, jossa bentsoyyliimidatsoli, jonka kaava on (IX)



ja sopiva aldehydi, jonka kaava on (XV)



jossa R_1 ja R_2 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat H, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , OCH_3 , OH, CH_2OH , NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F tai halogeeni, kytketään pelkistään toisiinsa sopivassa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa tai dimetoksietaanissa, pienivalenssisen titaanireagenssin läsnäollessa inertissä atmosfäärissä, esimerkiksi typpi- tai argonatmosfäärissä, jolloin muodostuu kaavan (I) mukaisia yhdisteitä (X), joissa R_4 ja R_5 muodostavat keskenään sidoksen.



Tyydyttymättömät yhdisteet (X) vedytetään edelleen kuten edellä on kerrottu. Aineita (XV) valmistetaan vastaavasta alkoholista tavalliseen tapaan.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, niiden myrkyttömät, farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat tai niiden seokset voidaan antaa parenteraalisesti, intravenöosisesti tai oraalisesti. Vaikuttava määrä yhdistettä on yleensä yhdistetty sopivaan farmaseuttiseen kantaja-aineeseen. Käytetty termi "vaikuttava määrä" tarkoittaa sellaisia määriä, joilla saavutetaan toivottu vaikutus ilman sivuvaikutuksia. Käytetty tarkka määrä tietyssä tilanteessa riippuu monesta seikasta, kuten esim. annostustavasta, imettäväistyypistä, sairaudesta, johon ainetta annetaan, jne., sekä tietenkin yhdisteen rakenteesta.

Farmaseuttiset kantaja-aineet, joita tyypillisesti käytetään keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden kanssa, voivat olla kiinteitä tai nestemäisiä, ja ne voidaan yleensä valita annostusmuodon mukaan. Täten kiinteänä kantaja-aineena voidaan käyttää esimerkiksi laktoosia, ruokosokeria, gelatiinia ja agaria ja nestemäisenä esimerkiksi vettä,

siirappia, maapähkinäöljyä ja oliiviöljyä. Muut sopivat kantaja-aineet ovat tunnettuja farmaseuttisten formulaatioiden parissa työskenteleville ammatti-ihmisille. Yhdisteen ja kantaja-aineen yhdistäminen voi tapahtua monessa muodossa, kuten tabletti-, kapseli-, suppositorio-, liuos-, emulsio- ja pulverimuodossa.

Keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä on arvokas aromataasia inhiboiva vaikutus, minkä takia ne ovat käyttökelpoisia estrogeenistä riippuvaisten sairauksien, kuten rintasyövän, hoidossa.

Estrogeenit ovat steroideja, jotka olennaisesti vaikuttavat naisten rintojen ja sukupuolielinten fysiologian ja toiminnan normaaliin kehittymiseen. Toisaalta estrogeenien tiedetään stimuloivan estrogeenistä riippuvaisten syöpien, erityisesti rintasyövän ja kohdun runko-osan syövän, kasvua ja ne voivat lisätä rintasyövän kehittymisen vaaraa, jos niitä annetaan farmakologisina annoksina pitkän ajan kuluessa. Lisääntynyt estradiolin tuotanto voi aiheuttaa myös hyvänlaatuisiksi luokiteltavia vaurioita hormoneista riippuvaisissa elimissä. Estrogeenien merkitys syövän kasvua stimuloivana ja/tai säätelevänä tekijänä on selvästi korostunut sen tosiasian myötä, että antiestrokeeneilla on havaittu olevan keskeinen asema niiden rintasyöpien hoidossa, joissa on runsaasti estrogeenireseptoreita. Antiestrogeenit toimivat sitoutumalla estrogeenireseptoreihin ja siten inhiboivat estrogeenin biologisia vaikutuksia. Estrogeenien vaikutus voidaan estää myös toisella tavalla, inhiboimalla niiden biosynteesiä. Tämä on saavutettu kliinisesti epäspesifisellä steroidien synteesin inhibiittorilla, aminoglutetimidillä. Estrogeenien synteesi voidaan estää spesifisesti, ts. vaikuttamatta muuhun steroidimetaboliaan, inhiboimalla aromataasientsyymiä, joka on avainentsyymi estrogeenien biokemiallisessa synteesireitissä, ja joka on vastuussa kaikesta estrogeenibiosynteesistä in vivo. Aromataasin inhibitio on tärkeätä, koska useat rintasyöpäkasvaimet syntetisoivat estradiolia ja estronia in situ ja täten stimuloivat itse omaa kasvuaan autokriinisesti (Alan Lipton et al., Cancer 59:779-782, 1987).

Keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden kyky inhiboida aromataasientsyymiä on tutkittu in vitro -kokeissa M. Pasasen julkaisun mukaan (Biological Research in Pregnancy, vol. 6, nro 2, 1985, ss. 94-99). Kokeissa käytettiin ihmisen aromataasientsyymiä. Entsyymi eristettiin ihmisen istukasta, jossa sitä on runsaasti. Mikrosomaalinen fraktio

(100000 x g sakka) valmistettiin sentrifugoimalla. Entsyymipreparaattiin, jota käytettiin ilman jatkopuhdistusta, lisättiin tutkittavia yhdisteitä, 100000 dpm 1,2[³H]-androsteeni-3,17-dionia sekä NADPH:n tasoa ylläpitäviä reagensseja. Tutkittavien yhdisteiden konsentraatiot olivat 0,001; 0,01; 0,1 ja 1,0 mM. Inkubointiaika oli 40 min 37 °C:ssa. 1,2[³H]-androsteeni-3,17-dionin aromatisoinnin tuloksena syntyy ³H₂O:a. Tritiumvesi ja tritiumsubstraatti erotetaan helposti Sep-Pak^R minikolonilla, joka absorboi steroidin, mutta päästää läpi veden. Radioaktiivisuus mitattiin neste-tuikelaskijalla. Aromataasin inhibitio laskettiin vertaamalla inhibiittorilla käsiteltyjen näytteen ³H₂O-radioaktiivisuutta kontrollinäytteisiin, joissa ei ollut inhibiittoria. Lasketut IC-50-arvot ovat konsentraatioita, jotka inhiboivat entsyymien aktiivisuutta 50 %. Nämä konsentraatiot esitetään taulukossa 2.

Kolesterolin sivuketjun pilkkoutumisen (KSKP) aktiivisuus (desmolaasi) mitattiin Pasasen ja Pelkosen menetelmän mukaan (Steroids 43:517-527, 1984). Inkubointi suoritettiin 1,5 ml:n muovisissa Eppendorf koeputkissa, ja Eppendorf ravistelijaa, sentrifugia ja inkubaattoria käytettiin yksikkönä. 300 µl:n inkubointilavuudessa valmistettiin substraatti (5 µM) Hanukoglu ja Jefcoaten julkaisun mukaan (J. Chromatogr. 190:256-262, 1980), ja lisättiin 100000 dpm radioaktiivista ³H-4-kolesterolia (yhdisteen puhtaus tutkittiin TLC:llä) 0,5 % Tween 20:ssa, 10 mM MgCl₂:a, 5 µM syaaniketonia ja 2 mM NADPH:a. Kontrollinäytteissä oli kaikki edellä mainitut aineet, mutta entsyymipreparaatti inaktivoitiin ennen inkubointia lisäämällä 900 µl metanolia. Käytetty entsyymi eristettiin ihmisen istukan tai naudan lisämunuaisten mitokondriaalisesta fraktiosta (1 mg proteiinia). Kun oli inkuboitu 30 min 37 °C:ssa, reaktio lopetettiin lisäämällä 900 µl metanolia. Lisättiin 1500 dpm merkkiaineena käytettyä ¹⁴C-4-pregnenolonia jokaiseen inkubaattiin ja putkia sekoitettiin voimakkaasti. Seosten annettiin tasapainottua 10 min ajan, minkä jälkeen metanolilla saostetut proteiinit erotettiin sentrifugoimalla (8000 x g, 2 min) ja supernatantti imettiin 1 ml:n muoviseen injektioruiskuun ja imeytettiin esitasapainotettuun (75 % metanoli) minikoloniin. Kolonni pestiin 1 ml:lla 75 % metanolia ja sitten 3 ml:lla 80 % metanolia. 80 % metanolin eluaatti valutettiin astiaan, jossa laskenta tapahtui, ja lisättiin 10 ml tuikenestettä. Radioaktiivisuus mitattiin neste-tuikelaskijalla (LKB RackBeta) käyttäen kaksois-leima ohjelmaa. Istukan ja naudan lisämunuaisten entsyymipreparaattien tyypilliset aktiivisuudet olivat vastaavasti 0,5-3 ja 50-100 pmol pregnenolonia muodostunut/mg proteiinia/min.

Inhibitiokokeissa aine (lopullinen konsentraatio 1-1000 μ M) lisättiin inkubointiseokseen liuoksena, jonka tilavuus oli 10-20 μ l, yleensä metanoli- tai etanoliliuoksena. Sama määrä liuotinta lisättiin kontrolli-inkubointiastiaan. IC-50-arvot (konsentraatio, joka inhiboi 50 % entsyymin kontrolloitiivisuudesta) määritettiin graafisesti ja esitetään taulukossa 2.

Taulukko 1: Tutkitut yhdisteet

Nro Nimi

1. 4-[5-fenyyli-1-(4-fluorifenyyli)pentyyli]-1H-imidatsoli
2. 4-[1-(4-fluorifenyyli)-5-(2-metyylifenyyli)pentyyli]-1H-imidatsoli
3. 4-[1-(4-fluorifenyyli)-5-(3-metyylifenyyli)pentyyli]-1H-imidatsoli
4. 4-[1-(4-fluorifenyyli)-5-(4-metyylifenyyli)pentyyli]-1H-imidatsoli
5. 4-[5-(3,5-dimetyylifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)pentyyli]-1H-imidatsoli
6. 4-(1,5-difenyyli)pentyyli]-1H-imidatsoli
7. 4-(1,3-difenyyli)propyyli]-1H-imidatsoli
8. 1-bentsyyli-5-(1,3-difenyyli)propyyli]-1H-imidatsoli
9. 4-[3-fenyyli-1-(4-fluorifenyyli)propyyli]-1H-imidatsoli
10. 4-[4-fenyyli-1-(4-fluorifenyyli)butyyli]-1H-imidatsoli
11. 4-[1-(4-fluorifenyyli)-5-(3-metoksifenyyli)pentyyli]-1H-imidatsoli
12. 4-[1-(4-fluorifenyyli)-5-(4-metoksifenyyli)pentyyli]-1H-imidatsoli

13. 4-[5-(2,6-dimetyylifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)pentyyli]-1H-imidatsoli

14. 4-[1,3-bis(4-fluorifenyyli)propyyli]-1H-imidatsoli

15. 4-[1,4-bis(4-fluorifenyyli)butyyli]-1H-imidatsoli

Taulukko 2: Tutkittavien yhdisteiden vaikutus ihmisen aromataasin ja desmolaasin (KSKP) inhibitioon. IC-50 vastaa konsentraatiota, joka inhiboi entsyymiä 50 %.

Yhdiste nro	IC-50 μmol/l	IC-50 KSKP μmol/l
1	2,8	19
2	3,5	16
3	3,8	57
4	8,5	170
5	7,5	80
6	25	
7	4,5	7,5
8	30	
9	0,72	22
10	0,75	31
11	2,6	12
12	3	22,5
13	7,7	31
14	2,2	22
15	0,63	29

Potilaan päiväannos on noin 20-200 mg, annosteltuna oralisesti.

Akuutti toksisuus, LD₅₀, määritettiin käyttämällä NMRI-rotua olevia nuoria aikuisia naarasrottia. Testattujen yhdisteiden annostelu oli oraalinen. Testattujen yhdisteiden LD₅₀-arvot olivat 400 mg/kg tai enemmän.

Keksintöä kuvataan lähemmin seuraavissa esimerkeissä. ^1H NMR spektrit ajettiin Bruker WP 80 DS laitteella (80 MHz). Vertailuaineena oli tetrametyylisilaani. MS spektrit ajettiin Kratos MS80RF Autoconsole laitteella.

Esimerkki 1

4-[5-fenyyli-1-(4-fluorifenyyli)pentyyli]-1H-imidatsoli

a) 1-bentsyyli-5-(5-fenyyli-1-hydroksipentyyli)-1H-imidatsoli

Peitetään 2,1 g magnesiumlastuja 60 ml:lla kuivaa tetrahydrofuraania. Seokseen lisätään pisaroittain 4-fenyylibutylibromidia (18,8 g) 20 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania sellaisella nopeudella, että reaktio etenee tasaisesti. Lisäyksen jälkeen reaktioseosta refluksoidaan vielä tunnin ajan ja jäähdytetään huoneenlämpötilaan. Reaktioseos lisätään pisaroittain 60 °C:ssa olevaan liuokseen, jossa on 1-bentsyyli-5-imidatsolikarbaldehydiä (6,5 g) 80 ml:ssa tetrahydrofuraania. Kun lisäys on suoritettu, reaktioseosta refluksoidaan 2 tunnin ajan, jäähdytetään ja kaadetaan kylmään veteen. Tetrahydrofuraani haihdutetaan ja liuokseen lisätään väkevää suolahappoa. Tuote, joka erottuu öljynä, uutetaan metyleenikloridiin ja haihdutetaan kuiviin.

b) 4-(5-fenyyli-1-hydroksipentyyli)-1H-imidatsoli

1-bentsyyli-5-(5-fenyyli-1-hydroksipentyyli)-1H-imidatsolin hydrokloridi (8,5 g), valmistettu kohdassa a), vedytetään 60 °C:ssa 10 % palladium-hiili katalysaattorina seoksessa, jossa on 100 ml 2 N suolahappoa ja 10 ml etanolia. Kun vedyn kulutus lakkaa, reaktioseos jäähdytetään ja suodatetaan. Suodos haihdutetaan kuiviin. Lisätään vettä ja seos tehdään emäksiseksi natriumhydroksidilla. Tuote uutetaan metyleenikloridiin, joka edelleen pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös on tuote emäksenä ja se käytetään sellaisenaan kohdassa c).

^1H NMR (emäs, MeOH-d_4 + pisara CDCl_3):a):

1.2-2.0 (m, 6H), 2.61 (vääntynyt t, 2H), 4.65 (t, 1H), 6.91 (vääntynyt d, 1H), 7.0-7.3 (m, 5H), 7.56 (d, 1H)

c) 4-(5-fenyyli-1-oksopentyyli)-1H-imidatsoli

5,5 g 4-(5-fenyyli-1-hydroksipentyyli)-1H-imidatsolia ja 7,0 g mangaanidioksidia refluksoidaan sekoittaen tetrakloorietyleenissä 4 tunnin ajan. Reaktioseos suodatetaan ja suodos haihdutetaan kuiviin. Lisätään vettä ja tuote uutetaan metyleenikloridiin. Yhdistetyt uutokset pestään vedellä ja haihdutetaan kuiviin.

d) 4-[5-fenyyli-1-(4-fluorifenyyli)-1-hydroksipentyyli]-1H-imidatsoli

Peitetään 0,52 g magnesiumlastuja 60 ml:lla kuivaa tetrahydrofuraania. Lisätään 1-bromi-4-fluoribentseeniä (3,8 g) 60 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania sellaisella nopeudella, että reaktio etenee tasaisesti. Kun lisäys on suoritettu, reaktioseosta refluksoidaan tunnin ajan ja jäähdytetään huoneenlämpötilaan. Lisätään reaktioseos pisaroittain 60 °C:ssa olevaan liuokseen, jossa on 4-(5-fenyyli-1-oksopentyyli)-1H-imidatsolia (3,8 g) 40 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Lisäyksen jälkeen reaktioseosta refluksoidaan 3 tunnin ajan. Sitten seos jäähdytetään ja kaadetaan kylmään veteen. Tetrahydrofuraani haihdutetaan ja liuokseen lisätään väkevää suolahappoa. Tuote uutetaan hydrokloridisuolana metyleenikloridiin. Yhdistetyt metyleenikloridiuutokset haihdutetaan kuiviin.

e) 4-[5-fenyyli-1-(4-fluorifenyyli)-1-pentenyyli]-1H-imidatsoli

4-[5-fenyyli-1-(4-fluorifenyyli)-1-hydroksipentyyli]-1H-imidatsolin hydrokloridia (5,0 g) ja 30,0 g vedetöntä kaliumvetysulfaattia kuumennetaan 150 °C:ssa 4 tunnin ajan. Seos jäähdytetään ja lisätään 90 ml etanolia liuottamaan tuote. Seos suodatetaan ja suodos haihdutetaan pieneen tilavuuteen. Lisätään vettä ja seos tehdään emäksiseksi natriumhydroksidilla. Tuote uutetaan metyleenikloridiin, joka edelleen pestään vedellä ja haihdutetaan kuiviin. Tuote tehdään hydrokloridisuolaksi kuivalla vetykloridilla kuivassa etyyliasetaatissa.

¹H NMR (emäs, CDCl₃):

1.5-2.7 (m, 6H), 4.8 (leveä s, 1H), 6.34 (t, 1H), 6.48 (leveä s, 1H), 6.9-7.4 (m, 9H), 7.52 (leveä s, 1H)

f) 4-[5-fenyyli-1-(4-fluorifenyyli)pentyyli]-1H-imidatsoli

4-[5-fenyyli-1-(4-fluorifenyyli)-1-pentenyyli]-1H-imidatsolin hydrokloridi (2,0 g) liuotetaan etanoliin ja lisätään katalyyttinen määrä 10 % palladium-hiiltä. Reaktioseosta sekoitetaan voimakkaasti vetyatmosfäärissä huoneenlämpötilassa kunnes vedyn kulutus lakkaa. Seos suodatetaan ja suodos haihdutetaan kuiviin. Jäännös, joka on tuote, puhdistetaan flash-kromatografisesti eluoimalla metyleenikloridi-metanoli-seoksella. Saalis 82 %.

¹H NMR (emäs, CDCl₃):

1.1-2.7 (m, 8H), 3.84 (t, 1H), 6.71 (leveä s, 1H), 6.80-7.38 (m, 9H), 7.47 (leveä s, 1H), 9.22 (leveä s, 1H)

Samaa menetelmää käyttäen valmistettiin esimerkiksi seuraavat keksinnönmukaiset yhdisteet:

4-[1-(4-fluorifenyyli)-5-(3-metyylifenyyli)pentyyli]-1H-imidatsoli

MS: 322 (20, M⁺), 189 (28), 176 (38), 175 (72), 149 (100), 125 (20), 121 (14), 109 (42), 105 (16), 97 (21)

¹H NMR (HCl-suola, MeOH-d₄):

1.1-2.7 (m, 8H), 2.27 (s, 3H), 4.06 (t, 1H), 6.7-7.5 (m, 8H), 7.37 (d, 1H), 8.77 (d, 1H)

4-[1-(4-fluorifenyyli)-5-(4-metyylifenyyli)pentyyli]-1H-imidatsoli

¹H NMR (HCl-suola, MeOH-d₄):

1.1-2.7 (m, 8H), 2.26 (s, 3H), 4.05 (t, 1H), 6.8-7.6 (m, 9H), 8.78 (d, 1H)

4-[1-(4-fluorifenyyli)-5-(2-metyylifenyyli)pentyyli]-1H-imidatsoli

MS: 322 (53, M⁺), 189 (30), 176 (55), 175 (100), 148 (18), 121 (12), 105 (42), 101 (11), 79 (12), 77 (13)

¹H NMR (HCl-suola, MeOH-d₄):

1.1-2.7 (m, 8H), 2.24 (s, 3H), 4.11 (t, 1H), 6.9-7.5 (m, 9H), 8.79 (d, 1H)

4-[5-(3,5-dimetyylifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)pentyyli]-1H-imidatsoli

MS: 336 (47, M⁺), 189 (90), 176 (67), 175 (100), 166 (13), 148 (16), 121 (12), 119 (16), 91 (14)

¹H NMR (HCl-suola, MeOH-d₄):

1.1-2.6 (m, 8H), 2.22 (s, 6H), 4.09 (t, 1H), 6.6-7.4 (m, 7H), 7.40 (leveä s, 1H), 8.80 (leveä s, 1H)

4-[1-(4-fluorifenyyli)-5-(3-metoksifenyyli)pentyyli]-1H-imidatsoli

¹H NMR (emäs, CDCl₃):

1.2-2.3 (m, 6H), 2.5 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.85 (t, 1H), 6.6-7.6 (m, 10H)

Esimerkki 2

4-(1,3-difenyylipropyyli)-1H-imidatsoli

a) 1-bentsyyli-5-(3-fenyyli-1-oksopropyyli)-1H-imidatsoli

1-bentsyyli-5-(3-fenyyli-1-hydroksipropyyli)-1H-imidatsoli hapetetaan mangaanidioksidilla tetrakloorietyleenissä samalla tavalla kuin on esitetty esimerkissä 1 c).

¹H NMR (emäs, CDCl₃):

3.03 (m, 4H), 5.53 (s, 2H), 7.07-7.4 (m, 10H), 7.60 (s, 1H), 7.77 (s, 1H)

Samaa menetelmää käyttäen valmistettiin esimerkiksi seuraavat keksinnönmukaiset yhdisteet:

1-bentsyyli-5-[5-(2,6-dimetyylifenyyli)-1-oksopentyyli]-1H-imidatsoli. Hydrokloridin sp. 175-

180 °C.

1-bentsyyli-5-(5-fenyyli-1-oksopentyyli)-1H-imidatsoli. Hydrokloridin sp. 185-189 °C.

b) 1-bentsyyli-5-(1,3-difenyyli-1-hydroksipropyli)-1H-imidatsoli

Grignardin reagenssi valmistetaan bromibentseenistä (5,0 g) ja magnesiumlastuista (0,76 g) tetrahydrofuraanissa. Lisätään liuokseen sitten 3,1 g 1-bentsyyli-5-(3-fenyyli-1-oksopropyli)-1H-imidatsolia tetrahydrofuraanissa ja reaktioseosta refluksoidaan 3 tunnin ajan. Seos kaadetaan kylmään veteen, tetrahydrofuraani haihdutetaan pois ja liuos tehdään happamaksi suolahapolla. Tuotteen hydrokloridisuola suodatetaan, pestään tolueenilla ja kuivataan. Tuotteen sp. 196-198 °C.

Samalla menetelmällä valmistettiin esimerkiksi seuraavat keksinnönmukaiset yhdisteet:

1-bentsyyli-5-(1,5-difenyyli-1-hydroksipentyyli)-1H-imidatsoli. Hydrokloridin sp. 193-196 °C.

1-bentsyyli-5-[5-(2,6-dimetyylifenyyli)-1-fenyyli-1-hydroksipentyyli]-1H-imidatsoli. Hydrokloridin sp. 190-192 °C.

c) 1-bentsyyli-5-(1,3-difenyylipropyyli)-1H-imidatsoli

1-bentsyyli-5-(1,3-difenyyli-1-hydroksipropyli)-1H-imidatsolia käsitellään vedettömällä kaliumvetysulfaatilla 150 °C:ssa samalla tavalla kuin on esitetty esimerkissä 1 e). Väliuutteen, 1-bentsyyli-5-(1,3-difenyyli-1-propenyli)-1H-imidatsolin, kaksoissidos vedytetään samalla tavalla kuin on esitetty esimerkissä 1 f). Hydrokloridin sp. on 154-174°C (dietyylieetteristä).

¹H NMR (HCl-suola, MeOH-d₄):

2.2-2.7 (m, 4H), 3.90 (t, 1H), 5.12 (AB q, kvartetin keskellä, 2H), 6.90-7.37 (m, 15H), 7.70 (leveä s, 1H), 8.88 (d, 1H)

Samalla menetelmällä valmistettiin esimerkiksi seuraava yhdiste:

1-bentsyyli-5-(1,5-difenyylipentyyli)-1H-imidatsoli

¹H NMR (emäs, CDCl₃):

1.18-2.61 (m, 8H), 3.56 (t, 1H), 4.59 ja 4.81 (AB q, 2H), 6.76-7.40 (m, 17H)

d) 4-(1,3-difenyylipropyli)-1H-imidatsoli

1-bentsyyli-5-(1,3-difenyylipropyli)-1H-imidatsoli vedytetään 2 N suolahapon ja etanolin seoksessa 60 °C:ssa 10 % Pd/C katalysaattorina. Tuote eristetään kuten esimerkissä 1 b) ja puhdistetaan flash-kromatografisesti metyleenikloridi-metanoli (9,5:0,5) eluenttina. Saalis 73 %.

¹H NMR (emäs, CDCl₃):

2.1-2.7 (m, 4H), 3.88 (t, 1H), 6.71 (leveä s, 1H), 7.01-7.26 (m, 10H), 7.30 (d, 1H), 10.5 (leveä s, 1H)

Samalla menetelmällä valmistettiin esimerkiksi seuraava keksinnön mukainen yhdiste:

4-(1,5-difenyylipentyyli)-1H-imidatsoli

¹H NMR (HCl-suola, MeOH-d₄):

1.2-2.3 (m, 6H), 2.57 (vääntynyt t, 2H), 4.05 (t, 1H), 7.05-7.40 (m, 11H), 8.73 (d, 1H)

Esimerkki 3

4-[1,4-bis(4-fluorifenyyli)butyyli]-1H-imidatsoli

a) 1-bentsyyli-5-[1-(4-fluorifenyyli)-1-hydroksimetyyli]-1H-imidatsoli

4-bromifluoribentseenin ja 1-bentsyyli-5-imidatsolikarbaldehydin Grignardin reaktio suoritetaan analogisesti esimerkin 1 a) mukaisesti. Tuote kiteytetään hydrokloridisuolana etyyliasetaatista. Saalis 94 %.

¹H NMR(emäs, CDCl₃ + MeOH-d₄):

5.05 ja 5.21 (AB q, 2H), 5.64 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.97-7.1 (m, 4H), 7.26-7.33 (m, 5H), 7.41 (s, 1H)

MS: 282 (22, M⁺), 265 (5), 191 (18), 91 (100)

b) 1-bentsyyli-5-[1-(4-fluorifenyyli)-1-oksometyyli]-1H-imidatsoli

1-bentsyyli-5-[1-(4-fluorifenyyli)-1-hydroksimetyyli]-1H-imidatsolin hapetus suoritetaan analogisesti esimerkin 1 c) mukaisesti. Raakatuote kiteytetään emäksenä metanolista. Saalis 72 %.

¹H NMR (emäs, CDCl₃):

5.62 (s, 2H), 7.1-7.4 (m, 7H), 7.5-8.0 (m, 4H)

MS: 280 (46, M⁺), 123 (13), 107 (4), 95 (19), 91 (100)

c) 1-bentsyyli-5-[1,4-bis(4-fluorifenyyli)-1-hydroksibutyyli]-1H-imidatsoli

1-bentsyyli-5-[1,4-bis(4-fluorifenyyli)-1-hydroksibutyyli]-1H-imidatsoli valmistetaan analogisesti esimerkin 1 a) mukaisesti lähtien 3-(4-fluorifenyyli)-1-bromipropaanista ja 1-bentsyyli-5-[1-(4-fluorifenyyli)-1-oksometyyli]-1H-imidatsolista. Tuote puhdistetaan flash-kromatografisesti.

¹H NMR (emäs, CDCl₃):

1.2-1.4 (m, 1H), 1.65-1.85 (m, 1H), 2.1-2.25 (m, 2H), 2.52 (t, 2H), 4.73 ja 4.81 (AB q, 2H), 6.75-7.3 (m, 15H)

Samalla menetelmällä valmistettiin myös esimerkiksi seuraavat keksinnönmukaiset yhdisteet:

1-bentsyyli-5-[3-fenyyli-1-(4-fluorifenyyli)-1-hydroksipropyli]-1H-imidatsoli

MS: 386 (M^+ , 8), 368 (22), 281 (100), 159 (26), 91 (99), 65 (34)

1-bentsyyli-5-[1,3-bis(4-fluorifenyyli)-1-hydroksipropyli]-1H-imidatsoli

MS: 404 (M^+ , 2), 386 (18), 195 (16), 281 (33), 123 (34), 91 (100), 65 (20)

1-bentsyyli-5-[4-fenyyli-1-(4-fluorifenyyli)-1-hydroksibutyli]-1H-imidatsoli

MS: 400 (M^+ , 2), 382 (2), 281 (38), 191 (3), 91 (100), 65 (9)

1-bentsyyli-5-[1-(4-fluorifenyyli)-1-hydroksi-5-(3-metoksifenyyli)pentyyli]-1H-imidatsoli

^1H NMR (HCl-suola, MeOH-d_4):

1.0-1.8 (m, 4H), 2.26 (t, 2H), 2.52 (t, 2H), 4.71 (s, 3H), 5.06 ja 5.31 (ABq, 2H), 6.6-7.5 (m, 13H), 7.7 (s, 1H), 8.6 (s, 1H)

1-bentsyyli-5-[5-(2,6-dimetyylifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-1-hydroksipentyyli]-1H-imidatsoli

MS: 442 (M^+ , 19), 281 (71), 256 (5), 191 (7), 119 (21), 91 (100)

d) 4-[1,4-bis(4-fluorifenyyli)butyyli]-1H-imidatsoli

1-bentsyyli-5-[1,4-bis(4-fluorifenyyli)-1-hydroksibutyli]-1H-imidatsoli (10 g) liuotetaan väkevään etikkahappoon (100 ml). Liuokseen lisätään 0,1 g 10 %:sta palladium-hiiltä ja 0,8 g ammoniumformaattia. Seosta refluksoidaan tunnin ajan ja seos jäähdytetään huoneenlämpötilaan. Liuos suodatetaan piimaan läpi. Etikkahapposuodos haihdutetaan. Jäännös liuotetaan metyleenikloridiin ja pestään kerran 2 M vesipitoisella natrium-hydroksidiliuoksella ja kerran vedellä. Metyleenikloridiliuos kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Tuote tehdään hydrokloridisuolaksi kuivalla vetykloridilla dietyylieetterissä. Sulamispiste 135-137 °C.

^1H NMR (emäs, CDCl_3):

1.4-1.65 (m, 2H), 1.8-1.95 (m, 1H), 2.05-2.2 (m, 1H), 2.5-2.65 (m, 2H), 3.87 (t, 1H), 6.7

(s, 1H), 6.8-7.2 (m, 8H), 7.5 (s, 1H)

Samalla menetelmällä valmistettiin esimerkiksi seuraavat keksinnönmukaiset yhdisteet:

4-[3-fenyyli-1-(4-fluorifenyyli)propyyli]-1H-imidatsoli

¹H NMR (emäs, CDCl₃):

2.0-2.7 (m, 4H), 3.7-4.0 (m, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.75-7.45 (m, 9H), 7.57 (s, 1H)

MS: 280 (4, M⁺), 189 (9), 176 (100), 148 (15), 121 (9), 91 (12)

4-[1,3-bis(4-fluorifenyyli)propyyli]-1H-imidatsoli

¹H NMR (emäs, CDCl₃):

2.1-2.25 (m, 1H), 2.3-2.6 (m, 3H), 3.88 (t, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.9-7.2 (m, 8H), 7.63 (s, 1H)

MS: 298 (5, M⁺), 189 (8), 176 (100), 122 (22), 109 (42)

4-[4-fenyyli-1-(4-fluorifenyyli)butyyli]-1H-imidatsoli

¹H NMR (emäs, CDCl₃):

1.3-2.3 (m, 4H), 2.6 (t, 2H), 3.88 (t, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.7-7.3 (m, 9H), 7.39 (s, 1H)

MS: 294 (31, M⁺), 189 (24), 175 (100), 91 (31)

4-[1-(4-fluorifenyyli)-5-(3-metoksifenyyli)pentyyli]-1H-imidatsoli

¹H NMR (emäs, CDCl₃):

1.1-2.3 (m, 6H), 2.5 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.85 (vääntynyt t, 1H), 6.6-7.6 (m, 10H)

MS: 338 (19, M⁺), 189 (43), 175 (70), 148 (12), 121 (20), 36 (100)

4-[1-(4-fluorifenyyli)-5-(4-metoksifenyyli)pentyyli]-1H-imidatsoli

¹H NMR (emäs, CDCl₃):

1.1-2.3 (m, 6H), 2.49 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.8 (vääntynyt t, 1H), 6.6-7.6 (m, 10H)

MS: 338 (10, M⁺), 189 (20), 175 (22), 148 (6), 121 (22), 36 (100)

4-[5-(2,6-dimetyylifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)pentyyli]-1H-imidatsoli

¹H NMR (emäs, CDCl₃):

1.25-1.5 (m, 4H), 1.8-1.95 (m, 1H), 2.05-2.2 (m, 1H), 2.25 (s, 6H), 2.52 (t, 2H), 3.86 (t, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.9-7.0 (m, 5H), 7.1-7.2 (m, 2H), 7.4 (s, 1H)

MS: 336 (50, M⁺), 217 (20), 189 (75), 175 (100), 148 (13), 119 (23)

Esimerkki 4

1-bentsyyli-5-[3-fenyyli-1-(4-fluorifenyyli)-1-propenyyli]-1H-imidatsoli

Lisätään titaanitetrakloridia (0,03 mol) pisaroittain sinkkijauheeseen (0,06 mol) ja tetrahydrofuraanin (30 ml) sekoitettuun suspensioon -10 °C:ssa kuivan typen alla. Seos kuumennetaan refluksointilämpötilaan ja refluksointia jatketaan 1 tunnin ajan. Liuos jäähdytetään 0 °C:een ja siihen lisätään 1-bentsyyli-5-[1-(4-fluorifenyyli)-1-oksometyyli]-1H-imidatsolia (0,005 mol) tetrahydrofuraanissa (10 ml) ja fenyyliasetaldehydiä (0,006 mol) tetrahydrofuraanissa (10 ml). Seosta refluksoidaan sekoittaen 1 tunnin ajan. Tumma seos kaadetaan veteen (60 ml), tetrahydrofuraani haihdutetaan ja seos uutetaan metyleenikloridilla (2 x 100 ml). Metyleenikloridifaasi pestään 2 N natriumhydroksidilla ja vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös puhdistetaan flash-kromatografisesti.

¹H NMR (emäs, CDCl₃):

3.35 ja 3.45 (2d, 2H), 4.62 ja 4.65 (2s, 2H), 6.03 ja 6.20 (2t, 1H), 6.8-7.3 (m, 15H), 7.50 ja 7.64 (2s, 1H)

Esimerkki 5

4-[1,4-bis(4-fluorifenyyli)-1-hydroksibutyyli]-1H-imidatsoli

Ammoniumformaatin väkevää vesiliuosta (0,151 g) lisätään pisaroittain kiehuvaan seokseen, jossa on 1-bentsyyli-5-[1,4-bis(4-fluorifenyyli)-1-hydroksibutyyli]-1H-imidatsolia (0,2 g) ja 10 % Pd/C:tä (0,02 g) 20 ml:ssa etanoli-vettä (3:1). Seosta refluksoidaan 2 tunnin ajan. Katalysaattori suodatetaan ja liuotin haihdutetaan. Lisätään 2 M NaOH:a ja tuote uutetaan metyleenikloridiin. Metyleenikloridifaasi kuivataan ja haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan tuote.

MS: 328 (8, M⁺), 310 (24), 191 (74), 137 (16), 123 (38), 109 (56), 95 (100)

Esimerkki 6

4-[1,4-bis(4-fluorifenyyli)butyyli]-1H-imidatsoli

1-bentsyyli-5-[1,4-bis(4-fluorifenyyli)-1-butenyyli]-1H-imidatsoli (0,2 g) hydrokloridisuolana vedytetään esimerkin 1f) mukaisesti.

¹H NMR (emäs, CDCl₃):

1.4-1.63 (m, 2H), 1.8-1.95 (m, 1H), 2.05-2.2 (m, 1H), 2.5-2.65 (m, 2H), 3.87 (t, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.8-7.2 (m, 8H), 7.5 (s, 1H)

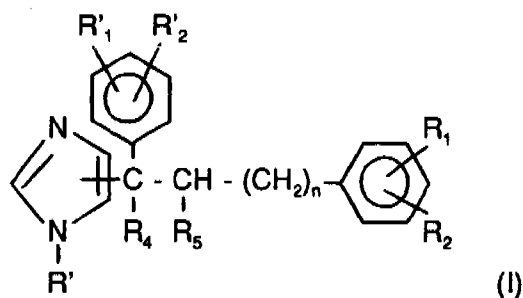
Esimerkki 7

4-[1,4-bis(4-fluorifenyyli)butyyli]-1H-imidatsoli

Ammoniumformaatin väkevää liuosta (0,16 g 2ml:ssa vettä) lisätään pisaroittain kiehuvaan seokseen, jossa on 1-bentsyyli-5-[1,4-bis(4-fluorifenyyli)-1-butenyyli]-1H-imidatsolia (0,21 g) ja 10 % Pd/C:tä (0,02 g) 20 ml:ssa etanoli-vettä (3:1). Seosta refluksoidaan 2 tunnin ajan. Katalysaattori suodatetaan ja liuotin haihdutetaan. Lisätään 2 M NaOH:ta ja tuote uutetaan metyleenikloridiin. Metyleenikloridifaasi kuivataan ja haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan tuote.

Patenttivaatimus

Menetelmä uusien, terapeuttisesti arvokkaiden 4(5)-imidatsolijohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on



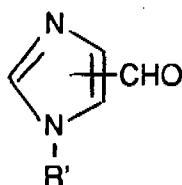
tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, jossa R_1 , R_2 , R'_1 ja R'_2 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat H, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , OCH_3 ,

OH , CH_2OH , NO_2 , NH_2 , CN , CF_3 , CHF_2 , CH_2F tai halogeeni; R' on H tai $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_3$,

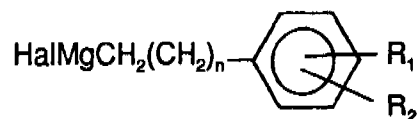
jossa R_3 on H, CH_3 tai halogeeni; R_4 on H tai OH ja R_5 on H tai R_4 ja R_5 muodostavat keskenään sidoksen ja n on 0-4,

t u n n e t t u siitä, että

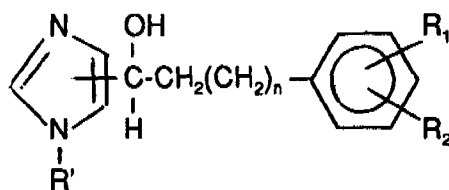
a) 4(5)-imidatsolialdehydi, jonka kaava on



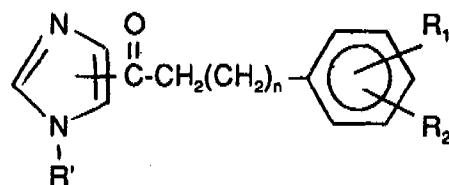
jossa R' merkitsee samaa kuin aikaisemmin, saatetaan reagoimaan sopivan aryylialkyyylimagnesiumhalogenidin kanssa, jonka kaava on



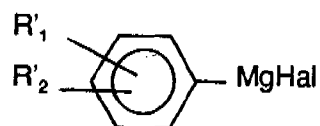
jossa R_1 ja R_2 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat H, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , OCH_3 , NO_2 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F tai halogeeni, n on 0-4 ja Hal on halogeeniatomi, jolloin muodostuu yhdiste, jonka kaava on



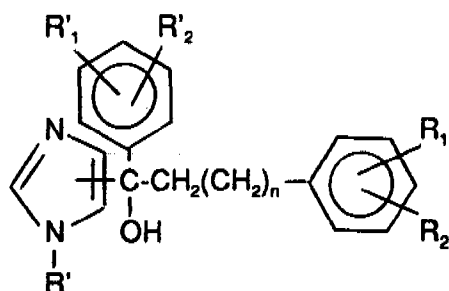
joka haluttaessa vedytetään katalyyttisesti bentsyyllisen R' -ryhmän poistamiseksi, jos R' on substituoitu tai substituoimaton bentsyyli ryhmä, joka edelleen hapetetaan, jolloin muodostuu yhdiste, jonka kaava on



joka edelleen saatetaan reagoimaan aryylimagnesiumhalogenidin kanssa, jonka kaava on

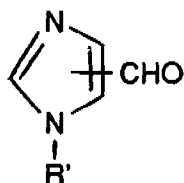


jossa R'_1 ja R'_2 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat H, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , OCH_3 , NO_2 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F tai halogeeni ja Hal on halogeeniatomi, jolloin muodostuu kaavan (I) mukainen yhdiste, jonka kaava on

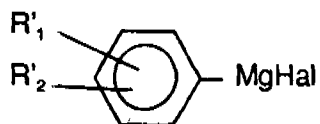


jossa R' , R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 ja n merkitsevät samaa kuin yllä on esitetty, tai

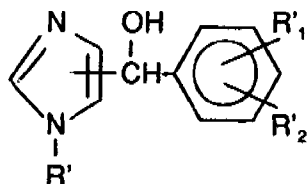
b) 4(5)-imidatsolialdehydi, jonka kaava on



jossa R' merkitsee samaa kuin aikaisemmin, saatetaan reagoimaan aryyli-magnesiumhalogenidin kanssa, jonka kaava on

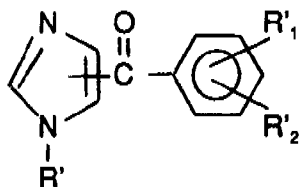


jossa R'_1 ja R'_2 merkitsevät samaa kuin kohdassa a) ja Hal on halogeeniatomi, jolloin muodostuu yhdiste, jonka kaava on

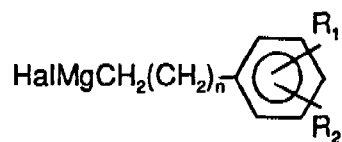


jossa R' , R'_1 ja R'_2 merkitsevät samaa kuin kohdassa a), joka haluttaessa vedytetään katalyyttisesti bentsyyllisen R' -ryhmän poistamiseksi, jos R' on substituoitu tai substituoimaton bentsyyli-ryhmä, joka edelleen hapetetaan, jolloin

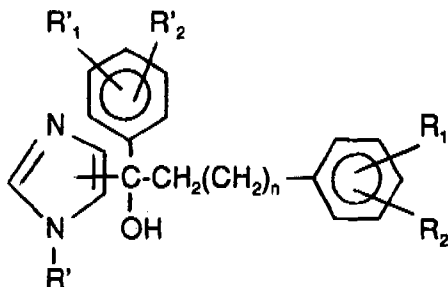
muodostuu yhdiste, jonka kaava on



joka edelleen saatetaan reagoimaan sopivan aryylialkyyli­magnesiumhalogenidin kanssa, jonka kaava on

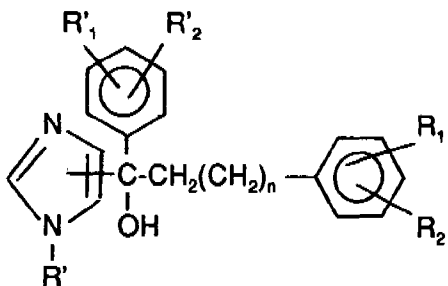


jossa R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin kohdassa a) ja n on 0-4, jolloin muodostuu kaavan (I) mukainen yhdiste, jonka kaava on

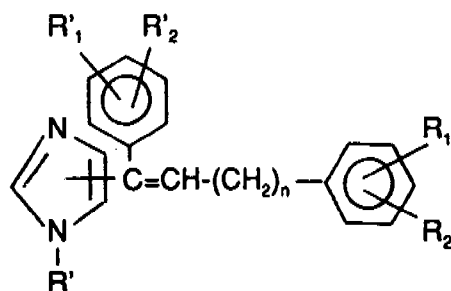


jossa R' , R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 ja n merkitsevät samaa kuin kohdassa a), tai

c) poistetaan vettä yhdisteestä, jonka kaava on

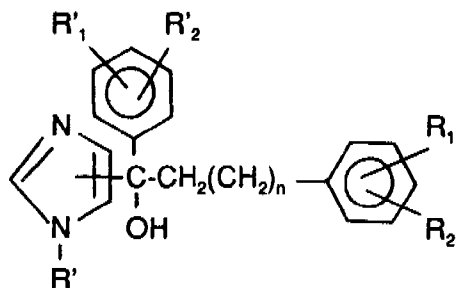


jossa R' ja n merkitsevät samaa kuin aikaisemmin ja R_1 , R_2 , R'_1 ja R'_2 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat H, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , OCH_3 , OH, CH_2OH , NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F tai halogeeni, jolloin muodostuu kaavan (I) mukainen yhdiste, jonka kaava on

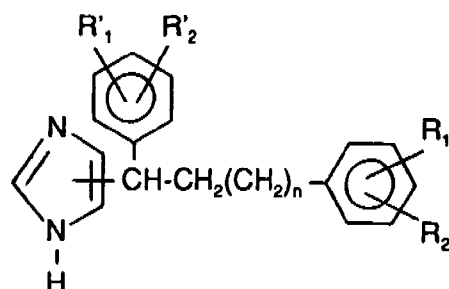


jossa R' , R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 ja n merkitsevät samaa kuin yllä on esitetty, tai

d) saatetaan yhdiste, jonka kaava on

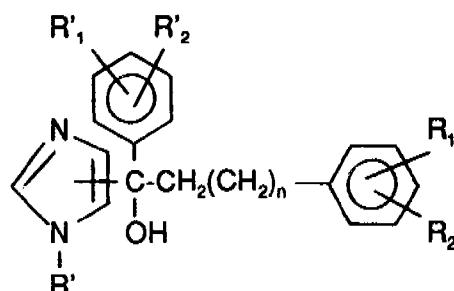


jossa R' , R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 ja n merkitsevät samaa kuin kohdassa c), reagoimaan vedynsiirtoreaktiolla, jolloin muodostuu kaavan (I) mukainen yhdiste, jonka kaava on

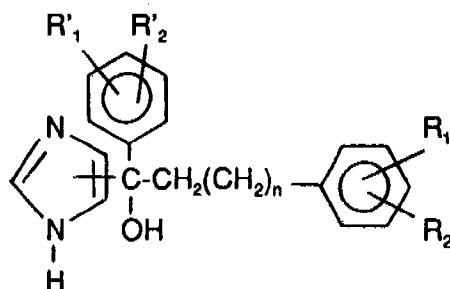


jossa R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 ja n merkitsevät samaa kuin kohdassa c), tai

e) saatetaan yhdiste, jonka kaava on

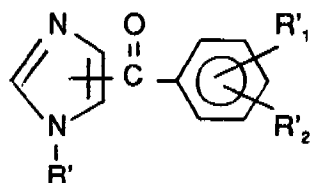


jossa R' on substituoitu tai substituoimaton bentsyyli-ryhmä ja R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 ja n merkitsevät samaa kuin kohdassa c), reagoimaan vedynsiirtoreaktiolla, jolloin muodostuu kaavan (I) mukainen yhdiste, jonka kaava on

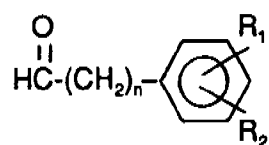


jossa R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 ja n merkitsevät samaa kuin kohdassa c), tai

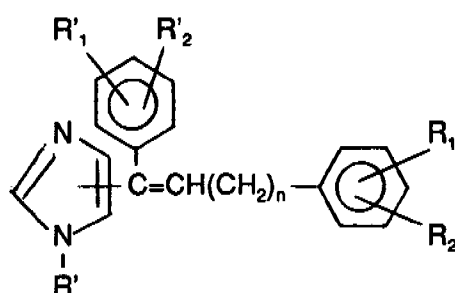
f) saatetaan bentsoyyli-imidatsoli, jonka kaava on



jossa R' , R'_1 ja R'_2 merkitsevät samaa kuin kohdassa a), reagoimaan aldehydin kanssa, jonka kaava on

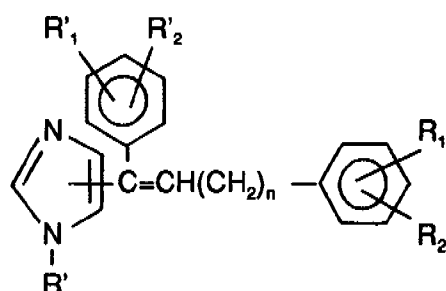


jossa R_1 , R_2 ja n merkitsevät samaa kuin kohdassa c), pienivalenssisen ti-
taanireagenssin läsnäollessa, jolloin muodostuu kaavan (I) mukainen yhdiste,
jonka kaava on

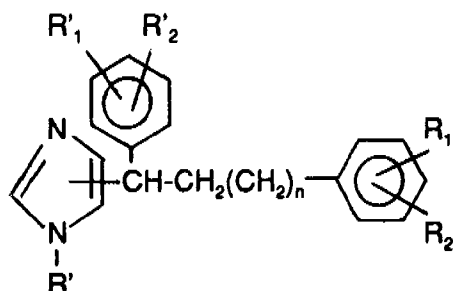


jossa R' , R_1 , R_2 ja n merkitsevät samaa kuin kohdassa c) ja R'_1 ja R'_2 merkitsevät
samaa kuin kohdassa a), tai

g) vedytetään katalyyttisesti yhdiste, jonka kaava on

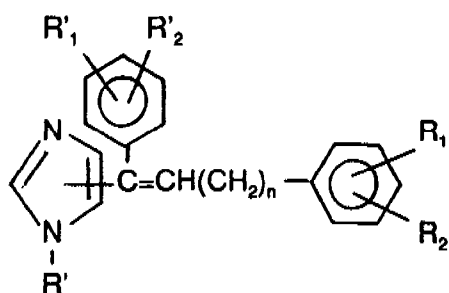


jossa R' , R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 ja n merkitsevät samaa kuin kohdassa c), jolloin
muodostuu kaavan (I) mukainen yhdiste, jonka kaava on

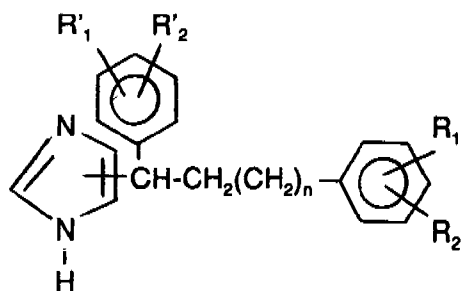


jossa R' , R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 ja n merkitsevät samaa kuin kohdassa c), tai

h) vedytetään katalyyttisesti yhdiste, jonka kaava on

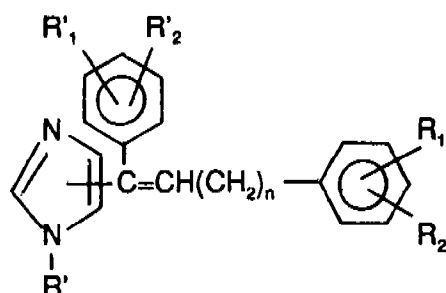


jossa R' , R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 ja n merkitsevät samaa kuin kohdassa c), jolloin muodostuu kaavan (I) mukainen yhdiste, jonka kaava on

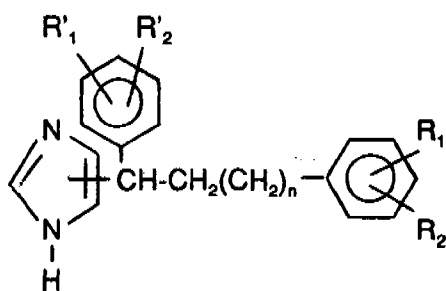


jossa R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 ja n merkitsevät samaa kuin kohdassa c), tai

i) saatetaan yhdiste, jonka kaava on

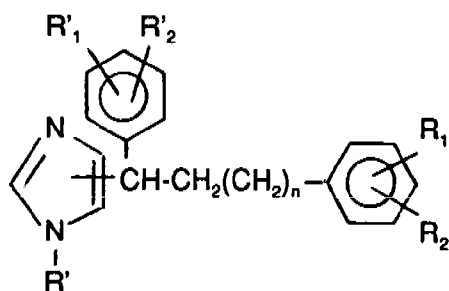


jossa R' , R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 ja merkitsevät samaa kuin kohdassa c), reagoimaan vedynsiirtoreaktiolla, jolloin muodostuu kaavan (I) mukainen yhdiste, jonka kaava on

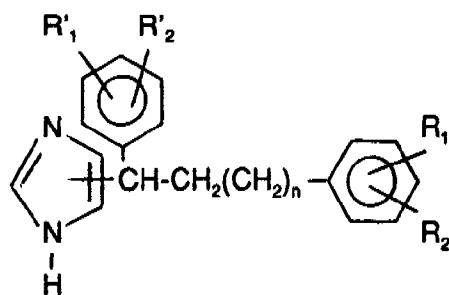


jossa R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 ja n merkitsevät samaa kuin kohdassa c), tai

j) vedytetään katalyyttisesti yhdiste, jonka kaava on



jossa R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 ja n merkitsevät samaa kuin kohdassa c) ja R' on substituoitu tai substituoimaton bentsyyliiryhmä, jolloin muodostuu kaavan (I) mukainen yhdiste, jonka kaava on



jossa R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 ja n merkitsevät samaa kuin kohdassa c), tai

ja haluttaessa näin saatu lopputuote muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

860369 (vast. EP-A1-194984)

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI P 93105 (vast. EP-A1-311447), P 76569 (vast. EP-A1-81324),
ja P 76568 (vast. EP-A1-58047)

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

TVK

Allekirjoitus