



[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT

73668

C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 09 11 1987

(51) Kv.4/Int.Cl.4 C 07 D 233/60

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21)	Patentihakemus - Patentansökning	792302
(22)	Hakemispäivä - Ansökningsdag	23.07.79
(23)	Alkupaivä - Giltighetsdag	23.07.79
(41)	Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	27.01.80
(44)	Nähtäväsipanon ja kuuljulkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utskriften publicerad	31.07.87
(86)	Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32) (33) (31)	Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	26.07.78
	Italia-Italien(IT)	26094 A/78

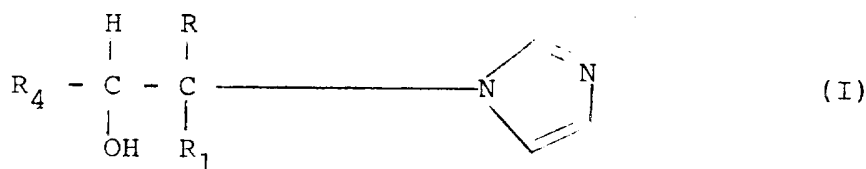
(71) Recordati S.A., C.so S. Gottardo 54, Chiasso, Sveitsi-Schweiz(CH)

(72) Dante Nardi, Milano, Alberto Tajana, Milano,
Maria Jose Magistretti, Milano, Italia-Italien(IT)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Analogiamenetelmä kouristuksenvastaisina aineina käyttökelpoisten
imidatsolijohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställ-
ning av såsom krampstillande medel användbara imidazolderivat

Keksinnön kohteena on analogiamenetelmä kouristuksenvas-
taisina aineina käyttökelpoisten imidatsolijohdannaisten valmis-
tamiseksi, joilla on yleinen kaava

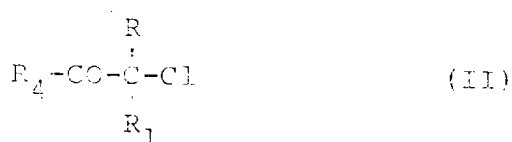


jossa R on vety tai alempi alkyyli, R₁ on vety tai alempi alkyyli,
R₄ on 1,2,3,4-tetrahydro-6-naftyyli; 6-bentsyyli-3-duryyli; kloori-
substituoitu 1-naftyyli; fenyyli, jonka 2-, 3- tai 4-asemassa on
hydroksi-, amino-, sykloheksyyli- tai fenyyilitiosubstituentti; 4-bi-
bentsyyli; tai 3,4-dihydroksifenyyli;
ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen
valmistamiseksi.

Uudet kaavan I mukaiset imidatsolijohdannaiset ovat käyttökelpoisia kouristuksenvastaisina aineina.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä ei ole esitetty DE-hakemusjulkaisuissa 26 28 420 ja 26 57 578, US-patenttijulkaisuissa 3 927 917, 4 006 243, 4 067 989, 4 105 762 ja 4 150 153, eikä FR-patenttijulkaisuissa 22 49 616, joissa kaikissa on kuvattu samankaltaisen rakenteen omaavia yhdisteitä. Näillä tunnetuilla yhdisteillä ei kuitenkaan ole samaa terapeuttista vaikutusten yhdistelmää kuin kaavan I mukaisilla yhdisteillä.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle kaavan I mukaisten uusien yhdisteiden valmistamiseksi on tunnusomaista, että yhdiste, jolla on kaava II



jossa R, R₁ ja R₄ merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan imidatsolin tai sen suolan kanssa, jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava Ia



kaavan Ia mukainen yhdiste eristetään vapaana emäksenä, ja pelkistetään natriumboorihydridillä,

ja haluttaessa saatu vapaa emäs ruuhketaan farmaseuttisesti sopivalla happohydrokloridiksi.

Menetelmässä kaavan (Ia) mukaisia yhdisteitä valmistetaan saattamalla kaavan II mukainen yhdiste, jossa R, R₁ ja R₄ merkitsevät samaa kuin edellä, reagoimaan imidatsolin tai sen suolan kanssa liuottimessa, sopivasti dimetyyliformamidissa tai dikloorietaanissa, edullisesti huoneen lämpötilassa.

Näin saatu kaavan Ia mukainen yhdiste pelkistetään alko-
holin (Etanolin) natriumboorihydridillä. Alkoholiliuos on edullisesti metanoli. Reaktio voidaan suorittaa huoneen lämpötilassa 1-4 tunnin kuluessa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa tavallisella tavalla farmaseuttisesti hyväksyttäviksi happoadditiosuoloiksi. Käytettäviksi sopivia suoloja ovat esimerkiksi kloorivetyhappo, rikkihappo, typpihappo, fosforihappo, p-tolueenisulfonihappo, oksaalihappo, etikkahappo, sitruunahappo, propionihappo, maleiinihappo, kanelihappo, bentsoehappo ja metaanisulfonihappo.

Kaavan I mukaisilla uusilla yhdisteillä ja niiden suoloilla on huomattavaa kouristuksia ehkäisevää aktiviteettia ja samalla alhainen myrkyllisyys.

Niiden kouristuksenvastainen aktiivisuus määritettiin hiirillä suoritettussa maksimisähköiskukokeessa (MES) ja pentyleenitetratsolikokeessa (metratsoli, subkutaanisti) määrittämällä kohtauksen kynnyksarvo (MET), jolloin vertailuaineena käytettiin difenyylihydantoinia ja fenobarbitaalia. Myös siinä tapauksessa, että uusilla imidatsolijohdannaisilla oli sama tai alhaisempi kouristuksenvastainen aktiivisuus kuin vertailuaineilla, niin keksinnön mukaisilla yhdisteillä oli paremman vesiliukoisuuden vuoksi säännöllisempi absorptio. Toisin sanoen, niiden absorptiovaihtelut olivat vähäisempiä kuin yleensä difenyylihydantoinilla. Uusilla yhdisteillä oli lisäksi jopa 10-12 kertaa vähäisempi myrkyllisyys kuin vertailuaineilla, ja ne ovat tämän johdosta erittäin edullisia verrattuna difenyylihydantoiiniin ja fenobarbitaaliin. Sähköiskukoe suoritettiin julkaisussa Swinyard et al., J. Pharmacol. exp. ther. 106 (1952) 319 esitetyllä kokeella. Kaavan I mukaiset yhdisteet liuotettiin 10-3:iseen arabikumi-liuokseen ja annettiin intraperitoneaalisesti tai suun kautta hiirille. Koe-eläiminä oli 10 albinohiirtä painoltaan 25-30 g molempia sukupuolia. Sähköiskut annettiin 60 Hz vaihtovirralla (0,2 sek 25 mA). Sähköisku annettiin 60 min lääkeannon jälkeen. Se aiheutti normaalilla hiirellä, so. hiirellä, joka ei ollut saanut lääkitystä, maksimikohtauksen. Siinä on ensin lyhytaikainen kouristusmainen koukistus ja sitten pitempiaikainen takajalkojen kouristusmainen ojennus ja lopuksi nykimäkouristus. Kohtaus kesti noin 22 sek. Takajalkojen kouristusmaisen ojennuksen poistaminen kohtauksessa määriteltiin lääkkeen aiheuttamaksi suojaksi, joka osoitti sen kouristuksenvastaista aktiivisuutta.

Taulukossa I on esitetty yhdisteiden vaikuttavat annokset ED₅₀ niitä annettaessa intraperitoneaalisti ja oraalisti.

Metratsolikokehuoksen kynnyskokeessa (MET) tiedetään pentyleenitetratsolin (metratsoli) aiheuttavan kohtauksia hiirillä, kun sitä annetaan subkutaanisesti niskan ihopinnalle. Tällaisia kohtauksia saavat vähintään 87 % normaaleista hiiristä. Kokeiltavia yhdistelmiä annettiin hiirille metratsolikokeen standardimenetelmää noudattaen. 30 ja 60 minuuttia koeyhdisteen intraperitoneaalien ja oraalin annon jälkeen hiiriin injektoidiin pentyleenitetratsolia 130 mg/kg. Hiiriä tarkkailtiin 60 min. Jollei oläimessä havaittu minkäänlaista kohtautusta, katsottiin lääkkeellä olevan suojavaikutus. Tulokset on esitetty taulukossa I. Samassa taulukossa on myös esitetty LD_{50} -arvot (kuolettava annos 50) hiirillä sekä intraperitoneaalissa että oraalisessa annossa. Kaikilla valmistetuilla yhdisteillä oli olennainen kouristuksenvastainen aktiivisuus ja alhainen myrkyllisyys.

Uusia inisatsoli johdannaisia voidaan käyttää farmaseuttisten valmisteiden muodossa, jotka sisältävät vaikuttavaa yhdistettä tai sen suolaa yhdessä sopivan orgaanisen tai epäorgaanisen nestemäisen tai kiinteän kantajan, kuten veden, gelatiinin, laktoosin, tärkkelyksen, magnesiumstearaatin, talkin, kasviöljyjen, kumien tai polyalkyleeniglykolin kanssa. Koostumukset valmistetaan tavallisella tavalla, ja ne voivat olla missä tahansa tavallisessa farmaseuttisessa valmistemuodossa, kuten suspensioina, emulsioina, injektiovalmisteloina, jauheina, rakeina, kapselina, tabletteina ja pelletteinä.

Ne voidaan steriloida parenteraalisiin lääkeantoon sopiviksi ja/tai ne voivat sisältää apuaineita, kuten tavanomaisia laimennusaineita, säilöainelaineita, stabilointilaineita, dispergointilaineita, kostutusaineita, emulsioaineita, täytteenaineita, puskureita, bakteriostaatteja, bakterisidejä tai värejä. Tällaisissa farmaseuttisissa koostumuksissa aktiivisen aineen pitoisuus voi vaihdella riippuen koostumuksen valmistemuodosta, mutta yleensä annosyksikkö sisältää 50-700 mg.

Taulukossa I yhdisteitä on merkitty numeroilla, jotka viittaavat keksintöä kuvaavissa esimerkeissä esitettyihin yhdistenumeroihin, joihin on esimerkiksi ja i kuvaavat lähtöaineiden valmistusta.

Taulukko I

Yhdiste	LD ₅₀ mg/kg		ED ₅₀ mg/kg-MES		ED ₅₀ mg/kg-MET	
	i.p.	p.o.	i.p.	p.o.	i.p.	p.o.
1534	490	2700	50	60	25	27
1533	>3000	3000	10	12	9	10
1540	>3000	3000	155	150	39	150
1541	>3000	1150	50	190	23	135
Fenobarbitaali	242	245	14	18	9	10
Difenyylihydantoini	198	262	6	10	6	5

Esimerkki 1

1-klooriasetyyli-4-sykloheksyylibentseeni (II: R = R₁ = H)
R₄ = p-sykloheksyylifenyyl

Seos, jossa oli 16 g p-sykloheksyylibentseeniä ja 11,2 g klooriasetyylikloridia, lisättiin tiipoittain 10-15°C:ssa seokseen, jossa oli 13,3 g aluminiumtrikloridia ja 60 ml rikkihiiltä. Annettiin reagoida 6 h, sitten seos oli huoneen lämpötilassa 12 h. Seos kaadettiin jää/HCl-seokseen ja uutettiin dikloorimetaanilla. Uute pestiin, kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännös tislattiin ja 140-150°C:ssa/0,6 mmHg kiehuva fraktio kerättiin. Epäpuhtas 1-klooriasetyyli-4-sykloheksyylibentseeni kiteytettiin etanoli/vesiseoksesta, jolloin saatiin 18 g tuotetta, sp. 47-49°C, saanto 75 %.

Analyysi, C₁₄H₁₇ClO (%):

Laskettu: C 71,03, H 7,24, Cl 14,98

Saatu: C 71,23, H 7,15, Cl 14,76.

Esimerkki 2

4-(N-imidatsolyyliasetyyli)-bibentsyyli (15/1532)

(Ia: R = R₁ = H, R₄ = 4-bibentsyyli)

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 3,4 g imidatsolia 5 ml:ssa dimetyyliformanidia, lisättiin 0...+5°C:ssa hitaasti 2,58 g 4-klooriasetyylibibentsyyliä. Reaktioseosta sekoitettiin joitakin

minuutteja, sitten sen annettiin seistä, ja se kaadettiin sitten veteen. Tuotesturua tuote suodatettiin, puhdistettiin kromatograafisella silikageelipylvässä (eluentti: bentseeni/asetoni) ja kiteytettiin etyyliasetaatista. Saatiin 2,24 g otsikon yhdistettä, sp. 134-136°C. Saanto 77 %.

Analyysi, $C_{13}H_{13}N_2O$:

	C %	H %	N %
Laskettu	73,59	6,25	9,65
Saatu	73,60	6,48	9,55

Esimerkki 3

1-(1'-hydroksi-2'-(N-imidatsolyyli)-etyyli)-4-sykloheksyylibentseeni (15/1534) (I: R = R₁ = H, R₂ = 4-sykloheksyyli-fenyyli)

Sekoitettiin suspensioon, jossa oli 2,32 g 1-(N-imidatsolyyliasetyyli)-4-sykloheksyylibentseeniä 26 ml:ssa metanolia, lisättiin 0,38 g natriumboorihydridiä siten, että lämpötila kohonnut koskaan yli 35°C. Seos sai seistä huoneen lämpötilassa 2 tuntia. Sitten sitä keitettiin palautusjäähdyttään tunnin ajan. Sitten lisättiin kloorivetyhappoa (10 ml) ja vettä (30 ml) ja sitä sekoitettiin 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Saatu sakka suodatettiin, pestiin vedellä ja kiteytettiin etanolinista, jolloin saatiin otsikon yhdistettä, sp. 202-203°C.

Esimerkki 4

4-(1'-hydroksi-2'-(N-imidatsolyyli)-etyyli)-bibentsyylili
(15/1534) (I: R = R₁ = H, R₂ = 4-bibentsylyyli)

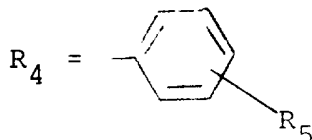
Liukokseen, jossa oli 2,90 g esimerkin 2 mukaisesti valmistettua 4-(N-imidatsolyliasetyyli)-bibentsyyliliä 20 ml:ssa metanolia, lisättiin huoneen lämpötilassa 0,38 g natriumboorihydridiä. Seosta keitettiin palautusjäähdyttään 2 tuntia, sitten se viihdytettiin kuivain tyhjiössä ja jäännökseen lisättiin vettä. Tuote suodatettiin ja kiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 2,7 g otsikon yhdistettä, sp. 165-166°C.

Analyysi, $C_{19}H_{23}N_2O$ (%):

Laskettu:	C 73,35,	H 6,99,	N 9,58
Saatu:	C 73,24,	H 6,91,	N 9,56.

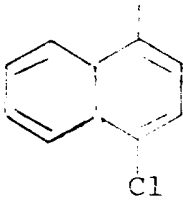
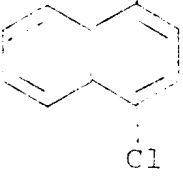
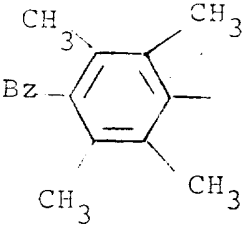
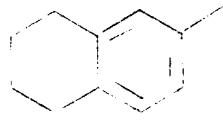
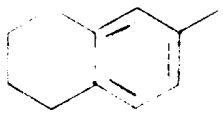
Esimerkki 5

Menetelmällä samoin kuin esimerkeissä 2-4 ja käyttämällä sopivia lähtöaineita valmistettiin seuraavat taulukoissa II ja III esitetyt yhdisteet.

Taulukko II

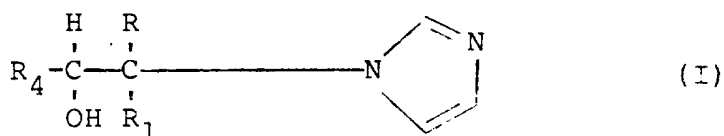
Yhdiste	Kaava	R ja R_1	R_5	sp. (°C)
1587	(Ia)	$R=H, R_1=CH_3$	$4-C_6H_5CH_2CH_2$	190-194 hydrokloridi
1588	(Ia)	$R=R_1=CH_3$	$4-C_6H_5CH_2CH_2$	91-92
1413	(Ia)	$R=R_1=H$	$2-C_6H_5S$	118
1410	(Ia)	$R=R_1=H$	$3-C_6H_5S$	94
1352	(Ia)	$R=R_1=H$	$4-C_6H_5S$	138-139
1527	(Ia)	$R=H, R_1=CH_3$	$4-C_6H_5S$	192-193 hydrokloridi
1528	(Ia)	$R=R_1=CH_3$	$4-C_6H_5S$	106-107
1619	(I)	$R=H, R_1=CH_3$	$4-C_6H_5CH_2CH_2$	116-117
1620	(I)	$R=R_1=CH_3$	$4-C_6H_5CH_2CH_2$	125-127
1434	(I)	$R=R_1=H$	$2-C_6H_5S$	102
1411	(I)	$R=R_1=H$	$3-C_6H_5S$	166 hydro- kloridi
1343	(I)	$R=R_1=H$	$4-C_6H_5S$	116-117
1540	(I)	$R=H, R_1=CH_3$	$4-C_6H_5S$	145
1541	(I)	$R=R_1=CH_3$	$4-C_6H_5S$	115
1498	(Ia)	$R=R_1=H$	4-OH	249-251 hydrokloridi
1499	(Ia)	$R=R_1=H$	3,4-(OH) ₂	253-254 hydrokloridi
1500	(Ia)	$R=R_1=H$	4-NH ₂	201-207
1549	(I)	$R=R_1=H$	4-OH	184-185
1623	(I)	$R=R_1=H$	3,4-(OH) ₂	264-267 hydrokloridi
1551	(I)	$R=R_1=H$	4-NH ₂	175-178 hydrokloridi

Taulukko III

Yhdiste	Kaava	R ja R ₁	R ₄	Sp. (°C)
15/1450	(Ia)	R=R ₁ =H		145-147
1452	(I)	R=R ₁ =H		242-243 hydrokloridi
1458	(I)	R=R ₁ =H		228-230
1451	(I)	R=R ₁ =H		152
1453	(I)	R=R ₁ =H		115-116

Patenttivaatimus

Analogiamenetelmä kouristuksenvastaisina aineina käyttökelpoisten imidatsolijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I

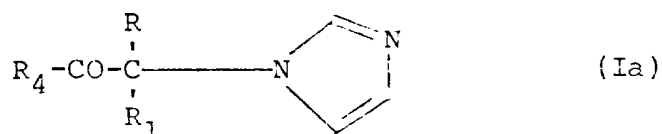


jossa R on vety tai alempi alkyyli, R_1 on vety tai alempi alkyyli, R_4 on 1,2,3,4-tetrahydro-6-naftyyli; 6-bentsyyli-3-duryyli; kloorisubstituoitu 1-naftyyli; fenyyli, jonka 2-, 3 tai 4-asemassa on hydroksi-, amino-, sykloheksyyli- tai fenyyliitiosubstituentti; 4-bibentsyyli; tai 3,4-dihydroksifenyyli;

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on kaava II



jossa R, R_1 ja R_4 merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan imidatsolin tai sen suolan kanssa, jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava Ia

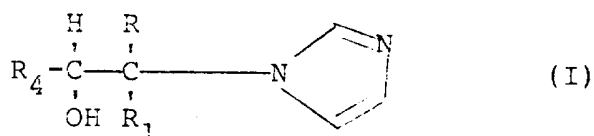


kaavan Ia mukainen yhdiste eristetään vapaana emäksenä, ja pelkistetään natriumboorihydridillä,

ja haluttaessa saatu vapaa emäs muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

Patentkrav

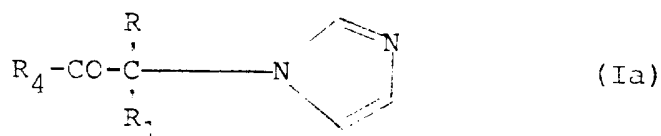
Analogiförfarande för framställning av såsom krampstillande medel användbara imidazolderivat med formeln I



vari R är väte eller lägre alkyl, R₁ är väte eller lägre alkyl och R₄ är 1,2,3,4-tetrahydro-6-naftyl; 6-bensyl-3-duryl; klor-substituerad 1-naftyl; fenyl som i 2-, 3- eller 4-ställning har en hydroxi-, amino-, cyklohexyl- eller fenyltiosubstituent; 4-bibensyl; eller 3,4-dihydroxifenyl; samt farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln II



vari R, R₁ och R₄ betecknar samma som ovan, omsätts med imidazol eller ett salt därav för erhållande av en förening med formeln Ia



Föreningen med formeln Ia isoleras som fri bas och reduceras med natriumborhydrid,

och ifall önskvärt, omvandlas den erhållna fria basen till ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt.

Viltejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan liittotasavalta-Förbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 628 420, 2 657 578. Ranska-Frankrike(FR) 2 249 616. Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US) 3 927 017, 4 006 243, 4 067 989, 4 105 762, 4 150 153.