



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU 69451
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 10 02 1986

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 D 233/91, 401/04, 409/04

(21) Patentihakemus — Patentansökning	792683
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	29.08.79
(23) Alkupäivä — Giltighetsdag	29.08.79
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	01.03.80
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.10.85

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 29.08.78

06.03.79 USA(US) 937715, 018023 Toteennäytetty-
Styrkt

(71) E.I. du Pont de Nemours and Company, 1007 Market Street, Wilmington,
Delaware 19898, USA(US)

(72) Saul Carl Cherkofsky, Wilmington, Delaware, USA(US)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä tulehduksenvastaisten 4,5-diaryyli-2-nitroimidatsolien val-
mistamiseksi - Förfarande för framställning av antiinflammatoriska
4,5-diaryl-2-nitroimidazoler

US-patenttijulkaisussa no 3 707 475 (Lombardino) on esitetty
tulehduksenvastaisia 4,5-diaryyli-2-substituoituja imidatsoleja.

US-patenttijulkaisuissa n:ot 3 505 350 ja 3 651 080 (Doebel)
on esitetty edellisessä 4-alkyyli-5-aryyli-1-substituoitu-2-merkapt-
imidatsoleja ja jälkimmäisessä 4-alkyyli-2-aryylitio-5-aryyli-1-sub-
tituoituimidatsoleja.

Zauer, K., et al., Chem. Ber., 106, 1638 (1973) ovat kuvanneet
4,5-bis(4-metoksifenyyli)-2-metyylitioimidatsoleja ja 4,5-bis(4-kloori-
fenyyli)-2-metyylitioimidatsoleja ehdottamatta kuitenkaan mitään
käyttöä niille.

Useissa julkaisuissa, kuten Current Sci. India, 17, 184-185
(1948) ja Acta Chem. Acad. Sci. Hung., 79 (2) 197-212 (1973), on
kuvattu difenyyli-imidatsoleja, joiden substituentteina on metyyli,
propyyli, allyyli ja asetonyyli.

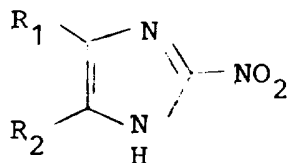
US-patenttijulkaisuissa 3 901 908 ja 3 929 807 sekä DE-hakemusjulkaisussa 2 805 166 on kuvattu tulehduksenvastaisia 2-substituoituja 4,5-diaryyli-imidatsoleja.

Turvallisen ja tehokkaan tulehduksen vastaisen lääkeaineen tarve on jatkuvasti olemassa. Tulehdus on tautitila, jossa esiintyy punotusta, kuumetta, turvotusta ja kipua. Nivel tulehdus eri muodoissaan on yleisin ja vakavin tulehdussairauksista. Vammoihin ja infektioihin liittyy myös tulehdus, ja niiden käsittelyssä käytetään usein tulehduslääkettä. Useimpien kaupallisten tulehduksenvastaisten lääkkeiden käyttöä rajoittaa niiden myrkyllisyys ja haitalliset sivuvaikutukset. Monet niistä aiheuttavat ruuansulatushäiriöitä ja muita sivuvaikutuksia, kuten muutoksia verisoluissa ja keskushermostosteemissä. Adreno-kortikosteroidit aiheuttavat häiriöitä ruuansulatuselimistössä ja normaalin adrenaalitoiminnan alenemista.

Esillä oleva keksintö syntyi tuloksena ponnistelusta kehittää uusi nivel tulehduksenvastainen yhdiste, jolla on hyvä tulehduksen vastainen aktiivisuus ja mahdollisimman vähäiset sivuvaikutukset, ja jota siten voidaan tehokkaammin kuin nykyisiä lääkkeitä käyttää nivel tulehduksen hoitoon.

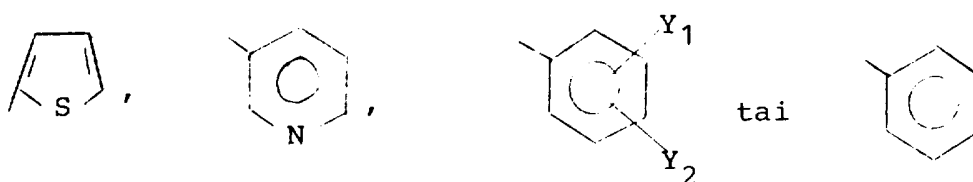
Tulehduksenvastaisten ominaisuuksiensa lisäksi joillakin keksinnön mukaisista yhdisteistä on kokeissa osoittautunut olevan analgeettista aktiivisuutta. Tämä ominaisuus on toivottu nivel tulehduksen ja sen tapaisten tautien käsittelyssä, mutta tällaisia yhdisteitä voidaan käyttää myös ainoastaan kivun lievittämiseen.

Keksinnön kohteena on menetelmä tulehduksenvastaisten 4,5-diaryyli-2-nitroimidatsolien valmistamiseksi, joiden kaava on

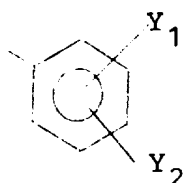


(I)

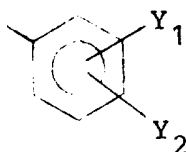
jossa R_1 ja R_2 ovat toisistaan riippumatta



sillä edellytyksellä, että ainakin toinen ryhmistä R_1 ja R_2 on

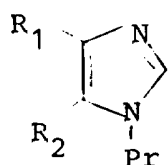


jossa Y_1 on F, Cl, $N(CH_3)_2$ tai C_1-C_4 -alkoksi, ja Y_2 on H, F tai Cl tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, kun ainakin toinen ryhmistä R_1 ja R_2 on 3-pyridyyli tai kaavan



mukainen ryhmä, jossa Y_1 on $N(CH_3)_2$, tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien metallisuolojen valmistamiseksi.

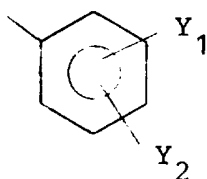
Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että nitraataan yhdiste, jonka kaava on



(II)

jossa Pr on suojaryhmä, ja R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä, ja saatu kaavan I mukainen yhdiste mahdollisesti muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditio- tai metallisuolaksi.

Niiden yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, joissa yhdisteissä toinen R_1 :stä ja R_2 :sta on 3-pyridyyli ja/tai

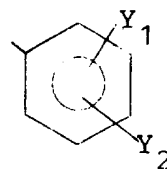


jossa Y_1 on $N(CH_3)_2$, ovat fysiologisesti hyväksyttävien happojen kanssa muodostetut suolat, kuten hydrokloridi, sulfaatti, fosfaatti ja nitraatti.

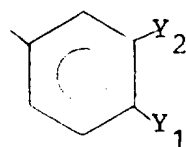
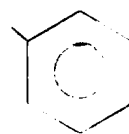
Kaavan I mukaisten yhdisteiden sopivia metallisuoloja ovat esimerkiksi natriumin, kaliumin ja kalsiumin suolat.

Tulehduksen vastaisen aktiivisuutensa vuoksi edullisia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa

a) R_1 ja R_2 ovat toisistaan riippumatta



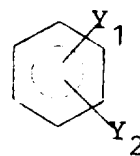
tai



tai

ja edullisemmin

b) sellaiset, joissa joko R_1 tai R_2 on



Y_1 on F, Cl tai OCH_3 ja on edullisemmin para-asemassa, ja Y_2 on H.

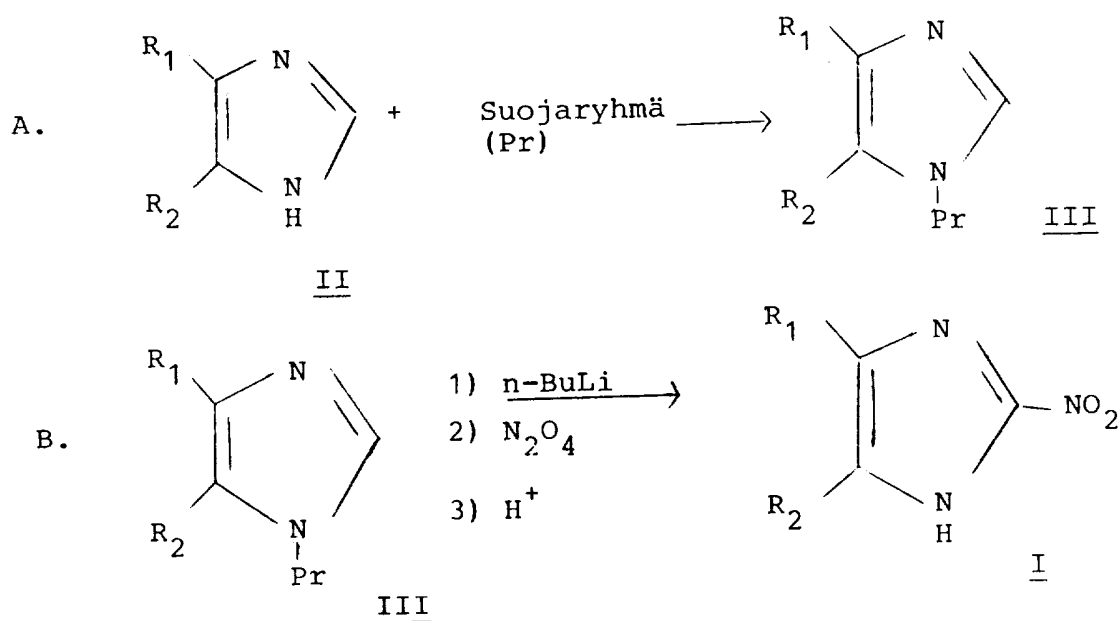
Erityisen edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat sellai-

set, joissa R_1 ja R_2 ovat kumpikin  F ja sellaiset, joissa

R_1 ja R_2 ovat kumpikin  OCH_3

Kaavan I mukaisia yhdisteistä voidaan valmistaa saattamalla ensin 4,5-substituoitu imidatsoli (II) reagoimaan sopivan reagenssin,

kuten bentsyylikloorimetyylieetterin, 2-klooritetrahydrofuraanin, dihydropyraanin, bentseenisulfonyylikloridin tai etyylivinyylieetterin kanssa (reaktiokaava A). Saatua 4,5-disubstituoitu-1-(substituoitu)-imidatsolia (III) käsitellään sitten vahvalla emäksellä, kuten n-butyylilitiumilla ja sen jälkeen dityppitetroksidilla tai muulla sopivalla nitrausaineella, kuten asetyylinitraatilla tai alkyyninitraatilla (reaktiokaava B). Valitsemalla sopiva suojaryhmä ja reaktioseoksen jatkokäsittelyolosuhteet saadaan haluttu 4,5-disubstituoitu-2-nitroimidatsoli eristettyä suoraan.



Kaavan II mukaiset 4,5-disubstituoitu-imidatsolit ovat kaupallisesti saatavia, tai niitä voidaan valmistaa tunnetuin menetelmin, esim. H. Bredereck'in et al., Ber, 86, 88 (1953) ja Ber., 92, 338 (1959) kuvaamilla menetelmillä.

Farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan valmistaa sinänsä tunnetuin menetelmin, joita käytetään suolojen valmistuksessa.

Keksintöä valaistaan seuraavilla esimerkeillä. Osat ovat paino-osia ja lämpötilat Celsius-asteita, jollei muuta ilmoiteta.

Esimerkki 1

4,5-bis(4-fluorifenyyli)-2-nitroimidatsoli

Seosta, jossa oli 124 g (0,484 moolia) 4,5-bis(4-fluorifenyyli)-imidatsolia, 84 g (1,0 mooli) dihydropyraania, 20 g booritrifluoridieetteraattia ja 1 litra etyyliasetaattia, kuumennettiin palautusjähdyttämällä viikonlopun yli. Ohutkerrosanalyysi (etyyliasetaatti) osoitti, että läsnä oli jonkin verran muuttumatonta lähtöainetta, joten seokseen lisättiin 20 g (noin 0,24 moolia) dihydropyraania ja 5 g booritrifluoridieetteraattia ja kuumennusta jatkettiin yön yli. Sitten seos laimennettiin 1 litralla eetteriä ja pestiin 10-%:isella natriumbikarbonaattiliuoksella (3 x 1 litra). Orgaaninen kerros kuivattiin ja haihdutettiin kiertohaihduttimessa. Jäännös kiteytettiin metyyli-sykloheksaanista (jolloin pieni määrä liukenematonta lähtöainetta ensin suodatettiin), jolloin saatiin 140,2 g (85 %) 4,5-bis(4-fluorifenyyli)-1-(2-tetrahydropyranyyli)-imidatsolia valkeana kiinteänä aineena, sp. 149-152°. F-NMR osoitti sen puhtaudeksi noin 95 %. Osa tuotteesta puhdistettiin kromatografoimalla, jolloin sp. oli 158-159°. IR: 3,25 μ (=CH), 3,38, 3,49 μ (tyydyttynyt CH), 6,22, 6,28, 6,41, 6,60, 6,69 μ (C=C ja/tai C=N), 8,20 μ (CF), 9 μ alue (C-O-C). H-NMR: m (1,4-2,1 δ , 6H), m (3,4 δ , 1H), m (4,0 δ , 1H), m (4,7 δ , 1H), m (6,6-7,5 δ , 8H), 8H), s (7,8 δ , 1H). F-NMR: kaksi multipllettia (112,4 δ ja 116,5 δ , kumpikin eronneet singeltiksi).

Seokseen, jossa oli 17,0 g (50 mmoolia) 4,5-bis(4-fluorifenyyli)-1-(2-tetrahydropyranyyli)imidatsolia, 6,4 g (55 mmoolia) N,N,N',N'-tetrametyleenidiamiinia ja 200 ml eetteriä, lisättiin -78°:ssa tipoittain 35 ml (55 mmoolia) 1,6-m butyyllitiumia. 15 minuutin sekoittamisen jälkeen lisättiin tipoittain liuos, jossa oli 7,9 g (86 mmoolia) dityppitetetroksidia 50 ml:ssa eetteriä. Reaktioseos sai lämmitä huoneen lämpötilaan, sitten se jaettiin 5-%:isen natriumbikarbonaattivesiliuoksen ja eetterin kesken. Eetterifaasi kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 21,7 g meripihkanväristä öljyä.

Öljyä kuumennettiin joitakin minuutteja etanolin (125 ml) ja 1-n HCl-vesiliuoksen kanssa. Sitten reaktioseos haihdutettiin tyhjössä.

Tuote kromatografoitiin ja kiteytettiin tolueenista, jolloin saatiin 6,1 g 4,5-bis(4-fluorifenyyli)-2-nitroimidatsolia, sp. 245-246° (hajoaa). Sen IR-, NMR- ja F-NMR-spektrit olivat odotettua rakennetta vastaavat.

Analyysi kaavasta $C_{15}H_9F_2N_3O_2$:

laskettu: C 59,81 H 3,01 N 13,95

saatu: C 60,21 H 3,03 N 13,55.

Esimerkki 2

4,5-bis(4-metoksifenyyli)-2-nitroimidatsoli

Esimerkin 1 ensimmäisessä kappaleessa kuvatulla menetelmällä 4,5-bis(4-metoksifenyyli)imidatsolista saatiin 50 %:n saannolla 4,5-bis(4-metoksifenyyli)-1-(2-tetrahydropyranyyli)imidatsolia valkeana kiinteänä aineena, sp. 123-125°. IR: 3,26 μ (=CH), 3,40, 3,53 μ (tyydyttynyt CH), 6,17, 6,32, 6,58, 6,68 μ (C=C ja/tai C=N), 8,03 μ (aryyli-O), 9,60 ja 9,72 μ (C-O-C). H-NMR: m (1,3-2,1 δ , 6H), kaksi singlettiä (3,75-3,85 δ , 6H), m (3,2-4,2 δ , 2H), ~t (4,85 δ , 1H), kaksi A_2B_2 kvartettia (6,7-7,6 δ , 8H), s (7,85 δ , 1H).

Analyysi, kaavasta $C_{22}H_{24}N_2O_3$:

laskettu: C 72,51 H 6,64 N 7,69

saatu: C 72,32 H 6,35 N 7,37.

Esimerkissä 1 kuvatulla menetelmällä 14,5 g 4,5-bis(4-metoksifenyyli)-1-(2-tetrahydropyranyyli)imidatsolia muutettiin 4,5-bis(4-metoksifenyyli)-2-nitroimidatsoliksi. Kromatografoimalla saatiin analyysinäyte, sp. 174° (hajoaa). IR- ja NMR-spektrit olivat odotettua rakennetta vastaavat.

Kaavasta $C_{17}H_{15}N_3O_4$ laskettu massa: 325,1062

saatu massa: 325,1030.

Esimerkki 3

4-(4-fluorifenyyli)-5-(2-tienyyli)-2-nitroimidatsoli

Seokseen, jossa oli 100,0 g (0,65 moolia) 4-fluorifenyyli-etikkahappoa ja 260,0 g tiofeenia, lisättiin 40°:ssa tipoittain 150,0 g (0,71 moolia) trifluorietikkahappoanhydridiä. Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttären kolme tuntia, se jäähdytettiin ja kaadettiin sitten jäälle. Vesikerros tehtiin emäksiseksi natriumkarbonaatilla ja tuote uutettiin eetteriin. Yhdistetyt eetteriuutteet pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä kaliumkarbonaatilla ja haihduutettiin, jolloin saatiin 150,5 g öljyä. Kiteyttämällä metanolista saatiin 94,1 g 2-(4-fluorifenyyli)-1-(2-tienyyli)etanonia, sp. 60-61°C.

Analyysi, laskettu kaavasta $C_{12}H_9FOS$: C 65,45 H 4,09
saatu: C 65,45 H 4,06.

Liuokseen, jossa oli 94,1 g (0,43 moolia) 2-(4-fluorifenyyli)-1-(2-tienyyli)etanonia 700 ml:ssa eetteriä, lisättiin huoneen lämpötilassa tipoittain 65,0 g (0,41 moolia) bromia liuoksena 140 ml:ssa metyleenikloridia. Liuotin haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin 125,0 g 2-bromi-2-(4-fluorifenyyli)-1-(2-tienyyli)etanonia.

Seosta, jossa oli 2-bromi-2-(4-fluorifenyyli)-1-(2-tienyyli)etanonia ja 465 ml formamidia, kuumennettiin ilmajäähdyttimen alla kaksi tuntia. Reaktioseos sai jäähtyä huoneen lämpötilaan ja tuote (73,3 g) 4-(4-fluorifenyyli)-5-(2-tienyyli)imidatsoli, sp. 182-189^o, eristettiin suodattamalla. Siitä valmistettiin analyysinäyte kiteyttämällä nitrometaanista. Sp. 200-202^o. H-NMR: m (6,9-7,7 δ , 7H), s (7,8 δ , 1H).

Analyysi kaavasta $C_{13}H_9N_2FS$:
laskettu: C 63,93 H 3,69 N 11,48
saatu: C 63,43 H 3,82 N 11,56.

Esimerkin 1 ensimmäisessä kappaleessa kuvatulla menetelmällä saatiin 35,0 g:sta 4-(4-fluorifenyyli)-5-(2-tienyyli)imidatsolia 56,6 g 4(5)-(4-fluorifenyyli)-5(4)-(2-tienyyli)-1-(2-tetrahydropyranyyli)imidatsolia. Kromatografoimalla neutraalilla aluminiumoksidilla (Woelm aktiivisuusaste I) ja eluoimalla kloroformilla saatiin 30,0 g puhdasta materiaalia kahden isomeerin seoksena. H-NMR: m (1,4-2,1 δ , 6H), m (3,3 δ , 1H), m (4,0 δ , 1H), m (4,8 δ , 1H), m (6,7-7,7 δ , 7H), 2 s (7,9 δ , 1H).

Esimerkissä 1 kuvatulla menetelmällä saatiin 30,0 g:sta 4(5)-(4-fluorifenyyli)-5(4)-(2-tienyyli)-1-(2-tetrahydropyranyyli)imidatsolia 4-(4-fluorifenyyli)-5-(2-tienyyli)-2-nitroimidatsolia. Raakatuote puhdistettiin liuottamalla 0,2-m KOH-vesiliuokseen, suodattamalla ja tekemällä suodos happameksi etikkahapolla, jolloin saatiin analyysinäyte, sp. 177,5 - 179^o. Sen IR- ja NMR-spektrit vastasivat odotettua rakennetta.

Kaavasta $C_{13}H_8FN_3O_2S$ laskettu massa; 289
saatu massa: 289.

Analyysi kaavasta $C_{13}H_8FN_3O_2S$:
laskettu: C 53,98 H 2,77 N 14,53
saatu: C 54,5 H 2,84 N 14,4.

Esimerkki 4

4-(4-etoksifenyyli)-5-(4-fluorifenyyli)-2-nitroimidatsoli

Seosta, jossa oli 24,4 g (86,5 mmoolia) 4-(4-etoksifenyyli)-5-(4-fluorifenyyli)imidatsolia, 12,5 g (0,173 moolia) etyylivinyylieetteriä ja 11,2 g (86,8 mmoolia) dikloorietikkahappoa 175 ml:ssa tolueenia, kuumennettiin palautusjäähdyttäen useita tunteja. Seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, ja sitä sekoitettiin 20-%:isen KOH-vesiliuoksen (85 ml) kanssa yön yli. Tolueenikerros erotettiin, pestiin useita kertoja vedellä, kuivattiin vedettömällä kaliumkarbonaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 21,6 g 4(5)-(4-etoksifenyyli)-5-(4)-(4-fluorifenyyli)-1-(1-etoksietyyli)imidatsolia öljynä. Öljy kromatografoitiin neutraalilla aluminiumoksidilla (Woelm aktiivisuusaste I) ja eluoitiin kloroformilla, jolloin saatiin 18,0 g puhdasta tuotetta. H-NMR: m (1,0-1,8 δ , 9H), q (3,2 δ , 2H), q (4,1 δ , 2H), q 5,1 δ , 1H), m (6,7-7,7 δ , 8H), s (7,8 δ , 1H).

Esimerkissä 1 kuvatulla menetelmällä saatiin 8,5 g:sta 4(5)-(4-etoksifenyyli)-5(4)-(4-fluorifenyyli)-1-(1-etoksietyyli)imidatsolia 4-(4-etoksifenyyli)-5-(4-fluorifenyyli)-2-nitroimidatsolia. Sen IR- ja NMR-spektrit olivat odotettua rakennetta vastaavat. Kromatografoimalla Silica-AR:llä ja eluoimalla kloroformilla sekä kiteyttämällä 1-klooributaanista, saatiin analyysinäyte, sp. 176° (hajoaa).

Kaavasta $C_{17}H_{14}N_3FO_3$ laskettu massa: 327

saatu massa: 327.

Analyysi kaavasta $C_{17}H_{14}N_3FO_3$

laskettu: C 62,39 H 4,28 N 12,84

saatu: C 62,4 H 4,33 N 12,6.

Esimerkki 5

4-(3,4-dikloorifenyyli)-5-fenyyli-2-nitroimidatsoli

Seosta, jossa oli 4-(3,4-dikloorifenyyli)-5-fenyyliimidatsolia (14,5 g, 50 mmoolia), etyylivinyylieetteriä (10 ml, 100 mmoolia) ja dikloorietikkahappoa (4,2 ml, 50 mmoolia) 100 ml:ssa tolueenia, kuumennettiin palautusjäähdyttäen N_2 -kaasussa tunnin ajan. Jäähdytettyyn liuokseen lisättiin 50 ml 20-%:ista NaOH-vesiliuosta, ja seosta sekoitettiin yön yli, sitten sen annettiin seistä huoneen lämpötilassa kaksi vrk. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin K_2CO_3 :lla ja haihdutettiin kiertoaihduttimessa, jolloin saatiin 4-(5)-(3,4-di-

kloorifenyyli)-5(4)-fenyyli-1-(1-etoksietyyli)imidatsolia öljynä. H-NMR 1,13 δ (t, J = 7 Hz, 3H), 1,63 δ (d, J = 6 Hz, 3H), 3,3 δ (2 q, J = 7 Hz, 2H), 5,13 δ (q, J = 6 Hz, 1H), 7,28-7,8 δ (m, 8H), 7,91 δ (s, 1H).

Saatua 4-(5)-(3,4-dikloorifenyyli)-5(4)-fenyyli-1-(1-etoksietyyli)imidatsoli (50 mmoolia) ja N,N,N',N'-tetrametyylietyleenidi-amiinia (7,5 ml, 55 mmoolia) 200 ml:ssa tetrahydrofuraania jäähdytettiin -78^o:seen N₂-kaasussa, ja siihen lisättiin tipoitain 1,6-m n-butyylilitiumia (41 ml, 65 mmoolia). 15 minuutin sekoittamisen jälkeen lisättiin dityppitetraoksidin (7 ml, 110 mmoolia) liuos 25 ml:ssa eetteriä. Reaktioseosta sekoitettiin tunnin ajan -78^o:ssa, sitten sen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan. Tumma seos kaadettiin 300 ml:aan kyllästettyä NaHCO₃-vesiliuosta, ja seos uutettiin eetterillä. Yhdistetyt orgaaniset utteet pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja jaettiin kahdeksi annokseksi (3:1). Suurempi annos haihdutettiin kiertohaihduttimessa, jäännös liuotettiin 125 ml:aan etanolia, liuokseen lisättiin 30 ml 1-n HCl, ja seosta keitettiin palautusjäähdyttään 10 minuuttia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja laimennettiin 35 ml:lla vettä. Kiteet koottiin, pestiin 0,1-n KOH:lla ja kiteytettiin uudelleen metyleenikloridista, jolloin saatiin 1,2 g 4-(3,4-dikloorifenyyli)-5-fenyyli-2-nitroimidatsolia, sp. 248-249^oC (hajoaa). IR- ja H-NMR-spektrit vastasivat odotettua rakennetta MS 333 (M+).

Analyysi kaavasta C₁₅H₉N₃O₂Cl₂:

laskettu: C 53,91 H 2,71 N 12,58

saatu: C 53,86 H 2,54 N 12,67.

Esimerkki 6

4-(4-fluorifenyyli)-5-(3-pyridyyli)-2-nitroimidatsoli

Seos, jossa oli 82,0 g (0,6 moolia) metyylinikotinaattia ja 81,0 g (0,6 moolia) p-fluoribentsyyliisyanidia, lisättiin sekoittaen huoneen lämpötilassa liuokseen, jossa oli 0,9 moolia natriumetoksidia 250 ml:ssa etanolia. Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttään yön yli, se jäähdytettiin ja kaadettiin sitten jääveteen. Vesiliuos pestiin eetterillä ja tehtiin sitten happameksi väkevällä kloorivetyhapolla. Sakka suodatettiin ja pestiin vedellä. Sakan ja 48-%:isen bromivetyhapon (350 ml) seosta keitettiin palautusjäähdyttään ja sekoittaen. Reaktioliuos sai jäähtyä huoneen lämpötilaan, ja

muodostuneet kiteet suodatettiin. Kiteet suspendoitiin veteen, joka tehtiin sitten emäksiseksi ammoniumhydroksidilla. Tuote uutettiin eetteriin, uute kuivattiin vedettömällä kaliumkarbonaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 77,9 g fluoribentsyyli-3-pyridyyliketonia, värittöminä kiteinä, sp. 64-65°. IR: 6,0 m (C=O). H-NMR: s (4,3 δ , 2H), m (6,9-7,6 δ , 5H), d/t (8,2, 1H), d/d (8,8 δ , 1H), d (9,3 δ , 1H).

Liuos, jossa oli 15,0 g (69,8 mmoolia) 4-fluoribentsyyli-3-pyridyyliketonia 120 ml:ssa etikkahappoa, tiputettiin huoneen lämpötilassa sekoittaen liuokseen, jossa oli 12,3 g (76,9 mmoolia) bromia 120 ml:ssa etikkahappoa. Sekoitettiin yön yli ja muodostunut sakka, 18,4 g α -bromi-4-fluoribentsyyli-3-pyridyyliketonihydrobromidia suodatettiin.

Seosta, jossa oli α -bromi-4-fluoribentsyyli-3-pyridyyliketonihydrobromidia 150 ml:ssa formamidia, keitettiin ilmajäähdyttimen alla tyypikehässä kaksi tuntia. Reaktioseos sai jäähtyä huoneen lämpötilaan ja kaadettiin sitten veteen. Vesiliuos tehtiin emäksiseksi natriumkarbonaatilla ja tuote uutettiin eetteriin. Yhdistetyt eetteriuutteet pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella, kuivattiin vedettömällä kaliumkarbonaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 7,5 g 4-(4-fluorifenyyli)-5-(3-pyridyyli)imidatsolia. Tuote puhdistettiin kromatografoimalla neutraalilla aluminiumoksidilla (Woelm aktiivisuusaste I) ja eluoimalla etyyliasetaatti/tetrahydrofuraaniseoksilla sekä kiteyttämällä eetteristä, jolloin saatiin 2,2 g puhdasta imidatsolia, sp. 154-156°. H-NMR: m (6,8-7,58 δ , 5H), s (7,6 δ , 1H), d/t (7,8 δ , 1H), d/d (8,4 δ , 1H), d (8,7 δ , 1H).

Analyysi kaavasta $C_{14}H_{19}FN_3$:

laskettu: C 70,29 H 4,18 N 17,57

saatu: C 70,3 H 4,43 N 18,0.

Vaihtoehtoinen menetelmä: seosta, jossa oli 28,8 α -bromi-4-fluoribentsyyli-3-pyridyyliketonihydrobromidia ja 40,0 g kaliumasettaattia 50 ml:ssa etikkahaptoanhydridiä, sekoitettiin yön yli huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin veteen ja tuote uutettiin eetteriin. Yhdistetyt eetteriuutteet pestiin vedellä ja sitten 10-%:isella natriumbikarbonaattivesiliuoksella. Eetteriuute kuivattiin kaliumkarbonaatilla ja haihdutettiin. Jäännös liuotettiin 250 ml:aan 1-n HCl-vesiliuosta, ja liuosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 30

minuuttia, se jäähdytettiin ja tehtiin emäksiseksi kiinteällä natriumkarbonaatilla. Tuote uutettiin eetteriin, ja yhdistetyt eetteriuutteet kuivattiin vedettömällä kaliumkarbonaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 16,5 g α -hydroksi-4-fluoribentsyyli-3-pyridyyliketonia.

16,5 g α -hydroksi-4-fluoribentsyyli-3-pyridyyliketonia saatettiin reagoimaan ammoniumtiosyanaatin (12,5 g) kanssa 1-propanolissa kuumentamalla palautusjäähdyttäen, jolloin saatiin 11,3 g 4-(4-fluorifenyyli)-5-(3-pyridyyli)-1H-2-imidatsolietiolia, sp. 335-338^o (hajoa).

8,2 g 4-(4-fluorifenyyli)-5-(3-pyridyyli)-1H-2-imidatsolietiolia lisättiin huoneen lämpötilassa annoksittain 30 ml:aan 35-%:ista typpihappoa. Seosta sekoitettiin yön yli, reaktioseos laimennettiin vedellä ja tehtiin emäksiseksi natriumkarbonaatilla. Tuote uutettiin etyyliasetaattiin, uute kuivattiin kaliumkarbonaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 5,3 g 4-(4-fluorifenyyli)-5-(3-pyridyyli)imidatsolia.

Esimerkin 4 ensimmäisessä kappaleessa kuvatulla tavalla saatiin 1,5 g:sta 4-(4-fluorifenyyli)-5-(3-pyridyyli)imidatsolia 4(5)-(4-fluorifenyyli)-5(4)-(3-pyridyyli)-1-(1-etoksietyyli)imidatsolia. Kromatografoimalla neutraalilla aluminiumoksidilla (Woelm aktiivisuusaste I) ja eluoimalla tetrahydrofuraanilla saatiin puhdasta materiaalia. H-NMR: δ (1,2 δ , 3H), d (1 δ , 3H), m (3,0-3,4 δ , 2H), q (5,1 δ , 1H), m (6,8-7,5 δ , 5H), t (7,7 δ , 1H), s (7,8 δ , 1H), d/d (8,4 δ , 1H), d (8,7 δ , 1H).

Esimerkissä 1 kuvatulla menetelmällä 1,0 g:sta 4(5)-(4-fluorifenyyli)-5(4)-(3-pyridyyli)-(1-etoksietyyli)imidatsolia saatiin 4-(4-fluorifenyyli)-5-(3-pyridyyli)-2-nitroimidatolisa. Rf = 0,19 (ohutkerroskromatografia, silikageeli G, etyyliasetaatti:metanoli, 90:10).

Farmakologiset kokeet

Keksinnön mukaisten yhdisteiden ja tunnettujen lääkkeiden vaikutusta niveltulehdukseen kokeiltiin standardikokeilla, joilla saadut tulokset vastaavat hyvin lääkkeellä saatua vaikutusta ihmisiin. Kokeena käytettiin adjuvantti-indusoitua niveltulehdusta rotilla. Julkaisussa Federation Proceedings, vol. 32, no. 2, 1973, "Models Used for the Study and Therapy of Rheumatoid Arthritis" - Symposium of the American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, todetaan, että "Kokeessa, jossa rotalle annetaan intradermaalina in-

jektiona Mycobacterium tuberculosis bakteerin suspensiota mineraaliöljyssä (adjuvantti), saadaan aikaan niveltulehdus; tätä koetta voidaan käyttää seulontakokeena etsittäessä lääkeaineita, joilla on mahdollista käyttää nivelreuman hoidossa".

Adjuvantti-indusoitu niveltulehdus rotilla

Charles River urosrotille (130-150 g) annettiin ihonalaisena injektiona oikean takajalan jalkapohjaan 0,1 ml adjuvanttia (Difco kuumatapettuja, lyofilisoituja Mycobacterium butyricum soluja suspendoituna mineraaliöljyyn 5 mg/ml). 20 kontrollia, joilla ei ollut niveltulehdusta, sai injektiona mineraaliöljyä. Niveltulehdus sai kehittyä kahden viikon ajan. Rottien jalan tilavuudet (injektoimaton vasen takajalka) mitattiin, ja adjuvantti-injektion saaneet rotat jaettiin 10 rotan ryhmiin, joilla taudin vakavuusaste oli samanlainen. Rotat, joilla ei ollut niveltulehdusta, jaettiin kahteen 10 rotan kontrolliryhmään. Rotille annettiin oraalisti koeyhdistettä PVA-akaa-siakumiliuoksessa (polyvinyylialkoholi 1 %, akaasiakumi, U.S.P. 5 %, metyyliiparabeeni 0,5 %) (10 ml/kg) mahalektun avulla kokeen alkaessa ja kuutena päivänä sen jälkeen. Vuorokauden kuluttua viimeisestä annosta jalkojen tilavuudet (injektoimaton vasen takajalka mitattiin Ugo Basile Volume Differential Meter Model 7101 laitteella.

$$\frac{\left(\begin{array}{l} \text{Niveltulehduskontrolli} \\ \text{keskimääräinen jalan} \\ \text{tilavuus (ml)} \end{array} \right) - \left(\begin{array}{l} \text{Käsitelty ryhmä, kes-} \\ \text{kimääräinen jalan ti-} \\ \text{lavuus (ml)} \end{array} \right)}{\left(\begin{array}{l} \text{Niveltulehduskontrolli,} \\ \text{keskimääräinen jalan} \\ \text{tilavuus (ml)} \end{array} \right) - \left(\begin{array}{l} \text{Ei-niveltulehdus-} \\ \text{kontrolli, keskim.} \\ \text{jalan tilavuus (ml)} \end{array} \right)} \times 100$$

= jalan tilavuuden väheneminen %:eina kontrolliryhmän keskimääräiseen jalantilvuuteen nähden.

Annoksesta riippuvat estoa osoittavat käyrät piirrettiin puoli-logaritmiselle paperille, josta saatiin määritettyä ED₅₀-annokset. Joidenkin keksinnön mukaisten yhdisteiden tulokset on koottu taulukkoon I.

Yhdisteitä verrattiin myös indometasiiniin, fenylbutatsoniin, ibuprofeeniin ja aspiriiniin.

Talukko I

Adjuvantti-indusoitu niveltulehdus rotilla (A.A.)

Yhdiste	A.A. ED ₅₀ mg/kg
---------	-----------------------------

Esim. 1	0,6 (1,3)
Esim. 2	2,5
Indometasiini	0,3
Fenylbutatsoni	10
Ibuprofeeni	100
Aspiriini	305

Fenyylikinoni-vääntelykoe

Standardikoe analgeettisen aktiviteetin toteamiseksi ja vertaamiseksi, jolla kokeella saaduista tuloksista voidaan hyvin päätellä yhdisteiden vaikutus ihmisiin, on fenyylikinoni-vääntelykoe, joka on muunnettu Siegmund'in et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 729 (1957) esittämästä kokeesta. Koehydiste suspendoitiin 1-%:iseen metyylliselluloosaliuokseen ja annettiin oraalisti paastonneille (17-21 tuntia) valkeille naarashiirille, 5-20 eläimelle kaksoissokkoetta kohti. 24 minuuttia myöhemmin eläimille annettiin injektiona intraperitoneaalista injektiona fenyylikinonia (0,01 % fenyyli-p-bentso-kinonia) 0,20 ml eläintä kohti. Koehydisteen annosta 30 minuutin kuluttua hiiriä tarkkailtiin 10 minuutin ajan tehden huomioita fenyylikinonin aiheuttamista kipua osoittavista oireista, kuten tyypillisistä venytys- ja vääntelyoireista. 50 %:n vaikuttava annos hiirillä laskettiin Thomson'in et al., Bact. Rev. 11, 115-145 (1947) menetelmällä. Monille yhdisteille määritettiin myös vaikutuksen maksimijankohta. Nämä koetulokset on koottu taulukkoon II.

Taulukko II

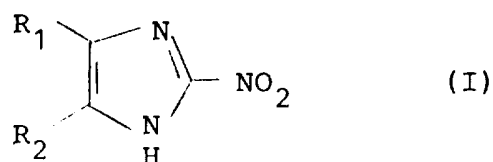
Fenyylikinoni-vääntelykoe

Yhdiste esimerkistä no	ED ₅₀ ^x
1	59 (30)
2	<130

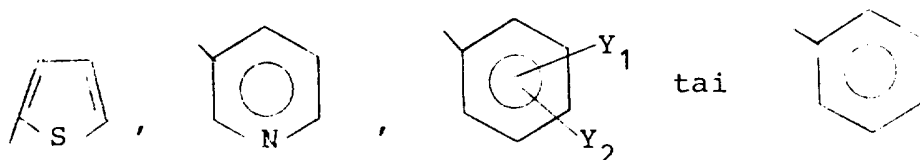
^xyksiköt ovat mg/kg 1/2 tunnin kuluttua.

Patenttivaatimus

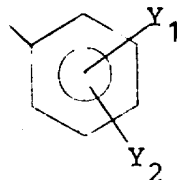
Menetelmä tulehduksenvastaisten 4,5-diaryyli-2-nitroimidatso-
lien valmistamiseksi, joiden kaava on



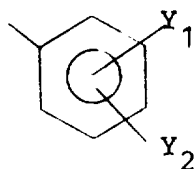
jossa R_1 ja R_2 ovat toisistaan riippumatta



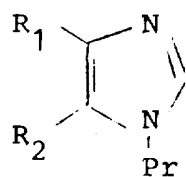
sillä edellytyksellä, että ainakin toinen ryhmistä R_1 ja R_2 on



jossa Y_1 on F, Cl, $N(CH_3)_2$ tai C_1-C_4 -alkoksi, ja Y_2 on H, F tai Cl
tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen val-
mistamiseksi, kun ainakin toinen ryhmistä R_1 ja R_2 on 3-pyridyyli tai
kaavan



mukainen ryhmä, jossa Y_1 on $N(CH_3)_2$, tai niiden farmaseuttisesti hy-
väksyttävien metallisuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä,
että nitrataan yhdiste, jonka kaava on

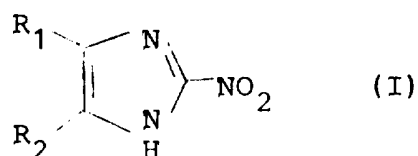


(II)

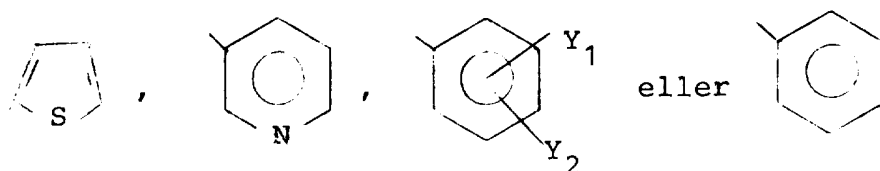
jossa Pr on suojaryhmä, ja R₁ ja R₂ merkitsevät samaa kuin edellä,
ja saatu kaavan I mukainen yhdiste mahdollisesti muutetaan farmaseut-
tisesti hyväksyttäväksi happoadditio- tai metallisuolaksi.

Patentkrav

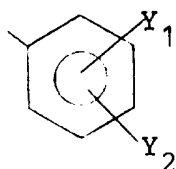
Förfarande för framställning av antiinflammatoriska 4,5-diaryl-2-nitroimidazoler med formeln



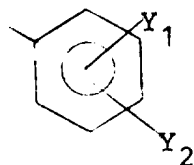
vari R_1 och R_2 självständigt är



med villkor att åtminstone en av grupperna R_1 och R_2 är

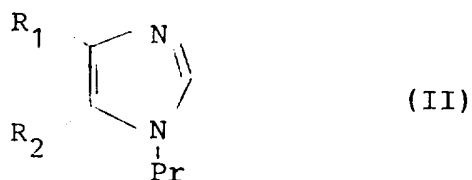


vari Y_1 är F, Cl, $N(CH_3)_2$ eller C_1 - C_4 -alkoxi, och Y_2 är H, F eller Cl, eller farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter därav, då åtminstone en av grupperna R_1 och R_2 är 3-pyridyl eller en grupp med formeln



vari Y_1 är $N(CH_3)_2$, eller farmaceutiskt godtagbara metallsalter därav,

k ä n n e t e c k n a t därav, att man nitrerar en förening med formeln



vari Pr är en skyddsgrupp, och R_1 och R_2 är som tidigare definierats, och eventuellt omvandlar den erhållna föreningen med formeln I till ett farmaceutiskt godtagbart syraadditions- eller metallsalt.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan Liittotasavalta-Förbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 805 166.

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US) 3 901 908, 3 929 807.