



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 69075
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patentti myönnetty 10.12.1985
Patent moddolat

(51) Kv.lk.⁴/Int.Cl.⁴ C 07 D 405/12

SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansöknin	811646
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	28.05.81
(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag	28.05.81
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	07.12.81
(44) Nähtäväksiapanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.08.85
(86) Kv. hakemus — Int. ansökan	
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	06.06.80
02.03.81 Englanti-England(GB) 8018691, 8106459	
Toteennäytetty-Styrkt	

(71) F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Grenzacherstrasse 124-184, Basel, Sveitsi-Schweiz(CH)

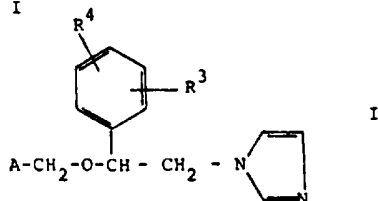
(72) Joseph Armstrong Martin, Harpenden, Herts., Englanti-England(GB)

(74) Oy Kolster Ab

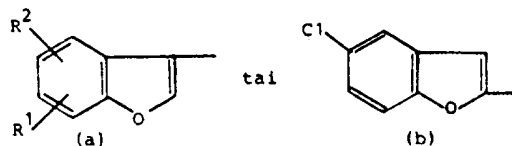
(54) Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten imidatsolijohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva imidazol-derivat

(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee uusia 1- β -(bentsofuranyylimetoksi)-fenetyyliimidatsoleja sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuoloja. Uusien yhdisteiden kaava on I



jossa A on



joissa kaavoissa R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 tarkoittavat vetyä tai halogeenia. Keksintö koskee myös näiden yhdisteiden valmistusta. Uudet yhdisteet ovat käyttökelpoisia sienitautien vastaisina aineina.

(57) Sammandrag

Uppfinningen avser nya 1- β -(bensofuranylimetoksi)fenetyliimidazol-er samt deras farmaceutiskt godtagbara syraadditionsalter. De nya föreningarna har formeln I, vari A är (a) eller (b) i vilka formler R^1 , R^2 , R^3 och R^4 betecknar väte eller halogen. Uppfinningen avser även framställning av dessa föreningar. De nya föreningarna är användbara såsom antimykotiska medel.

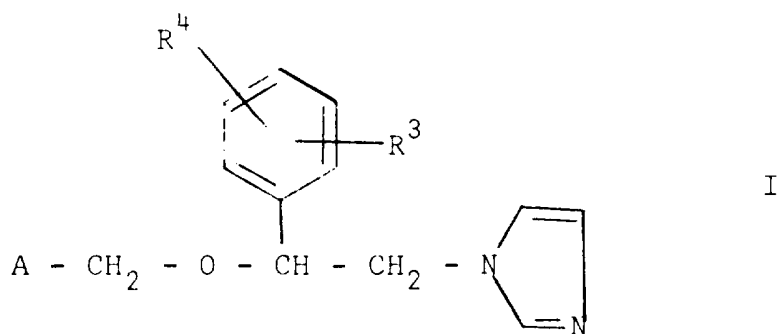
Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten imidatsolijohdannaisten valmistamiseksi

Esilläoleva keksintö koskee terapeuttisesti aktiivisten imidatsolijohdannaisten valmistusta. Nämä imidatsolijohdannaiset ovat terapeuttisesti käyttökelpoisia antimykkoottisina aineina.

Esilläolevan keksinnön imidatsolijohdannaisten kohdalla on kyse yhdisteistä, joilla on yleinen kaava,

10

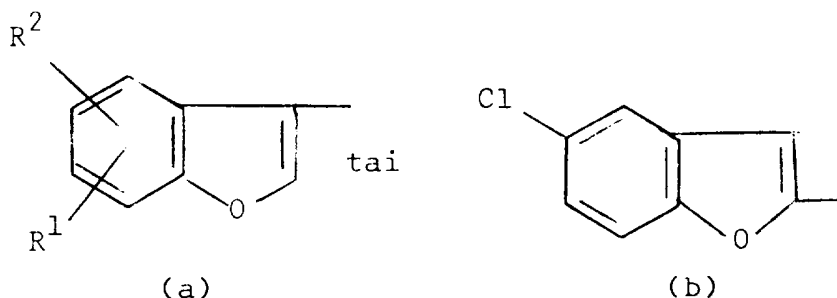
15



jossa A on ryhmä, jolla on kaavat,

20

25



ja R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 merkitsevät vetyä tai halogeenia, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävistä happoadditiosuoloista.

Ilmaisu "halogeeni" käsittää fluorin, kloorin, bromin ja jodin.

Edullinen ryhmä keksinnön mukaisia imidatsolijohdannaista ovat sellaiset kaavan I mukaiset yhdisteet,

joissa A on kaavan (a) mukainen ryhmä, R^1 on vety tai halogeeni ja R^2 , R^3 ja R^4 merkitsevät halogeenia, edullisesti klooria. Erityisen edullisia tämän ryhmän imidatsolijohdannaisia ovat:

5 1- $\overline{2}$,4-dikloori- β - $\overline{4}$ 4,6-diklooribentsofuran-3-yyli)-metoksi $\overline{7}$ fenetyyli $\overline{7}$ -imidatsoli,

1- $\overline{2}$,4-dikloori- β - $\overline{4}$ 5,7-diklooribentsofuran-3-yyli)-metoksi $\overline{7}$ fenetyyli $\overline{7}$ -imidatsoli,

10 1- $\overline{2}$,4-dikloori- β - $\overline{4}$ 6-klooribentsofuran-3-yyli)-metoksi $\overline{7}$ fenetyyli $\overline{7}$ -imidatsoli
ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat.

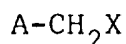
Toinen ryhmä edullisena pidettyjä imidatsolijohdannaisia ovat sellaiset kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa A on kaavan (b) mukainen ryhmä ja R^3 ja R^4 merkitsevät halogeenia, edullisesti klooria. Erit-
15 täin edullinen tämän ryhmän yhdiste on:

1- $\overline{2}$,4-dikloori- β - $\overline{4}$ 5-klooribentsofuran-2-yyli)-metoksi $\overline{7}$ fenetyyli $\overline{7}$ -imidatsoli

20 ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat.

US-patenttijulkaisuissa 4 062 966 ja 4 017 314 on kuvattu mm. antimykoottisesti vaikuttavia fenetyyli-
imidatsolijohdannaisia. Esillä olevan keksinnön mukai-
25 set yhdisteet eroavat kuitenkin rakenteeltaan olennaisesti näistä tunnetuista yhdisteistä molekyyllissä läsnäolevan bentsofuranyylimetoksiryhmän johdosta.

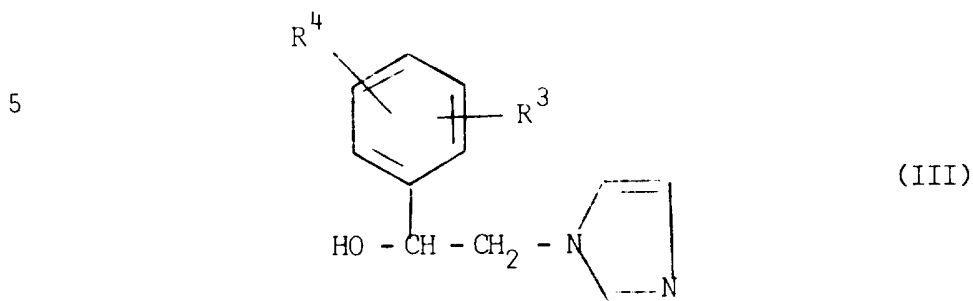
Imidatsolijohdannaisia I ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja valmistetaan
30 keksinnön mukaisesti siten, että yhdisteen, jolla on kaava,



II

35 jossa A merkitsee samaa kuin edellä ja X on kloori tai

bromi, annetaan reagoida seuraavan yleisen kaavan mukaisen alkoholin alkalimetallisuolan kanssa,



jossa R^3 ja R^4 merkitsevät samaa kuin edellä, ja saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan haluttaessa farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

Kaavan II mukaisen yhdisteen, jossa X on edullisesti bromi, reaktio alkalimetallisuolan kanssa, edullisesti kaavan III mukaisen alkoholin natriumsuolan kanssa, suoritetaan tarkoituksenmukaisesti inertin orgaanisen liuottimen läsnäollessa. Dimetyyliformamidi on edullisena pidetty liuotin, vaikkakin muita liuottimia, kuten aromaattisia hiilivetyjä (esim. bentseeniä, tolueenia), eettereitä (esim. 1,2-dimetoksietaania, tetrahydrofuraania) jne. voidaan samoin käyttää. Reaktio voidaan suorittaa lämpötilan ollessa 0°C :een ja reaktioseoksen paluujäähdytyslämpötilan välillä, edullisesti 0°C :een ja huoneen lämpötilan välisessä lämpötilassa. Edullisena pidetyssä suoritussuodossa valmistetaan kaavan III mukaisen alkoholin alkalimetallisuola in situ antamalla kaavan III mukaisen alkoholin reagoida sopivan emäksen kuten alkalimetallihydridin (esim. natriumhydridin) kanssa tai alkalimetalliamidin (esim. natriumamidin) kanssa.

15

20

25

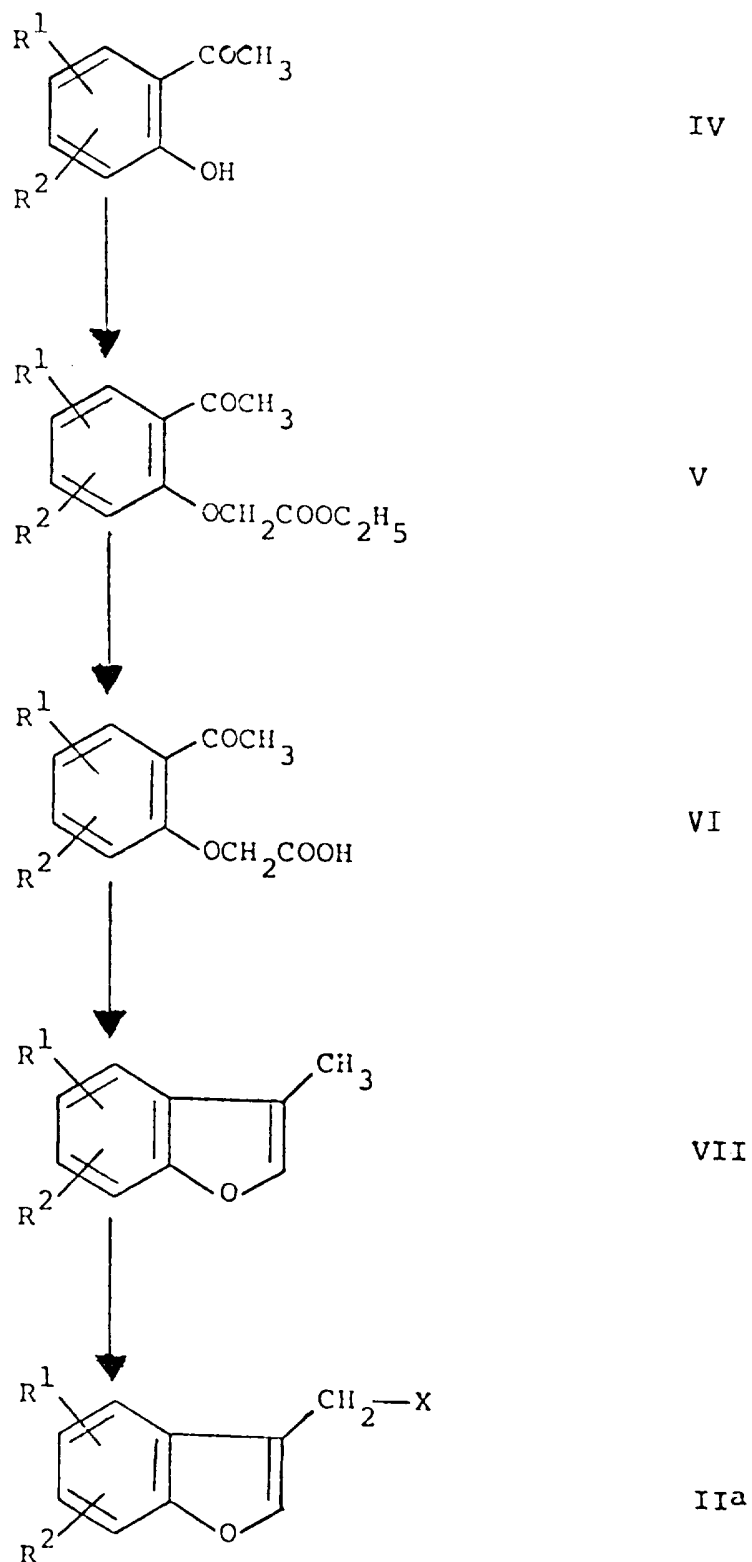
30

Kaavan II mukaiset lähtöyhdisteet ovat tunnettuja yhdisteitä tai tunnettujen yhdisteiden analogeja. Kaavan II mukaisia lähtöaineita, joissa A on kaavan (a) mukainen ryhmä, voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavan

35

reaktiokaavion mukaisesti, jossa R^1 , R^2 ja X merkitsevät samaa kuin edellä:

Reaktiokaavio



Reaktiokaavion mukaisesti muutetaan ensimmäisessä vaiheessa kaavan IV mukainen fenoli sinänsä tunnetulla tavalla yhdisteeksi V, esimerkiksi antamalla reagoida bromietikkahappoetyyliesterin kanssa emäksen kuten
5 kaliumkarbonaatin läsnäollessa ja inertin orgaanisen liuottimen kuten asetonin läsnäollessa.

Toisessa vaiheessa saippuoidaan yhdiste V yhdisteeksi VI. Saippuointi voidaan suorittaa tunnetulla tavalla käyttäen alkalimetallihydroksidia, edullisesti
10 natriumhydroksidia.

Kaavan VI mukainen happo dekarboksyloidaan ja syklisoidaan sitten kaavan VII mukaiseksi yhdisteeksi. Dekarboksylointi ja syklisointi voidaan suorittaa tunnetulla tavalla, esim. käsittelemällä etikkahappoanhydridillä ja natriumasetaatilla kohotetussa lämpötilassa.
15

Lopuksi kaavan VII mukainen yhdiste muutetaan klooraamalla tai bromaamalla sinänsä tunnetulla tavalla lähtöaineeksi IIa, esimerkiksi käyttäen N-kloorisukkinimidiä tai, edullisesti N-bromisukkinimidiä, hiilitetrakloridissa kohotetussa lämpötilassa säteilyt-
20 täen.

Kaavan II mukaisia lähtöyhdisteitä, joissa A on kaavan (b) mukainen ryhmä, voidaan valmistaa esimerkiksi klooraamalla 2-metyyli-5-klooribentsofuraani. Tun-
25 netun 2-metyyli-5-klooribentsofuraanin klooraus tai bromaus voi tapahtua vastaavasti kuten jo edellä kuvattiin yhdisteen VII lähtöaineeksi IIa muuttamisen yhteydessä.

Kaavan III mukaiset alkoholit ovat tunnettuja
30 yhdisteitä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet sisältävät asymmetrisen hiiliatomin ja ne voivat tämän johdosta olla optisesti aktiivisessa muodossa tai rasemaatteina. Esilläoleva keksintö koskee tämän vuoksi kaavan I mukaisia
35 yhdisteitä sekä optisesti aktiivisina yhdisteinä että myös rasemaatteina. Mahdollisesti rasemaatti voidaan lohkaista optiseksi antipodeiksi sinänsä tunnettujen

menetelmien mukaisesti, esimerkiksi fraktiokiteyttämällä optisesti aktiivisilla hapoilla muodostetut suolat.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuoloiksi käsittelemällä farmaseuttisesti hyväksyttävällä epäorgaanisella hapolla (esim. kloorivetyhapolla, bromivetyhapolla, rikkihapolla, typpihapolla) tai farmaseuttisesti hyväksyttävällä orgaanisella hapolla (esim. etikkahapolla, sitruunahapolla, maleiinihapolla, omenahapolla, fumaarihapolla, meripihkahapolla, metaanisulfonihapolla, p-tolueenisulfonihapolla).

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on antimykoottinen (sienten kasvua estävä) aktiviteetti ja niitä voidaan tämän johdosta käyttää antimykoottisina aineina. Ne tehoavat lukuisiin, paikallisten ja systeemisten infektioiden sekä limakalvojen infektioiden aiheuttamiin sieniin. Ne tehoavat esim. seuraaviin sienilajeihin: *Candida albicans*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Histoplasma capsulatum*, *Madurella mycetomi* ja *Trichophyton quinckeanum*.

Imidatsolijohdannaisten antimykoottinen aktiviteetti voidaan osoittaa in vitro käsittelemällä eri mikro-organismien, agar-levyillä olevia standardiviljelmiä testattavilla yhdisteillä eri konsentraatioita käyttäen. Näin käsiteltyjä agar-levyjä inkuboidaan 7 päivän ajan 37°C:ssa. Lopuksi määritetään pienimmät sienien kasvua estävät konsentraatiot. Tässä testissä esim. 1- $\overline{2}$,4-dikloori- β - $\overline{4}$,6-diklooribentsofuran-3-yyli)-metoksi/ fenetyyli/ imidatsolinitraatin pienin estävä konsentraatio (μ g/ml) on 10 *Candida albicans*'ia vastaan, 3 *Trichophyton mentagrophytes*'iä vastaan ja alle 1 *Epidermophyton floccosum*'ia ja *Microsporum canis*'ia vastaan.

Imidatsolijohdannaisten antimykoottinen aktiiviteetti in vivo voidaan osoittaa esimerkiksi siten, että rottiin, joilta on poistettu munasarjat ja joita hoidetaan estrogeenilla, infektioidaan vaginaan *Candida albicans*'in hiivasoluja ja sitten annetaan intravaginaalisesti testiaiaineita eri konsentraatioissa voiteena polyetyleeniglykolissa. Testattavia yhdisteitä annetaan tällä tavalla kaksi kertaa päivässä kolmena peräkkäisenä päivänä, alkaen 24 tunnin kuluttua infektiosta.

Jokaisesta eläimestä otetaan toisena, neljäntenä ja seitsemäntenä päivänä infektiosta viljelmät, lasketaan kasvavat kasvupesäkkeet ja todetaan kasvupesäkkeiden lukumäärän väheneminen verrattuna kontrollieläimiin, jotka infektoitiin vastaavasti, mutta joita hoidettiin ainoastaan polyetyleeniglykolilla. Saadut tulokset tässä testissä käyttäen kahta tyypillistä keksinnön mukaista yhdistettä (yhdisteet A ja B) ja kahta tunnettua imidatsolia (yhdisteet C ja D) ovat yhteenkoottuina seuraavassa taulukossa:

20

Taulukko

Yhdiste	ED ₅₀ (voiteen konsentraatio)
A	0,03 %
B	0,07 %
C	1,0 %
D	0,25 %

25

Yhdiste A = 1- $\overline{2}$,4-dikloori- β - $\overline{4}$ 4,6-diklooribentsofuran-3-yyli)metoksi $\overline{1}$ -fenetyyli $\overline{1}$ imidatsolinitraatti.

Yhdiste B = 1- $\overline{2}$,4-dikloori- β - $\overline{4}$ 5-klooribentsofuran-2-yyli)metoksi $\overline{1}$ -fenetyyli $\overline{1}$ imidatsolinitraatti.

30

Yhdiste C = 1- $\overline{2}$,4-dikloori- β - $\overline{4}$ 2,4-diklooribentsyyli)-oksi $\overline{1}$ fenetyyli $\overline{1}$ imidatsoli (Mikonatsoli)

Yhdiste D = 1- $\overline{2}$,4-dikloori- β - $\overline{4}$ 2-kloori-3-tienyyli)-metoksi $\overline{1}$ fenetyyli $\overline{1}$ imidatsoli (Tiokonatsoli)

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää lääkeaineina farmaseuttisten valmisteiden muodossa, jotka sisältävät niitä yhdessä hyväksyttävien farmaseuttisten kantaja-aineiden kanssa. Kantaja-aineen kohdalla voi olla kyse orgaanisesta tai epäorgaanisesta inertistä kantaja-aineesta, joka soveltuu enteraaliseen (esim. oraaliseen), paikalliseen tai parenteraaliseen antoon, kuten esim. vedestä, gelatiinista, talkista, laktoosista, tärkkelyksestä, arabikumista, magnesiumstearaatista, polyalkyleeniglykolista tai vaseliinista. Farmaseuttiset valmisteet voivat olla kiinteässä muodossa esim. tabletteina, lääkerakeina, peräpuikkoina, kapseleina; puolikiinteässä muodossa, esim. salvoina; tai nestemäisessä muodossa, esim. liuoksina, suspensioina tai emulsioina. Mahdollisesti ne ovat steriloituja ja tai sisältävät muita apuaineita kuten säilöntä-, stabilisointi-, kostutus- tai emulgointiaineita, makua parantavia aineita, suoloja osmoottisen paineen muuttamiseksi tai puskuriaineita. Valmisteet voivat myös sisältää vielä muita terapeuttisesti aktiivisia aineita. Valmisteiden valmistus voi tapahtua jokaiselle asiantun-
tijalle tunnetulla tavalla.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa aikuisille suun kautta määrien ollessa noin 2 mg/kg -
noin 200 mg/kg ja parenteraalisesti määrien ollessa
noin 0,5 mg/kg - noin 50 mg/kg. Näistä määristä voidaan kuitenkin poiketa lääkärin määräyksen mukaisesti sekä ylös- että alaspäin aina käytettävän yhdisteen, hoidettavan sieni-infektion lajin ja vaikeusasteen sekä potilaan henkilökohtaisten tarpeiden mukaan.

69075

Esimerkki 1

0°C:een jäädytettyä liuosta, jossa oli 0,51 g (0,002 moolia) 2,4-dikloori- α - β -(1-imidatsolyyli)metyyli- γ -bentsyylialkoholia käsiteltiin 48 mg:lla (0,002 moolilla) natriumhydridiä (60 mg 80 %:sta dispersiota mineraaliöljyssä). Sekoitettiin edelleen ja kaasun kehittymisen päätyttyä (noin 30 min. kuluttua) seokseen lisättiin liuos, jossa oli 0,56 g (0,002 moolia) 3-bromimetyyli-4,5-diklooribentsofuraania 2 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia. Seosta sekoitettiin puolen tunnin ajan 0°C:ssa ja sitten kahden tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen kun oli lisätty 50 ml vettä, joka sisälsi 0,5 ml jääetikkaa, ja kyllästetty natriumkloridilla uutettiin kolme kertaa kulloinkin 30 ml:lla etyyliasetaatia. Yhdistetyt etyyliasetattiutteet pestiin keittosuolaliuoksella, kuivattiin natriumsulfaattilla ja konsentroitiin 30°C:ssa/12 mm Hg ruskeaksi viskooksi öljyksi. Tämä öljy liuotettiin 15 ml:aan kuivaa dietyylieetteriä ja lisäten minimaalisen pieni määrä etyyliasetaatia ja käsiteltiin 0,2 ml:lla konsentroitua typpihappoa. Sakka kiteytettiin uudelleen etanolista ja saatiin 0,57 g 1- β ,4-dikloori- β - γ -(4,6-diklooribentsofuran-3-yyli)metoksi- γ fenetyyli- γ imidatsolinitraattia, sp.: 105°C.

Lähtöaineena käytettyä 2,4-dikloori- α - β -(imidatsolyyli)metyyli- γ bentsyylialkoholia voidaan valmistaa julkaisussa "Godefroi et al., J. Med. Chem. 12, 784, (1969)" kuvatun menetelmän mukaisesti.

Lähtöaineena käytettyä 3-bromimetyyli-4,6-diklooribentsofuraania voidaan valmistaa seuraavasti:

a) Seosta, jossa oli 10,25 g (0,05 moolia) 2-asetyyli-3,5-dikloorifenolia, 0,05 g (0,05 moolia) bromietikkahappoetyyliesteriä ja 6,91 g (0,05 moolia) kaliumkarbonaattia kuumennettiin 150 ml:ssa asetonia 3 tunnin ajan paluujäädyttäen. Seos suodatettiin ja jäänös pestiin 50 ml:lla asetonia.

69075

Yhdistetyt suodokset konsentroitiin viskoosiksi öljyksi, joka liuotettiin 200 ml:aan metyleenikloridia ja pestiin vedellä. Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatilla ja tiivistettiin viskoosiksi punaiseksi öljyksi, joka puhdistettiin tislaamalla. Saatiin 13,1 g 2-(2-asetyyli-3,5-dikloorifenoksi)etikkahappoetyyliesteriä, $kp. 2 \text{ mm Hg } 180-182^{\circ}\text{C}$.

b) Liuokseen, jossa oli 17,4 g (0,06 moolia) 2-(2-asetyyli-3,5-dikloorifenoksi)etikkahappoetyyliesteriä 300 ml:ssa etanolia lisättiin liuos, jossa oli 4,8 g (0,12 moolia) natriumhydroksidia 100 ml:ssa vettä. Seoksen annettiin seistä 18 tunnin ajan huoneen lämpötilassa, etanoli poistettiin haihduttamalla ja jäljelle jäävä liuos saatettiin happameksi 6N HCl:llä. Seos uutettiin 3 kertaa kulloinkin 75 ml:lla dietyylieetteriä, yhdistetyt uutteen pestiin keittosuolaliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatilla ja konsentroitiin 16,4 g:ksi raakatuotetta. Kiteyttämällä uudelleen metyleenikloridibentseenistä saatiin 14,4 g puhdasta 2-(2-asetyyli-3,5-dikloorifenoksi)etikkahappoa, $sp.: 110^{\circ}\text{C}$.

c) Seosta, jossa oli 5,0 g (0,019 moolia) 2-(2-asetyyli-3,5-dikloorifenoksi)etikkahappoa, 10,0 g vedetöntä natriumasetaattia ja 50 ml etikkahappoanhydridiä kuumennettiin 30 min. ajan 155°C :ssa. Seos kaadettiin 100 g:aan jäätä ja 100 mg:aan kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja lopuksi uutettiin 3 kertaa kulloinkin 100 ml:lla dietyylieetteriä. Yhdistetyt uutteen pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella neutraaliksi, kuivattiin natriumsulfaatilla ja konsentroitiin. Raakatuote puhdistettiin tislaamalla ja saatiin 2,4 g puhdasta 2,6-dikloori-3-metyylibentsofuraania, $kp. 1 \text{ mm Hg } 85^{\circ}\text{C}$. Tislattu tuote kiteytettiin uudelleen petrolieetteristä ($kp.: 40-60^{\circ}\text{C}$) ja saatiin valkoisia neulasia, joiden $sp.$ oli 45°C .

d) Liuosta, jossa oli 2,01 g (0,01 moolia) 4,6-dikloori-3-metyylibentsofuraania 50 ml:ssa hiilitetra-

kloridia, käsiteltiin 1,79 g:lla (0,1 moolia) N-bromisukkinimidiä ja kuumennettiin säteilyttämällä 200 watin lampulla paluujäähdyttämällä. 1 1/2 tunnin kuluttua oli reaktio päättynyt (määritys ohutkerroskromatografiaa käyttäen). Liuos suodatettiin jäähdyttämisen jälkeen, suodos pestiin 50 ml:lla natriumbikarbonaattiliuosta, kuivattiin natriumsulfaattilla ja tiivistettiin ruskeaksi öljyksi, joka tislattiin kuulaputkessa. Saatiin 2,2 g kerman väristä öljyä, joka kiteytyi hitaasti. Uudelleen kiteyttämällä petrolieetteristä (kp.: 40 - 60°C) 0°C:ssa saatiin 3-bromimetyyli-4,6-diklooribentsofuraani kermanvärisinä neulasina, sp.: 43°C.

Esimerkki 2

Vastaavalla tavalla kuten esimerkissä 1. mutta käyttäen 3-bromimetyyli-5,7-diklooribentsofuraania 3-bromimetyyli-4,6-diklooribentsofuraanin sijasta, saatiin 1-(2,4-dikloori- β -[5,7-diklooribentsofuran-3-yyli]-metoksi)fenetyyliimidatsolinitraatti, sp.: 132°C.

Lähtöaineena käytettyä 3-bromimetyyli-5,7-diklooribentsofuraania saatiin 2-asetyyli-4,6-dikloorifenolista vastaavasti kuten esimerkissä 1 (a)-(d) kuvattiin. Sulamispiste on 68°C (petrolieetteristä (kp.: 40 - 60°C)).

Esimerkki 3

Vastaavalla tavalla, kuten esimerkissä 1. mutta käyttäen 3-bromimetyyli-6-klooribentsofuraania 3-bromimetyyli-4,6-diklooribentsofuraanin sijasta, saatiin 1-(2,4-dikloori- β -[6-klooribentsofuran-3-yyli]-metoksi)fenetyyliimidatsolinitraatti, sp. 154°C.

Lähtöaineena käytettyä 3-bromimetyyli-6-klooribentsofuraania saatiin 2-asetyyli-5-kloorifenolista esimerkissä 1 (a)-(d) kuvatussa menetelmän mukaisesti. Sulamispiste oli 25°C (petrolieetteristä kp.: 40-60°C).

Esimerkki 4

Vastaavalla tavalla kuten esimerkissä 1. kuvattiin, mutta käyttäen 2-bromimetyyli-5-klooribentsofu-

69075

raania 3-bromimetyyli-4,6-diklooribentsofuraanin sijasta, saatiin 1- $\bar{2}$,4-dikloori- β - $\bar{5}$ -klooribentsofuran-2-yyli)-metoksi $\bar{7}$ fenetyyli $\bar{7}$ imidatsolinitraattia, sp. 165°C (etanolista).

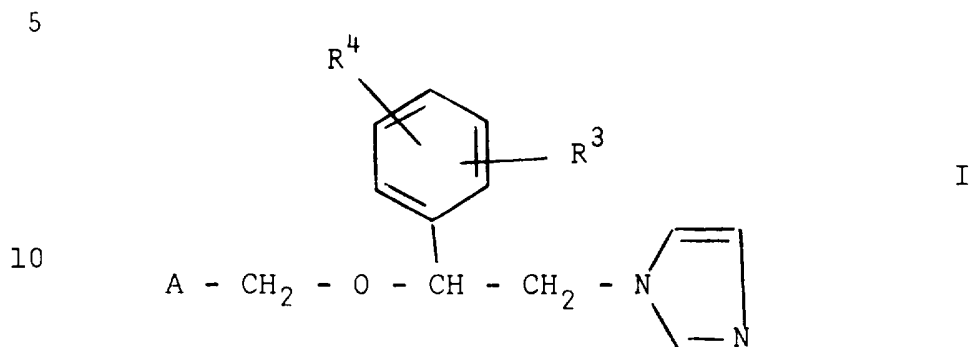
5 Lähtöaineena käytettyä 2-bromimetyyli-5-klooribentsofuraania voidaan valmistaa seuraavasti:

2-metyyli-5-klooribentsofuraani (U.S.patent-ti 2 559 532) bromataan vastaavalla tavalla kuten esimerkissä 1 (d) kuvattiin 2-bromimetyyli-5-klooribentsofuraaniksi, sp. 70°C (petrolieetteristä kp: 40-60°C).

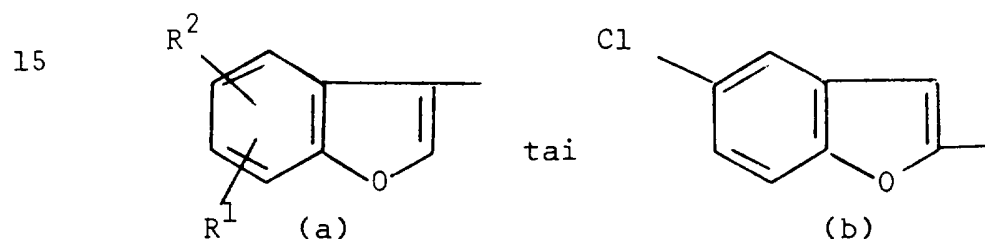
10

Patenttivaatimukset

1. Tapa valmistaa terapeuttisesti aktiivisia imi-
datsolijohdannaisia, joilla on yleinen kaava,



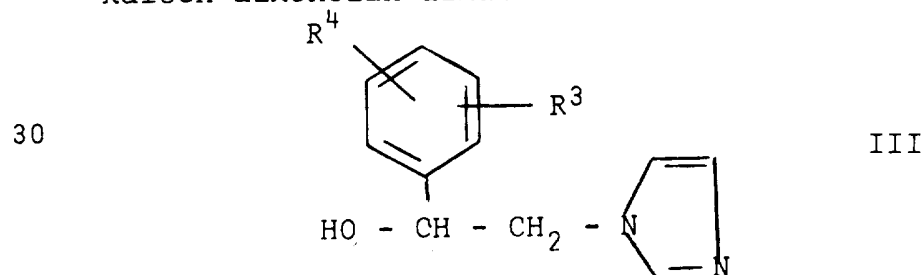
jossa A on ryhmä, jolla on kaava,



20 ja R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 merkitsevät vetyä tai halogeenia,
ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditio-
suoloja, t u n n e t t u siitä, että yhdisteen, jolla
on yleinen kaava



25 jossa A merkitsee samaa kuin edellä ja X on kloori tai
bromi, annetaan reagoida seuraavan yleisen kaavan mu-
kaisien alkoholin alkalimetallisuolan kanssa,



35 jossa R^3 ja R^4 merkitsevät samaa kuin edellä, ja kaavan
I mukainen yhdiste muutetaan haluttaessa farmaseuttises-
ti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

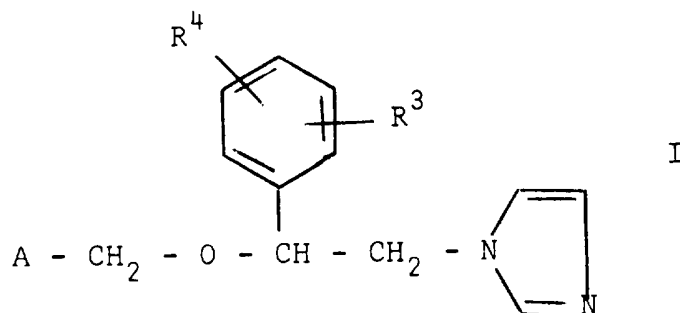
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että valmistetaan 1- $\overline{2}$,4-dikloori- β -
 $\overline{4}$,6-diklooribentsofuran-3-yyli)metoksi $\overline{7}$ -fenetyyli $\overline{7}$ -imi-
datsoli 2,4-dikloori- α - $\overline{1}$ (1-imidatsoli)-metyyli $\overline{7}$ bentsyyli-
5 alkoholist ja 3-bromimetyyli-4,6-diklooribentsofuraa-
nista.

Patentkrav

1. Sätt att framställa terapeutiskt aktiva imida-
zolderivat med den allmänna formeln

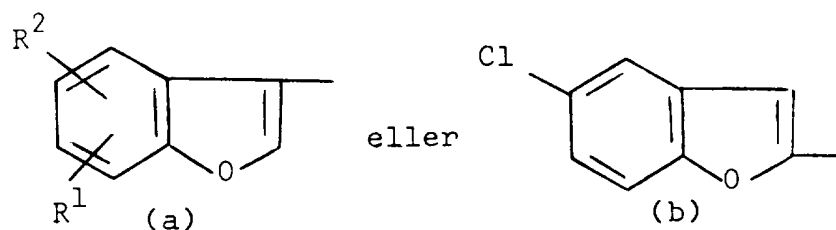
5

10



vari A är en grupp med formeln

15

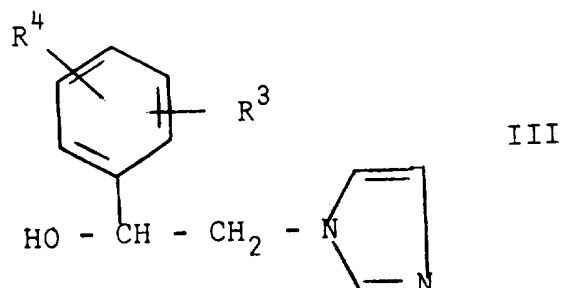


20 och R^1 , R^2 , R^3 och R^4 betecknar väte eller halogen, och
deras farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter,
k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter en
förening med den allmänna formeln



25 vari A har ovan angivna betydelse och X är klor eller
brom, med ett alkalimetallsalt av en alkohol, som mot-
svarar den följande allmänna formeln

30



35 vari R^3 och R^4 har ovan angivna betydelser, och, ifall
önskvärt, överför en förening med formeln I i ett farma-
ceutiskt godtagbart syraadditionsalt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 1-(2,4-diklor-
 β -(4,6-diklorbensofuran-3-yl)-metoxy)fenetyl imidazol
av 2,4-diklor- α -(1-imidazol)metylbensylalkohol och
5 3-brommetyl-4,6-diklorbensofuran.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US) 4 062 966 (C 07 D 409/12),
4 107 314 (A 61 K 31/44).