

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 974363 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **974363**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D233/60
A61K 31/415**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **29.05.1996**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **28.11.1997**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **28.11.1997**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - **29.05.1996 PCT/US1996/007833**
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

30.05.1995 US 453359

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Gliatech Inc., 23420 Commerce Park Road Beachwood, Ohio 44122, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Phillips, James G., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Tedford, Clark E., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • Khan, Amin Mohammed, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

4 • Yates, Stephen L., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

2-(1H-4(5)-imidatsoyyl)syklopropyyljohdannaiset

2-(1H-4(5)-imidazoyl)cyklopropylderivat

2-(1H-4(5)-imidatsoyyli)syklopropyylijohdannaiset - 2-(1H-4(5)-imidazoyl)cyklopropylderivat

5 Tekniikan ala

Keksintö koskee yhdisteitä, joilla on farmakologista aktiivisuutta, näitä yhdisteitä sisältäviä koostumuksia, ja menetelmää hoitamiseksi yhdisteitä ja koostumuksia käyttäen. Eri-tyisemmin keksintö koskee määrättyjä 2-(1H-4(5)-imidatsoyyli)-syklopropyylijohdannaisia ja niiden suoloja tai solvaatteja. Näillä yhdisteillä on H₃-histamiinireseptoriantagonistiaktiivisuutta. Keksintö koskee myös farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät näitä yhdisteitä, ja tapaa hoitaa häiriöitä, joissa H₃-histamiinireseptorin salpaaminen on edullista.

15

Keksinnön tausta

Histamiini on kemiallinen viestinviejä, joka osallistuu erilaisiin monimutkaisiin biologisiin toimintoihin. Histamiini on vapautuessaan vuorovaikutuksessa solupinnalla tai kohdesolun sisällä olevien spesifisten makromolekyylisten reseptorien kanssa aiheuttaen useissa erilaisissa kehon toiminnoissa muutoksia. Eri solutyypeillä, joita ovat mm. sileä lihas, verisolut, immuunijärjestelmän solut, sisäeritys- ja ulkoerityssolut samoin kuin hermosolut, on vastetta histamiinille stimuloiden solunsisäisten signaalien muodostusta, joita ovat mm. fosfatidyyli-inositolin tai adenylaattisyklaasin muodostuminen. Todisteita siitä, että histamiinilla on merkitystä neurotransmitterina, saatiin 1970-luvun puolivälistä loppupuolelle (Schwartz, 1975) Life Sci. 17: 503-518. Immunohistokemiallisissa tutkimuksissa tunnistettiin alanäkökukkulan takaosan tuberomammillarisessa keskuksessa histaminergisiä solurunkoja, joihin liittyi laaja-alaisia projektioita dicencephaloniin ja isoihin aivoihin (Inagaki et al., 1988) J. Comp. Neurol. 273: 283-300.

35

Kahden histamiinireseptorin (H₁ ja H₂) tunnistuksen kuvattiin välittävän histamiinin biokemiallisia vaikutuksia hermosolui-

hin. Hiljattain tutkimukset ovat osoittaneet kolmannen histamiinireseptorialatyypin, H_3 -histamiinireseptorin olemassaolon (Schwartz et al., 1986) TIPS 8: 24-28. Eri tutkimukset ovat nyt osoittaneet, että H_3 -histamiinireseptoreita esiintyy useiden lajien, mukaan lukien ihmisen aivojen histaminergisissä hermopäätteissä (Arrang et al., 1983) Nature 302: 832-837. Histaminergisessä hermopäätteessä esiintyvä H_3 -reseptori määriteltiin autoreseptoriksi, ja se pystyi kontrolloimaan hermosolujen vapauttaman histamiinin määrää tarkasti. Histamiini, luonnollinen yhdiste, pystyi stimuloimaan tätä autoreseptoria, mutta tunnettuja H_1 - ja H_2 reseptoriagonisteja ja -antagonisteja vastaan tuli esille selväpiirteinen farmakologinen profiili. Lisäksi H_3 -reseptoreita on tunnistettu ääreishermoston (PNS) ja keskushermoston, mukaan lukien aivokuoren ja aivoverisuonten kolinergisissä, serotoninergisissä - ja monoamiinihermopäätteissä. Nämä havainnot viittaavat siihen, että H_3 -reseptorit sijaitsevat ainutlaatuisesti moduloidakseen histamiinin samoin kuin muuta neurotransmitterin vapautumista, ja H_3 -antagonistit saattaisivat olla tärkeitä hermostoaktiivisuuden välittäjiä.

Kuten mainittiin, keskushermoston histaminergisiä solurunkoja esiintyy alanäkökukkulan mammilliarisen alueen magnosellulaarisissa keskuksessa, ja nämä hermosolut ulottuvat hajanaisesti etuaivojen laajoille alueille. Histaminergisten solurunkojen läsnäolo alanäkökukkulan takaosan tuberomammillarisessa keskuksessa, aivojen alueella, joka osallistuu hereilläolon ylläpitoon, ja niiden projektiot aivokuoreen viittaavat tehtävään heräämistilan tai uni-valveillaolon moduloinnissa. Histaminerginen projektiio useisiin limbisiin rakenteisiin kuten aivotursasmuodostelmaan ja mantelitimakekompleksiin viittaa tehtäviin toiminnoissa kuten autonominen säätely, tunteiden ja motivoitujen käyttäytymisten kontrolli ja muistiprosessit.

Konseptia, jonka mukaan histamiini on tärkeä heräämistilalle, mihin viittaa histaminergisten reittien löytäminen, tukevat muun tyyppiset todisteet. Alanäkökukkulan takaosan vaurioiden

tiedetään hyvin aiheuttavan unisuutta. Neurokemialliset ja sähköfysiologiset tutkimukset ovat myös osoittaneet, että histaminergisten hermosolujen aktiivisuus on suurimmillaan valveillaoloajanjaksojen aikana, ja että se estyy barbituraateilla ja muilla unilääkkeillä. Intraventrikulaarinen histamiini indusoi heräämis-EEG-tyypin ilmentymisiä kaneilla ja lisääntyneen spontaanin lokomotorisen aktiivisuuden, siistiyty-
 5 tymisen ja tutkivan käyttäytymisen sekä suolaliuoksella että pentobarbitaalilla käsitellyillä rotilla.

10

Tälle vastakontana erään hyvin selektiivisen histidiinidekarboksylaasin estäjän, ainoan entsyymin, joka on vastuussa histamiinisynteesisistä, on osoitettu heikentävän heräämistä rotilla. Nämä tiedot tukevat oletusta, että histamiini voi
 15 toimia käyttäytymisheräämisen moduloinnissa. H_3 -reseptorin merkitys nukkumis-valveillaolo -parametereihin on osoitettu hiljattain (Lin et al., 1990) Brain Res. 529: 325-330. RAMHAN, erään H_3 -agonistin anto aiheutti syvän hitaan aallon unen merkittävän lisääntymisen kissalla. Käänteisesti, H_3 -antagonisti tioperamidi lisäsi hereilläoloa annoksesta riippuvas-
 20 ti. Tioperamidin on myös osoitettu lisäävän hereilläoloa ja vähentävän hitaan aallon - ja REM-unta rotilla. Nämä havainnot ovat johdonmukaisia in vivo -tutkimusten kanssa, jotka osoittavat, että tioperamidi aiheutti histamiinin synteesin ja
 25 vapautumisen lisääntymisen. Yhdessä nämä tiedot osoittavat, että selektiiviset H_3 -antagonistit voivat olla käyttökelpoisia heräämistilojen ja unihäiriöiden hoidossa.

30

Serotoniinin, histamiinin ja asetyylikoliinin on kaikkien osoitettu vähentyneen Alzheimerin tautia (AD) sairastavan aivoissa. H_3 -histamiinireseptorin on osoitettu säätelevän vapautumista kullakin näistä neurotransmittereistä. Siksi H_3 -reseptoriantagonistin voitaisiin odottaa lisäävän näiden neurotransmitterien vapautumista aivoissa. Koska histamiinin
 35 on osoitettu olevan tärkeää heräämisessä ja valppaudessa, H_3 -reseptoriantagonistit saattaisivat lisätä heräämistä ja valppautta neurotransmitterivapautumisen kohonneiden tasojen

ja parantuneen tajunnan kautta. Täten H_3 -reseptoriantagonistien käyttö Alzheimerin taudissa, ADHD:ssä (attention deficit hyperactive disorders), ikään liittyvässä muistin heikkenemisessä ja muissa tajuntahäiriöissä olisi kannatettavaa.

5

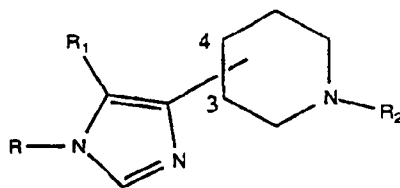
H_3 -reseptoriantagonistit voivat olla käyttökelpoisia useiden muiden keskushermostohäiriöiden hoidossa. On ehdotettu, että histamiini voi osallistua uni/heräillääolo-tilojen samoin kuin heräämis- ja valppaustilojen, aivoverenkierron, energiametabolian ja alanäkökukkulan hormonierityksen kontrollissa. Hiljattain saadut todisteet ovat viitanneet H_3 -antagonistien mahdolliseen käyttöön epilepsian hoidossa. On osoitettu nykivien lihaskouristusten keston ja aivojen histamiinitasojen välinen käänteinen korrelaatio. Tioperamidin, H_3 -antagonistin, osoitettiin myös lyhentävän merkittävästi ja annoksesta riippuvasti jokaisen kouristusvaiheen kestoa sähköisesti indusoitujen kouristusten jälkeen ja kohottavan sähkökouristuskynnystä.

H_3 -reseptorisitomiskohtien alhaisesta tiheydestä huolimatta niitä voidaan havaita aivojen ulkopuolella. Useat tutkimukset ovat paljastaneet H_3 -heteroreseptorien läsnäolon ruoansulatuskanavassa, samoin kuin hengitystiehyiden hermosolujen päällä. Niinpä H_3 -reseptoriantagonisti voi olla käyttökelpoinen hoidettaessa sairauksia ja tiloja kuten astma, riniitti, ilmatiehyiden verentungos, tulehdus, ruoansulatuskanavan hyper- ja hypomotiliteetti ja haponeritys. Ääreis- tai keskushermoston H_3 -reseptorien salpaaminen voi myös myötävaikuttaa verenpaineen, sydämen lyöntinopeuden ja sydänverisuonten läpi kulkeman verimäärän muutoksiin, ja sitä voitaisiin käyttää sydänverisuonisairauksien hoidossa.

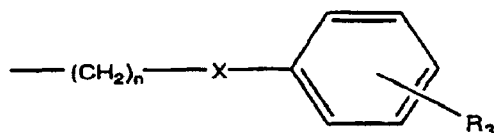
30

US-patenttijulkaisussa 4,707,487 kuvataan seuraavan yleisen kaavan mukaiset yhdisteet:

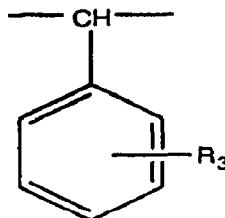
35



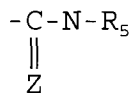
jossa R_1 on H, CH_3 tai C_2H_5 , R on H tai R_2 , ja R_2 on alkyyli-, piperonyyli-, 3-(1-bentsimidatsolonyyli)-propyyli-ryhmä; seuraavan kaavan mukainen ryhmä:



jossa n on 0, 1, 2 tai 3, X on yksinkertainen sidos tai vaihtoehtoisesti -O-, -S-, -NH-, -CO-, -CH=CH- tai



ja R_3 on H, CH_3 , F, CN tai asyyli-ryhmä; tai vaihtoehtoisesti seuraavan kaavan mukainen ryhmä:

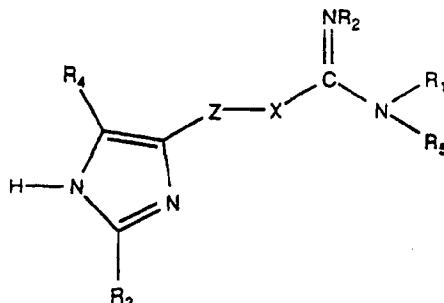


10

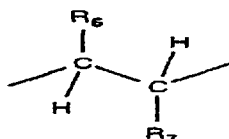
15

jossa Z on O- tai S-atomi, tai kahdenarvoinen ryhmä NH, N- CH_3 tai N-CN, ja R_5 on alkyyliryhmä, sykloalkyyliryhmä, jossa voi olla fenyyli- tai p-tolueenisulfonyliryhmä. On myös kuvattu, että nämä yhdisteet antagonisoivat H_3 -histamiinireseptoreita ja lisäävät histamiinin uusiutumisenopeutta aivoissa.

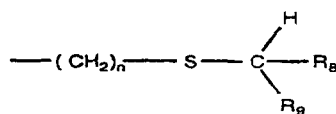
Julkaisussa WO 92/15567 kuvataan seuraavan yleisen kaavan mukaiset yhdisteet:



jossa: Z on kaavan $(CH_2)_m$ mukainen ryhmä, jossa $m = 1 - 5$ tai seuraavan kaavan mukainen ryhmä:



- 5 jossa $R_6 = C_{1-3}$ -alkyyli, $R_7 = C_{1-3}$ -alkyyli; X on S, NH tai CH_2 ; R_1 on vety, C_{1-3} -alkyyli-, aryyli- C_{1-10} -alkyyli-, jossa aryyli voi mahdollisesti olla substituoitu, aryyli, C_{5-7} -sykloalkyyli, C_{1-10} -alkyyli-, tai seuraavan kaavan mukainen ryhmä:

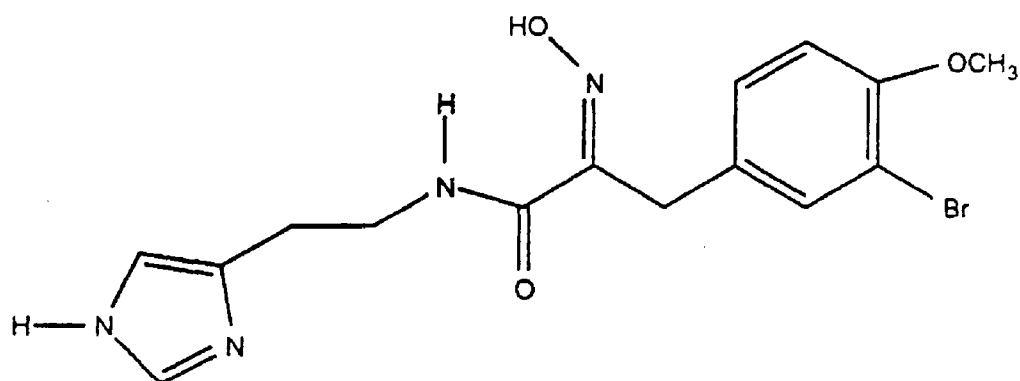


- 10 jossa $n = 1 - 4$, R_8 on aryyli, aryyli- C_{1-10} -alkyyli-, C_{5-7} -sykloalkyyli- tai C_{5-7} -sykloalkyyli- C_{1-10} -alkyyli-, ja R_9 on vety, C_{1-10} -alkyyli- tai aryyli; R_2 ja R_5 ovat vety, C_{1-3} -alkyyli-, aryyli- tai aryylialkyyli-, jolloin aryyli voi mahdollisesti olla substituoitu; R_3 on vety, C_{1-3} -alkyyli-, aryyli- tai aryylialkyyli-, jolloin aryyli voi olla substituoitu; ja R_4 on
- 15 vety, amino-, nitro-, syaani-, halogeeni-, C_{1-3} -alkyyli-, aryyli- tai aryylialkyyli-, jolloin aryyli voi mahdollisesti olla substituoitu; jolloin aryyli on fenyyli, substituoitu

fenyyli, naftyyli, substituoitu naftyyli, pyridyyli tai substituoitu pyridyyli. Näillä yhdisteillä kuvataan olevan agonisti- tai antagonistiaktiivisuutta H_3 -histamiinireseptorilla.

5

US-patenttijulkaisussa 5,217,986 kuvataan seuraavan kaavan mukainen yhdiste:



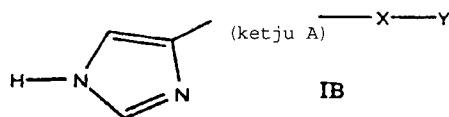
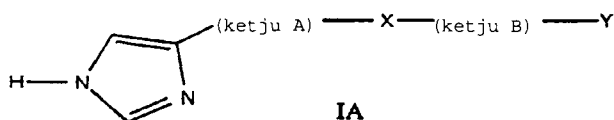
10

Tämän yhdisteen kuvataan olevan aktiivinen H_3 -reseptorimäärittämisessä, kuvataan olevan H_3 -antagonisti marsun sykkyräsuolella, ja niinpä sen sanotaan olevan käyttökelpoinen hoidettaessa sairauksia ja tiloja kuten astma, riniitti, ilmatiehyeiden verentungos, tulehdus, sydämen rytmihäiriöt, liiallinen verenpaine, ruoansulatuskanavan hyper- ja hypomotiliteetti ja haponeritys, keskushermoston hypo- ja liika-aktiivisuus, migreeni ja glaukooma.

15

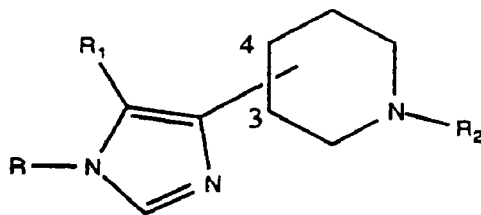
Julkaisussa WO 93/14070 kuvataan seuraavan kaavan mukaiset yhdisteet:

20



Ketju A on hiilivetyketju, tyydyttynyt tai tyydyttymätön, jonka pituus on 1 - 6 hiiliatomia; X on -O-, -S-, -NH-, -NHCO-, -N(alkyyli)CO-, -NHCONH-, -NH-CS-NH-, -NHCS-, -O-CO-, -CO-O-, -OCONH-, -OCON(alkyyli)-, -OCONH-CO-, -CONH-, -CON(alkyyli)-, -SO-, -CO-, -CHOH-, -NR-C(=NR'')-NR'-, R ja R' voivat olla vety tai alkyyli, ja R'' on vety tai syaani, tai COY₁, Y₁ on alkoksiradikaali. Ketju B on alkyyyliryhmä -(CH₂)_n-, n = 0 - 5 tai alkyyliketju, jossa on 2 - 8 hiiliatomia, jotka keskeyttää happi- tai rikkiatomi, tai ryhmä kuten -(CH₂)_n-O- tai -(CH₂)_n-S-, jossa n = 1 tai 2. Y on C₁₋₈-alkyyli, C₃₋₆-sykloalkyyli, bisykloalkyyli, aryyli, sykloalkenyyli, heterosykli.

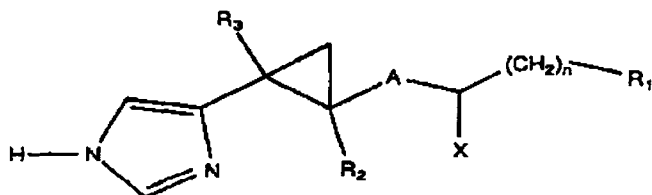
US-patenttijulkaisussa 5,290,790 kuvataan saman yleisrakenteen mukaisia yhdisteitä kuin US-patenttijulkaisussa 4,707,487:



mutta sisällytetään erityisesti amidit, joissa R₂ on CO-NR'R'' ja R'R'' ovat toisistaan riippumatta (a) vety; (b) fenyyli tai substituoitu fenyyli; (c) alkyyli; (d) sykloalkyyli; tai (e) alkyylisykloalkyyli, kuten sykloheksyyli tai syklopentyyli.

Keksinnön yhteenveto

Keksinnössä aikaansaadaan, sen päänäkökannassa, yleisen kaavan 1.0 mukaisia yhdisteitä:



(1.0)

jossa R_2 on vety tai metyyli- tai etyyli-ryhmä;

R_3 on vety tai metyyli- tai etyyli-ryhmä;

n on 0, 1, 2, 3, 4, 5, tai 6; ja

R_1 on (a) C_{3-8} -sykloalkyyli; (b) fenyyli tai substituoitu fenyyli; (c) alkyyli; (d) heterosykli; (e) dekahydronaftaleeni; tai (f) oktahydroindeeni;

niillä ehdoilla, että

kun X on H, A voi olla $-CH_2CH_2-$, $-COCH_2-$, $-CONH-$, $-CON(CH_3)-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CH_2-NH-$, $-CH_2-N(CH_3)-$, $-CH(OH)CH_2-$, $-NH-CH_2-$, $-N(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$ tai $-NHCOO-$;

kun X on NH_2 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, OH , OCH_3 , CH_3 , SH tai SCH_3 ; A voi olla $-NHCO-$, $-N(CH_3)-CO-$, $-NHCH_2-$, $-N(CH_3)-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-COCH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(OH)CH_2-$ tai $-C\equiv C-$; ja

kun R_1 ja X ovat yhdessä tyydyttynyt bisyklinen 5,6- tai 6,6-rengasrakenne, X voi olla NH , O tai S .

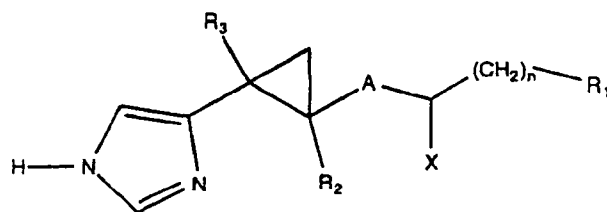
Myös edellä olevan rakennekaavan 1.0 mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, hydraatit ja yksittäiset stereoisomeerit samoin kuin niiden seokset katsotaan keksinnön suoja-alaan kuuluviksi.

Keksinnössä aikaansaadaan myös farmaseuttisia koostumuksia, jotka käsittävät farmaseuttisesti hyväksyttävää väliainetta yhdistelmänä tehokkaan määrän kanssa kaavan 1.0 mukaista yhdistettä.

Keksinnössä aikaansaadaan myös tapa hoitaa tiloja, joissa H₃-histamiinireseptorien antagonialla voi olla terapeuttista merkitystä, kuten allergiaa, tulehdusta, sydän-verisuonisairautta (ts. liiallista tai liian vähäistä jänneyttä), ruoansulatuskanavan häiriöitä (hapon erityystä, motiliteettia) ja keskushermoston häiriöitä, joihin liittyy huomiokyvyn tai tajunnan häiriöitä, (ts. Alzheimerin tautia, ADHD:tä (Attention Deficit Hyperactive Disorder), ikään liittyvää muistin toimintahäiriötä, halvauskohtausta ja vastaavia), keskushermoston psyykkisiä tai motorisia häiriöitä (ts. masennusta, skitsofreniaa, pakkoliikehäiriöitä, Touretten oireyhtymää ja vastaavia) ja keskushermoston unihäiriöitä (ts. narkolepsiaa, uniapneaa, unettomuutta, häiriintyneitä biologisia - ja vuorokausirytmejä, hyper- ja hyposomnolenssia ja sen sukuisia unihäiriöitä), epilepsiaa, alanäkökukkulan toimintahäiriötä (ts. syömishäiriöitä kuten liikalihavuutta, anoreksiaa/bulimiaa, lämmönsäätelyä, hormoninvapautumista), jossa tavassa sellaista hoitoa tarvitsevalle potilaalle annetaan tehokas määrä kaavan 1.0 mukaista yhdistettä.

20

Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus



(1.0)

Edullisesti kaavan 1.0 mukaisissa yhdisteissä; imidatsolirenkaan 4(5)-asemassa läsnä olevalla syklopropanilla on trans-konfiguraatio ja

25

kun X on H, A voi olla -CH₂CH₂-, -COCH₂-, -CONH-, -CON(CH₃)-, -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂-NH-, -CH₂-N(CH₃)-, -CH(OH)CH₂-, -NH-CH₂-, -N(CH₃)-CH₂-, -CH₂O-, -CH₂S- tai -NHCOO-; R₂ on vety tai metyyli- tai etyyli-ryhmä;

R_3 on vety tai metyyli- tai ettyyliryhmä;

n on 0, 1, 2, 3, 4, 5 tai 6; ja

R_1 on (a) C_{3-8} -sykloalkyyli; (b) fenyyli tai substituoitu fenyyli; (c) alkyyli; (d) heterosykli; (e) dekahydronaftaleeni; tai (f) oktahydroindeeni;

kun X on NH_2 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, OH , OCH_3 , CH_3 , SH ja SCH_3 ; A voi olla $-NHCO-$, $-N(CH_3)-CO-$, $-NHCH_2-$, $-N(CH_3)-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-COCH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(OH)CH_2-$ tai $-C\equiv C-$;

10 R_2 on vety tai metyyli- tai ettyyliryhmä;

R_3 on vety tai metyyli- tai ettyyliryhmä;

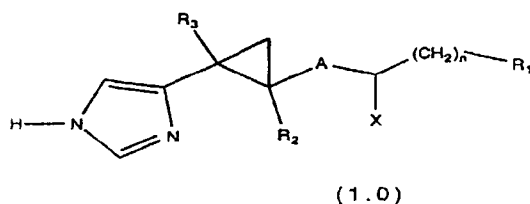
n on 0, 1, 2, 3, 4, 5 tai 6;

R_1 on (a) C_{3-8} -sykloalkyyli; (b) fenyyli tai substituoitu fenyyli; (c) alkyyli; (d) heterosykli; (e) dekahydronaftaleeni; tai (f) oktahydroindeeni;

15 kun R_1 ja X ovat yhdessä tyydyttynyt bisyklinen 5,6- tai 6,6-rengasrakenne, X voi olla NH , O tai S ; ja

kun X on rajoittunut tyydyttyneessä bisyklisessä 5,6- tai 6,6-rengasrakenteessa, esimerkiksi, kun $X = NH$, R_1 ja X ovat yhdessä oktahydroindolirengasrakenne, joka on suoraan kiinnittynyt A :han.

Edullisemmin keksinnössä aikaansaadaan yleisen kaavan 1.0 mukaisia yhdisteitä:



25 jossa A on $-CONH$, $-CH=CH-$, $-NHCOO-$ tai $-C\equiv C-$;

X on H tai NH_2

R_2 ja R_3 ovat H ;

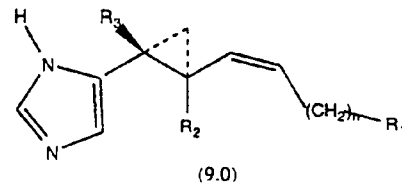
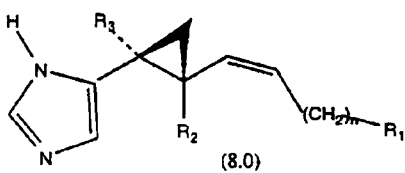
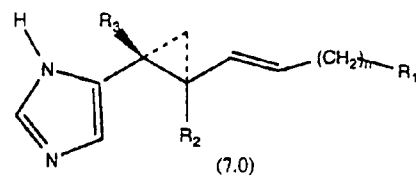
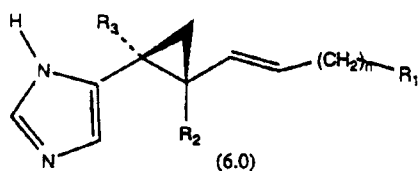
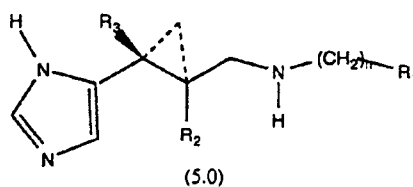
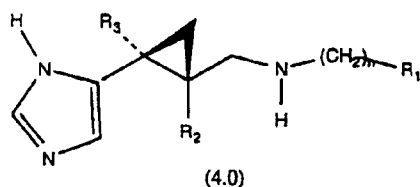
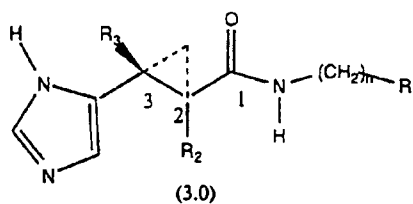
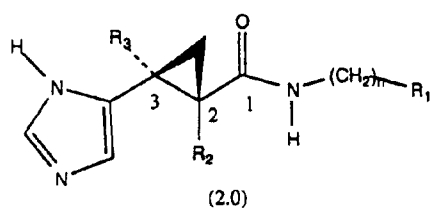
n on 0, 1, 2 tai 3;

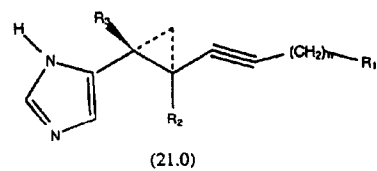
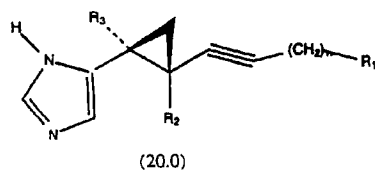
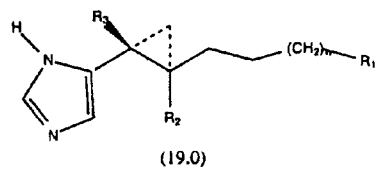
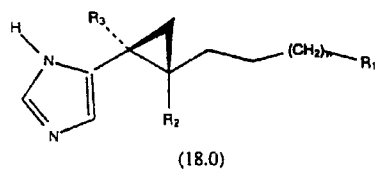
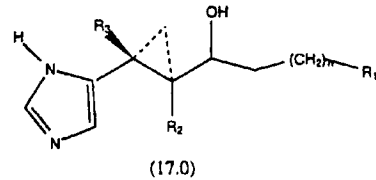
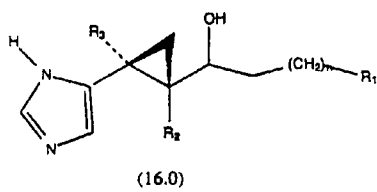
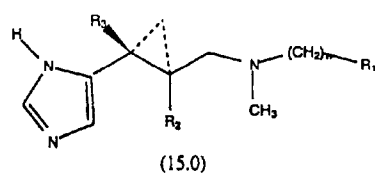
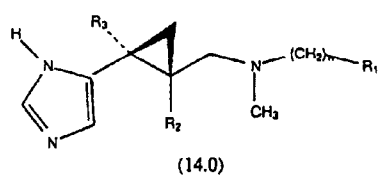
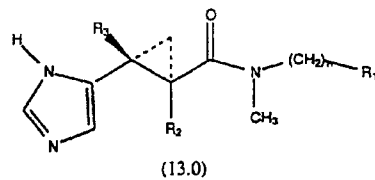
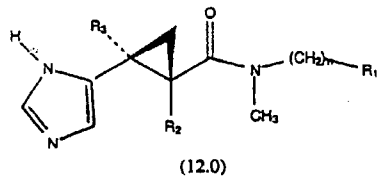
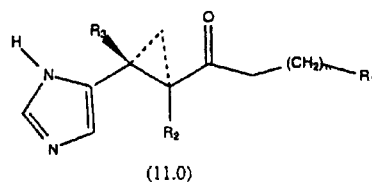
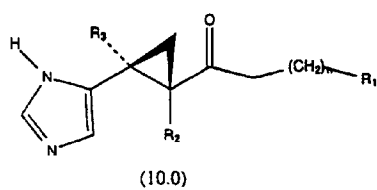
R_1 on C_6 -sykloheksyyli, fenyyli tai substituoitu fenyyli.

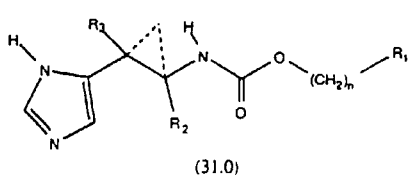
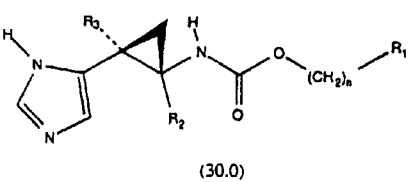
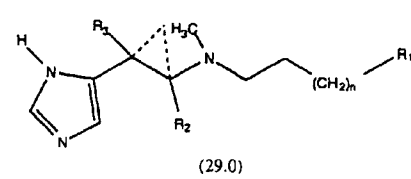
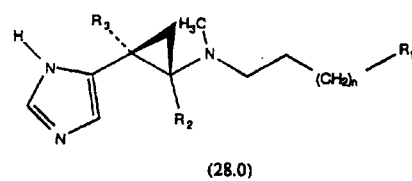
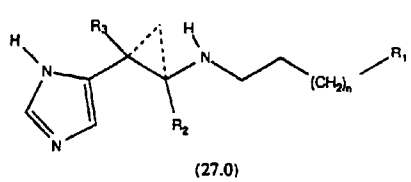
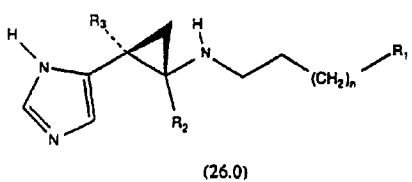
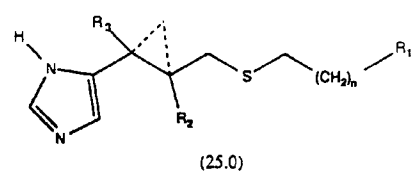
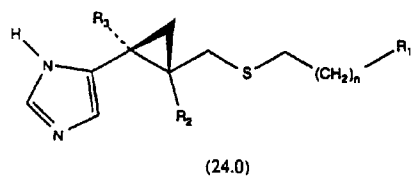
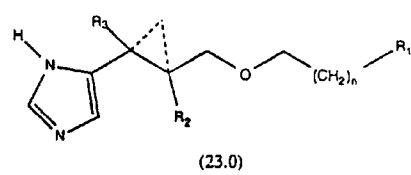
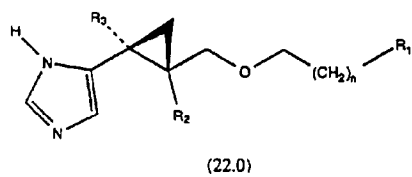
Myös edellä olevan rakennekaavan 1.0 mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, hydraatit ja yksittäiset stereoisomeerit samoin kuin näiden seokset katsotaan keksinnön suoja-alaan kuuluviksi.

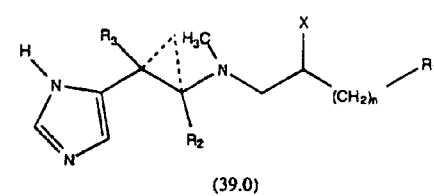
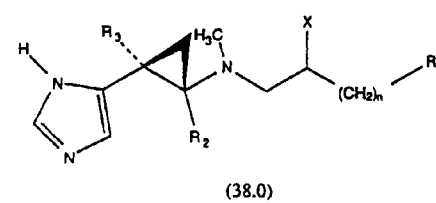
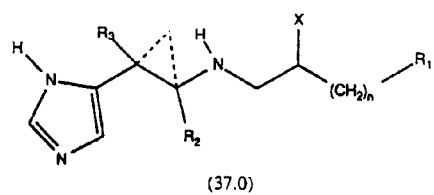
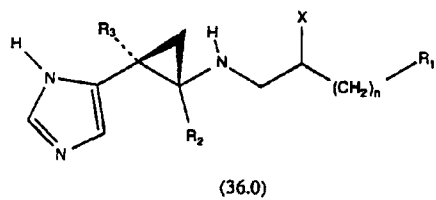
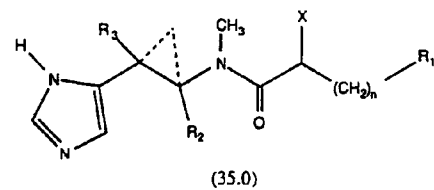
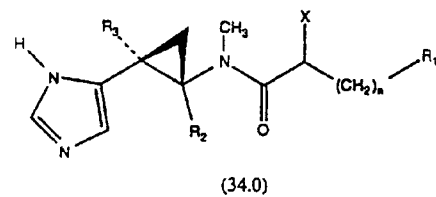
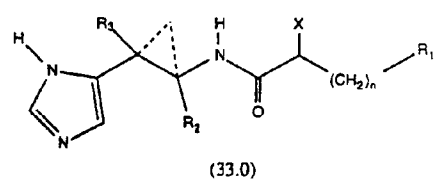
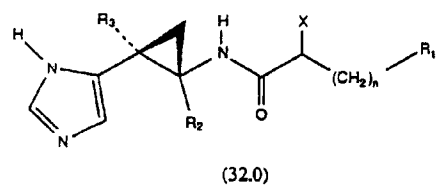
5

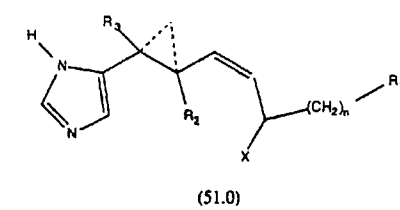
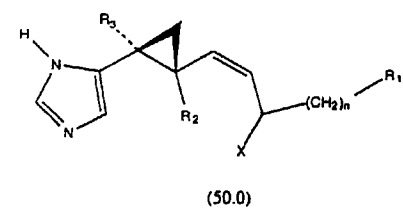
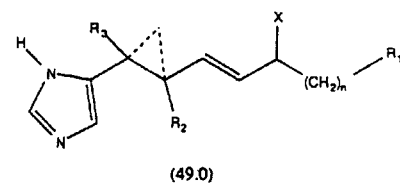
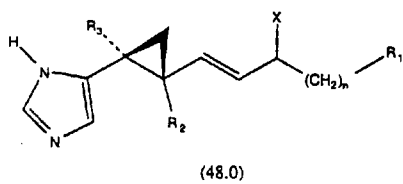
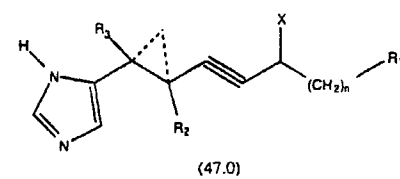
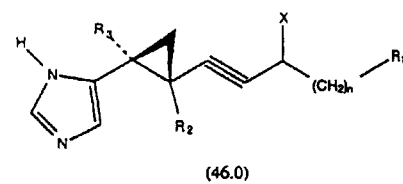
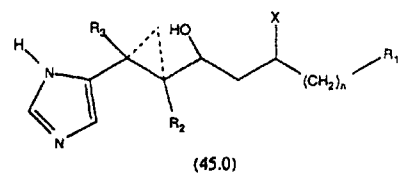
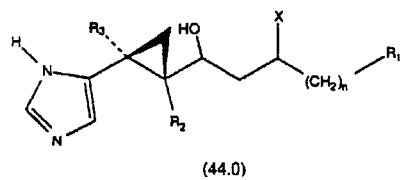
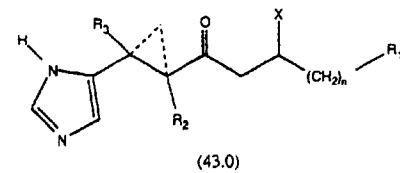
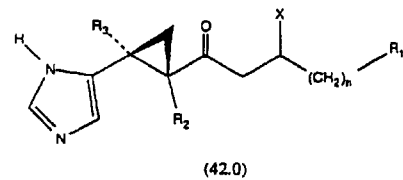
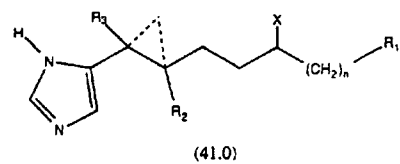
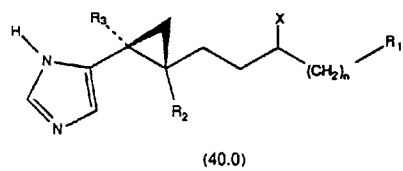
Edustavia keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat mm. kaavojen 2.0 - 51.0 mukaiset yhdisteet:



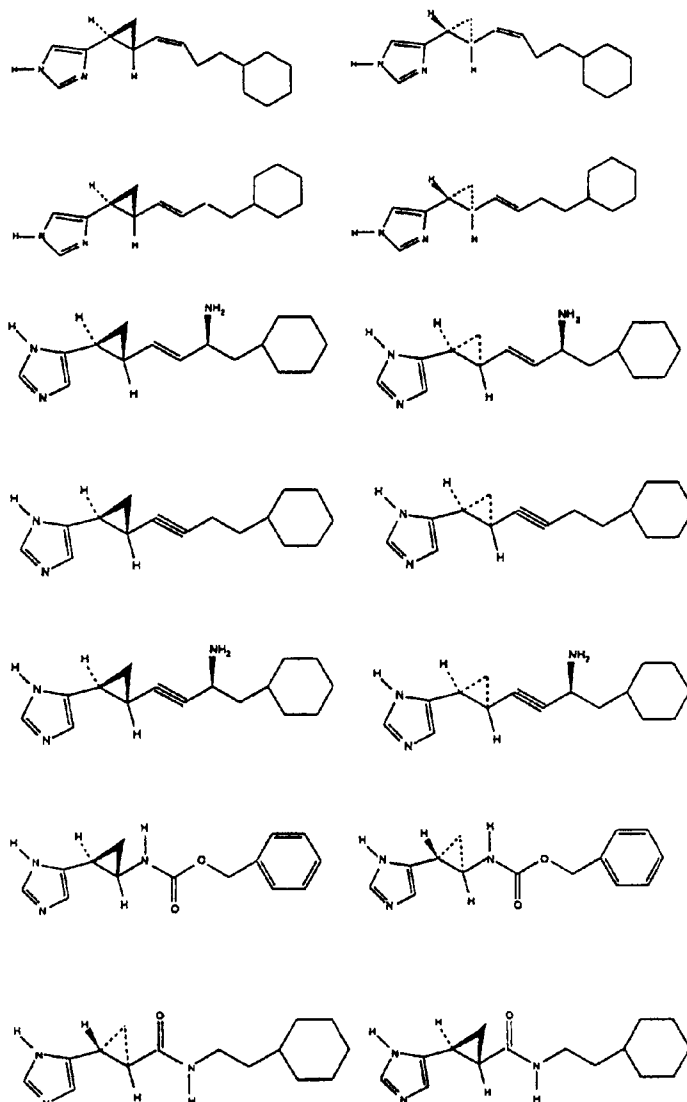








Erityisen edullisia keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat mm.



Määrätyt keksinnön mukaiset yhdisteet voivat esiintyä eri isomeerisissä muodoissa (esimerkiksi enantiomeereinä ja diastereoisomeereinä). Keksintö ottaa huomioon kaikki sellaiset isomeerit sekä puhtaassa muodossa että seoksena, mukaan lukien raseemisina seoksina. Mukaan luetaan myös enolimuodot.

Kaavan 1.0 mukaiset yhdisteet voivat esiintyä hydratoitumattomissa samoin kuin hydratoituissa muodoissa, esimerkiksi hemihydraattina, mono-, tetra-, dekahydraatteina ja vastaavina.

Vesi voidaan poistaa kuumentamalla tai muulla tavalla vedettömän yhdisteen muodostamiseksi. Yleensä hydratoituneet muodot farmaseuttisesti hyväksyttävien liuottimien kuten veden, etanolin ja vastaavien kanssa ovat keksinnön tarkoituksiin
5 samanarvoisia hydratoimattomien muotojen kanssa.

Määrätyt keksinnön mukaiset yhdisteet muodostavat myös farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, esimerkiksi happoadditiosuoloja. Esimerkiksi typpi-atomit voivat muodostaa suoloja
10 happojen kanssa. Esimerkkejä suolanmuodostukseen sopivista hapoista ovat suola-, rikki-, fosfori-, etikka-, sitruuna-, oksaali-, maloni-, salisyyl-, omena-, fumaari-, meripihka-, askorbiini-, maleiini-, metaanisulfony- ja muut ammattimiesten hyvin tuntemat mineraali- ja karboksyylihapot. Suolat valmistetaan saattamalla vapaan emäsmuodon kontaktiin riittävän määrän kanssa haluttua happoa suolan tuottamiseksi tavanomaisella tavalla. Vapaat emäsmuodot voidaan regeneroida käsittelemällä suolan sopivalla laimealla vesipohjaisella emäsluoksella, kuten laimealla vesipohjaisella hydroksidilla, kaliumkarbonaatilla, ammoniakilla tai natriumbikarbonaatilla. Vapaat emäsmuodot poikkeavat vastaavista suolamuodoistaan jonkin verran määrättyjen fysikaalisten ominaisuuksien, kuten polaarisiin liuottimiin liukoisuuden suhteen, mutta happosuolat ovat keksinnön tarkoituksiin vastaavien vapaiden emäsmuotojen kanssa
15 samanarvoisia. (Katso esimerkiksi julkaisua: S.M. Berge et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 66: 1-19 (1977), joka liitetään tähän viitteeksi).

Koko selityksessä ja oheisissa patenttivaatimuksissa seuraa-
30 villa käsitteillä on niille annetut merkitykset:

Käsite "alkyyli" tässä käytettäessä viittaa suoraketjuisiin tai haaroituneisiin radikaaleihin, jotka on johdettu tyydyttäneistä hiilivedyistä poistamalla yhden vetyatomin. Edustavia
35 esimerkkejä alkyyli-ryhmistä ovat mm. metyyli, etyyli, n-propyyli, iso-propyyli, n-butyyl-, sec-butyyl-, iso-butyyl-, tert-butyyl- ja vastaavat.

Käsite "heterosykli" tässä käytettäessä viittaa suljettuun rengasrakenteeseen, jossa yksi tai usea renkaassa olevista atomeista on muuta alkuainetta kuin hiili. Edustavat ryhmät ovat edullisesti tyydyttyneitä, ja niitä ovat mm. pyrroli-
 5 diinit, tetrahydrofuraanit, tetrahydrotiofeenit, tetrahydroisokinoliinit ja oktahydroindoliryhmät.

Käsite "substituoitu fenyyli" tässä käytettäessä viittaa fenyyliin, joka on substituoitu yhdellä tai usealla
 10 ryhmällä kuten alkyyl-, halogeeni-, amino-, metoksi- ja syaaniryhmällä.

Käsite "bisyklinen alkyyliryhmä" tässä käytettäessä viittaa orgaaniseen yhdisteeseen, jossa on kaksi rengasrakennetta, jotka
 15 ovat liittyneet alkyyliryhmään. Ne voivat olla tai olla olematta samaa rengastyyppeä, ja renkaat voi olla substituoitu yhdellä tai usealla ryhmällä. Edustavia bisyklisiä alkyyliryhmiä ovat mm. adamantyyli, dekahydronaftaleeni ja norbornaani.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden yksittäisiä enantiomeerisiä muotoja voidaan erottaa seoksistaan alalla hyvin tunnetuilla tekniikoilla. Voidaan esimerkiksi muodostaa diastereoisomeeristen suolojen seosta saattamalla keksinnön mukaisia yhdisteitä reagoimaan hapon optisesti puhtaan muodon kanssa, minkä
 25 jälkeen seuraa diastereoisomeerien seoksen puhdistus uudelleen kiteyttämällä tai kromatografialla ja seuraavalla erotetun yhdisteen talteenotolla suolasta säätämällä emäksiseen pH-arvoon. Vaihtoehtoisesti keksinnön mukaisten yhdisteiden optiset isomeerit voidaan erottaa toisistaan kromatografisilla tekniikoilla käyttämällä erotusta optisesti aktiivisella kromatografiaväliaineella.
 30

Keksinnössä aikaansaadaan myös farmaseuttisia koostumuksia, jotka käsittävät yhtä tai useaa edellä olevan kaavan 1.0
 35 mukaista yhdistettä yhdessä yhden tai usean ei-toksisen, farmaseuttisesti hyväksyttävän väliaineen kanssa. Farmaseuttiset koostumukset voidaan formuloida erityisesti oraaliseen an-

toon kiinteässä - tai nestemuodossa, parentaaliseen injektioon tai rektaaliseen antoon.

Keksinnön mukaisia farmaseuttisia koostumuksia voidaan antaa ihmisille ja muille eläimille keksinnön mukaisesti oraalisesti, rektaalaisesti, parenteraalisesti, intrasisternaalisesti, emättimensisäisesti, vatsaontelonsisäisesti ja paikallisesti.

Keksinnön mukaiset parenteraaliseen injektioon tarkoitetut farmaseuttiset koostumukset käsittävät farmaseuttisesti hyväksyttävät steriilit vesipohjaiset tai vedettömät liuokset, dispersiot, suspensiot tai emulsiot samoin kuin steriilit jauheet, jotka on tarkoitettu liuotettavaksi juuri ennen käyttöä steriileiksi injisoitaviksi liuoksiksi tai dispersioiksi. Esimerkkejä sopivista vesipohjaisista ja vedettömistä väliaineista, laimennusaineista, liuottimista tai vehikkeleistä ovat mm. vesi, etanoli, polyolit (kuten glyseroli, propyleeniglykoli, polyetyleeniglykoli ja vastaavat) ja niiden sopivat seokset, kasvisöljyt (kuten oliiviöljy), ja injisoitavat orgaaniset esterit kuten etyylioleaatti. Sopivaa fluidisuutta voidaan ylläpitää esimerkiksi käyttämällä päällystysmateriaaleja kuten lesitiini, ylläpitämällä vaadittavaa partikkelikokoa dispersioiden tapauksessa, ja käyttämällä surfaktantteja.

Nämä koostumukset voivat myös sisältää adjuvantteja kuten säilöntäaineita, kostutusaineita ja emulgoimisaineita.

Joissakin tapauksissa on lääkkeen vaikutuksen pidentämiseksi toivottavaa hidastaa lääkkeen imeytymistä ihonalaisesta tai lihaksensisäisestä injektioista. Tämä voidaan toteuttaa käyttämällä nestesuspensiota kiteisestä tai amorfisesta materiaalista, joka on huonosti veteen liukenevaa. Tällöin lääkkeen imeytymisnopeus riippuu sen liukenemisnopeudesta, joka puolestaan voi riippua kidekoosta ja kidemuodosta. Vaihtoehtoisesti parenteraalisesti annetun lääkemuodon viivästynyt imeytyminen toteutetaan liuottamalla tai suspendoimalla lääkkeen öljyvehikkeliin.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden yksittäisiä enantiomeerisiä muotoja voidaan erottaa seoksistaan alalla hyvin tunnetuilla tekniikoilla. Voidaan esimerkiksi muodostaa diastereoisomeeristen suolojen seosta saattamalla keksinnön mukaisia yhdisteitä reagoimaan hapon optisesti puhtaan muodon kanssa, minkä jälkeen seuraa diastereoisomeerien seoksen puhdistus uudelleenkiteyttämällä tai kromatografialla ja seuraavalla erotetun yhdisteen talteenotolla suolasta säätämällä emäksiseen pH-arvoon. Vaihtoehtoisesti keksinnön mukaisten yhdisteiden optiset isomeerit voidaan erottaa toisistaan kromatografisilla tekniikoilla käyttämällä erotusta optisesti aktiivisella kromatografiaväliaineella.

Injisoitavat formulaatiot voidaan steriloida esimerkiksi suodattamalla bakteerit pidättävän suodattimen läpi, tai sisällyttämällä sterilointiaineita steriilien kiinteiden koostumusten muodossa, jotka voidaan liuottaa tai dispergoida steriiliin veteen tai muuhun steriiliin injisoitavaan väliaineeseen juuri ennen käyttöä.

20

Oraaliseen antoon tarkoitettuja kiinteitä annostelumuotoja ovat mm. kapselit, tabletit, pillerit, jauhteet ja rakeet. Sellaisissa kiinteissä annostelumuodoissa aktiivinen yhdiste sekoitetaan ainakin yhden inertin, farmaseuttisesti hyväksyttävän täyteaineen tai väliaineen kanssa, kuten natriumsitraatin tai dikalsiumfosfaatin ja/tai a) täyteaineiden tai täyteaineiden kuten tärkkelysten, laktoosin, sakkaroosin, glukooksin, mannitolin ja piihapon, b) sideaineiden kuten esimerkiksi karboksimeetylliselluloosan, alginaattien, gelatiinin, polyvinylipyrrolidonin, sakkaroosin ja akaasian, c) kostutusaineiden kuten glyserolin, d) hajoamista edistävien aineiden kuten agarin, kalsiumkarbonaatin, peruna- tai tapiokatärkkelyksen, algiinihapon, määrättyjen silikaattien ja natriumkarbonaatin, e) liukenemista hidastavien aineiden kuten parafii-
nin, f) imeytymistä nopeuttavien aineiden kuten kvaternääristen ammoniumyhdisteiden, g) kostutusaineiden kuten esimerkiksi, setyylialkoholin ja glyserolimonostearaatin, h) absorbent-

tien kuten kaoliinin ja bentoniittisaven, ja f) voiteluaineiden kuten kalsiumstearaatin, magnesiumstearaatin, kiinteiden polyetyleeniglykolien, natriumlauryylisulfaatin ja näiden seosten kanssa. Kapselien, tablettien ja pillereiden tapauksessa annostelumuoto voi käsittää myös puskurointiaineita.

Saman tyyppisiä kiinteitä koostumuksia voidaan käyttää täyteaineina myös pehmeä- ja kovakuorisissa gelatiinikapseleissa käyttäen sellaisia täyteaineita kuten laktoosi tai maitosokeri samoin kuin suurimolekyyliä sisältäviä polyetyleeniglykoleja ja vastaavia.

Tablettien, rakeiden, kapselien, pillerien ja granuloiden kiinteitä annostelumuotoja voidaan valmistaa päällysteillä ja kuorilla kuten suolistossa liukenevilla päällysteillä ja muilla farmaseuttisella formulointialalla hyvin tunnetuilla päällysteillä. Mahdollisesti ne voivat sisältää läpinäkymättömäksi tekeviä aineita, ja niillä voi myös olla sellainen koostumus, että ne vapauttavat vain aktiivis(t/i)a valmistusaine(t/i)ta, tai edullisesti, suoliston määrättyssä osassa, mahdollisesti, hidastetusti. Esimerkkejä suljetuista koostumuksista, joita voidaan käyttää, ovat mm. polymeeriset aineet ja vahat.

Aktiiviset yhdisteet voivat myös olla mikrokapseloidussa muodossa, mikäli sopivaa, yhden tai usean edellä mainituista täyteaineista kanssa.

Oraaliseen antoon tarkoitettuja nestemäisiä annostelumuotoja ovat mm. farmaseuttisesti hyväksyttävät emulsiot, liuokset, suspensiot, siirapit ja eliksiirit. Aktiivisten yhdisteiden lisäksi nestemäiset annostelumuodot voivat sisältää alalla tavallisesti käytettyjä inerttejä laimennusaineita, kuten esimerkiksi vettä tai muita liuottimia, liuotusaineita ja emulgoimisaineita, kuten etyylialkoholi, isopropyylialkoholi, etyylikarbonaatti, etyyliasetaatti, bentsyylialkoholi, bentsyylibentsoaatti, propyleeniglykoli, 1,3-butyleeniglykoli, dimetyyliformamidi, öljyt (erityisesti puuvillansiemen-, maa-

pähkinä-, maissi-, alkio-, oliivi-, risiini- ja seesamiöljy), glyseroli, tetrahydrofurfuryylialkoholi, polyetyleeniglykolit ja/tai sorbitaanin rasvahappoesterit.

5 Inerttien laimennusaineiden ohella oraaliset koostumukset voivat sisältää myös apuaineita kuten kostutusaineet, emulgoimisaineet ja suspendoimisaineet, makeutus-, aromi- ja hajusteaineet.

10 Aktiivisten yhdisteiden lisäksi suspensiot voivat sisältää suspendoimisaineita, kuten esimerkiksi etoksyloidut isostearyylialkoholit, polyoksietyleenisorbitoli ja sorbitaanies-
terit, mikrokiteinen selluloosa, alumiinimethydroksidi, bentoniitti, agar ja/tai traganttikumi.

15

Rektaaliseen tai vaginaaliseen antoon tarkoitettut koostumukset ovat edullisesti peräpuikkoja, jotka voidaan valmistaa sekoittamalla keksinnön mukaiset yhdisteet sopivien ärsyttämättömien täyteaineiden tai väliaineiden kuten kaakaovoin, polyetyleeniglykolin tai peräpuikkovahan kanssa, jotka ovat kiinteitä huoneenlämpötilassa mutta nesteitä kehonlämpötilassa ja siksi sulavat peräaukossa tai emättimessä ja vapauttavat aktiivisen yhdisteen.

25 Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa myös liposomien muodossa. Kuten alalla on tunnettua, liposomit johdetaan yleensä fosfolipideistä tai muista lipidiaineista. Liposomeja muodostetaan yksi- tai monilamellisilla hydratoituilla nestekiteillä, joita dispergoidaan vesipohjaiseen väliaineeseen.

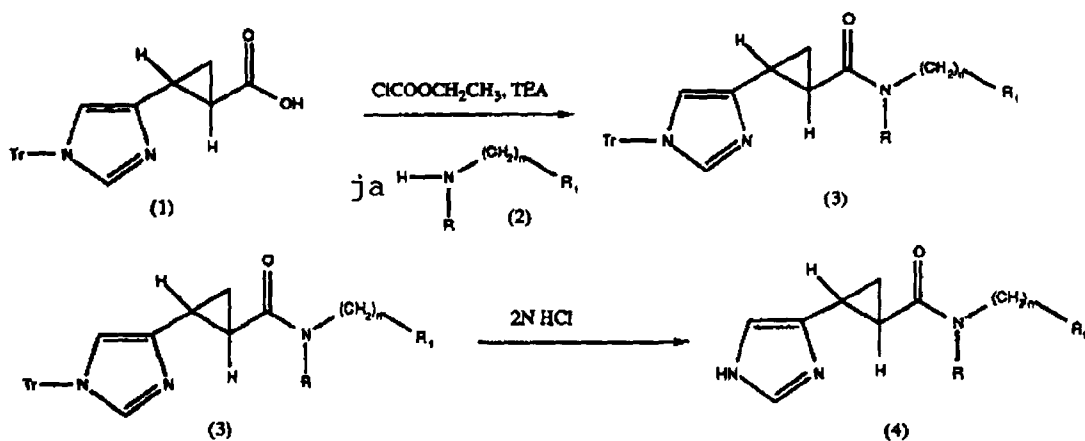
30 Voidaan käyttää mitä hyvänsä myrkytöntä, fysiologisesti hyväksyttävää ja metabolisoituvaa lipidia, joka pystyy muodostamaan liposomeja. Liposomimuodossa olevat keksinnön mukaiset koostumukset voivat sisältää keksinnön mukaisen yhdisteen lisäksi stabilointiaineita, säilöntäaineita, täyteaineita ja vastaavia. Edullisia lipidejä ovat fosfolipidit ja fosfatidyylikoliinit (lesitiinit), sekä luonnolliset että synteettiset.

Menetelmät liposomien muodostamiseksi ovat alalla tunnettuja. Katso esimerkiksi teosta, Prescott, toimittaja, *Methods in Cell Biology*, vol. XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976) sivulta 33 eteenpäin.

Paikalliseen antoon tarkoitettuja keksinnön mukaisen yhdisteen annostelumuotoja ovat mm. jauheet, suihkeet, voiteet ja inhaloitavat seokset. Aktiivinen yhdiste sekoitetaan steriileissä oloissa farmaseuttisesti hyväksyttävän väliaineen ja minkä hyvänsä tarvittavan säilöntäaineen, puskuroimisaineen tai ponneaineen kanssa, jota voidaan tarvita. Myös silmälääketieteelliset formulaatiot, silmävoiteet, -jauheet ja -liuokset ajatellaan keksinnön suoja-alaan kuuluviksi.

Kaavan 1.0 mukaisten yhdisteiden valmistukseen voidaan käyttää seuraavia menetelmiä ja tekniikoita. Reaktiot suoritetaan käytetyille reagensseille ja materiaaleille sopivassa ja suoritettavaan muutokseen sopivassa liuottimessa. Orgaanisen synteesin ammattimiehet ymmärtävät, että molekyylissä olevan funktionaalisuuden on oltava yhdenmukainen ehdotetun kemiallisen muutoksen kanssa. Tämä vaatii usein synteesivaiheiden järjestyksen, vaadittavien suojaryhmien ja suojauksenpoistolojen arviointia.

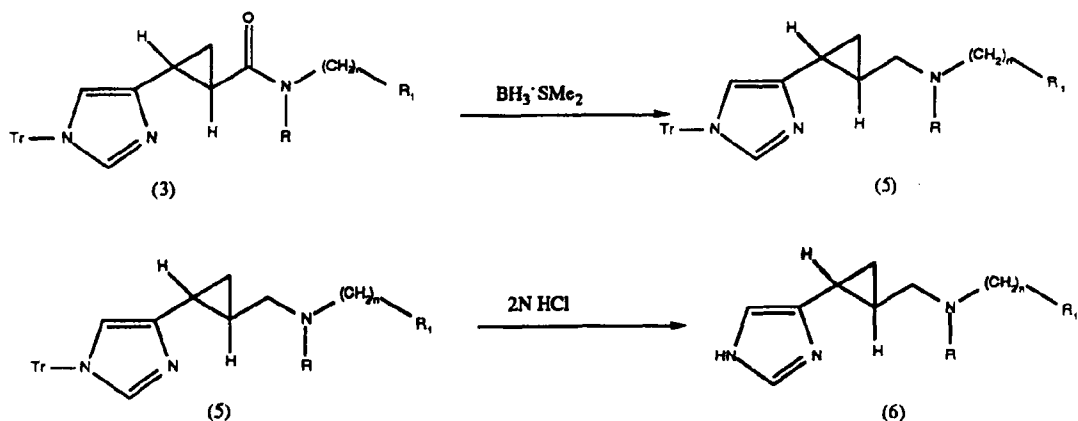
A. Yhdisteiden valmistus, joissa A on -CONH- tai CON(CH₃)- Kaavio I



Kaavio I

Edellä olevan reaktiokaavion I mukaan 3-[1-(trifenyyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]syklopropanikarboksyylihappoa 1, joka on valmistettu trans-syklopropanien raseemisena seoksena käyttämällä menetelmää, joka on kuvattu julkaisussa: Burger, et al.; J. Med. Chem., (1970), 13: 33-35, muutetaan aktiivies-
 5 teriksi etyyliklooriformiaatin ja trietyyliamiinin vaikutuk-
 sella. Aktiiviesteri saatetaan reagoimaan in situ amiinin 2
 kanssa, jolloin saadaan 3-[1-(trifenyyylimetyyli)-1H-imidatsol-
 10 4-yyli]-syklopropanikarboksamidia 3. Trityylisuojarahmā
 voidaan poistaa hapolla, edullisesti 2 N HCl-vesiliuoksella,
 jolloin saadaan 3-[1H-imidatsol-4-yyli]-syklopropanikarboksa-
 midia 4.

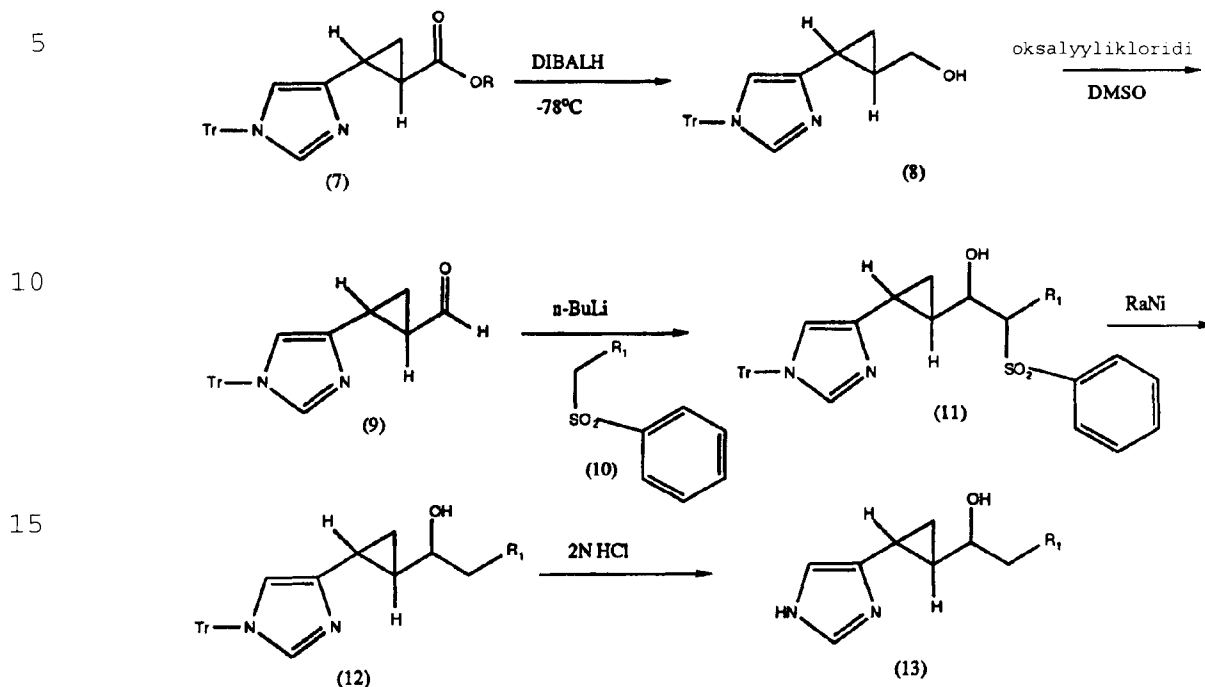
15 **B. Yhdisteiden valmistus, joissa A on -CH₂NH- tai -CH₂NCH₂-**
Kaavio II

**Kaavio II**

Edellä olevan reaktiokaavion II mukaan 3-[1-(trifenyyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-syklopropanikarboksamidia 3, joka on valmistettu kaaviossa I kuvatulla tavalla, käsitellään ylimäärällä boraani-metyylisulfidi -kompleksia, jolloin saadaan 1-[1-(trifenyyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-syklopropyyliamiinia 5. Trityylisuojarahmā poistetaan 2N HCl-vesiliuoksella, jolloin saadaan 1-[1H-imidatsol-4-yyli]-syklopropyyliamiinia
 20 6.

C. Yhdisteiden valmistus, joissa A on $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$

Kaavio III



Kaavio III

20 Edellä olevan reaktiokaavion III mukaan käsitellään 3-[1-(tri-
fenyyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-syklopropanikarboksyyli-
happoesteriä 7 ylimäärällä DIBALH:ta -78°C :ssa, jolloin saa-
daan alkoholia 8. Alkoholi 8 hapetetaan oksalyylikloridilla ja
DMSO:lla, jolloin saadaan 3-[1-(trifenyyylimetyyli)-1H-imidat-
25 sol-4-yyli]-syklopropyylipropanaalia 9. Sulfonin 10 anioni
valmistetaan sulfonin reaktiolla vahvan emäksen, edullisesti
 $n\text{-BuLi}$:n kanssa, ja tämä anioni saatetaan reagoimaan aldehydin
9 kanssa, edullisesti -78°C :ssa. Muodostunut β -hydroksisulfo-
nien 11 diastereoisomeerinen seos käsitellään huoneenlämpöti-
30 lassa ylimäärällä Raney-nikkeliä (W-2), jolloin saadaan alko-
holien 12 seosta. Trityylisuojarahyhmä voidaan poistaa, aikai-
semmin kuvatulla tavalla, jolloin saadaan 1-[1H-5-imidatsol-
4-yyli]-syklopropyylialkoholeja 13.

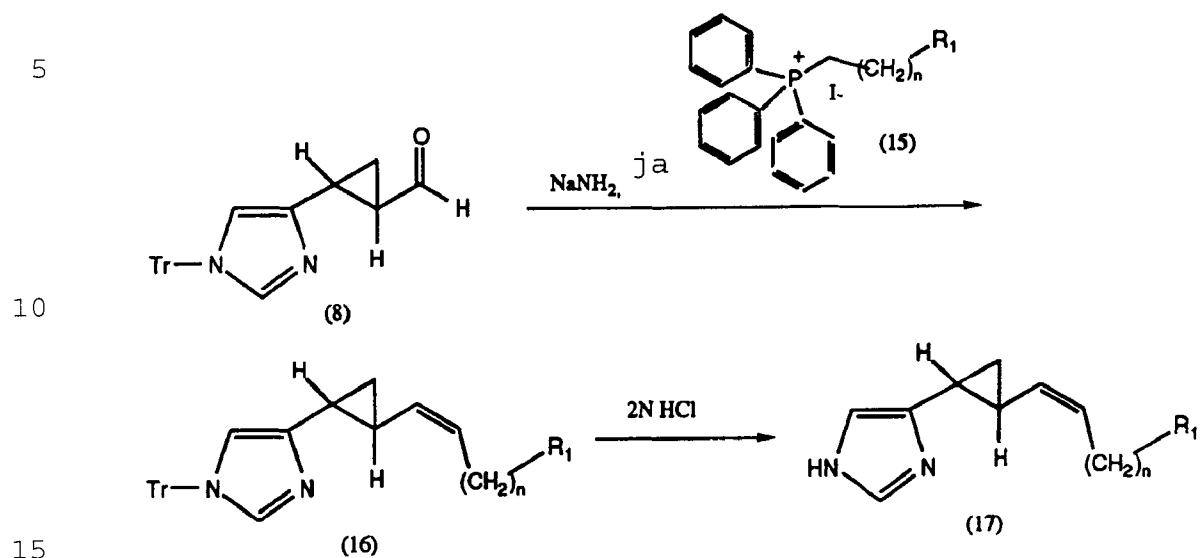
Kaavio IV



- 5 Edellä olevan reaktiokaavion IV mukaan β -hydroksisulfonyliden 10
diastereoisomeerinen seos, joka on syntetisoitu kaaviossa III
kuvatulla tavalla, käsitellään ylimäärällä 2- - 3-prosenttista
Na(Hg):tä metanolissa neljän natriumvetyfosfaattipuskuriekvi-
valentin läsnä ollessa, jolloin saadaan olefiini-isomeerien
10 erotuksen jälkeen 1-[1-(trifenyyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-
yyli]-syklopropyyli-trans-olefiinia 13. Seuraavalla trityyli-
suojarahmnan poistolla saadaan 1-[1H-imidatsol-4-yyli]-syklo-
propyyli-trans-olefiinia 14.

E. Yhdisteiden valmistus, joissa A on -CH=CH- (cis-olefiinit)

Kaavio V



Kaavio V

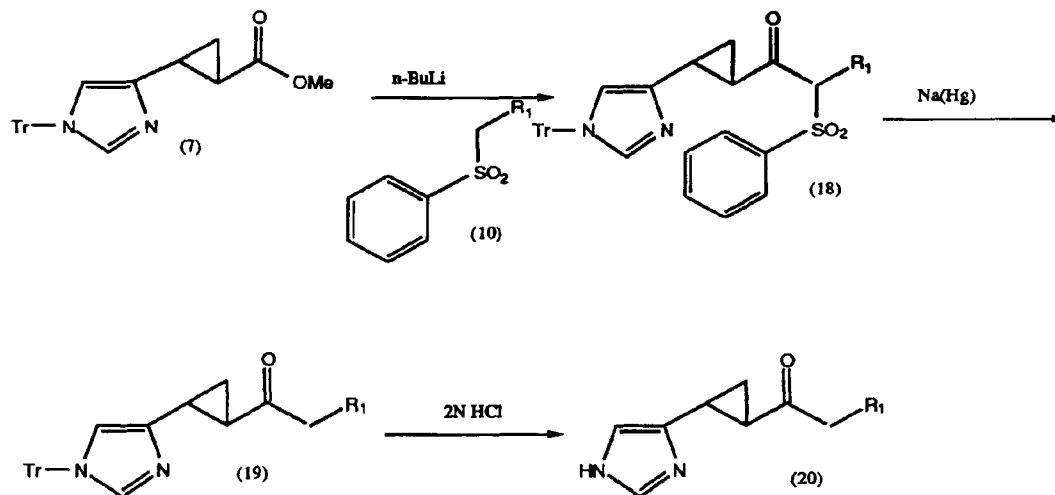
Edellä olevan reaktiokaavion V mukaan 3-[1-(trifenyyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-syklopropyylipropanaalia 8 muutettiin olefiiniksi 16 käsittelemällä Wittig-reagenssilla, joka oli johdettu käsittelemällä fosfoniumjodidisuolaa 15 vahvalla emäksellä, edullisesti NaNH_2 :lla. Kuten edellä, trityylisuoja-

20

ryhmä poistettiin käsittelemällä 2N HCl -vesiliuoksella, jolloin saatiin 1-[1H-imidatsol-4-yyli]-syklopropyyli-cis-olefiinia 17.

25

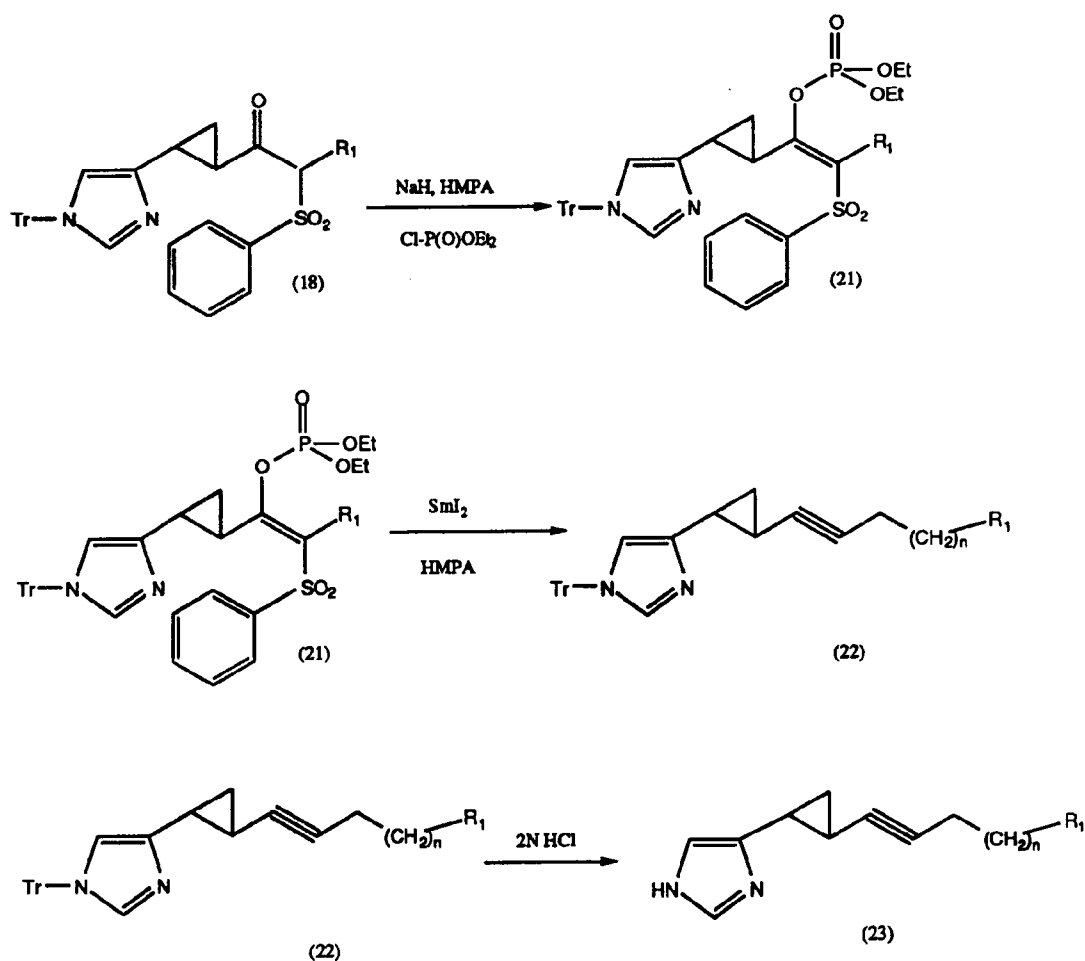
F. Yhdisteiden valmistus, joissa A on $-\text{COCH}_2-$
Kaavio VI



Kaavio VI

- 5 Edellä olevan reaktiokaavion VI mukaan 1-[1-(trifenyyylimettyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-syklopropyylikarboksyylihappoesteriä 7 saatetaan reagoimaan 2,5 ekvivalentin kanssa yhdisteestä 10 johdettua anionia $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa, jolloin saadaan ketosulfonia 18. Käsittelemällä Al(Hg) :llä tai Na(Hg) :llä saadaan 1-[1-(trifenyyylimettyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-syklopropyyliketonia 19. Trityyylisuojarahmān poistolla 2N HCl :llä saadaan 1-[1H-imidatsol-4-yyli]-syklopropyyliketonia 20.

Kaavio VII

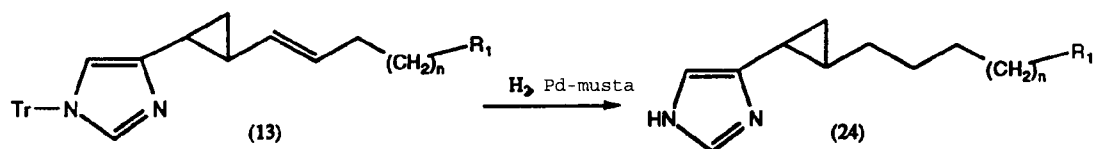


Kaavio VII

Edellä olevan reaktiokaavion VII mukaan 1-[1-(trifenyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-syklopropyyliketosulfonia 18, joka on valmistettu kaavion VI mukaan, käsitellään NaH:lla HMPA:n läsnä ollessa, sen jälkeen dietyylifosforokloridaatilla, jolloin saadaan enolifosfaattia 21. Käsittelemällä enolifosfaattia 21 Sml_2 -ylimäärällä THF/HMPA:ssa saadaan 1-[1-(trifenyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-syklopropyyliasetylenejä 22. Lopuksi trityylisuojarahmnan poistolla 2N HCl:llä saadaan 1-[1H-imidatsol-4-yyli]-syklopropyyliasetylenejä 23.

H. Yhdisteiden valmistus, joissa A on $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$

Kaavio VIII

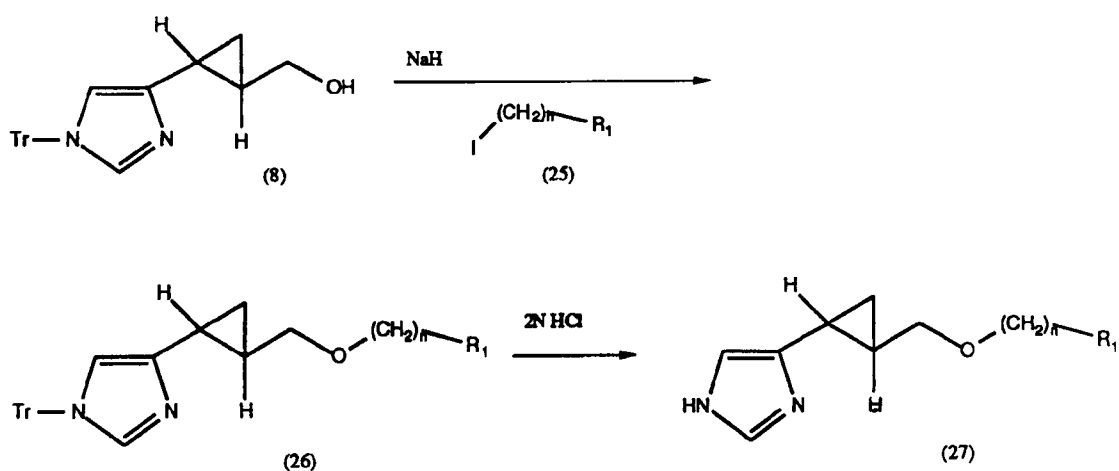


Kaavio VIII

Edellä olevan reaktiokaavion VIII mukaan 1-[1-trifenyyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-syklopropyyli-trans-olefiini 13, joka on valmistettu kaavion IV mukaan, alistetaan katalyyttiselle hydrogenoinnille oloissa, jotka kuvataan julkaisussa: Zervas et al.; J. Am. Chem. Soc., 78: 1359 (1956), hiili-hiili-kaksoissidoksen pelkistämiseksi ja trityylisuojarahman poistamiseksi, jolloin saadaan 1-[1H-imidatsol-4-yyli]-syklopropaania 24.

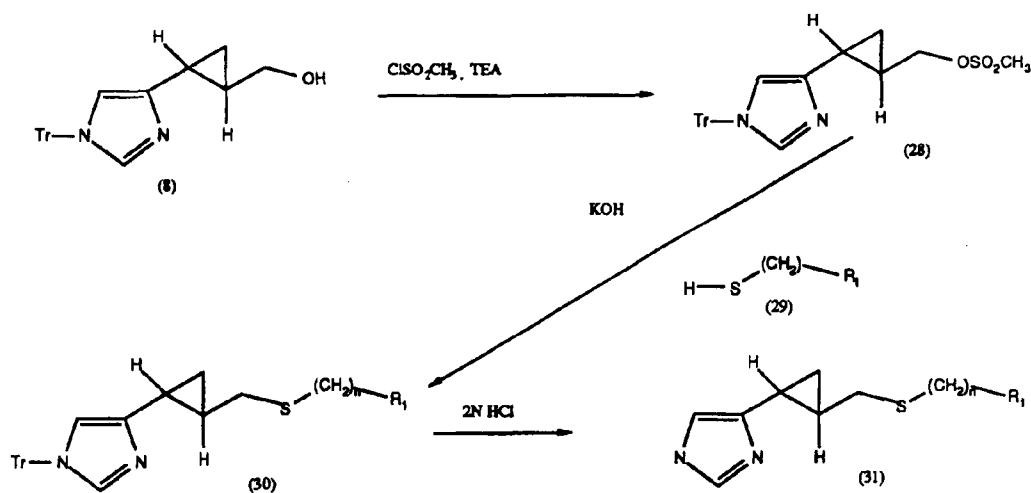
I. Yhdisteiden valmistus, joissa A on $-\text{CH}_2\text{O}-$

Kaavio IX



Kaavio IX

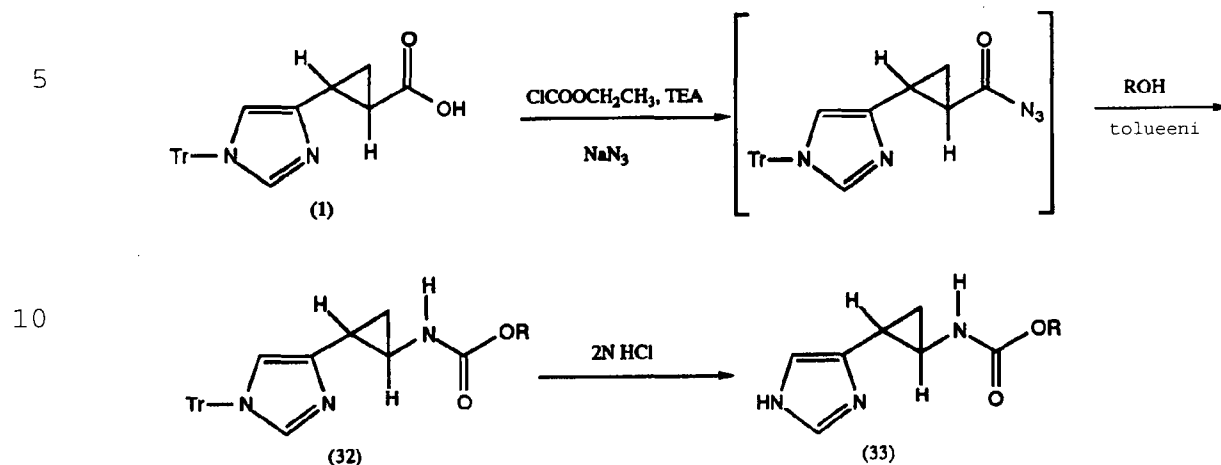
Edellä olevan reaktiokaavion IX mukaan 1-[1-(trifenyyylimettyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-syklopropyylialkoholien 8 raseeminen seos, joka on valmistettu kaaviossa III pääpiirteittäin esitettyllä menettelytavalla, käsitellään natriumhydridillä ja saatetaan reagoimaan jodidin 25 kanssa, jolloin saadaan 1-[1-(trifenyyylimettyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-syklopropyyliette-reitä 26. Trityylisuojarahmā poistetaan 2N HCl-vesiliuoksella, jolloin saadaan 1-[1H-imidatsol-4-yyli]syklopropyylietteriä 27.

J. Yhdisteiden valmistus, joissa A on -CH₂S-**Kaavio X****Kaavio X**

Edellä olevan reaktiokaavion X mukaan 1-[1-(trifenyyylimettyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-syklopropyylialkoholien 8 raseemista seosta käsitellään metaanisulfonyylikloridilla ja trietyyliamiinilla, jolloin saadaan vastaavia mesylaatteja 28. Mesylaattit 28 käsitellään tiolaatilla 29, jolloin saadaan 1-[1-(trifenyyylimettyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-syklopropyyliisulfideja 30. Trityylisuojarahmā poistetaan 2N HCl-vesiliuoksella, jolloin saadaan 1-[1H-imidatsol-4-yyli]-syklopropyyliisulfideja 31.

K. Yhdisteiden valmistus, joissa A on $-\text{NH}-(\text{COO})-\text{R}$

Kaavio XI



15 Kaavio XI

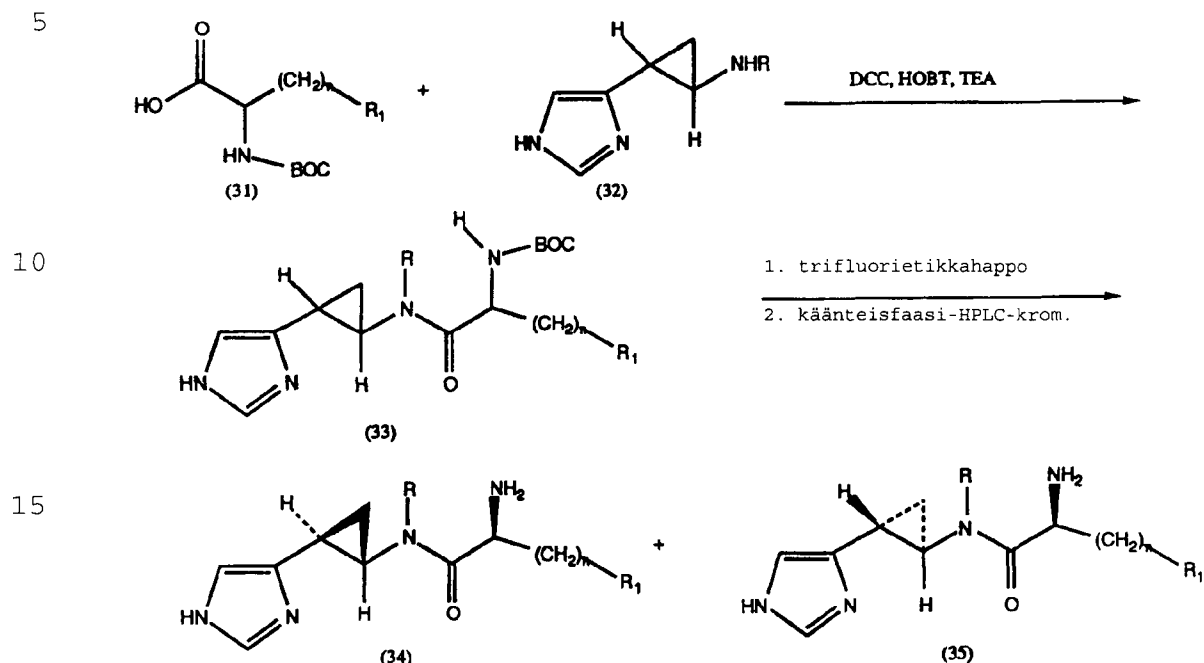
Edellä olevan reaktiokaavion XI mukaan 3-[1-(trifenyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-syklopropanikarboksyylisäilyä 1 muutetaan aktivoituksi esteriksi etyyliklooriformiaatin ja trietyyliamiinin vaikutuksella. Aktivoitu esteri saatetaan in situ reagoimaan natriumatsidin kanssa, jolloin saadaan asyyliatsidia, jota kuumennetaan palautusjäähdyttään toluenissa alkoholin läsnä ollessa, jolloin saadaan 1-[1-(trifenyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-syklopropanikarbamaattia 32. Trityylisuojarahmian poistolla 2 N HCl:llä saadaan 1-[1H-imidatsol-4-yyli]-syklopropanikarbamaattia 33.

20

25

L. Yhdisteiden valmistus, joissa A on -NHCO- tai -N(CH₂)CO- ja X on H tai NH₂

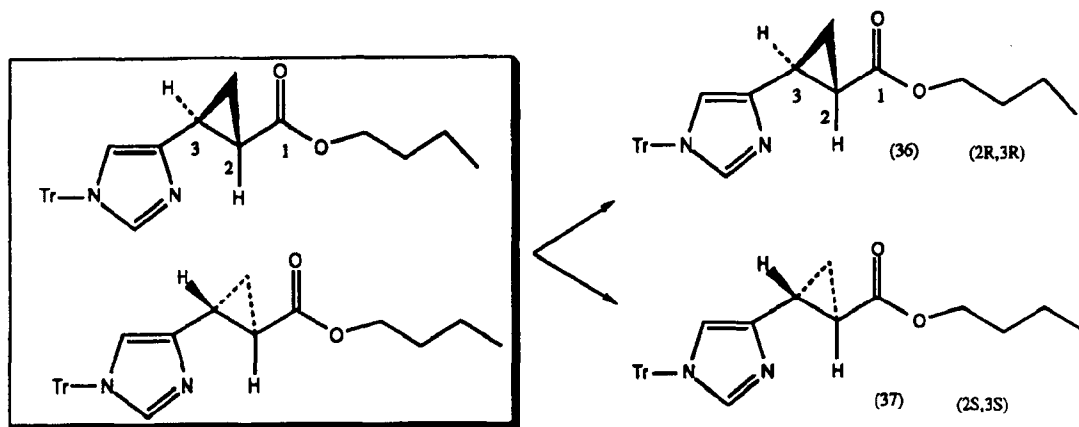
Kaavio XII



Kaavio XII

Edellä olevan reaktiokaavion XII mukaan 2-[1H-imidatsol-4-yyli]-(1R, 2R)-trans-syklopropyyliamiinin (R = H) ja 2-[1H-imidatsol-4-yyli]-(1S, 2S)-trans-syklopropyyliamiinin 32 raaseemista seosta, joka on valmistettu menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa: Burger et al.; J. Med. Chem., (1970), 13: 33-35, saatetaan reagoimaan sopivan aminohapon 31 (luonnollista L-konfiguraatiota) kanssa standardipeptidiliitosoloissa DCC:tä ja HOBT:tä käyttäen. Kun reaktio on edennyt loppuun (tlc- tai hplc-analyysi), amidien 33 diastereomeerinen seos erotetaan käänteisfaasi-HPLC-kromatografialla käyttämällä eluenttina seosta CH₃CN/H₂O/0,1 % TFA, jolloin saadaan puhtaita diastereoisomeerejä 34 ja 35.

M. Kiraalisten syklopropaaniyhdisteiden valmistus
Kaavio XIII



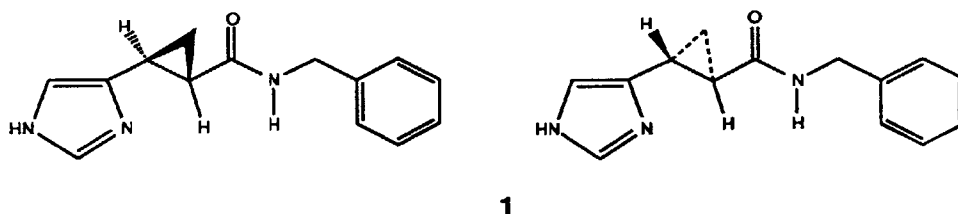
Kaavio XIII

Kiraalisen syklopropaanin sisältävät yhdisteet, joita väitetään H_3 -histamiinireseptoriantagonisteiksi, valmistettiin 3-[(1-(trifenyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli)]-(2R,3S)-trans-syklopropaanihappobutyryyliesteristä 36 tai 3-[(1-(trifenyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli)]-(2S,3S)-trans-syklopropaanihappobutyryyliesteristä 37. Näiden enantiomeerien raseeminen seos erotettiin käyttämällä kiraalista kolonnia (Regis serial # 0112201) ja liikkuvaa faasia, jossa oli 90/10 heksaani/isopropyylialkoholia. Tätä kolonnia käyttämällä enantiomeerin 37 viipymäaika oli 7,315 min, ja enantiomeerin 36 viipymäaika oli 5,787 min.

Keksintöä kuvataan edelleen seuraavilla edustavilla esimerkeillä:

Esimerkki 1

N-(1-bentsyyli)-3-[(1H-imidatsol-4-yyli)]-(2R,3R)-trans-syklopropaaniamidihydrokloridin ja N-(1-bentsyyli)-3-[(1H-imidatsol-4-yyli)]-(2S,3S)-trans-syklopropaaniamidihydrokloridin raseemisen seoksen ((±)-trans-imidatsol-4-yyli-syklopropyyli)-N-bentsamidin valmistus



3-[(1-(trifenyyylimettyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-trans-(2R,3R)-syklopropaanihapon ja 3-[(1-(trifenyyylimettyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-trans-(2S,3S)-syklopropaanihapon raseemista seosta, joka on valmistettu menetelmällä, joka kuvataan julkaisussa:

5 Burger, et al.; J. Med. Chem., (1970), 13: 33-35, (0,334 g, 0,84 mmol), suspendoitiin tislattuun veteen (5 ml). Lisättiin riittävästi asetonia (35 ml) täydellisesti liuottamiseksi, ja homogeeninen liuos jäähdytettiin 0 - 5 °C:seen. Lisättiin tri-

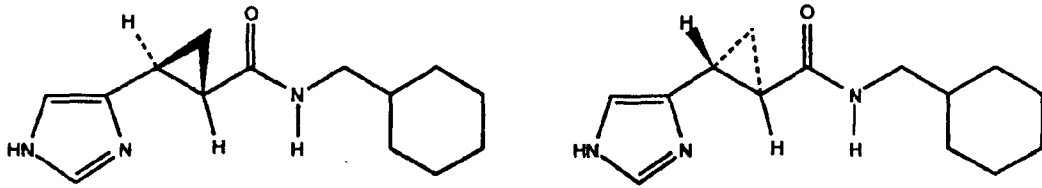
10 etyyliamiinia (0,101 g, 1,0 mmol) 5 ml:ssa asetonia, minkä jälkeen lisättiin tipoittain etyyliklooriformiaattia (0,108 g, 1,0 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin 30 min ajan 0 °C:ssa, ja sitten lisättiin tipoittain bentsyyliamiinin (0,16 g, 1,5 mmol) liuos 10 ml:ssa asetonia. Reaktioseosta sekoitettiin 1 tunti 0 - 5 °C:ssa, ja lisättiin sitten kylmään kylläiseen ammoniumkloridiliuokseen (100 ml), ja uutettiin etyyliasetaatilla (2 X 100 ml). Yhdistetyt etyyliasetaattiuutteet erotettiin, kuivattiin magnesiumsulfaattilla, suodatettiin, ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin raakaa keltaista öljyä. Raaka keltainen öljy liuotettiin suoraan 5 ml:aan metanolia.

20 Lisättiin 10 ml 2 N HCl:ää, ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 40 min ajan. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, suodatettiin, ja suodos haihdutettiin tyhjössä kuiviin. Jäljelle jäänyt kiinteä aine trituroitiin etyyliasetaatti/heksaanien seoksen 1:1-seoksella (2 X 30 ml), kerättiin suodattamalla, ja kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin 109 mg N-(1-bentsyyli)-3-[(1H-imidatsol-4-yyli)]-trans-(2R,3R)-syklopropaaniamidihydrokloridin ja N-(1-bentsyyli)-3-[(1H-imidatsol-4-yyli)]-trans-(2S,3S)-syklopropaaniamidihydrokloridin raseemista seosta (47 %).

(±)-trans-(2-imidatsol-4-yyლისyklopropyyli)-N-bentsamidi (1)
 NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7,74 (s, 1H), 7,30 (m, 5H), 6,92 (s,
 1H), 4,37 (AB q, 2H), 2,35 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,42 (m,
 1H), 1,24 (m, 1H), Massaspektri (DCI/NH₃): 242 (M+1)⁺, MW =
 5 241,2942, C₁₄H₁₅N₃O₁.

Esimerkki 2

N-(1-sykloheksyyylimetyyli)-3-(1H-imidatsol-4-yyli)-trans-
 (2R,3R)-syklopropaniamidihydrokloridin ja N-(1-sykloheksyyli-
 10 metyyli)-3-(1H-imidatsol-4-yyli)-trans-(2S,3S)-syklopropani-
 amidihydrokloridin raseemisen seoksen ((±)-trans-N-(syklohek-
 syyylimetyyli)(2-imidatsol-4-yyლისyklopropyyli)formamidin)
 valmistus



2

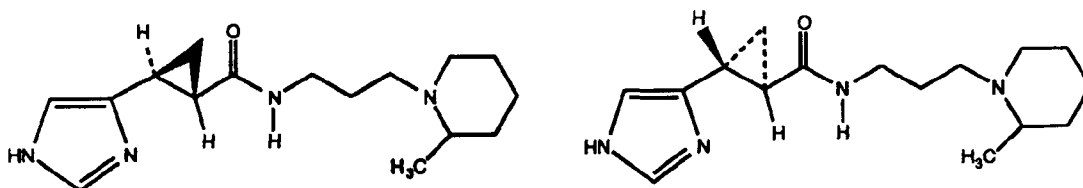
N-(1-sykloheksyyylimetyyli)-3-(1H-imidatsol-4-yyli)-trans-
 15 (2R,3R)-syklopropaniamidihydrokloridin ja N-(1-syklohek-
 syyylimetyyli)-3-(1H-imidatsol-4-yyli)-trans-(2S,3S)-syklopro-
 paaniamidihydrokloridin raseemista seosta valmistettiin
 esimerkissä 1 kuvatulla tavalla paitsi, että bentsyyliamiinin
 sijasta käytettiin sykloheksaanimetyyliamiinia.

20

(±)-trans-N-(sykloheksyyylimetyyli)(2-imidatsol-4-yyლისyklopro-
 pyyli)formamidi) 2 ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7,78 (s, 1H),
 6,92 (s, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,74
 (m, 4H), 1,45 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,22 (m, 3H), 0,94 (m,
 25 2H). Massaspektri (DCI/NH₃): 248 (M+1)⁺, MW = 247,3422,
 C₁₄H₂₁N₃O₁.

Esimerkki 3

N-[1-(3-aminopropyyli)-2-pipekoliini]-3-(1H-imidatsol-4-yyli)-
trans-(2R,3R)-syklopropaniamidihiydrokloridin ja N-[1-(3-
aminopropyyli)-2-pipekoliini]-3-(1H-imidatsol-4-yyli)-trans-
5 (2S,3S)-syklopropaniamidihiydrokloridin raseemisen seoksen
((±)-trans-(2-imidatsol-4-yyli-syklopropyyli)-N-(3-((±)-2-
metyylipiperidyyli)formamidin) valmistus



3

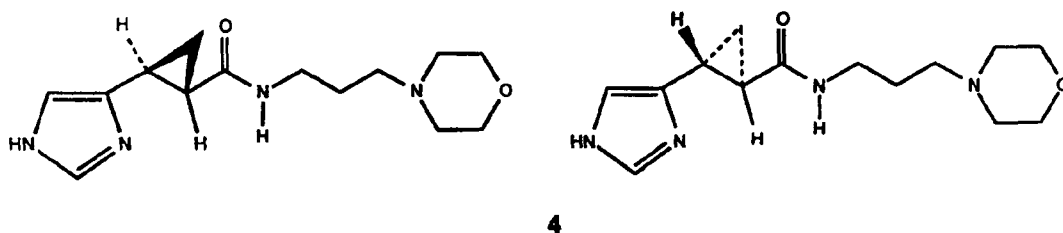
N-[1-(3-aminopropyyli)-2-pipekoliini]-3-(1H-imidatsol-4-yyli)-
trans-(2R,3R)-syklopropaniamidihiydrokloridin ja N-[1-(3-
aminopropyyli)-2-pipekoliini]-3-(1H-imidatsol-4-yyli)-trans-
10 (2S,3S)-syklopropaniamidihiydrokloridin raseeminen seos val-
mistettiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla paitsi, että käy-
tettiin bentsyyliamiinin sijasta 1-(3-aminopropyyli)-2-pipeko-
liinia.

15

((±)-trans-(2-imidatsol-4-yyli-syklopropyyli)-N-(3-((±)-2-metyy-
lipiperidyyli)formamidi 3 ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8,80 (s,
1H), 7,38 (s, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,3 (m, 3H), 3,1 (m, 3H),
2,44 (m, 1H), 1,96 (m, 4H), 1,8 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,39
20 (d, 3H, J = 6Hz), 1,35 (m, 4H); Massaspektri (DCI/ NH₃): 291
(M+1)⁺, MW = 290,4109, C₁₆H₂₆N₄O₁.

Esimerkki 4

N-[4-(3-aminopropyyli)morfoliini]-3-(1H-imidatsol-4-yyli)-
trans-(2R,3R)-syklopropaniamidihiydrokloridin ja N-[4-(3-
aminopropyyli)morfoliini]-3-(1H-imidatsol-4-yyli)-trans-
25 (2S,3S)-syklopropaniamidihiydrokloridin raseemisen seoksen
((±)-trans-(2-imidatsol-4-yyli-syklopropyyli)-N-(3-morfolin-4-
yylipropyyli)formamidin) valmistus



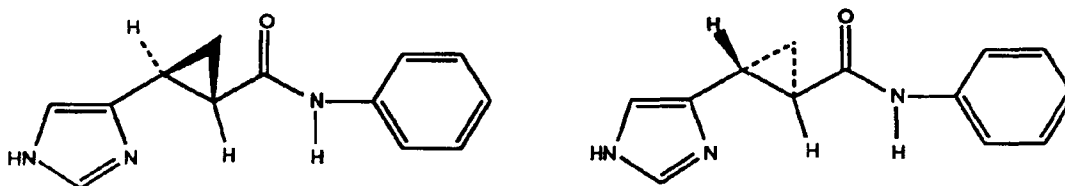
N-[4-(3-aminopropyyli)morfoliini]-3-(1H-imidatsol-4-yyli)-
trans-(2R,3R)-syklopropaaniamidihydrokloridin ja N-[4-(3-
aminopropyyli)morfoliini]-3-(1H-imidatsol-4-yyli)-trans-
(2S,3S)-syklopropaaniamidihydrokloridin raseeminen seos
5 valmistettiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla paitsi, että
käytettiin 4-(3-aminopropyyli)morfoliinia bentsyyliamiinin
sijasta.

(±)-trans-(2-imidatsol-4-yyli-syklopropyyli)-N-(3-morfolin-4-
10 yylipropyyli)formamidi 4 ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8,80 (s,
1H), 7,38 (s, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,50 (m, 2H),
3,32 (m, 3H), 3,16 (m, 4H), 2,44 (m, 1H), 2,00 (m, 3H), 1,54
(m, 1H), 1,35 (m, 1H); Massaspektri (DCI/NH₃): 279 (M+1)⁺, MW
= 278,3422, C₁₄H₂₂N₄O₁.

15

Esimerkki 5

N-(fenyyli)-3-(1H-imidatsol-4-yyli)-trans-(2R,3R)-syklopropaa-
niamidihydrokloridin ja N-(fenyyli)-3-(1H-imidatsol-4-yyli)-
trans-(2S,3S)-syklopropaaniamidihydrokloridin raseemisen
20 seoksen ((±)-trans-(2-imidatsol-4-yyli-syklopropyyli)-N-bentsa-
midin) valmistus



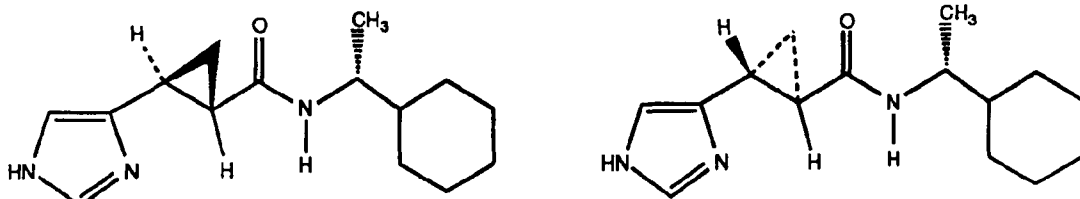
N-(fenyyli)-3-(1H-imidatsol-4-yyli)-trans-(2R,3R)-syklopropaniamidihydrokloridin ja N-(fenyyli)-3-(1H-imidatsol-4-yyli)-trans-(2S,3S)-syklopropaniamidihydrokloridin raseeminen seos valmistettiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla paitsi, että käytettiin aniliinia bentsyyliamiinin sijasta.

(±)-trans-(2-imidatsol-4-yyli)syklopropyyli)-N-bentsamidi 5 ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7,56 (s, 1H), 7,53 (dd, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,33 (m, 1H).

Massaspektri (DCI/NH₃): 228 (M+1)⁺, MW = 227,2672, C₁₃H₁₃N₃O₁.

Esimerkki 6

N-[(R)-1-sykloheksyylietyyli]-3-(1H-imidatsol-4-yyli)-trans-(2R,3R)-syklopropaniamidihydrokloridin ja N-[(R)-1-sykloheksyylietyyli]-3-(1H-imidatsol-4-yyli)-trans-(2S,3S)-syklopropaniamidihydrokloridin raseemisen seoksen (±)-trans-N-(sykloheksyylietyyli)(2-imidatsol-4-yyli)syklopropyyli)formamidin valmistus



6

N-[(R)-1-sykloheksyylietyyli]-3-(1H-imidatsol-4-yyli)-trans-(2R,3R)-syklopropaniamidihydrokloridin ja N-[(R)-1-sykloheksyylietyyli]-3-(1H-imidatsol-4-yyli)-trans-(2S,3S)-syklopropaniamidihydrokloridin raseeminen seos valmistettiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla paitsi, että käytettiin (R)-1-sykloheksyylietyyliamiinia bentsyyliamiinin sijasta.

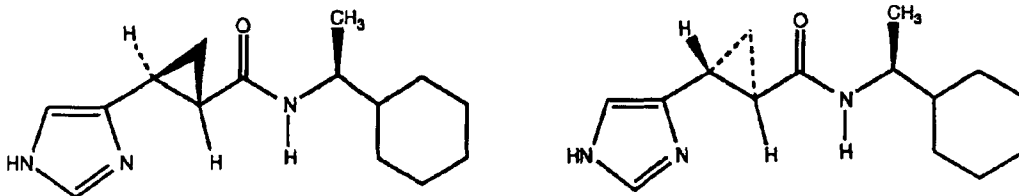
(±)-trans-N-(sykloheksyylietyyli)(2-imidatsol-4-yyli)syklopropyyli)formamidi 6 ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8,78 (s, 1H),

7,36 (s, 1H), 3,73 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,74 (m, 6H), 1,50 (m, 2H), 1,40 - 0,91 (m, 5H), 1,09 (d, 3H).

Massaspektri (DCI/NH₃); 262 (M+1)⁺, MW = 261,343; C₁₅H₂₃N₃O₁.

5 Esimerkki 7

N-[(S)-1-sykloheksyylietyyli]-3-(1H-imidatsol-4-yyli)-trans-(2R,3R)-syklopropaniamidihydrokloridin ja N-[(S)-1-sykloheksyylietyyli]-3-(1H-imidatsol-4-yyli)-trans-(2S,3S)-syklopropaniamidihydrokloridin raseemisen seoksen ((±)-trans-N-(sykloheksyylietyyli)(2-imidatsol-4-yyli)syklopropyyli)formamidin valmistus



7

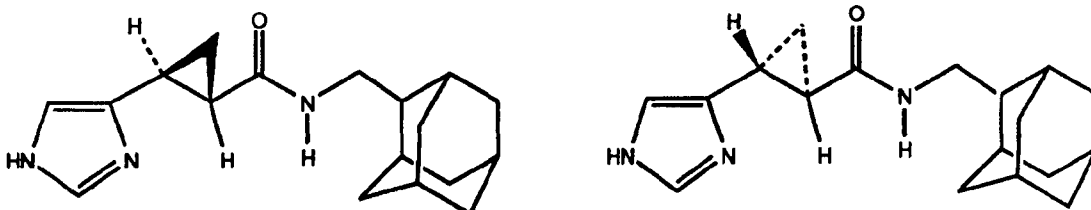
N-[(S)-1-sykloheksyylietyyli]-3-(1H-imidatsol-4-yyli)-trans-(2R,3R)-syklopropaniamidihydrokloridin ja N-[(S)-1-sykloheksyylietyyli]-3-(1H-imidatsol-4-yyli)-trans-(2S,3S)-syklopropaniamidihydrokloridin raseeminen seos valmistettiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla paitsi, että käytettiin (S)-1-sykloheksyylietyyliamiinia bentsyyliamiinin sijasta.

(±)-trans-N-(sykloheksyylietyyli)(2-imidatsol-4-yyli)syklopropyyli)formamidi 7 ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8,78 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,73 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,74 (m, 6H), 1,50 (m, 2H), 1,40 - 0,91 (m, 5H), 1,09 (d, 3H). Massaspektri (DCI/NH₃): 262 (M+1)⁺, MW = 261,343, C₁₅H₂₃N₃O₁.

25 Esimerkki 8

N-[1-adamantyyliimetyyli]-3-(1H-imidatsol-4-yyli)-trans-(2R,3R)-syklopropaniamidihydrokloridin ja N-[1-adamantyyliimetyyli]-3-(1H-imidatsol-4-yyli)-trans-(2S,3S)-syklopropaniamidihydrokloridin raseemisen seoksen ((±)-trans-N-(1-adamantyyliimetyyli)(2-imidatsol-4-yyli)syklopropyyli)formamidin valmistus

tyyli]-3-(1H-imidatsol-4-yyli)-trans-(2S,3S)-syklopropaniamidin raseemisen seoksen ((±)-trans-N-(adamantyyylimetyyli)(2-imidatsol-4-yyli)syklopropyyli)formamidin) valmistus



8

N-[1-adamantyyylimetyyli]-3-(1H-imidatsol-4-yyli)-trans-
 5 (2R,3R)-syklopropaniamidihydrokloridin ja N-[1-adamantyylime-
 tyyli]-3-(1H-imidatsol-4-yyli)-trans-(2S,3S)-syklopropaniamidi-
 dihydrokloridin raseeminen seos valmistettiin esimerkissä 1
 kuvatulla tavalla paitsi, että käytettiin 1-adamantyyylimetyy-
 liamiinia bentsyyliamiinin sijasta.

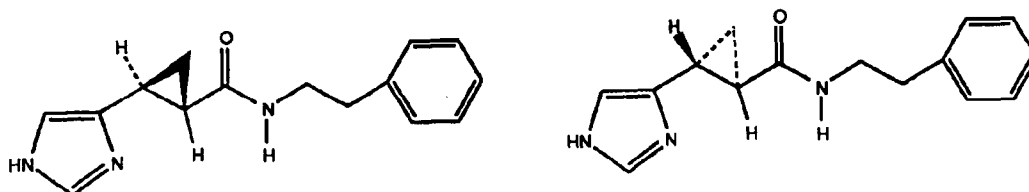
10

((±)-trans-N-(adamantyyylimetyyli)(2-imidatsol-4-yyli)syklopro-
 pyyli)formamidi 8 ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8,58 (s, 1H),
 6,84 (s, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,08 - 1,06 (m,
 14H), Massaspektri (DCI/NH₃): 300 (M+1)⁺, MW = 299,4181,
 15 C₁₈H₂₅N₃O₁.

Esimerkki 9

N-[2-fenyylietyyli]-3-(1H-imidatsol-4-yyli)-trans-(2R,3R)-
 syklopropaniamidihydrokloridin ja N-[2-fenyylietyyli]-3-(1H-
 20 imidatsol-4-yyli)-trans-(2S,3S)-syklopropaniamidihydroklori-
 din raseemisen seoksen ((±)-trans-(2-imidatsol-4-yyli)syklopro-
 pyyli)-N-(2-fenyylietyyli)formamidin) valmistus

25



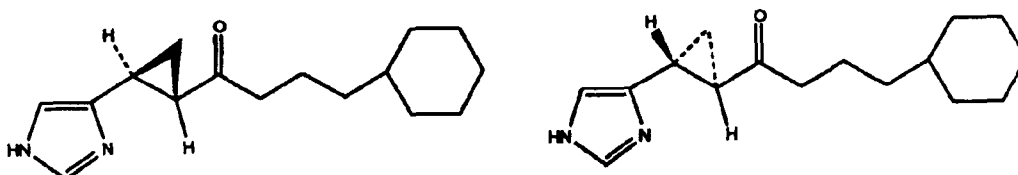
9

N-[2-fenyylietyyli]-3-(1H-imidatsol-4-yyli)-trans-(2R,3R)-syklopropaniamidihydrokloridin ja N-[2-fenyylietyyli]-3-(1H-imidatsol-4-yyli)-trans-(2S,3S)-syklopropaniamidihydrokloridin raseeminen seos valmistettiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla paitsi, että käytettiin 2-fenyylietyyliamiinia bentsyyliamiinin sijasta.

(±)-trans-(2-imidatsol-4-yyლისyklopropyyli)-N-(2-fenyylietyyli)formamidi 9 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 8,78 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (m, 5H), 3,44 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,40 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,31 (m, 1H);
Massaspektri (DCI/ NH_3): 256 ($\text{M}+1$) $^+$, MW = 255,3211, $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_1$.

Esimerkki 10

3-(1H-imidatsol-4-yyli)-trans-(2R,3R)-syklopropyyli-3'-sykloheksyylipropanonin ja 3-(1H-imidatsol-4-yyli)-trans-(2S,3S)-syklopropyyli-3'-sykloheksyylipropanonin raseemisen seoksen ((±)-trans-4-sykloheksyyli-1-(2-imidatsol-4-yyლისyklopropyyli)butan-1-onin) valmistus



10

Vaihe 1

100-ml:iseen kolviin, joka oli N₂:n alla, ja johon oli lisätty magnesiummetallia (0,076 g, 3,12 mmol) ja 3 ml vedetöntä eetteriä, lisättiin tipoittain (25 min) 3-sykloheksyylipropyylijodidin (0,756 g, 3,0 mmol) eetteriliuosta (15 ml). 3 tunnin huoneenlämpötilassa olon jälkeen Grignard-liuokseen lisättiin tipoittain (±)-N,O-(dimetyyli)-3-[1-(trifenyyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-syklopropaniamidia (1,22 g, 2,8 mmol) vedettömässä THF:ssä (15 ml) 0 °C:ssa. 1 tunnin 0 °C:ssa olon jälkeen reaktio lämmitettiin 80 °C:seen, ja pidettiin tuossa lämpötilassa 15 tunnin ajan. Reaktioseos jäädytettiin, ja sammutettiin lisäämällä kylläistä ammoniumkloridia (100 ml), ja uutettiin (2 X 100 ml) etyyliasetaatilla. Etyyliasetaatit uutettiin yhdistettiin, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin, ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin raakaa keltaista öljyä. Raaka öljy puhdistettiin käyttämällä silikaageelipylväskromatografiaa (etyyliasetatti:heksaanien seos, 1:1), jolloin saatiin 250 mg (±)-3-[1-(trifenyyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-syklopropyyli-3'-sykloheksyylipropanonia (18 %).

(±)-3-[1-(trifenyyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-syklopropyyli-3'-sykloheksyylipropanoni: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,3 (m, 12H), 7,10 (m, 4H), 6,72 (d, 1H), 2,38 (m, 3H), 1,8 - 1,6 (m, 2H), 1,5 (m, 9H), 1,20 (m, 7H).

Vaihe 2

(±)-3-[1-(trifenyyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-syklopropyyli-3'-sykloheksyylipropanonia (0,250 g, 0,5 mmol) kuumennettiin 40 min ajan palautusjäädyttäen 10 ml:ssa 2N HCl:ää ja 2 ml:ssa metanolia. Reaktioseos jäädytettiin, suodatettiin, ja säädettiin sitten pH 5-prosenttisella natriumhydroksidiliuoksella neutraaliin pH-arvoon 7, ja uutettiin kloroformilla (2 X 50 ml). Kloroformiuutteet yhdistettiin, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin, ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin raakaa keltaista öljyä. Raaka öljy puhdistettiin käyttämällä preparatiivista tlc:ää seoksella (CHCl₃:MeOH,

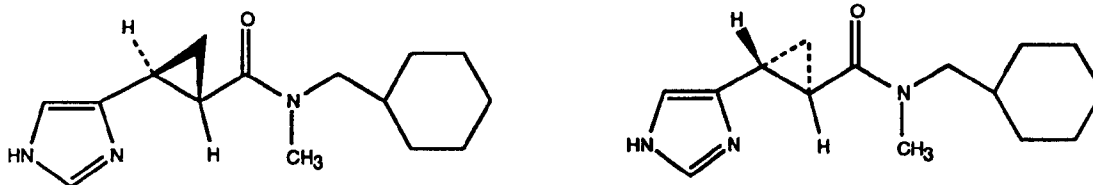
80:20), jolloin saatiin 75 mg ($\pm$)-3-[1H-imidatsol-4-yyli]-syklopropyyli-3'-sykloheksyylipropanonia (58 %).

($\pm$)-trans-4-sykloheksyyli-1-(2-imidatsol-4-yyliisyklopropyyli)-
 5 butan-1-oni 10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 8,8 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 2,47 (m, 2H), 2,14 (dt, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,32 - 1,10 (m, 13H), 0,87 (m, 2H).

Massaspektri (DCI/ NH_3); 261 ($\text{M}+1$) $^+$, MW = 260,3814; $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_1$.

10 Esimerkki 11

N,N-(1-metyyli, 1-sykloheksaanimetyyli)-3-[1H-imidatsol-4-yyli]-trans-(2R,3R)-syklopropaniamidin ja N,N-(1-metyyli, 1-sykloheksaanimetyyli)-3-[1H-imidatsol-4-yyli]-trans-(2S,3S)-syklopropaniamidin raseemisen seoksen ($\pm$)-trans-N-(sykloheksyyliimetyyli) (2-imidatsol-4-yyliisyklopropyyli)-N-metyyliformamidin valmistus
 15



11

N,N-(1-metyyli, 1-sykloheksaanimetyyli)-3-[1H-imidatsol-4-yyli]-trans-(2R,3R)-syklopropaniamidi ja N,N-(1-metyyli, 1-sykloheksaanimetyyli)-3-[1H-imidatsol-4-yyli]-trans-(2S,3S)-syklopropaniamidi valmistettiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla paitsi, että käytettiin N,N-(1-metyyli, 1-sykloheksaanimetyyli)amiinia bentsyyliamiinin sijasta. Välituotteet, N,N-(1-metyyli, 1-sykloheksaanimetyyli)-3-[(1-trifenyyliimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-trans-(2R,3R)-syklopropaniamidi ja N,N-(1-metyyli, 1-sykloheksaanimetyyli)-3-[1-(trifenyyliimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-trans-(2S,3S)-syklopropanamidipuhdistettiin
 20
 25 silikageelipylväskromatografialla käyttäen seosta (etyyliasetatti:heksaanien seos, 4:6). Lopputuotteet muodos-

tettiin trityylisuojaryhmänpoistolla 5-prosenttisella natriumhydroksidilla, uuttamalla CHCl_3 :een, kuivaamalla magnesiumsulfaatilla, suodattamalla ja haihduttamalla tyhjöissä, jolloin saatiin valkoista vaahtoa.

5

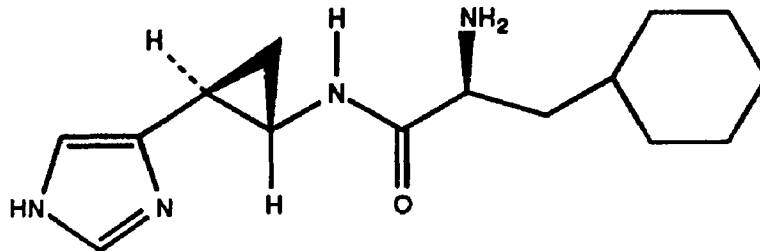
(±)-trans-N-(sykloheksyyli) (2-imidatsol-4-yyli)syklopropyyli)-N-metyyliformamidi 11 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 7,78 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,74 (m, 4H), 1,45 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,22 (m, 3H), 0,94 (m, 2H); Massaspektri (DCI/ NH_3): 262 ($\text{M}+1$)⁺, MW = 261,3692, $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_1$.

10

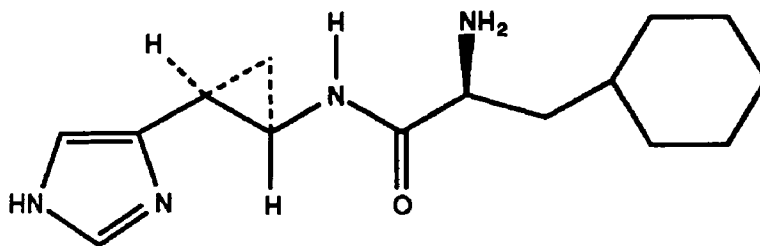
(1R,2R)-trans-2-(S)-amino-3-sykloheksyyli-N-(2-imidatsol-4-yyli)propaaniamidin ja (1S,2S)-trans-2-(S)-amino-3-sykloheksyyli-N-(2-imidatsol-4-yyli)propaaniamidin valmistus

15

Esimerkit 12 ja 13



12



13

Boc-sykloheksyylialaniini-disykloheksyyliamiinisulolaa (0,497 g, 1,1 mmol) lisättiin 30 minuutiksi seokseen, jossa oli etyyliasettaattia (25 ml) ja 0,5 N HCl:ää (25 ml). Etyyliasettaattikerros erotettiin, pestiin vedellä (3 X 100 ml), kuivattiin MgSO_4 :llä, ja haihdutettiin, jolloin saatiin vapaata Boc-sykloheksyylialaniinihappoa (1,1 mmol). Haplo liuotettiin 25 ml:aan THF:ää, ja jäädytettiin 5 °C:seen N_2 :n alla. Haplo muutettiin sekahaploanhydridiksi käsittelemällä N-metyylimorfoliinilla (110 μl , 1 mmol) ja isobutyryliklooriformiaatilla (130 μl , 1 mmol). Sekoitettiin 20 min ajan, minkä jälkeen lisättiin liuosta, jossa oli ($\pm$)-trans-[1H-imidatsol-4-yyli]-syklopropyyliamiinia ja (200 mg, 1 mmol) ja trietyyliamiinia (284 μl , 2 mmol) 2 ml:ssa vettä. 2 tunnin kuluttua reaktioseos jaettiin etyyliasettaatin (50 ml) ja veden (50 ml) välillä, etyyliasettaattikerros pestiin kylläisellä natriumbikarbonaattiliuoksella, vedellä, sitten kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin, ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin BOC-suojatut johdannaiset. BOC-suojaryhmä poistettiin käsittelemällä raakoja amideja 30 min ajan suoraan trifluorietikkahapolla (5 ml) huoneenlämpötilassa. TFA haihdutettiin, ja jäännös trituroitiin eetterillä, jolloin saatiin (1R,2R)-trans-2-(S)-amino-3-sykloheksyyli-N-(2-imidatsol-4-yyli-syklopropyyli)propaaniamidin ja (1S,2S)-trans-2-(S)-amino-3-sykloheksyyli-N-(2-imidatsol-4-yyli-syklopropyyli)propaaniamidin diastereoisomeerisen seoksen ditrifluorietikkahapposulolaa (300 mg). Diastereoisomeerit erotettiin käänteisfaasi-HPLC:tä käyttämällä.

(1R,2R)-trans-2-(S)-amino-3-sykloheksyyli-N-(2-imidatsol-4-yyli-syklopropyyli)propaaniamidi 12 ^1H -NMR (D_2O , 300 MHz): δ 8,44 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,88 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,6 (m, 6H), 1,27 (m, 2H), 1,1 (m, 5H), 0,88 (m, 2H); Massaspektri (+FAB): [277 (M+1) $^+$, 100 %] MW = 276,3839, $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_1$.

(1S,2S)-trans-2-(S)-amino-3-sykloheksyyli-N-(2-imidatsol-4-yyli-syklopropyyli)propaaniamidi 13 ^1H -NMR (D_2O , 300 MHz): δ

8,44 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,88 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,6 (m, 6H), 1,27 (m, 2H), 1,1 (m, 5H), 0,88 (m, 2H); Massaspektri (+FAB): [277 (M+1)⁺, 100 %] MW = 276,3839, C₁₅H₂₄N₄O₁.

5

Esimerkit 14 ja 15

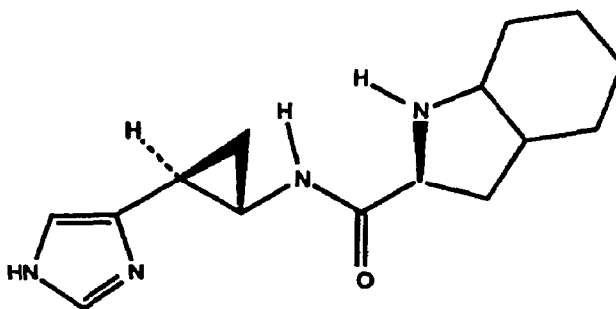
3(R)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropyyliamiinin L-oktahydro-indolyyli-2-karboksylihappoamidin ja 3(S)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropyyliamiinin L-oktahydro-indolyyli-2-karboksylihappoamidin valmistus

10

3(R)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropyyliamiinin L-oktahydro-indolyyli-2-karboksylihappoamidin ja 3(S)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropyyliamiinin L-oktahydro-indolyyli-2-karboksylihappoamidin valmistus valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkeissä 12 ja 13 paitsi, että käytettiin L-oktahydro-indolyyli-2-karboksylihappoa L-sykloheksyylialaniinin sijasta.

15

Esimerkki 14



14

20 Ditrifluorietikkahapposuola

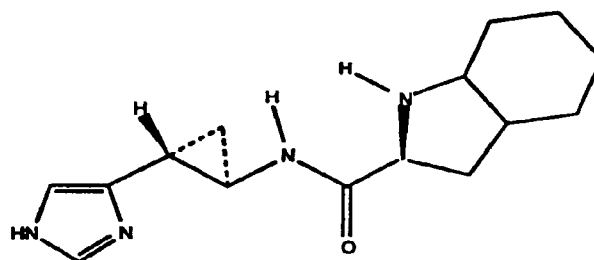
(2R,3R)-trans-(7-atsabisyklo[4.3.0]non-(S)-8-yyli)-N-(2-imidatsol-4-yyli)syklopropyyli)formamidi 14 NMR (D₂O, 300 MHz): δ 8,4 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,2 - 0,90 (m, 12H).

25

Massaspektri (+FAB): [275 (M+1)⁺, 100 %] MW = 274,3678, C₁₅H₂₂N₄O₁. Analyyttinen HPLC: CH₃CN/H₂O/0,1 % TFA; gradientti:

1nn, 0 %, 20 ms, 20 %, 25 ms, 100 %, 30 ms, 0 %; rt. 14,54 min.

Esimerkki 15



15

5 Ditrifluorietikkahapposuola

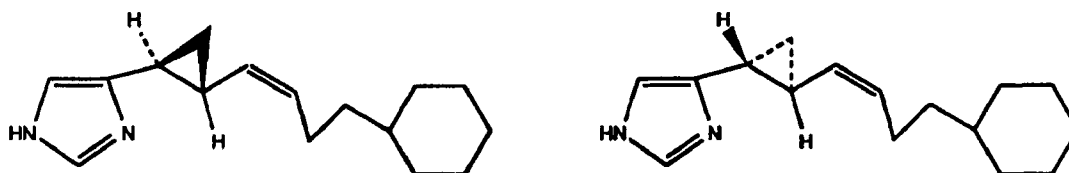
(2S,3S)-trans-(7-atsabisyklo[4.3.0]non-(S)-8-yyli)-N-(2-imidatsol-4-yylysyklopropyyli)formamidi 15 NMR (D₂O, 300 MHz):
 δ 8,4 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,8
 10 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,1 - 1,0 (m, 12H).

Massaspektri (+FAB): [275 (M+1)⁺, 100 %] MW = 274,3678, C₁₅H₂₂N₄O₁.

Analyyttinen HPLC: CH₃CN/H₂O/0,1 % TFA; gradientti: 1n, 0 %, 20 ms, 20 %, 25 ms, 100 %, 30 ms, 0 %; rt. 16,03 min.

15

Esimerkki 16



16

Vaihe 1

1(R)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropyyli-6-sykloheksyyli-cis-3-hekseenin ja 1(S)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopro-

pyyli-6-sykloheksyyli-cis-3-hekseenin raseemisen seoksen ((±)-trans-4-(2-(4-sykloheksyylibut-cis-1-enyyli)syklopropyyli)imidatsolin) valmistus

3-sykloheksyylipropyyli-trifenyyli-fosfoniumjodidia (1,36 g, 2,64 mmol) suspendoitiin 100 ml:aan kuivaa THF:ää huoneenlämpötilassa N₂:n alla. Lisättiin natriumamidia (0,102 g, 2,64 mmol), ja puna-oranssinväristä liuosta sekoitettiin 1 tunti huoneenlämpötilassa. Liuos, joka sisälsi 3-sykloheksyylipropyyli-trifenyyli-fosfoniumjodidista johdetun ylidin, jäähdytettiin -78 °C:seen, ja lisättiin hitaasti tipoittain 1 tunnin aikana THF-liuos (35 ml), jossa oli 3(R)-[1-(trifenyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropyylikarboksaldehydin ja 3(S)-[1-(trifenyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropyylikarboksaldehydin raseemista seosta (1,0 g, 2,64 mmol). Kun aldehydin lisäys oli suoritettu loppuun, reaktion annettiin lämmetä hitaasti huoneenlämpötilaan 5 tunnin aikana. Reaktio sammutettiin kylläisellä ammoniumkloridiliuoksella, ja uutettiin 2 X 150 ml:lla etyyliasetaattia. Etyyliasetaattikerros erotettiin, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, ja haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin raaka olefiini. Puhdistettiin käyttämällä silikageelikromatografiaa, jolloin saatiin 327 mg 1(R)-[1-(trifenyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropyyli-6-sykloheksyyli-cis-3-hekseenin ja 1(S)-[1-(trifenyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropyyli-6-sykloheksyyli-cis-3-hekseenin raseemista seosta.

NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,34 - 7,08 (m, 15H), 6,96 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,78 - 0,76 (18H).

Massaspektri (DCI/NH₃): [488 (M+1)⁺] MW = 486,7024, C₃₅H₃₈N₂.

Vaihe 2

1(R)-[1-(trifenyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropyyli-6-sykloheksyyli-cis-3-hekseenin ja 1(S)-[1-(trifenyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropyyli-6-sykloheksyyli-cis-3-hekseenin raseemista seosta (0,320 g, 0,657 mmol) liuotettiin 10 ml:aan liuosta, jossa oli 90 % etikkahappoa/10

% vettä. Reaktioseosta kuumennettiin 2 tuntia 80 °C:ssa. Reaktioseos jäädytettiin, lisättiin 50 ml:aan 10-prosenttista natriumhydroksidiliuosta, ja uutettiin kloroformilla (2 X 50 ml). Kloroformiuutteet yhdistettiin, kuivattiin MgSO₄:llä, ja
 5 haihdutettiin tyhjössä. Puhdistettiin silikageelikromatografialla, jolloin saatiin 103 mg (viskoosia keltaista lasia) 1(R)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropyyli-6-sykloheksyyli-cis-3-hekseenin ja 1(S)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropyyli-6-sykloheksyyli-cis-3-hekseenin raseemista seosta 16.

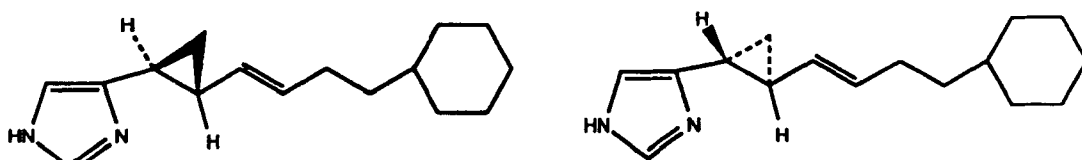
10

(±)-trans-4-(2-(4-sykloheksyylibut-cis-1-enyyli)syklopropyyli)imidatsoli 16

NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,6 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,90 (m, 3H), 1,60 (5H), 1,4 - 0,7 (m, 9H).

Massaspektri (DCI/NH₃): [245 (M+1)⁺, 100 %] MW = 244,3814, C₁₆H₂₄N₂.

20 Esimerkki 17



17

1(R)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropyyli-6-sykloheksyyli-trans-3-hekseenin ja 1(S)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropyyli-6-sykloheksyyli-trans-3-hekseenin raseemisen seoksen ((±)-trans-4-(2-(4-sykloheksyylibut-trans-1-enyyli)syklopropyyli)imidatsolin) valmistus
 25

Vaihe 1

3-sykloheksyylipropyyli-1-fenyylisulfonia (1,1 g, 4,13 mmol) liuotettiin 40 ml:aan kuivaa THF:ää, ja jäädytettiin -78 °C:seen N₂:n alla. Lisättiin tipoittain n-BuLi:tä (1,65 ml, 4,13 mmol), ja liuosta sekoitettiin 1 tunti -78 °C:ssa. Li-

5 sätettiin tipoittain 15 min aikana 3(R)-[1-(trifenyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropyylikarboksaldehydin ja 3(S)-[1-(trifenyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropyylikarboksaldehydin raseemisen seoksen (1,56 g, 4,13 mmol) THF-liuosta (40 ml). Kun aldehydin lisäys oli suoritettu

10 loppuun, reaktion annettiin sekoittua 30 min ajan, ja sammutettiin sitten kylläisellä ammoniumkloridiliuoksella (200 ml). Reaktioseos uutettiin 2 X 150 ml:lla etyyliasetaattia. Etyyliasetattikerros erotettiin, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin raakaa olefiinia.

15 Puhdistettiin silikageelikromatografiaa käyttämällä, jolloin saatiin 1,01 g 1(R)-[1-(trifenyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropyyli-3-hydroksi-4-fenyylisulfoni-6-sykloheksyyli-heksaanin ja 1(S)-[1-(trifenyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropyyli-3-hydroksi-4-fenyylisulfoni-6-

20 sykloheksyyli-heksaanin raseemista seosta.

NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,92 - 7,5 (m, 5H), 7,34 - 7,04 (m, 15H), 6,6 - 6,46 (4 duplettia, 2H), 3,76 (m, 0,5H), 3,67 (m, 0,5H), 3,14 (m, 0,5H), 3,02 (m, 0,5H), 2,2 - 0,6 (m, 19H).

25

Vaihe 2

1(R)-[1-(trifenyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropyyli-3-hydroksi-4-fenyylisulfoni-6-sykloheksyyli-heksaanin ja 1(S)-[1-(trifenyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-

30 syklopropyyli-3-hydroksi-4-fenyylisulfoni-6-sykloheksyyli-heksaanin raseemista seosta (0,260 g, 0,40 mmol) liuotettiin 20 ml:aan kuivaa dikloorimetaania huoneenlämpötilassa N₂:n alla. Lisättiin trietyyliamiinia (0,116 ml, 0,80 mmol), sen jälkeen etikkahappoanhydridiä (0,047 ml). Reaktiota sekoitettiin 5 päivää huoneenlämpötilassa, lisättiin vettä, ja dikloorimetaanikerros erotettiin, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin, ja haihdutettiin tyhjössä. Puhdistettiin käyttä-

35

mällä silikageelipylväskromatografiaa ja eluoimalla etyyliase-
taatti/heksaanien seoksella (3:7), jolloin saatiin 260 mg
(valkoista vaahtoa) 1(R)-[1-(trifenyyylimetyyli)-1H-imidatsol-
4-yyli]-2(R)-syklopropyyli-3-asetoksi-4-fenyylisulfonyl-6-
5 sykloheksyyli-heksaanin ja 1(S)-[1-(trifenyyylimetyyli)-1H-
imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropyyli-3-asetoksi-4-fenyylisul-
fonyl-6-sykloheksyyli-heksaanin raseemista seosta.

NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,92 - 7,5 (m, 5H), 7,34 - 7,04 (m,
10 15H), 6,6 - 6,46 (4 duplettia, 2H), 5,17 (m, 0,5H), 5,04 (m,
0,5H), 3,76 (m, 0,5H), 3,02 (m, 0,5H), 2,2 - 0,6 (m, 19H), 2,1
(s, 3H) CHN: C₄₃H₄₆N₂S₁O₄, MW = 686,9144, Laskettu: C: 75,19, H:
6,75, N: 4,07; Saatu: C: 74,79, H: 6,89, N: 4,10.

15 Vaihe 3

1(R)-[1-(trifenyyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklo-
propyyli-3-asetoksi-4-fenyylisulfonyl-6-sykloheksyyli-heksaanin
ja 1(S)-[1-(trifenyyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syk-
lopropyyli-3-asetoksi-4-fenyylisulfonyl-6-sykloheksyyli-heksaa-
20 nin raseemista seosta (0,103 g, 0,15 mg) liuotettiin 8 ml:aan
kuivaa metanolia 0 °C:ssa N₂:n alla. Lisättiin Na₂HPO₄:ää
(0,084 g, 0,60 mmol), sen jälkeen 3 g 2-prosenttista
Na(Hg):tä. Reaktioseosta sekoitettiin 2 tuntia 0 - 5 °C:ssa,
ja suodatettiin sitten seliittikerroksen läpi. Suodos haihdu-
25 tettiin, ja jäännös jaettiin CHCl₃:n ja veden välillä. CHCl₃-
kerros erotettiin, kuivatettiin MgSO₄:llä, suodatettiin, ja
haihdutettiin tyhjössä. Puhdistettiin käyttämällä tlc:tä,
jolloin saatiin 52 mg (viskoosia keltaista lasia) 1(R)-[1-
(trifenyyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropyyli-6-
30 sykloheksyyli-trans-3-hekseenin ja 1(S)-[1-(trifenyyylimetyy-
li)-1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropyyli-6-sykloheksyyli-
trans-3-hekseenin raseemista seosta.

NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,34 - 7,08 (m, 15H), 6,50 (d, 1H),
35 6,53 (d, 1H), 5,50 (m, 0,5H), 5,30 (m, 0,5H), 5,06 (m, 0,5H),
4,84 (m, 0,5H), 2,14 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,78
- 0,76 (18H).

Vaihe 4

1(R) - [1-(trifenyyylimettyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropyyli-6-sykloheksyyli-trans-3-hekseenin ja 1(S)-[1-(trifenyyylimettyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropyyli-6-sykloheksyyli-trans-3-hekseenin raseemista seosta (0,052 g, 0,106 mmol) kuumennettiin 30 min ajan 80 °C:ssa 1 N HCl:ssä (6 ml) ja etanolissa (2 ml). Haihtuvat aineet poistettiin kierto-haihduttimella, ja jäännös jaettiin CHCl₃:n (20 mg ja 10-pro-senttisen NaOH-liuoksen välillä. CHCl₃-kerros erotettiin, kui-vattiin MgSO₄:llä, suodatettiin, ja haihdutettiin tyhjössä. Puhdistettiin tlc:tä käyttämällä, jolloin saatiin 17 mg 1(R)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropyyli-6-sykloheksyyli-trans-3-hekseenin ja 1(S)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopro-pyyli-6-sykloheksyyli-trans-3-hekseenin raseemista seosta 17.

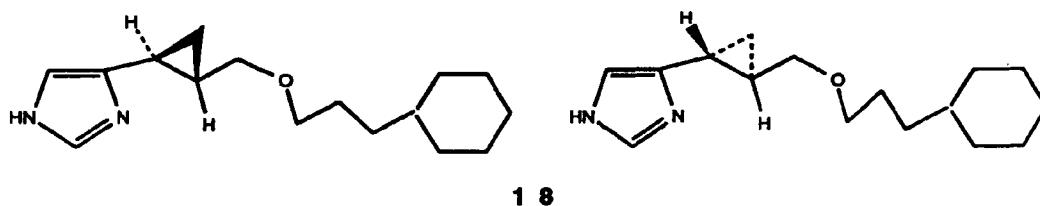
(±)-trans-4-(2-(4-sykloheksyylibut-trans-1-enyyli)syklopropyy-li)imidatsoli 17

NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,34 - 7,08 (m, 15H), 6,50 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 5,50 (m, 0,5H), 5,30 (m, 0,5H), 5,06 (m, 0,5H), 4,84 (m, 0,5H), 2,14 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,78 - 0,76 (18H).

Massaspektri (DCI/NH₃): [245 (M+1)⁺, 100 %] Mw = 244,3814, C₁₆H₂₄N₂.

Esimerkki 18

Raseemisen 3(R)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropyyli-3'-sykloheksyylipropyylietterin ja 3(S)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropyyli-3'-sykloheksyylipropyylietterin ((±)-trans-(3-sykloheksyylipropoksi)(2-imidatsol-4-yyli)syklopropyy-li)metaanin) valmistus



Suspensioon, jossa oli NaH:ta (0,024 g, 1 mmol) 3 ml:ssa kuivaa DMF:ää 0 °C:ssa N₂:n alla, lisättiin 3(R)-[1-(trifenyyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropanolin ja 3(S)-[1-(trifenyyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropanolin raseemista seosta (0,190 g, 0,5 mmol). Sekoitettiin 30 min ajan, minkä jälkeen lisättiin 3-sykloheksyylipropyylijodidia (0,372 g, 1,5 mmol) 1 ml:ssa DMF:ää, ja reaktiota sekoitettiin 20 min ajan 0 °C:ssa. Reaktio sammutettiin vedellä (20 ml), ja uutettiin etyyliasetaatilla (2 X 30 ml). Etyyliasetaattikerros pestiin suolaliuoksella, erotettiin, kuivattiin MgSO₄:llä, suodatettiin, ja haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin 3(R)-[1-(trifenyyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropyyli-3'-sykloheksyylipropyylietteriä ja 3(S)-[1-(trifenyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropyyli-3'-sykloheksyylipropyylietteriä. Trityylisuojarahmā poistettiin suoraan käsittelemällä 2 N HCl:llä (10 ml) ja kuumentamalla 30 min ajan 80 °C:ssa. Reaktioseos jäähdytettiin, suodatettiin, ja suodos haihdutettiin tyhjiössä, ja trituroitiin eetterillä, jolloin saatiin 50 mg 3(R)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropyyli-3'-sykloheksyylipropyylietterin ja 3(S)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropyyli-3'-sykloheksyylipropyylietterin raseemista seosta 18.

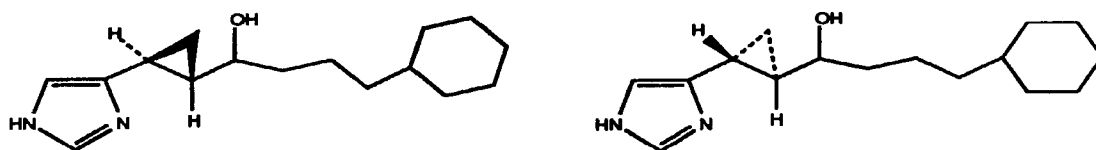
(±)-trans-(3-sykloheksyylipropoksi)(2-imidatsol-4-yyli)syklopropyyli)metaani 18

NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ: 8,00 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 3,60 (m, 3H), 1,72 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,58 (m, 11H), 1,24 (4H), 0,96 (m, 1H), 0,75 (m, 1H).

Massaspektri: (DCI/NH₃) [M+1, 263, 100 %] MW = 262,3974: C₁₆H₂₆O₁N₂.

Esimerkki 19

Raseemisen 1(R)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropyyli-3-hydroksi-6-sykloheksyyli-heksaanin ja 1(S)-[1H-5-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropyyli-3-hydroksi-6-sykloheksyyli-heksaanin ((±)-trans-4-sykloheksyyli-1-(2-imidatsol-4-yyli)syklopropyyli)butan-1-olin valmistus



19

Liuokseen, jossa oli 3-[1-(trifenyyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-3(R)-syklopropyyli-3'-sykloheksyylipropanonin ja 3-[1-(trifenyyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-3(S)-syklopropyyli-3'-sykloheksyylipropanonin raseemista seosta (251 mg, 0,5 mmol) 15 metanolia jäähdytettynä -20 °C:seen, lisättiin erissä NaBH₄:ää (185 mg, 5 mmol) 10 min aikana. 10 min kuluttua reaktio sammutettiin KHSO₄-liuoksella (5 ml). Reaktioseos jaettiin etyyliasetaatin ja veden (50/50) välillä. Etyyliasetaatikerros erotettiin, kuivattiin MgSO₄:llä, suodatettiin, ja haihdutettiin tyhjöissä, jolloin saatiin raakoja alkoholeja. Alkoholit lisättiin 10 ml:aan 2 N HCl:ää, ja kuumennettiin 30 min ajan 80 °C:ssa. Reaktioseos jäähdytettiin, suodatettiin, ja suodos haihdutettiin tyhjöissä, sitten trituroitiin eetterillä, jolloin saatiin 48 mg raseemista 1(R)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropyyli-3-hydroksi-6-sykloheksyyli-heksaania ja 1(S)-[1H-5-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropyyli-3-hydroksi-6-sykloheksyyli-heksaania 19.

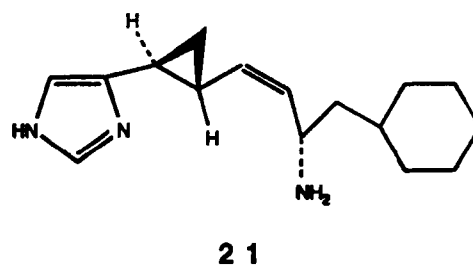
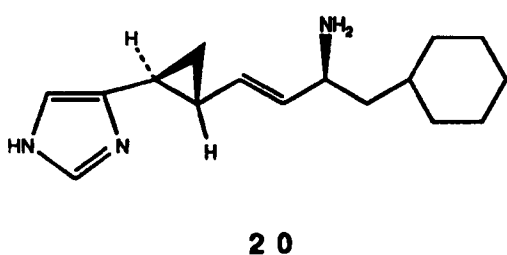
(±)-trans-4-sykloheksyyli-1-(2-imidatsol-4-yyli)syklopropyyli)butan-1-oli 19

NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,8 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 2,07 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,32 - 1,10 (m, 13H), 0,87 (m, 2H).

Massaspektri (DCI/NH₃); 263 (M+1)⁺ MW = 262,3974; C₁₆H₂₆N₂O.

Esimerkit 20 ja 21

- 1(R) - [1H-imidatsol-4-yyli] - 2(R) - syklopropyyli-5(S) - amino-6-sykloheksyyli-3-trans-hekseenin ja 1(R) - [1H-imidatsol-4-yyli] - 2(R) - syklopropyyli-5(S) - amino-6-sykloheksyyli-3-cis-hekseenin (1R,2R) - trans-1-sykloheksyyli-4- (2-imidatsol-4-yyli-syklopropyyli)but-3-en-2(S) - yyliamiinin) valmistus



Vaihe 1

- 3-sykloheksyyli-1N-BOC-aminopropyylifenyylisulfonia (3,4 g, 9,2 mmol) liuotettiin 150 ml:aan kuivaa THF:ää, ja jäähdytettiin -78 °C:seen N₂:n alla. Lisättiin tipoittain ruiskun kautta n-BuLi:tä (2,5 M, 7,3 ml, 18,3 mmol), ja reaktioseosta sekoitettiin 1 tunti -78 °C:ssa. 3-[1-(trifenyyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-2-syklopropyylipropanaalia (3,5 g, 9,2 mmol) liuotettiin 100 ml:aan kuivaa THF:ää, ja lisättiin hitaasti ruiskun kautta sulfonianionin THF-liuokseen. Kun lisäys oli suoritettu loppuun, reaktiota sekoitettiin 1 tunti. Reaktio sammutettiin lisäämällä kylläistä ammoniumkloridiliuosta (500 ml), ja uutettiin etyyliasetaatilla (2 X 150 ml). Etyyliasettaattikerros erotettiin, kuivattiin MgSO₄:llä, suodatettiin, ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin viskoosia keltaista öljyä. Raakatuote puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla käyttämällä etyyliasetaatti/heksaanien seosta (3:7), jolloin saatiin 4,6 g valkoista, kiinteää 1-[1-(trifenyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]syklopropyyli-3-hydroksi-4-fenyylisulfonyyli-5-(N-BOC)-amino-6-sykloheksyyliheksaanin raseemista seosta.

Vaihe 2

1-[1-(trifenyyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]syklopropyyli-3-hydroksi-4-fenyyლისulfonyyli-5-(N-BOC)-amino-6-sykloheksyyli-heksaania (4,6 g, 6,06 mmol) liuotettiin kuivaan metanoliin.

5 Lisättiin yksiemäksistä natriumvetyfosfaattia (6,02 g, 42,4 mmol), ja reaktio jäähdytettiin 0 °C:seen N₂:n alla. Lisättiin 2-prosenttista Na(Hg):tä (kaksi erää á 15 g), ja reaktioseosta sekoitettiin 1 tunti. Tämän ajan jälkeen lisättiin toinen Na(Hg)-erä, ja reaktiota sekoitettiin vielä tunti lämmittäen

10 huoneenlämpötilaan. Reaktioseos suodatettiin seliittikerroksen läpi pesten kerroksen 100 ml:lla etyyliasetaattia. Suodos haihdutettiin tyhjössä, ja jäännös jaettiin CH₂Cl₂:n ja veden (100:100 ml) välillä. CH₂Cl₂-kerros erotettiin, kuivattiin MgSO₄:llä, suodatettiin, ja konsentroitiin tyhjössä, jolloin

15 saatiin keltaista öljyä. Raakatuote puhdistettiin pylväskromatografialla käyttäen etyyliasetaatti/heksaanien seosta (4:6), jolloin saatiin valkoista, kiinteää 1-[1-(trifenyyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]syklopropyyli-5-(N-BOC)-amino-6-sykloheksyyli-3-hekseeniä.

20

NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ: 7,30 (m, 9H), 7,12 (m, 7H), 6,58 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 5,40 (dd, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,9 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,58 (s, 9H), 1,42 (s, 9H), 1,36 - 0,76

25 (m, 11H). NMR on trans:cis-olefiinien 60:40-seoksesta.

Vaihe 3

1-[1-(trifenyyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]syklopropyyli-5-(N-BOC)-amino-6-sykloheksyyli-3-hekseeniä (1,87 g, 3,1 mmol)

30 liuotettiin 15 ml:aan etanolia. Lisättiin 50 ml 2N HCl:ää, ja seosta kuumennettiin 1 tunti 90 °C:ssa. Reaktioseos jäähdytettiin, suodatettiin, ja suodoksen pH säädettiin 10-prosenttisellä NaOH-liuoksella neutraaliin pH-arvoon 7 - 8. Neutraloitu liuos haihdutettiin tyhjössä, ja jäännös jaettiin kloroformin

35 ja veden välillä (100 ml kumpaakin). Kloroformikerros erotettiin, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin, ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin raakaa öljyä. Öljy puhdis-

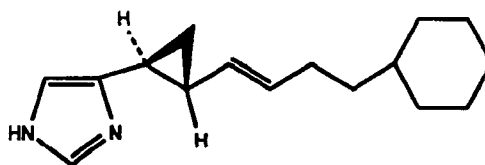
tettiin silikageelipylväskromatografialla käyttäen MeOH/etyyliasettaatti/NH₄OH:ta (9:90:1), jolloin saatiin vaaleankeltaista kiinteää ainetta, 1(R)-[1H-imidatsol-4-yyli]-(2R)-syklopropyyli-5-(S)-amino-6-sykloheksyyli-3-trans-hekseeniä 20, ja keltaista öljyä, 1(R)-[1H-imidatsol-4-yyli]-(2R)-syklopropyyli-5-(S)-amino-6-sykloheksyyli-3-cis-hekseeniä 21.

(1R,2R)-trans-1-sykloheksyyli-4-(2-imidatsol-4-yyli-syklopropyyli)but-trans-3-en-2(S)-yyliamiini 20 NMR (CDCl₃, 300 MHz):
 10 δ 7,49 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,46 (dd, 1H), 5,20 (dd, 1H), 3,33 (g, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,76 - 1,56 (m, 6H), 1,36 - 1,12 (m, 8H), 0,98 - 0,80 (m, 3H)

(1R,2R)-trans-1-sykloheksyyli-4-(2-imidatsol-4-yyli-syklopropyyli)but-cis-3-en-2(S)-yyliamiini 21 NMR (CDCl₃, 300 MHz):
 15 δ 7,49 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,21 (t, 1H), 4,94 (t, 1H), 3,86 (q, 1H), 2,40 - 1,96 (m, 5H), 1,86 (m, 2H), 1,68 (m, 4H), 1,40 - 1,10 (m, 5H), 0,92 (m, 2H).

Massaspektri (DCI/NH₃): 260 (M+1)⁺, MW = 259,3835, C₁₆H₂₅N₃.

20 Esimerkki 22



22

Kiraalisen 1(R)-[1H-imidatsol-4-yyli]-(2R)-syklopropyyli-6-sykloheksyyli-3-trans-hekseenin ((1R,2R)-trans-4-(2-(4-sykloheksyylibut-trans-1-enyyli)syklopropyyli)imidatsolin) valmistus

25 Kiraalista 1(R)-[1H-imidatsol-4-yyli]-(2R)-syklopropyyli-6-sykloheksyyli-3-trans-hekseeniä valmistettiin käyttämällä yhdistettä 36 (katso kaaviota XIII), 3-[1-(trifenyyli-metyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-3(R)-syklopropanihappobutyyliesteriä. Käytetyt menettelytavat olivat samat kuin esimerkille 17 kuvatut.

Vaihe 1

1(R)-[1-(trifenyyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropyyli-3-hydroksi-4-fenyylisulfonyyli-6-sykloheksyyliheksaania (hydroksisulfonien diastereomeeristä seosta) (0,85 g, 1,32 mmol) liuotettiin 50 ml:aan kuivaa metanolia 0 °C:ssa. Lisättiin kaksimäksistä natriumfosfaattia (1,30 g), sen jälkeen 11,30 g 2-prosenttista Na(Hg):tä. Reaktioseosta sekoitettiin 1 tunti 0 °C:ssa. Jäähaude poistettiin, lisättiin vielä 10-g:inen erä 2-prosenttista Na(Hg):tä, ja reaktioseosta sekoitettiin 1 tunti huoneenlämpötilassa. Lopuksi lisättiin kolmas 10-g:inen erä 2-prosenttista Na(Hg):tä, ja reaktiota sekoitettiin 2 tuntia. Reaktioseos suodatettiin seliittikerroksen läpi pesten kerroksen 50:lla metanolia, sitten 50 ml:lla etyyliasettaattia. Suodos haihdutettiin tyhjössä, ja jäännös jaettiin veden (100 ml) ja etyyliasettiin (100 ml) välillä. Etyyliasettaattikerros erotettiin, kuivattiin MgSO₄:llä, suodatettiin, ja haihdutettiin tyhjössä. Saatu raakatuote puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla käyttäen etyyliasettaatti/heksaanien seosta (1:9), jolloin saatiin 485 mg väritöntä viskoosia öljyä, 1(R)-[1-(trifenyyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropyyli-6-sykloheksyyli-3-trans-hekseenin ja 1(R)-[1-(trifenyyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropyyli-6-sykloheksyyli-3-cis-hekseenin 1:1-seosta.

25 NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,30 (m, 9H), 7,12 (m, 7H), 6,55 (br s, 1H), 6,52 (br s, 1H), 5,5 (m, 1H), 5,3 (m, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,68 (m, 5H), 1,16 (m, 5H), 0,82 (m, 3H). NMR geometrinen cis/trans-isomeerien 1:1-seoksesta.

30

Vaihe 2

1(R)-[1-(trifenyyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropyyli-6-sykloheksyyli-3-trans-hekseenin ja 1(R)-[1-(trifenyyylimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropyyli-6-sykloheksyyli-3-cis-hekseenin 1:1-seosta (0,475 g) liuotettiin 35 3 ml:aan etanolia. Lisättiin 40 ml 2N HCl:ää, ja reaktioseosta kuumennettiin 1 tunti 90 °C:ssa. Reaktioseos jäädytettiin,

suodatettiin, ja pH säädettiin 10-prosenttisella natriumhydroksidiliuoksella neutraaliin pH-arvoon 7. Seos uutettiin etyyliasetaatilla (2 X 100 ml), etyyliasetaattikerros erotettiin, kuivattiin MgSO_4 :llä, suodatettiin, ja haihdutettiin tyhjöissä, jolloin saatiin keltaista viskoosia öljyä. Raaka-

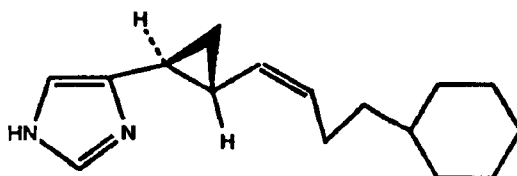
5 tuote puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla etyyliasetaattia käyttäen, jolloin saatiin 66 mg (vähemmän polaarinen fraktio) väritöntä lasia, 1(R)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropyyli-6-sykloheksyyli-3-cis-hekseeniä ja 78 mg

10 1(R)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropyyli-6-sykloheksyyli-3-trans-hekseeniä.

(1R,2R)-trans-4-(2-(4-sykloheksyylibut-trans-1-enyyli)syklopropyyli)imidatsoli 22 NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,49 (d, 1H),

15 6,74 (d, 1H), 5,5 (dt, 1H), 5,08 (m, 1H), 2,90 (br s, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,65 (m, 5H), 1,18 (m, 6H), 0,84 (m, 2H).

Esimerkki 23



23

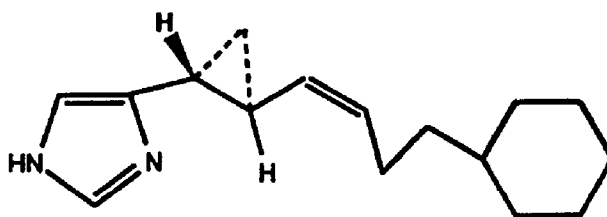
20 Kiraalisen 1(R)-[1H-imidatsol-4-yyli]-(2R)-syklopropyyli-6-sykloheksyyli-3-cis-hekseenin ((1R,2R)-trans-4-(2-(4-sykloheksyylibut-cis-1-enyyli)syklopropyyli)imidatsolin) valmistus

Katso esimerkkiä 22 kiraalisen 1-(S)-[1H-5-imidatsoyyli]-(2R)-syklopropyyli-5-(S)-amino-6-sykloheksyyli-3-cis-hekseenin

25 valmistusta varten.

NMR (CDCl_3 , 300 MHz): d 7,50 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,33 (dt, 1H), 4,86 (m, 1H), 2,90 (br s, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,65 (m, 5H), 1,20 (m, 6H), 0,86 (m, 2H).

30 **Esimerkki 24**



Kiraalisen 1(S)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropyyli-6-sykloheksyyli-3-cis-hekseenin ((1S, 2S)-trans-4-(2-(4-sykloheksyylibut-cis-1-enyyli)syklopropyyli)imidatsolin) valmistus

5 Vaihe 1

3-sykloheksyylipropyyli-trifenyyli-fosfoniumjodidia (3,6 g, 6,9 mmol) suspendoitiin 150 ml:aan kuivaa THF:ää, ja seos jäähdytettiin 0 °C:seen N₂:n alla. Lisättiin tipoittain ruiskun kautta NaN(TMS)₂:ta (1,0 M liuos THF:ssä, 6,9 ml), ja reaktion annettiin sekoittua 0 °C:ssa 1 tunnin ajan. Ylidiliuokseen lisättiin tipoittain (0,5 tunnissa) 0 °C:ssa 3(S)-[1-(trifenyyli-metyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropyyli-propaanaalia (1,7 g, 4,5 mmol) 50 ml:ssa kuivaa THF:ää. Reaktiota sekoitettiin 1 tunti, sammutettiin 200 ml:lla kylläistä ammoniumkloridiliuosta, ja uutettiin etyyliasetaatilla (2 X 200 ml). Etyyliasetaattikerros erotettiin, kuivattiin MgSO₄:llä, suodatettiin, ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin raakaa öljyä. Tuote puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla käyttäen CH₂Cl₂/heksaanien seosta (1:1), sitten etyyliasetaatti/heksaanien seosta (3:7), jolloin saatiin 1,33 g vaaleankeltaista vaahtoa, 1(S)-[1-(trifenyyli-metyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropyyli-6-sykloheksyyli-3-cis-hekseeniä.

25 NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,30 (m, 9H), 7,26 (d, 1H), 7,12 (m, 6H), 6,55 (d, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,64 (m, 5H), 1,20 (m, 6H), 0,82 (m, 2H).

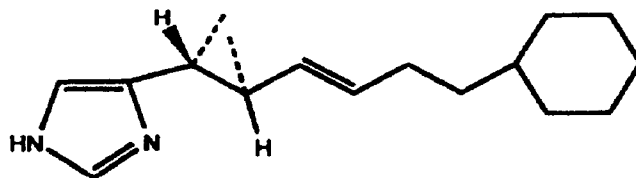
Vaihe 2

30 1(S)-[1-(trifenyyli-metyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropyyli-6-sykloheksyyli-3-cis-hekseeniä (1,33 g) liuotettiin

4 ml:aan kuivaa etanolia. Lisättiin 40 ml 2N HCl:ää, ja seosta jäähdytettiin 1 tunti 90 °C:ssa. Reaktioseos jäähdytettiin, suodatettiin, ja suodoksen säädettiin 10-prosenttisella NaOH:lla neutraaliin pH-arvoon 7. Suodos uutettiin etyyli-
 5 asetaatilla (2 X 200 ml), etyyliasetaattikerros erotettiin, kuivattiin MgSO₄:llä, suodatettiin, ja haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin keltaista öljyä. Puhdistettiin silikageelipyl-
 väskromatografiolla käyttäen etyyliasetaatia/heksaanien seosta (6:4), sitten etyyliasetaatia, jolloin saatiin 488 mg kel-
 10 taista öljyä, kiraalista 1(S)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropyyli-6-sykloheksyyli-3-cis-hekseeniä.

(1S, 2S)-trans-4-(2-(4-sykloheksyylibut-cis-1-enyyli)syklopropyyli)imidatsoli 24 NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,50 (s, 1H), 6,78
 15 (s, 1H), 5,34 (dt, 1H), 4,84 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,64 (m, 5H), 1,20 (m, 7H), 0,86 (m, 3H).

Esimerkki 25



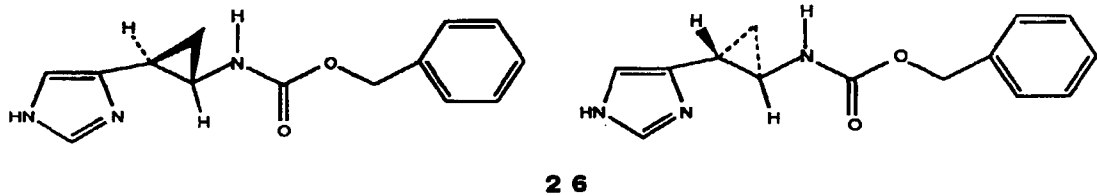
2 5

Kiraalisen 1(S)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropyyli-6-sykloheksyyli-3-trans-hekseenin ((1S, 2S)-trans-4-(2-(4-sykloheksyylibut-trans-1-enyyli)syklopropyyli)imidatsolin)
 20 valmistus

Kiraalinen 1(S)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropyyli-6-sykloheksyyli-3-trans-hekseeni valmistettiin käyttämällä me-
 25 nettelytapoja, jotka esitetään pääpiirteittäin esimerkissä 22.

(1S, 2S)-trans-4-(2-(4-sykloheksyylibut-trans-1-enyyli)syklopropyyli)imidatsoli 25 NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,48 (s, 1H),
 6,74 (s, 1H), 5,52 (dt, 1H), 5,08 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,88
 30 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,64 (m, 5H), 1,20 (m, 7H), 0,86 (m, 3H).

Esimerkki 26

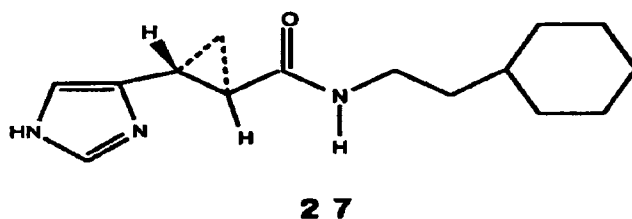


Raseemisen 1(R)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropyyliamiinibentsyylikarbamaatin ja 1(S)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropyyliamiinibentsyylikarbamaatin valmistus

- 5 Raseemista 1(R)-[1-(trifenyyylimettyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropyyliamiinibentsyylikarbamaattia ja 1(S)-[1-(trifenyyylimettyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropyyliamiinibentsyylikarbamaattia valmistettiin kaaviossa XI kuvatulla tavalla. Tätä rasemaattia (235 mg) liuotettiin 1 ml:aan CHCl_3 :a, ja lisättiin 5 ml:aan 2N HCl:ää. Reaktioseosta kuumennettiin 10 45 min ajan 90 °C:ssa, jäähdytettiin, suodatettiin, ja suodos konsentroitiin tyhjössä kuiviin. Trituroitiin 2 X 25 ml:lla etyyliasetaattia, kiinteä aine kerättiin suodattamalla, ja kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin 110 mg raseemista 1(R)-
15 [1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropyyliamiinibentsyylikarbamaattia ja 1(S)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropyyliamiinibentsyylikarbamaattia 26.

- (±)-trans-N-(2-imidatsol-4-yyli)syklopropyyli(fenyylimetoksi)formamidi 26 NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 8,85 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,25 (s, 5H), 5,17 (s, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,30 (m, 2H).
- 20

Esimerkki 27



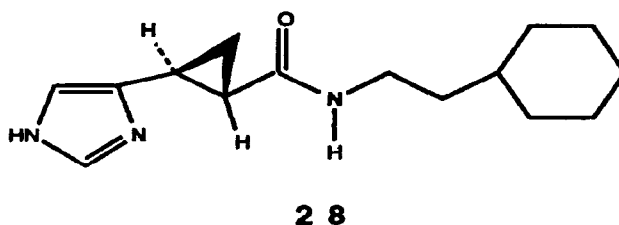
N-[2-sykloheksyylietyyli]-3(S)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropaniamidin ((1S, 2S)-trans-N-(2-sykloheksyylietyyli)(2-imidatsol-4-yyli)syklopropyyli)formamidin) maleaattisuolan valmistus

Kiraalista N-[2-sykloheksyylietyyli]-3(S)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropaniamidimaleaattisuolaa valmistettiin 3-[1-(trifenyyliimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-3(S)-syklopropanihappobutyyliesteristä 37. Yhdiste valmistettiin esimerkiksi 1 kuvatulla tavalla paitsi, että käytettiin 2-sykloheksyylietyyliamiinia bentsyyliamiinin sijasta.

((1S, 2S)-trans-N-(2-sykloheksyylietyyli)(2-imidatsol-4-yyli)syklopropyyli)formamidi 27 NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,78 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,28 (s, 2H), 3,23 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 1,97 (m, 3H), 1,72 (m, 4H), 1,62 - 1,18 (m, 6H), 0,94 (m, 2H).

Massaspektri (DCI/NH₃): 261 (M+1)⁺, MW = 260,3612, C₁₅H₂₂N₃O.

20 Esimerkki 28

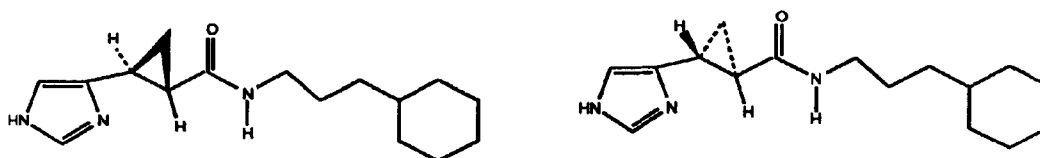


N-[2-sykloheksyylietyyli]-3(R)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropaniamidin ((1R, 2R)-trans-N-(2-sykloheksyylietyyli)(2-imidatsol-4-yyli)syklopropyyli)formamidin) hydrokloridisuolan valmistus

Kiraalinen N-[2-sykloheksyylietyyli]-3(R)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropaniamidihydrokloridisuola valmistettiin 3-[1-(trifenyyli-metyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-3(S)-syklopropani-happobutyyl-esteristä 36. Yhdiste valmistettiin
 5 esimerkissä 1 kuvatulla tavalla paitsi, että käytettiin 2-sykloheksyylietyyliamiinia bentsyyliamiinin sijasta.

(1R, 2R)-trans-N-(2-sykloheksyylietyyli)(2-imidatsol-4-yyli-syklopropyyli)formamidi 28 NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,78 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 1,96 (m, 3H),
 10 1,72 (m, 4H), 1,56 - 1,18 (m, 6H), 0,94 (m, 2H).
 Massaspektri (DCI/NH₃): 261 (M+1)⁺, MW = 260,3612, C₁₅H₂₂N₃O.

Esimerkki 29



29

15 Raseemisen N-[3-sykloheksyylipropyyli]-3(R)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropaniamidin ja N-[3-sykloheksyylipropyyli]-3(S)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropaniamidin ((±)-trans-N-(2-sykloheksyylipropyyli)(2-imidatsol-4-yyli-syklopropyyli)formamidin) valmistus

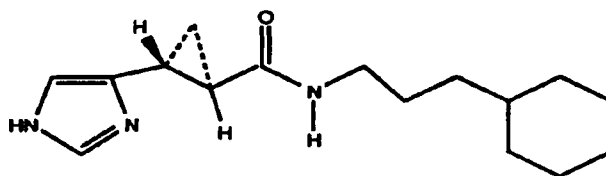
20 Raseeminen N-[3-sykloheksyylipropyyli]-3(R)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropaniamidi ja N-[3-sykloheksyylipropyyli]-3(S)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropaniamidi valmistettiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla paitsi, että käytettiin 3-sykloheksyylipropyyliamiinia bentsyyliamiinin sijasta.

25 (±)-trans-N-(2-sykloheksyylipropyyli)(2-imidatsol-4-yyli-syklopropyyli)formamidi 29 NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,80 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,05

(m, 1H), 1,99 (m, 3H), 1,70 (m, 5H), 1,62 - 1,15 (m, 7H), 0,91 (m, 2H).

Massaspektri (DCI/NH₃): 276 (M+1)⁺, MW = 275,3962, C₁₆H₂₅N₃O.

5 Esimerkki 30



30

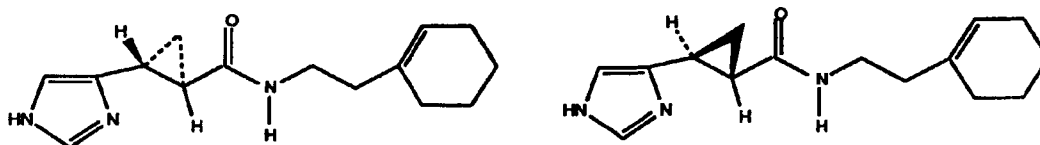
Kiraalisen N-[2-sykloheksyylipropyyli]-3(S)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropaniamidin ((1S, 2S)-trans-(2-sykloheksyylipropyyli)(2-imidatsol-4-yyli)syklopropani)formamidin valmistus

- 10 Kiraalista N-[2-sykloheksyylipropyyli]-3(S)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropaniamidihydrokloridisuolaavalmistettiin 3-[1-(trifenyyliimetyyli)-1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-3(R)-syklopropanihappobutyylesteristä 37, ja valmistettiin
 15 esimerkissä 1 kuvatulla tavalla paitsi, että käytettiin 3-sykloheksyylipropyyliamiinia bentsyyliamiinin sijasta.

- (1S, 2S)-trans-(2-sykloheksyylipropyyli)(2-imidatsol-4-yyli)syklopropani)formamidi 30 NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,74 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 1,92 (m, 1H),
 20 1,70 (m, 6H), 1,55 (m, 4H), 1,25 (m, 7H), 0,91 (m, 2H).

Massaspektri (DCI/NH₃): 276 (M+1)⁺, MW = 275,3962, C₁₆H₂₅N₃O.

Esimerkki 31



31

Raseemisen N-[2-sykloheks-1-enyyli-etyyli]-3(R)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropaniamidi·HCl-suolan ja N-[2-sykloheks-1-enyyli-etyyli]-3(S)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropaniamidi·HCl-suolan ((±)-trans-N-(2-syklo-enyylietyyli)(2-

5 imidatsol-4-yyli-syklopropyyli)formamidin) valmistus

Raseemista N-[2-sykloheks-1-enyyli-etyyli]-3(R)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropaniamidi·HCl-suolaa ja N-[2-sykloheks-1-enyyli-etyyli]-3(S)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropaniamidi·HCl-suolaa valmistettiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla paitsi, että käytettiin 2-sykloheks-1-enyyli-etyyliamiinia bentsyyliamiinin sijasta.

((±)-trans-N-(2-syklo-enyylietyyli)(2-imidatsol-4-yyli-syklopropyyli)formamidi 31 NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,9 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,60 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,0 (m, 4H), 2,30 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,95 (m, 3H), 1,60 (m, 7H).

Massaspektri (DCI/NH₃): 260 (M+1)⁺, MW = 259,3532, C₁₅H₂₁N₃O.

Esimerkki 32



3 2

20 Raseemisen N-[1-syklopropyyli-metyyli]-3(R)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropaniamidi·HCl-suolan ja N-[1-syklopropyyli-metyyli]-3(S)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropaniamidi·HCl-suolan ((±)-trans-N-(syklopropyyli-metyyli)(2-imidatsol-4-yyli-syklopropyyli)formamidin) valmistus

25 Raseemista N-[1-syklopropyyli-metyyli]-3(R)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropaniamidi·HCl-suolaa ja N-[1-syklopropyyli-metyyli]-3(S)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropaniamidi·HCl-suolaa valmistettiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla

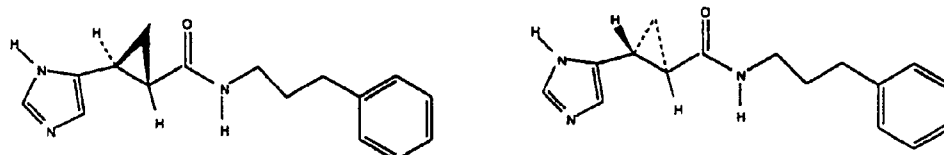
paitsi, että käytettiin (aminometyyli)syklopropania bentsyyliamiinin sijasta.

(±)-trans-N-(syklopropyyliimetyyli)(2-imidatsol-4-yyli)syklopropyyli)formamidi 32 NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,80 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 3,0 (d, 1H), 2,80 (d, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 0,98 (m, 1H), 0,50 (m, 2H), 0,20 (m, 2H).

Massaspektri (CDI/NH₃): 206 (M+1)⁺, MW = 205,2612, C₁₁H₁₅N₃O.

10

Esimerkki 33



15

Raseemisen N-[3-fenyylipropyyli]-3(R)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropaniamidin ja N-[3-fenyylipropyyli]-3(S)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropaniamidin ((±)-trans-(2-imidatsol-4-yyli)syklopropyyli)-N-(3-fenyylipropyyli)formamidin valmistus

20

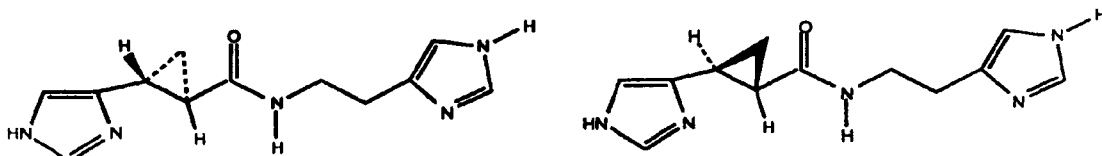
Raseemista N-[3-fenyylipropyyli]-3(R)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropaniamidia ja N-[3-fenyylipropyyli]-3(S)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropaniamidia valmistettiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla paitsi, että käytettiin 3-fenyylipropyyliamiinia bentsyyliamiinin sijasta.

25

(±)-trans-(2-imidatsol-4-yyli)syklopropyyli)-N-(3-fenyylipropyyli)formamidi 33 NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,78 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,22 (m, 5H), 3,22 (t, 2H), 2,92 (t, 1H), 2,72 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,40 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,33 (m, 1H).

Massaspektri (DCI/NH₃): 270 (M+1)⁺, MW = 269,3482, C₁₆H₁₉N₂O.

Esimerkki 34



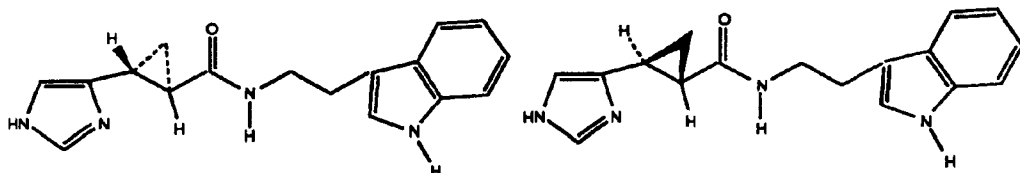
3 4

Raseemisen N-[2-(4)-imidatsoyylietyyli]-3(R)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropaniamidin ja N-[2-(4)-imidatsoyylietyyli]-3(S)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropaniamidin ((±)-trans-(2-imidatsol-4-yyli)syklopropyyli)-N-(3-fenyylipropyyli)formamidin valmistus

Raseemista N-[2-(4)-imidatsoyylietyyli]-3(R)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropaniamidia ja N-[2-(4)-imidatsol-4-yylietyyli]-3(S)-[1H-5-imidatsoyyli]-2(S)-syklopropaniamidia valmistettiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla paitsi, että käytettiin N-[2-(4)-imidatsoyylietyyli]amiinia bentsyyliamiinin sijasta.

((±)-trans-(2-imidatsol-4-yyli)syklopropyyli)-N-(3-fenyylipropyyli)formamidi 34 NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,82 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,40 (, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,32 (m, 1H).

20 Esimerkki 35



3 5

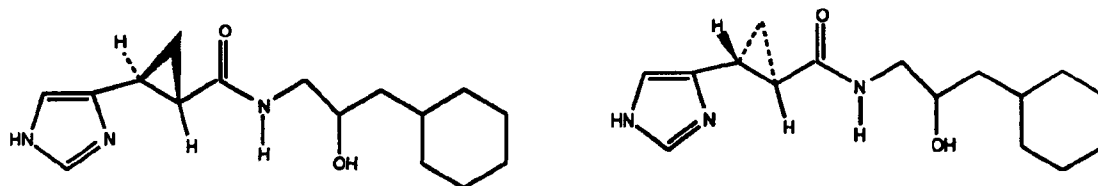
Raseemisen N-[3-(2-aminoetyyli)indoli]-3(R)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropaniamidin ja N-[3-(2-aminoetyyli)indoli]-3(S)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropaniamidin ((±)-

trans-(2-imidatsol-4-yyლისyklopropyyli)-N-(2-indol-3-yylietyyli)formamidin valmistus

N-[3-(2-aminoetyyli)indoli]-3(R)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropaniamidia ja N-[3-(2-aminoetyyli)indoli]-3(S)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropaniamidia valmistettiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla paitsi, että käytettiin N-[3-(2-aminoetyyli)indolia] bentsyyliamiinin sijasta.

(±)-trans-(2-imidatsol-4-yyლისyklopropyyli)-N-(2-indol-3-yylietyyli)formamidi 35 NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,55 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,20 (m, 1H).

Esimerkki 36



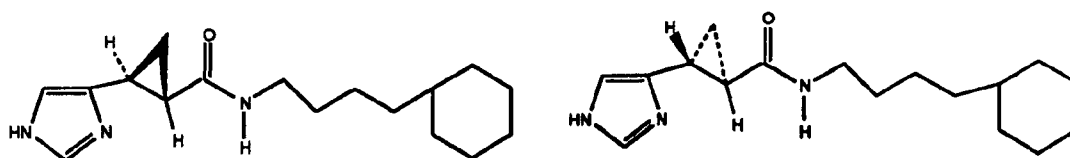
36

Raseemisen N-[3-sykloheksyyli-2-hydroksi-propyyli]-3(R)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropaniamidin ja N-[3-sykloheksyyli-2-hydroksi-propyyli]-3(S)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropaniamidin ((±)-trans-N-(3-sykloheksyyli)-2-(±)-hydroksipropyyli)(2-imidatsol-4-yyლისyklopropyyli)formamidin valmistus

Raseemista N-[3-sykloheksyyli-2-hydroksi-propyyli]-3(R)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropaniamidia ja N-[3-sykloheksyyli-2-hydroksi-propyyli]-3(S)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropaniamidia valmistettiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla paitsi, että käytettiin 3-sykloheksyyli-2-hydroksi-propyyliamiinia bentsyyliamiinin sijasta.

(±)-trans-N-(3-sykloheksyyli)-2-(±)-hydroksipropyyli(2-imidatsol-4-yylisyklopropyyli)formamidi 36 NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,80 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,12 (d, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,47 (t, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,70 (m, 5H), 1,62 - 1,15 (m, 7H), 0,91 (m, 2H).

Esimerkki 37



37

10 Raseemisen N-[4-sykloheksyylibutyyli]-3(R)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropaniamidin ja N-[4-sykloheksyylibutyyli]-3(S)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropaniamidin ((±)-trans-N-(4-sykloheksyylibutyyli)(2-imidatsol-4-yylisyklopropyyli)formamidin) valmistus

15 Raseemista N-[4-sykloheksyylibutyyli]-3(R)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(R)-syklopropaniamidia ja N-[4-sykloheksyylibutyyli]-3(S)-[1H-imidatsol-4-yyli]-2(S)-syklopropaniamidia valmistettiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla paitsi, että käytettiin 4-sykloheksyylibutyyliamiinia bentsyyliamiinin sijasta.

20 (±)-trans-N-(4-sykloheksyylibutyyli)(2-imidatsol-4-yylisyklopropyyli)formamidi 37 NMR (CD₃Cl, 300 MHz): δ 8,00 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,65 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,68 (t, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,66 (m, 4H), 1,42 (m, 2H), 1,20 (m, 6H), 0,82 (m, 2H).

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat H₃-histamiinireseptoriaantagonisteja. Keksinnön mukaisten yhdisteiden H₃-reseptoriin si-

toutumisen affiniteetti voidaan osoittaa alla kuvatulla menetelytavalla:

In vitro-H₃-histamiinireseptoriinsitoutumisaktiivisuus

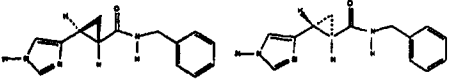
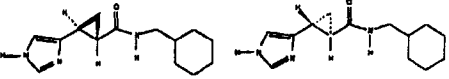
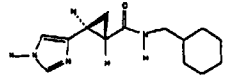
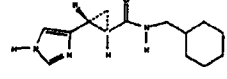
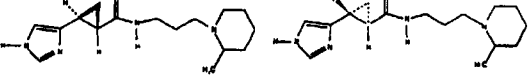
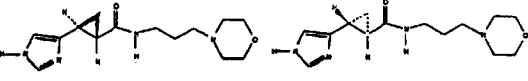
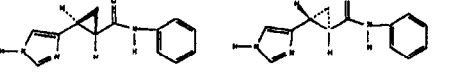
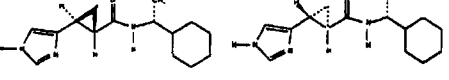
- 5 H₃-histamiinireseptoriaffiniteetti määritettiin rotan aivo-
kuorimembraaneilla käyttäen H₃-selektiivistä agonistiligandia,
[³H]-N α -metyylihistamiinia [2919 GBq/mmol (78,9 Ci/mmol,
DuPont NEN Research Products, Boston, MA] modifioiden menetel-
mällä, joka on kuvattu julkaisussa: West et al.; Mol. Pharma-
10 col. 38 (1990) 610-613. Lyhyesti, eläimet tapettiin kaulan
katkaisemalla, ja aivokuori poistettiin nopeasti. Rotan aivo-
kuoria homogenisoitiin mekaanisesti moottorikäyttöisellä Omni
1000-homogenisoijalla 10 tilavuuteen (paino/tilavuus) Krebs-
Ringers-Hepes-puskuria (pH 7,4), joka sisälsi seuraavia pro-
15 teaasineistä: EDTA (10 mmol), PMSF (0,1 mmol), kymostatiini
(0,2 mg/50 ml) ja leupeptiini (0,2 mg/50 ml). Homogenaattia
sentrifugoitiin 30 min ajan Sorvallilla nopeudella ~40,000 x
g. Pelletti suspendoitiin uudelleen mekaanisella homogenisoin-
nilla 25 ml:aan vettä, ja liuotettiin jäällä 30 min ajan.
20 Homogenaatti sentrifugoitiin uudelleen, ja membraanin liuotus
toistettiin. Membraanit sentrifugoitiin uudelleen, ja lopulli-
nen pelletti suspendoitiin uudelleen 14 tilavuuteen vettä li-
kimääräiseen lopulliseen konsetnraatioon 200 mg proteiinia/100
ml. Suspensiota säilytettiin -80 °C:ssa ennen käyttöä. Pro-
25 teiinikonsentraatiot määritettiin Coomassie Plus-proteiinimää-
rityksellä (Pierce, Rockford, IL).

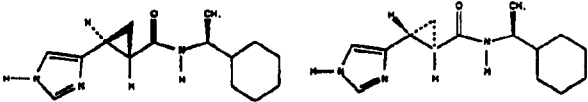
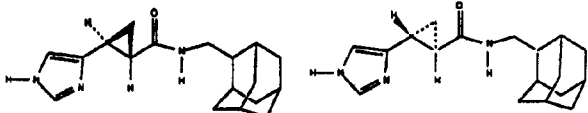
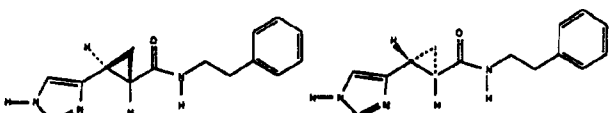
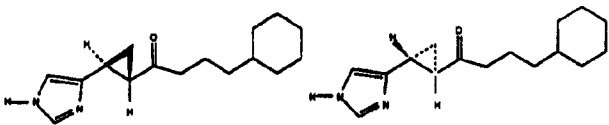
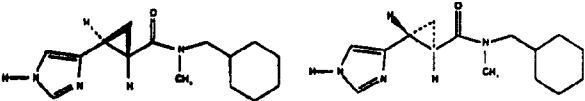
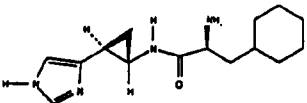
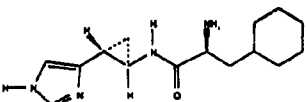
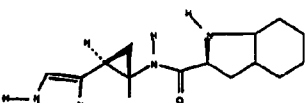
- Sitoutumismääritys suoritettiin polypropyleeniputkissa koko-
naistilavuudessa 0,4 ml 50 mM Na⁺-fosfaattipuskuria (pH 7,4),
30 joka sisälsi 150 - 200 mg kudospoteiinia, 0,8 - 1,2 nM [³H]-
N α -metyylihistamiinia ja 0,3 - 10,000 nM GT-2016:tta. Epäspe-
sifinen sitoutuminen (NSB) otettiin huomioon sisällyttämällä
tioperamidia (10 mM). Näytteitä inkuboitiin 40 min ajan 25
°C:ssa. Näytteet suodatettiin lasikuitusuikaleiden läpi, esi-
35 pestiin 0,3-prosenttisella polyetyleni-imiinillä Brandell-
solukerääjää käyttäen. Suodatimet pestiin nopeasti kolmesti
4 ml:lla 25 mM Tris-puskuria, jossa oli 145 mM NaCl:ää (pH

7,4, 4 °C). Suodattimet siirrettiin polyetyleeniminipulloihin, ja laskettiin 3,5 ml:ssa nestetuikelaskunestettä (Ecolume, ICN Biomedicals, Inc.). Tätä menettelytapaa käyttäen epäspesifinen sitoutuminen oli alle 10 % kokonaissitoutumisesta, ja sitoutuminen lasikuitusuodattimiin oli mitätöntä. Kyllästys- ja kompetitiokokeet analysoitiin ReceptorFit-kyllästys- ja kompetitiokäyräsovitushjelmilla (Lundon Software, Inc., Cleveland, OH). K_i -arvot määritettiin käyttämällä yhtälöä $K_i = IC_{50} / (1 + ([ligandi] / [K_d]))$. Tulokset esitetään taulukossa 1.

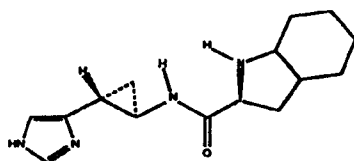
Taulukko 1

 H_3 -histamiinireseptoriinsitoutumisaffiniteetit

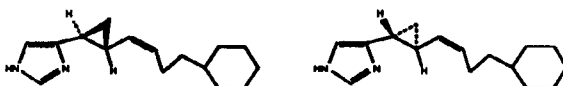
Yhdiste	Rakenne	H_3 -reseptori K_i (nM)
5		
10		
Esimerkki 1		53 ± 2
Esimerkki 2		37 ± 4
15		
Esimerkki 2a		23 ± 1
20		
Esimerkki 2b		176 ± 9
25		
Esimerkki 3		659 ± 52
Esimerkki 4		1402 ± 158
30		
Esimerkki 5		267 ± 26
Esimerkki 6		$70 \pm 8,6$

5	Esimerkki 7		146 ± 13
10	Esimerkki 8		55 ± 6
15	Esimerkki 9		163 ± 19
20	Esimerkki 10		97 ± 21
25	Esimerkki 11		134 ± 13
30	Esimerkki 12		$1,85 \pm 0,5$
35	Esimerkki 13		$21,5 \pm 1,8$
	Esimerkki 14		$8,5 \pm 0,7$

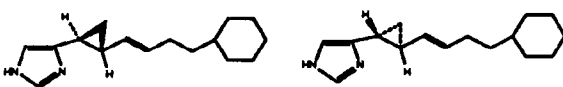
5 Esimerkki 15

 37 ± 4

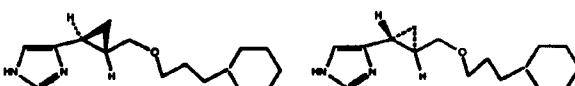
10 Esimerkki 16

 $12,2 \pm 1,0$

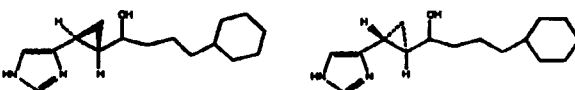
Esimerkki 17

 $11,0 \pm 1,0$

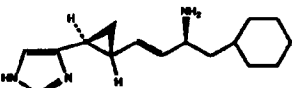
15 Esimerkki 18

 $240 \pm 6,0$

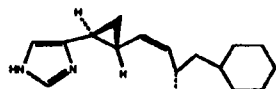
20 Esimerkki 19

 $160 \pm 9,0$

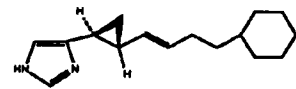
Esimerkki 20

 $0,37 \pm 0,2$

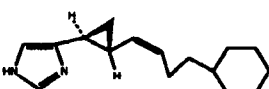
25 Esimerkki 21

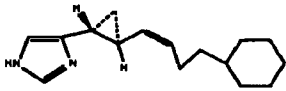
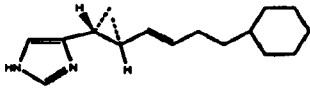
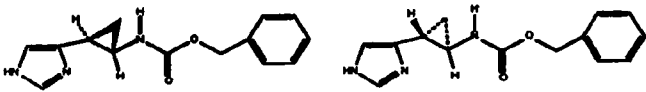
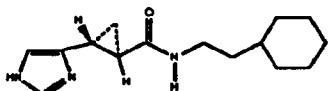
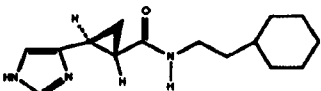
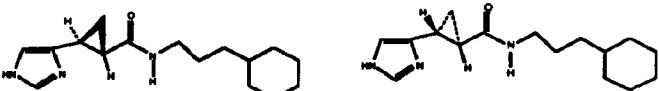
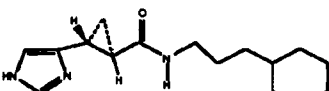
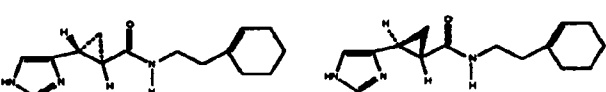
 $97,7 \pm 2,8$

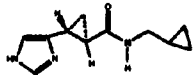
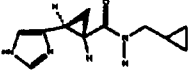
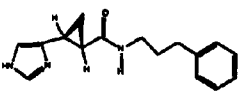
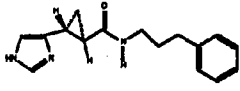
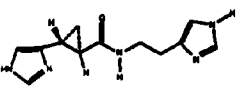
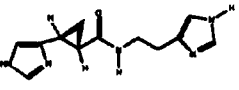
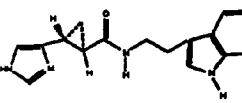
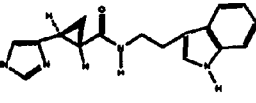
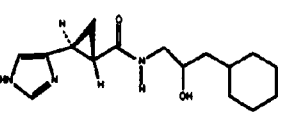
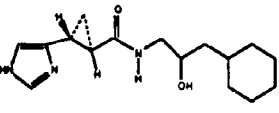
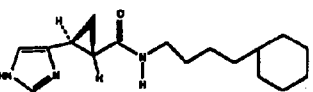
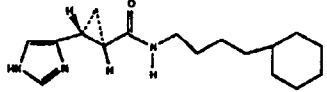
30 Esimerkki 22

 $2,4 \pm 0,2$

Esimerkki 23

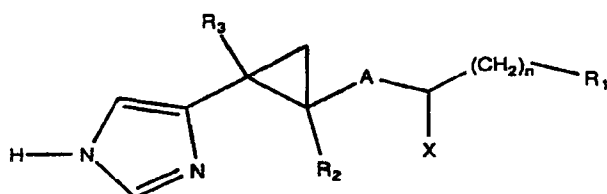
 $6,2 \pm 0,8$

5	Esimerkki 24		$108 \pm 3,9$
	Esimerkki 25		$56 \pm 9,0$
10	Esimerkki 26		$5,8 \pm 0,4$
15	Esimerkki 27		$8,8 \pm 0,1$
20	Esimerkki 28		46 ± 13
25	Esimerkki 29		$36 \pm 8,0$
30	Esimerkki 30		$42 \pm 7,0$
	Esimerkki 31		294 ± 26

5				
	Esimerkki 32			876 ± 158
10	Esimerkki 33			197 ± 23
15	Esimerkki 34			227 ± 26
20	Esimerkki 35			441 ± 73
25	Esimerkki 36			145
	Esimerkki 37			$68 \pm 9,1$

Patenttivaatimukset

1. Kaavan (1.0) mukainen yhdiste:



(1.0)

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai solvaatti,
t u n n e t t u siitä, että:

5 R_2 on vety tai metyyli- tai etyyli-ryhmä;

R_3 on vety tai metyyli- tai etyyli-ryhmä;

n on 0, 1, 2, 3, 4, 5 tai 6; ja

R_1 on (a) C_{3-8} -sykloalkyyli; (b) fenyyli tai substituoitu fe-
nyyli; (c) alkyyli; (d) heterosykli; (e) dekahydronaftaleeni;
10 tai (f) oktahydroindeeni;

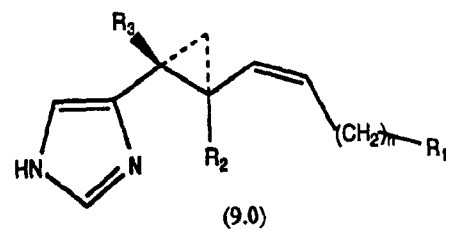
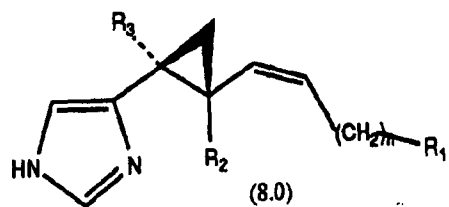
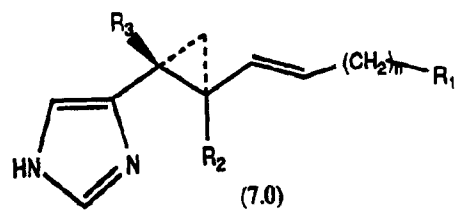
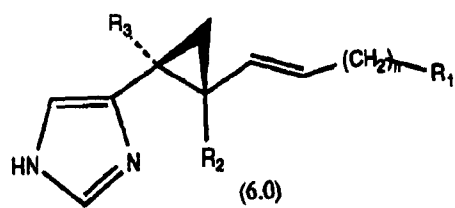
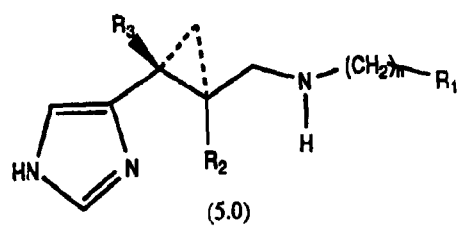
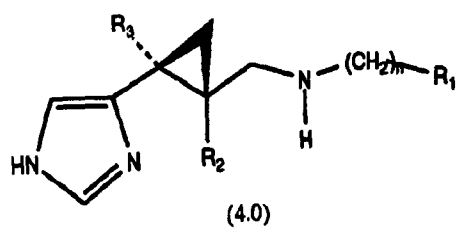
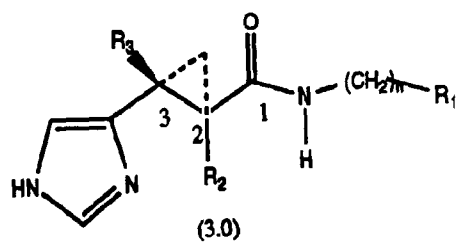
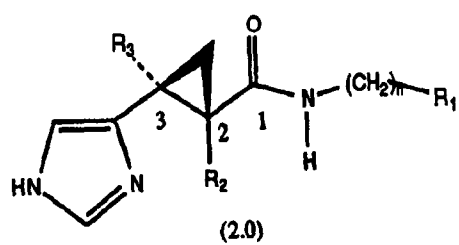
niillä ehdoilla, että

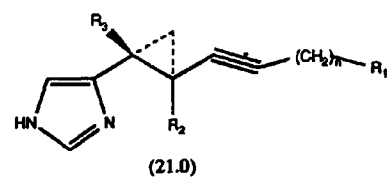
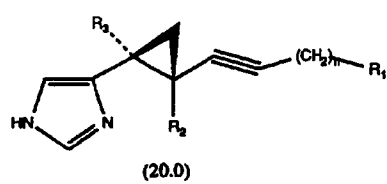
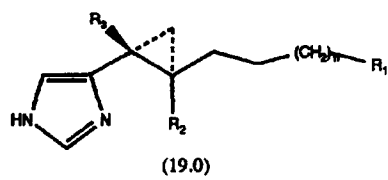
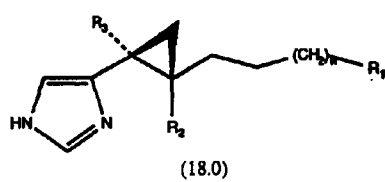
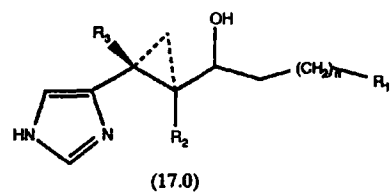
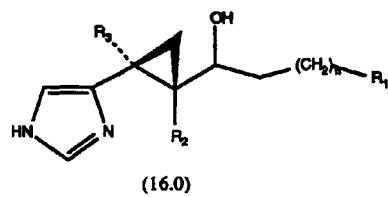
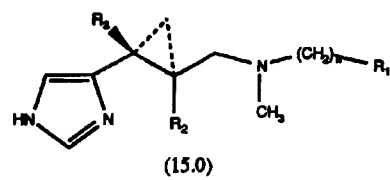
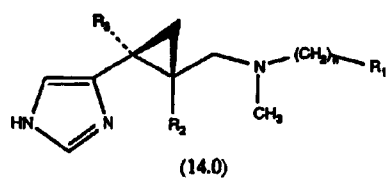
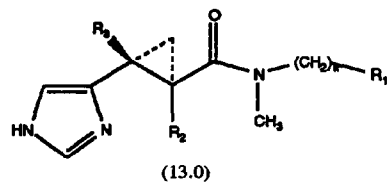
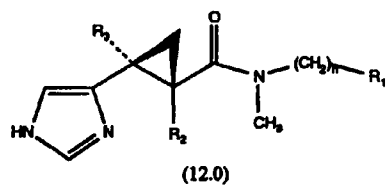
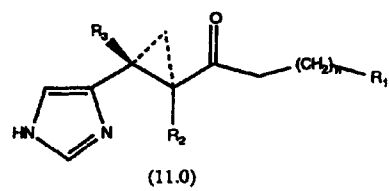
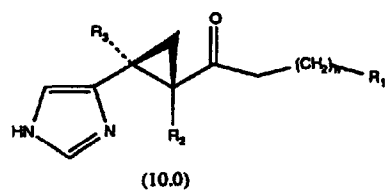
kun X on H, A voi olla $-CH_2CH_2-$, $-COCH_2-$, $-CONH-$, $-CON(CH_3)-$,
 $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CH_2-NH-$, $-CH_2-N(CH_3)-$, $-CH(OH)CH_2-$, $-NH-CH_2-$,
15 $-N(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$ tai $-NHCOO-$;

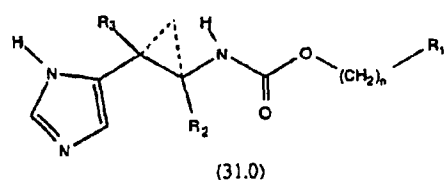
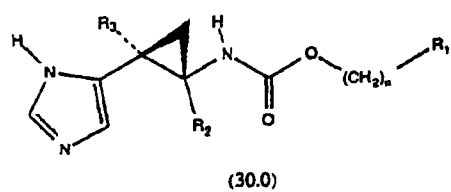
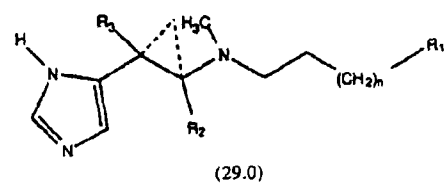
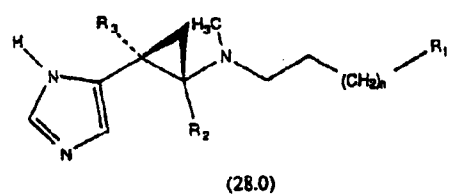
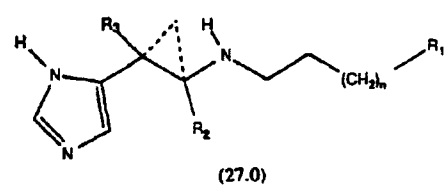
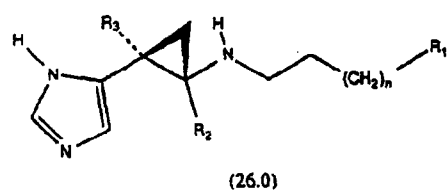
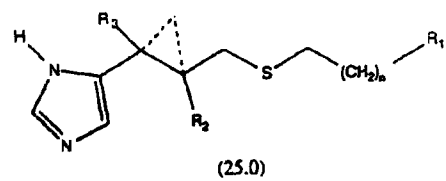
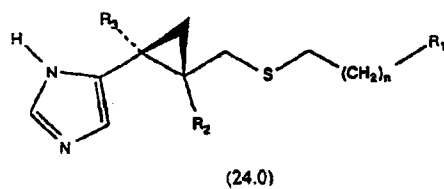
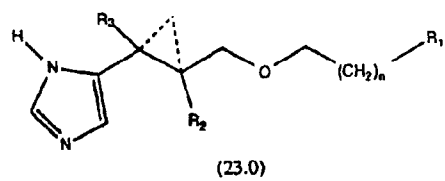
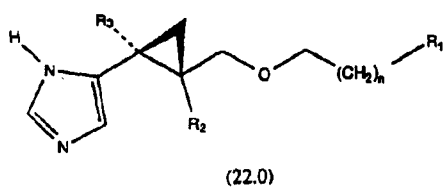
kun X on NH_2 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, OH, OCH_3 , CH_3 , SH tai SCH_3 ; A
voi olla $-NHCO-$, $-N(CH_3)-CO-$, $-NHCH_2-$, $-N(CH_3)-CH_2-$, $-CH=CH-$,
20 $COCH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(OH)CH_2-$ tai $-C\equiv C-$; ja

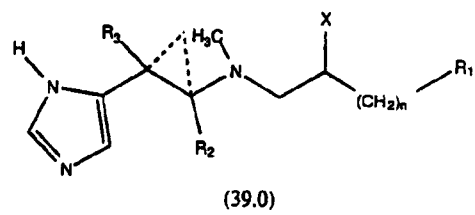
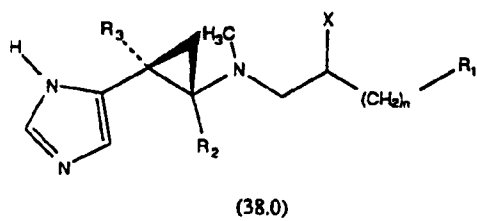
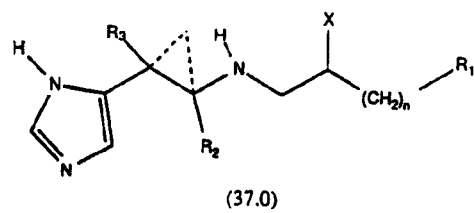
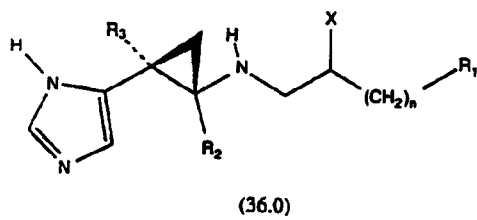
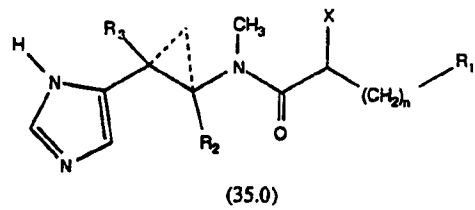
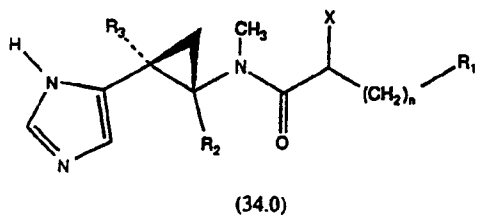
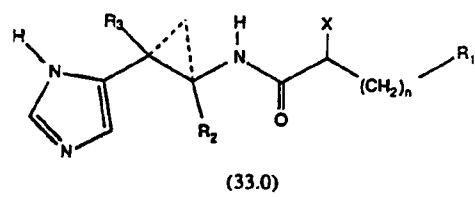
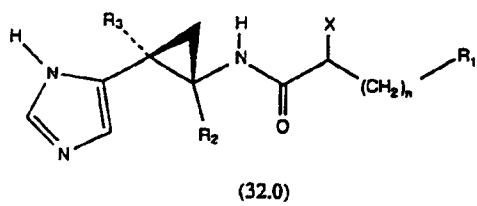
kun R_1 ja X ovat yhdessä tyydyttynyt bisyklinen 5,6- tai 6,6-
rengasrakenne, X voi olla NH, O tai S.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste tai sen farmaseutti-
sesti hyväksyttävä suola tai solvaatti, t u n n e t t u
siitä, että se on:

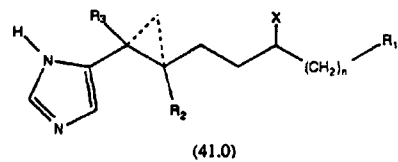
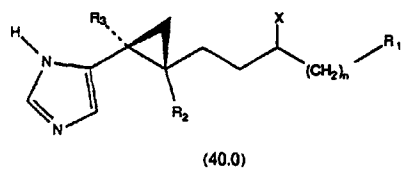




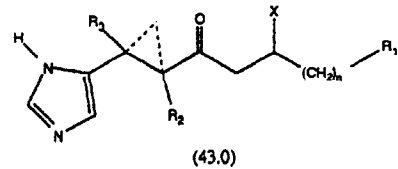
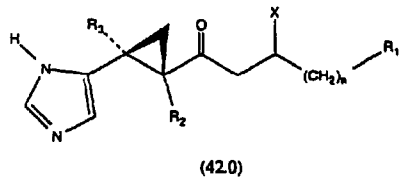




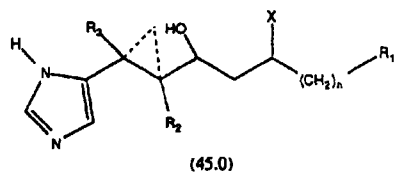
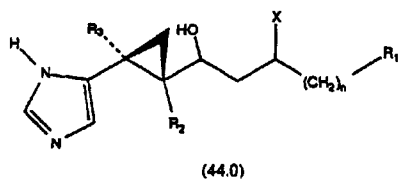
5



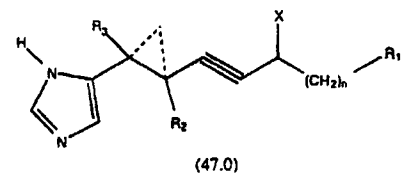
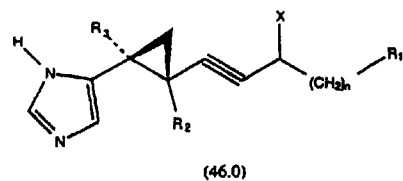
10



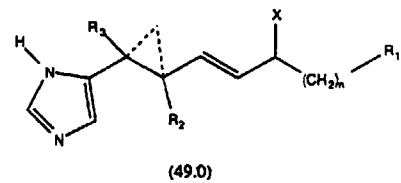
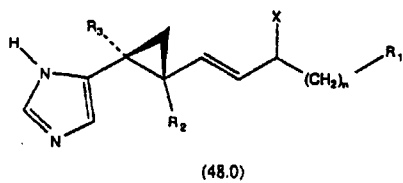
15



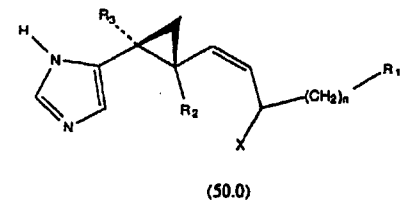
20



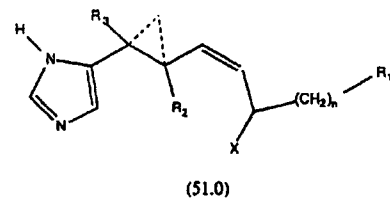
25



30

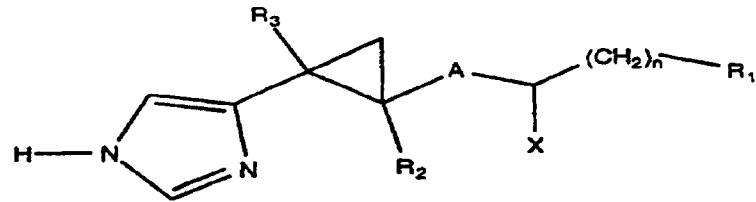


tai



jossa R_1 , R_2 , R_3 , X ja n ovat patenttivaatimuksessa 1 määritellyt.

3. Seuraavan kaavan mukainen yhdiste:



tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai hydraatti,
tunnettu siitä, että

A on -CONH-, -CH=CH-, -NHCOO- tai -C≡C-;

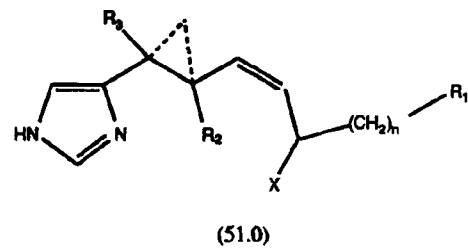
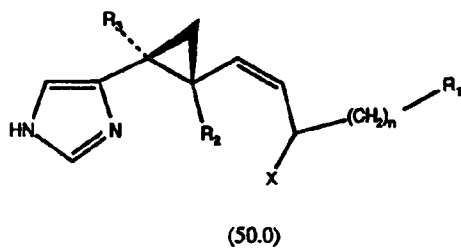
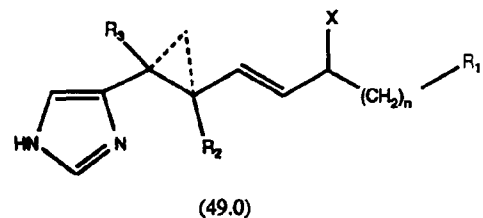
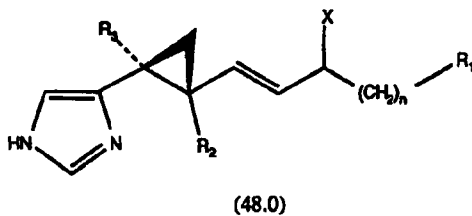
5 X on H, CH₃ tai NH₂;

R₂ ja R₃ ovat H;

n on 0, 1, 2 tai 3; ja

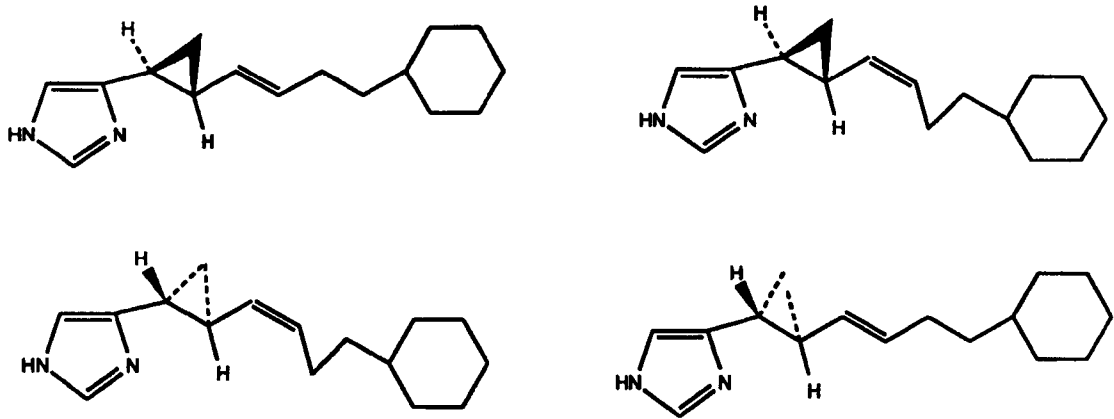
R₁ on C₆-sykloheksyyli, fenyyli tai substituoitu fenyyli.

10 4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että sillä on kaava:



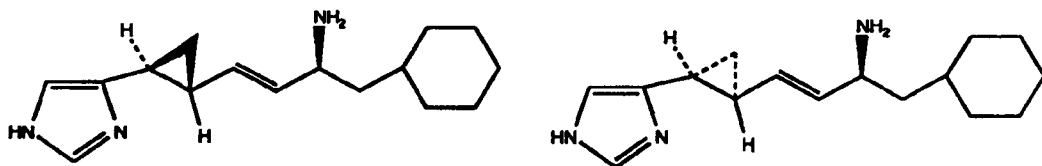
jossa R₁, R₂, R₃, X ja n ovat patenttivaatimuksessa 3 määritellyt.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että sillä on seuraava rakenne:



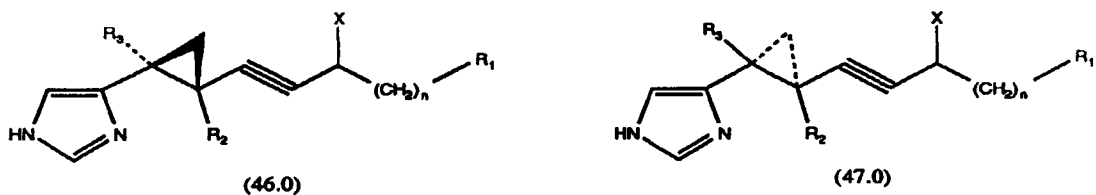
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

5 6. Patenttivaatimuksen 4 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että sillä on seuraava rakenne:



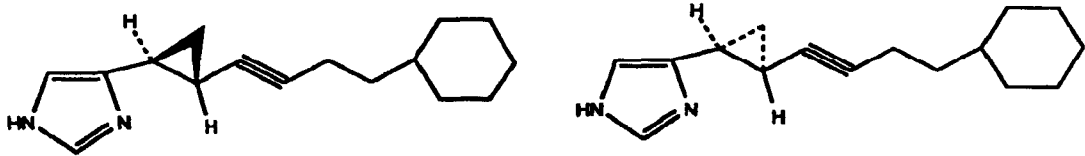
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

10 7. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että sillä on seuraava rakenne:



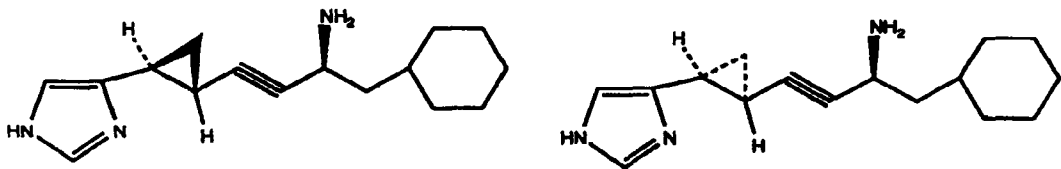
jossa R_1 , R_2 , R_3 , X ja n ovat patenttivaatimuksessa 3 määritellyt.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että sillä on seuraava rakenne:



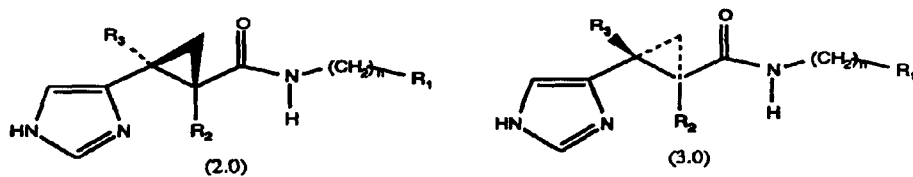
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

9. Patenttivaatimuksen 7 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että sillä on seuraava rakenne:



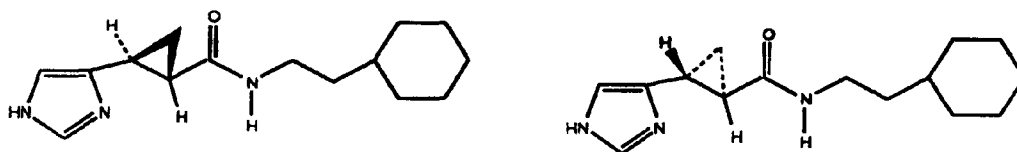
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

10. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että sillä on seuraava kaava:



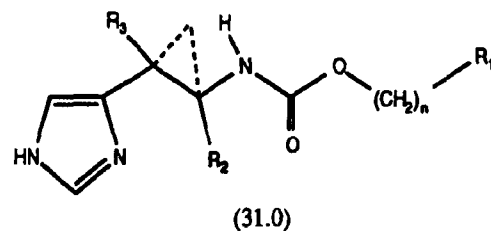
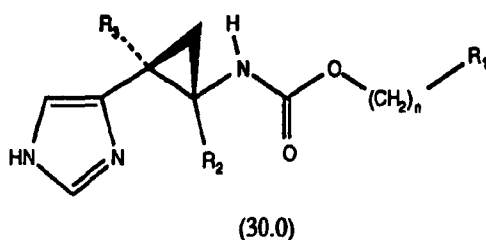
jossa R₁, R₂, R₃ ja n ovat patenttivaatimuksessa 3 määritellyt.

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että sillä on seuraava rakenne:



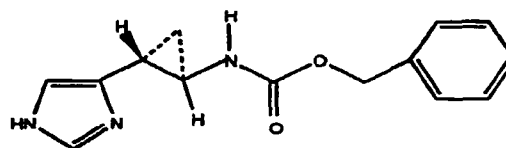
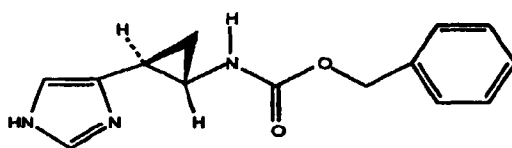
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

12. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että sillä on seuraava rakenne:



5 jossa R_1 , R_2 , R_3 ja n ovat patenttivaatimuksessa 3 määritellyt.

13. Patenttivaatimuksen 12 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että sillä on seuraava rakenne:



tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

10

14. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää ainakin yhtä patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä ja farmaseuttisesti hyväksyttävää väliainetta.

15

15. Menetelmä farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että sekoitetaan patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä farmaseuttisesti hyväksyttävän väliaineen kanssa.

5

16. Menetelmä allergian, tulehduksen, sydän-verisuonisairauden (ts. liikkajänteiden tai hypotension), ruoansulatuskanavan häiriöiden (haponerityksen, motiliteetin) ja keskushermoston häiriöiden, joihin liittyy huomiokyvyn tai tajunnan häiriöitä (ts. Alzheimerin taudin, huomiokyvynpuutehäiriön, ikään liittyvän muistin toimintahäiriön, halvauskohtauksen ja vastaavien), keskushermoston psyykkisten ja motoristen häiriöiden (ts. masennuksen, skitsofrenian, pakkoliikehäiriöiden, Touretten oireyhtymän ja vastaavien) ja unihäiriöiden (ts. narkolepsian, uniapnean, unettomuuden, häiriintyneiden biologisten - ja vuorokausirytmien, liikauneliaisuuden ja unettomuuden ja vastaavien unihäiriöiden), epilepsian, alanäkökukkulan toimintahäiriön (ts. syömishäiriön kuten liikalihavuuden, anoreksian/bulimian, lämmönsäätelyn, hormoninvapautumisen) hoitamiseksi, t u n n e t t u siitä, että sellaista hoitoa tarvitsevalle potilaalle annetaan tehokas määrä patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä.

20

17. Menetelmä H_3 -histamiinireseptorien antagonisoimiseksi, t u n n e t t u siitä, että mainittuihin H_3 -reseptoreihin lisätään tehokas määrä ainakin yhtä patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä.

25

18. Menetelmä farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että sekoitetaan ainakin yhtä patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä farmaseuttisesti hyväksyttävän väliaineen kanssa.

30