



УКРАЇНА

(19) UA (11) 13471 (13) C1(51) 5 C 07 D 233/58; A 61 K 31/415ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВООПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЗАМІЩЕНОГО ІМІДАЗОЛА АБО ЙОГО НЕТОКСИЧНОЇ ФАРМАЦЕВТИЧНО ПРИЙНЯТНОЇ КИСЛОТНО-АДИТИВНОЇ СОЛІ

1

(20) 95320801, 20.09.93

(21) 4895673/SU

(22) 25.06.91

(24) 28.02.97

(62) 4743449/04, 29.03.90

(31) 8907218, 8907309

(32) 30.03.89, 31.03.89

(33) GB

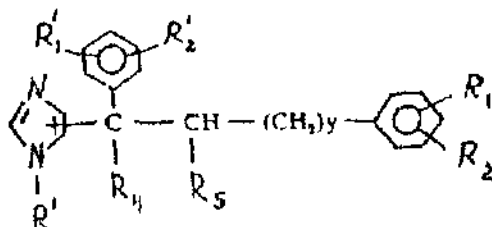
(46) 28.02.97. Бюл. № 1

(56) Бюлер К., Пирсок Д. Органические синтезы, ч. 1. М.: Мир, 1973, с. 496.

(72) Арто Йоханнес Кар'ялайнен (FI), Рейно Олави Пельконен (FI), Мар'я Лііса Седервалл (FI), Маттіантеро Ляхде Пісто (FI), Арво Саккарі Ламмлітауста (FI), Ар'я Лена Кар'ялайнен (FI), Ар'я Маркетта Калапудас (FI)

(73) Оріон - Іхтюмя Ой (FI)

(57) Способ получения замещенного имидазола общей формулы



или его нетоксичной фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли, где R_1 , R_2 , R_1' и R_2' — одинаковые или разные, H, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , $CONH_2$, OH, CH_2OR , NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F или галоген; $R'-H$ или

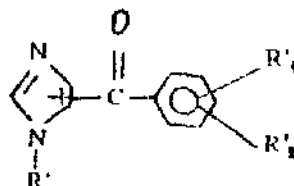
где R_3 — H, CH_3 или галоген; R_3 — H; R_5 — H, или R_4 и R_5 вместе образуют

связь;

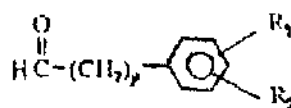
 $y = 0-4$.

2

отличающийся от бензоилимидазола общей формулы

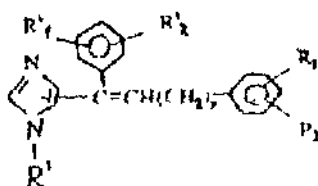


где R' имеет указанное значение, R_1' и R_2' — одинаковые или разные, H, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , $CONH_2$, NO_2 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F или галоген, подвергают взаимодействию с альдегидом общей формулы

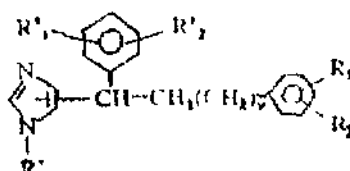


где R_1 и R_2 — одинаковые или разные, H, CH_3 , C_2H_5 , C_2H_7 , $CONH_2$, OH, CH_2OH , NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F или галоген; y имеет указанное значение.

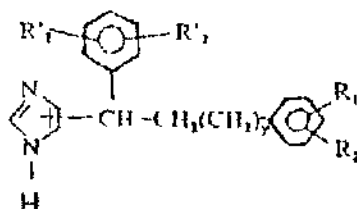
в присутствии титанового реагента с низкой валентностью для получения соединений общей формулы



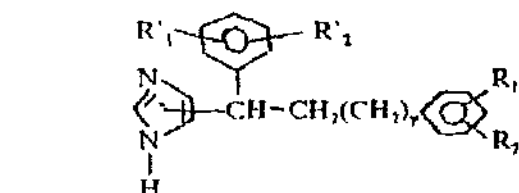
и необязательно гидрируют данный продукт для получения соединения общей формулы

(19) UA (11) 13471 (13) C1

и необязательно, когда R' – замещенная или незамещенная бензильная группа, его подвергают реакции гидрогенизации или реакции переноса водорода для получения соединения общей формулы



гидрируют данный продукт или преобразуют данный продукт с помощью реакции переноса водорода для получения соединения общей формулы



Приоритет по признакам:

30.03.89 при R₁, R₂, R₁', R₂' – одинаковые или различные, H, CH₃, C₂H₅, C₃H₇, OCH₃, OH, CH₂OH, NO₂, CH₂, CN или галоген
R' – H или

–CH₂–C₆H₄–R₃, где R₃ – H, CH₃ или гало-

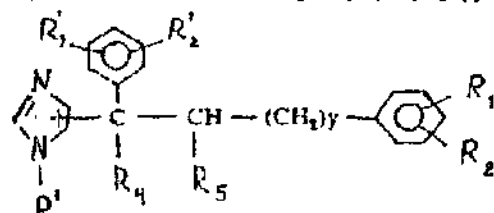
ген, R₄ – H и R₅ – H, Y = 0-2;

31.03.89 при R₃ или R₅ вместе образуют связь, Y = 3-4;

29.03.90 при R₁, R₂, R₁' и R₂' – CF₃, CHF₂, CH₂F.

Изобретение относится к способу получения нового замещенного имидазола или его нетоксичной, фармацевтически приемлемой кислотнo-аддитивной соли.

Производные имидазола по настоящему изобретению имеют общую формулу (I)



где R₁, R₂, R₁', R₂' , имеющие одинаковые или различные значения, представляют H, CH₃, C₂H₅, C₃H₇, OCH₃, OH, CH₂OH, NO₂, NH₂, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F или галоген; R' представляют H или



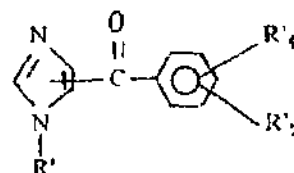
где R₃ представляет собой H, CH₃ или галоген; R₄ представляет H или OH, и R₅ представляет H, либо R₄ и R₅ образуют общую связь, а у является целым числом от 0 до 4 и обладают свойствами, ингибирующими ароматазу и десмолазу.

Цель изобретения – синтез новых соединений в ряду имидазолов, обладающих вышеуказанными свойствами, не характерными для данного ряда соединений.

Поставленная цель достигается предлагаемым способом, основанным на известной реакции гидролиза и заключающимся в

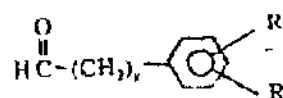
восстановительном сочетании бензоилимидазола (II)

5



10

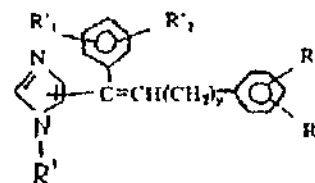
и соответствующего альдегида формулы (III)



15

в соответствующем растворителе, таком как тетрагидрофуран или диметоксизтан, в присутствии низковольтного титанового реактива в инертной атмосфере, например, в азоте или аргоне, в результате чего получают соединения формулы (I), в которой R₄ и R₅ образуют общую связь (IV)

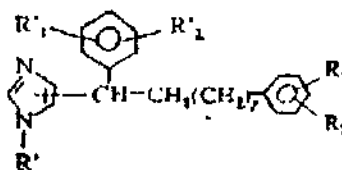
20



25

и далее его гидрируют для получения соединения формулы

30

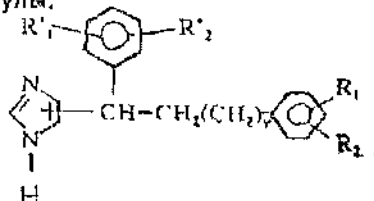


35

в которых R', R₁, R₂, R₁', R₂' и имеют указанные выше значения.

Если R' представляет замещенный или незамещенный бензил, то эту группу также можно удалить путем гидрогенизации. В этом случае гидрогенизацию осуществляют в кислой среде, такой как смесь хлористоводородной кислоты и этанола, при повышенной температуре.

Другим способом удаления бензильной R' группы является реакция переноса водорода, при осуществлении которой исходное соединение (VIII) нагревают с обратным холодильником вместе с формиатом аммония и 10% Pd/C в соответствующем спирте, таком как метанол или этанол, либо в его водном растворе. Соединения (IX) также можно получить непосредственно из соединений (IV) в результате осуществления реакции переноса водорода при использовании формиата аммония или путем одновременной гидрогенизации двойной связи и защитной бензильной группы, для получения соединения формулы:



Пример 1.

1-Бензил-5-(1-4-фторфенил)-3-фенил-1-пропенил)-1H-имидазол.

Четыреххлористый титан (0,03 ммоль) по каплям добавляли к перемешанной суспензии порошкообразного цинка (0,06 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) при температуре -10°C в атмосфере сухого азота. Эту смесь нагревали до кипения с обратным холодильником и продолжали нагревать с обратным холодильником в течение 1 часа. Этот раствор охлаждали до 0°C, после чего в эту смесь добавляли 1-бензил-5-(1-4-фторфенил)-1-оксометил)-1H-имидазол (0,005 моля) в тетрагидрофуране (10 мл) и фенилацетальдегид (0,006 моля) в тетрагидрофуране. Эту смесь нагревали с обратным холодильником при перемешивании в течение 1 часа. Темную смесь выливали в воду (60 мл), тетрагидрофуран выпаривали, а смесь экстрагировали метиленхлоридом (2x100 мл), раствор метиленхлорида промывали 1 н. раствором гидроксида натрия и водой, высушивали с помощью сульфата натрия и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали при помощи испарительной хроматографии.

Спектр ¹H ЯМР (в виде основания, CDCl₃):

3,35 и 3,45 (2d, 2H), 4,62 и 4,65 (2S, 2H), 6,03 и 6,20 (2t, 1H), 6,8-7,3 (m, 16H), 7,50 и 7,64 (2S, 1H).

Пример 2. 4-[1,3 бис(4-нитрофенил)пропил]-1H-имидазол.

1,8 г (14,8 ммоль) нитрата мочевины добавляли небольшими порциями к смеси 2,7 г (7,3 моля) 4-(1,3-дифенилпропил)-1H-имидазола в 6,4 мл концентрированной серной кислоты при температуре 10°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Эту смесь подщелачивали 2M раствором гидроксида натрия и целевой продукт очищали при помощи испарительной хроматографии, используя смесь метиленхлорида и метанола (95:5) в качестве элюента.

Пример 3.

4-(1-(4-фторфенил)-5-фенилпентил)-1H-имидазол.

Хлоргидрат 4-(1-(4-фторфенил)-5-фенил-1-пентенил)-1H-имидазола (2,0 г) растворяли в этаноле и добавляли каталитическое количество 10 Pd/C. Реакционную смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода до тех пор, пока не прекращалось поглощение водорода. Эту смесь фильтровали, а фильтрат выпаривали до сухого состояния. Остаток, представляющий целевой продукт, очищали при помощи испарительной хроматографии, производят элюирование смесью метиленхлорида и метанола. Выход составил 82%.

Спектр ¹H ЯМР (в виде основания, CDCl₃):

1,1-2,7 (m, 8H), 3,84 (t, 1H), 8,71 (широкий S, 1H), 7,70-7,38 (m, 9H), 7,47 (широкий S, 1H), 9,22 (широкий S, 1H).

При использовании аналогичного метода были получены следующие соединения, входящие в объем настоящего изобретения: 4-[1-(4-фторфенил)-5-(3-метилфенил)пентил]-1H-имидазол.

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

Спектр ¹H ЯМР (в виде хлористоводородной соли, MeOH-d₄): 1,1-2,7 (m, 8H), 2,27 (S, 3H), 4,06 (t, 1H), 6,7-7,5 (m, 8H), 7,37 (d, 1H), 8,77 (d, 1H).

4-[1-(4-фторфенил)-5-(4-метилфенил)пентил]-1H-имидазол.

Спектр ¹H ЯМР (в виде хлористоводородной соли, MeOH-d₄):

1,1-2,7 (m, 8H), 2,26 (S, 3H), 4,05 (t, 1H), 6,8-7,6 (m, 9H), 8,78 (d, 1H).

4-(1-(4-фторфенил)-5-(2-метилфенил)пентил)-1H-имидазол.

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

Спектр 1H ЯМР (в виде хлористоводородной соли, $MeOH-d_4$): 1,1-2,7 (m, 8H), 2,24 (s, 3H), 4,11 (t, 1H), 6,9-7,5 (m, 9H), 8,79 (d, 1H).

4-(5-(3,5-диметилфенил)-1-(4-фторфенил)-пентил)-1H-имидазол.

Масс-спектр: 336 (47, M^+), 189 (90), 176 (87), 175 (100), 166 (13), 148 (16), 121 (12), 119 (16), 91 (14).

Спектр 1H ЯМР (в виде хлористоводородной соли, $MeOH-d_4$):

1,1-2,6 (m, 8H), 2,22 (s, 6H), 4,09 (t, 1H), 6,6-7,4 (m, 7H), 7,40 (широкий s, 1H), 8,80 (широкий s, 1H).

4-[1-(4-фторфенил)-5-(3-метоксифенил)-пентил]-1H-имидазол.

4-[5-(3,5-диметоксифенил)-1-(4-фторфенил)-пентил]-1H-имидазол.

Пример 4.

4-(1,3-дифенилпропил)-1H-имидазол.

1-бензил-5-(1,3-дифенилпропил)-1H-имидазол гидрогенизировали в смеси 2 н. раствора хлористоводородной кислоты и этанола при температуре 60°C и использовании 10% Pd/C в качестве катализатора.

После прекращения поглощения водорода реакционную смесь охлаждали, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Добавляли воду и смесь подщелачивали гидроксидом натрия. Полученный продукт экстрагировали в метиленхлориде, промывали водой, высушивали с помощью сульфата натрия и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали при помощи испарительной хроматографии, используя смесь метиленхлорида и метанола (9,5:0,5) в качестве элюента. Выход составил 73%.

Спектр 1H ЯМР (в виде основания, $CDCl_3$):

2,1-2,7 (m, 4H), 3,08 (t, 1H), 6,71 (широкий s, 1H), 7,01-7,26 (m, 10H), 7,30 (d, 1H), 10,5 (широкий s, 1H).

При использовании аналогичного метода было получено следующее соединение:

4-(1,5-дифенилпентил)-1H-имидазол.

Спектр 1H ЯМР (в виде хлористоводородной соли, $MeOH-d_4$):

1,2-2,3 (m, 6H), 2,57 (искаженный t, 2H), 4,05 (t, 1H), 7,05-7,40 (m, 1H), 8,73 (d, 1H).

Пример 5.

1-бензил-4-(1,3-дифенилпропил)-1H-имидазол.

2,0 г бензилбромида в 5 мл толуола по каплям добавляли к смеси 4-(1,3-дифенилпропил)-1H-имидазола (2,6 г), 48% (aOH (10 мл), толуола (20 мл) и бромида тетрабутиламония (0,2 г) при комнатной температуре. После окончания добавления эту реакцион-

ную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли воду и отделяли слой толуола. Фазу толуола промывали водой и выпаривали до сухого состояния. Остаток содержал изомеры 1-бензил-4-(1,3-дифенилпропил)-1H-имидазола и 1-бензил-5-(1,5-дифенилпропил)-1H-имидазола. Первый изомер отделяли и очищали при помощи испарительной хроматографии (смесь метиленхлорида и метанола, 9,5:0,5).

Пример 6.

4-(1,4-бис(4-фторфенил)бутил)-1H-имидазол.

1-бензил-5-(1,4-бис(4-фторфенил)-1-бутенил)-1H-имидазол (0,2 г) в виде гидрохлоридной соли гидрировался, как описано в примере 2.

1H ЯМР (в виде основания, $CDCl_3$):

1,4-1,88 (m, 2H), 1,8-1,95 (m, 1H), 2,05-2,2 (m, 1H), 2,5-2,65 (m, 2H), 3,87 (t, 1H), 6,7 (c, 1H), 6,8-7,2 (m, 8H), 7,5 (c, 1H).

Пример 7.

4-(1,4-бис(4-фторфенил)бутил)-1H-имидазол.

Концентрированный водный раствор формата аммония (0,16 г в 2 мл воды) добавлялся по каплям к кипящей смеси 1-бензил-5-(1,4-бис(4-фторфенил)-1-бутенил)-1H-имидазола (0,21 г) и 10% палладия на угле (0,02 г) в 20 мл этанола и воды (3:1). Смесь нагревалась с обратным холодильником в течение 2 часов. Катализатор отфильтровывался и растворитель выпаривался. Добавлялся 2M NaOH и продукт экстрагировался в метиленхлорид. Метиленхлоридная фаза сушилась и выпаривалась досуха, давая продукт.

Соединения по настоящему изобретению являются особенно полезными в качестве ингибиторов ароматазы и поэтому успешно применяются при лечении болезней вызываемых экстрогенами, например, рака молочной железы.

Экстрогены являются важными стероидами в физиологии и нормальном развитии молочной железы и половых органов у женщин. С другой стороны, экстрогены стимулируют рост злокачественных опухолей, вызываемых экстрогенами, в частности злокачественных опухолей молочной железы и матки, причем они могут увеличивать опасность развития злокачественной опухоли молочной железы при введении в виде фармацевтических доз в течение длительного периода времени. Избыточное образование экстрадиола также может вызывать другие доброкачественные нарушения в гормонозависимых органах. Важное значение экстрогенов в качестве стимуляторов и/или регуляторов роста злокачественных опухо-

лей подчеркивается тем фактом, что антиэстрогены занимают центральное место при лечении злокачественных опухолей молочной железы, имеющей многочисленные рецепторы эстрогена. Действие антиэстрогенов выражается в связывании рецепторов эстрогена, в результате чего ингибируется биологическое воздействие эстрогенов. Другим подходом, направленным на блокирование действия эстрогенов, является ингибирование синтеза эстрогенов. Это было достигнуто в клинических условиях с помощью аминоглютемида, ингибирующего синтез вредных стероидов. Синтез эстрогенов можно блокировать путем ингибирования ароматазы фермента, которая является ключевым ферментом в биохимическом синтезе эстрогенов. Ингибирование ароматазы имеет важное значение потому, что некоторые опухоли молочной железы синтезируют эстродиол и эстрон в этом месте, в результате чего стимулируется постоянный рост опухоли (Алан Липтон и др. *Ca se* 69:779-782, 1987 г.).

Способность соединений по этому изобретению ингибировать ароматазу фермента испытывалась в лабораторных условиях по методу М.Пасанена (*"Biological Research in Pregnancy"*, т. 6, № 2, 1985 г., стр. 94-99). В ходе исследования использовали фермент с ароматазой человека. Этот фермент готовили из плаценты человека, которая отличается большим содержанием этого фермента. Микросомную фракцию (100000 x г осадка) готовили центрифугированием. Ферментный препарат использовали без дальнейшей очистки. Испытуемые соединения добавляли вместе с 1,2/³H/-андростен-3,17-дионом, скорость распада которого составляла 100000 распадов в минуту, и системой генерации А РН. Концентрации испытуемых соединений равнялись 0,001; 0,01; 0,1 и 1,0 ммоль. Инкубацию производили при температуре 37°C в течение 40 минут. Ароматизация 1,2/³H/-андростен-3,17-диола привела к образованию ³H₂O. Насыщенную тритием воду и насыщенный тритием субстрат легко разделяли при помощи миниколонны "Sep-Pak", в которой происходило поглощение стероида и элюирование свободной воды. Счет радиоактивности вели при помощи жидкостного сцинтилляционного счетчика. Степень ингибирования ароматазы определяли при сравнении радиоактивности ³H₂O у образцов, обработанных ингибитором, и у контрольных образцов, не содержащих ингибиторов. Значения средней концентрации ингибирования (1С-50) высчитывали в виде концентраций, ингибирующих активность фермента

на 50%. Эти концентрации представлены в таблице 2.

Активность в отношении расщепления боковой цепи холестерина (CSCC) десмолаза) измеряли по методу Пазанена и Пелконе-на (*"Стероиды"*) 43:517-527, 1984). Инкубацию производили в 1,5 мл пластиковых пробирках Эппендорфа с использованием в качестве единого устройства вибратора Эппендорфа, центрифуги и термостата. В 300 мл инкубированном объеме готовили субстрат (5 ммоль) по методу Ханукоглу и Джефкоута (*J. Chromatogr.*, 190:256-262, 1980), в который затем добавляли радиоактивный ³H-4-холестерин, скорость распада которого составляла 100000 распадов в минуту (чистоту этого соединения проверяли с помощью тонкослойной хроматографии) в 0,5% "Твине 20", 10 ммоль MoCl₂, 5 мкмоль цианокетона и 2 ммоль А РН. Контрольные образцы содержали все вышеуказанные вещества, но ферментный препарат инактивировали до инкубации посредством добавления 900 мкл метанола. В качестве источника фермента использовали митохондриальную фракцию (1 кг белка) из плаценты человека или надпочечников коров. После инкубации в течение 30 минут при температуре 37°C реакцию завершали путем добавления 900 мкл метанола; в каждый термостат добавляли маркер, представляющий 14C-4-прогестерон со скоростью распада 1500 распадов в минуту, после чего пробирки интенсивно встряхивали. После достижения равновесного состояния в течение 10 минут осажденные метанолом белки отделяли путем центрифугирования (8000 x г в течение 2 мин), а всплывающий слой засасывали в 1 мл пластиковый шприц и переносили в предварительно уравновешенную (75% метанол) миниколонну. Эту колонну промывали одним мл 75% метанола, а затем 3 мл 80% этанола. Элюат 80% метанола помещали в счетную пробирку и добавляли 10 мл сцинтилляционной жидкости. Счет радиоактивности вели с использованием программы с двумя метками в жидкостном сцинтилляционном счетчике (LKB RackBeta). Типичные значения активности для ферментного препарата плаценты человека и надпочечников коровы соответственно представляли 0,5-3 и 50-100 ммоль прегненолона, образованного на мг белка в минуту.

В экспериментах по ингибированию полученное вещество (в интервале концентраций от 1 до 100 мкмоль) добавляли к инкубационной смеси в объеме 110-20 мкл обычно в виде раствора в метаноле или этаноле. Такой же объем растворенного веще-

ства добавляли в контрольную инкубационную пробирку. Значения средней концентрации ингибирования (концентрация, вызывающая 50% ингибирование) определяли графически, и полученные результаты представлены в таблице 2. В таблице 1 указаны соединения, которые были испытаны.

Острую токсичность, среднюю летальную дозу, определяли с использованием молодых взрослых самок мышей вида MP1. Введение испытуемых соединений производили перорально. Значения средней леталь-

ной дозы испытуемых соединений формулы (1) равнялись – 400 мг/кг или больше.

Суточная доза для больного изменяется от примерно 20 до 200 мг при введении пероральным способом.

Это изобретение иллюстрируется следующими примерами. Спектры ^1H ЯМР определяли при помощи аппарата Брукера WP 80 (80 мц). Вещество, выбранное для сравнения, представляло тотраметилсилан. Масс-спектры определяли при помощи аппарата Кратоса М 80РГ с автоматическим пультом.

15

Таблица 1

Испытание соединений

№	Название
6	4-(1,5-дифенилпентил)-1H-имидазол
7	4-(1,3-дифенилпропил)-1H-имидазол
8	1-бензил 5-(1,3-дифенилпропил)-1H-имидазол
9	4-(1-(4-фторфенил)-3-фенилпропил)-1H-имидазол
10	4-(1-(4-фторфенил)-4-фенилбутил)-1H-имидазол
11	4-(1-(4-фторфенил)-5-(3-метоксифенил)пентил)-1H-имидазол
12	4-(1-(4-фторфенил)-5-(4-метоксифенил)пентил)-1H-имидазол
13	4-(1-(4-фторфенил)-5-(2,6-диметилфенил)пентил)-1H-имидазол
14	4-(1,3-бис(4-фторфенил)пропил)-1H-имидазол
15	4-(1,4-бис(4-фторфенил)бутил)-1H-имидазол

Таблица 2

Ингибирования ароматазы и диомсказы в организме человека (ССС) под действием испытуемых соединений. Средняя концентрация ингибирования (IC-50) представляет концентрацию, которая ингибирует 50 % фермента

№ соединения	IC-50 мкмоль/л	IC-50 с SOC
	2,8	19
2	3,5	16
3	3,8	57
4	8,5	170
5	7,5	80
6	25	-
7	4,5	7,5
8	30	
9	0,72	22
10	0,75	31
11	2,6	12
12	3	22,5
13	7,7	31
14	2,2	22
15	0,63	29

Упорядник	Техред М.Моргентал	Коректор	Л. Лукач
-----------	--------------------	----------	----------

Замовлення 4117

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул.Гагаріна, 101

