

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 833489 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **833489**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **28.09.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **28.09.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **31.03.1984**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

30.09.1982 US 430,644

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • CIBA-GEIGY AG, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Renfro, Harris Burt, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

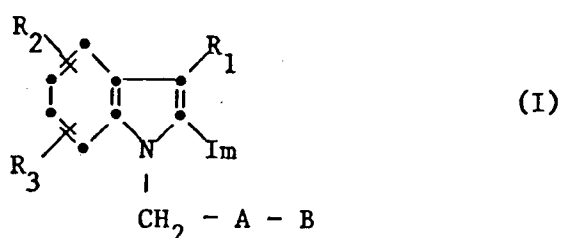
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

N-substituoidut-2-(1-imidatsolyli)- indolit, menetelmä niiden valmistamiseksi, näitä yhdisteitä sisältävät farmaseuttiset valmisteet, sekä niiden käyttö.

N-substituerade-2-(1-imidazolyli)- indoler, förfarande för deras framställning, dessa föreningar innehållande farmaceutiska preparat samt deras användning.

N-substituoidut-2-(1-imidatsolyyli)indolit, menetelmä niiden valmistamiseksi, näitä yhdisteitä sisältävät farmaseuttiset valmisteet, sekä niiden käyttö -
 5 N-substituerade-2-(1-imidazolyli)-indoler, förfarande för deras framställning, dessa föreningar innehållande farmaceutiska preparat samt deras användning

Tämän keksinnön kohteena ovat uudet 1-substituoidut, kaavan I



mukaiset 2-(1-imidatsolyyli)-indolit, missä kaavassa R_1 mer-
 10 kitsee vetyä tai alempialkyyliä; Im merkitsee 1-imidatsolyyliä, joka on substituoimaton tai alempialkyyllillä, karboksilla, alempialkoksikarbonyyllillä tai karbamoyyllillä substituoitu; R_2 ja R_3 merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, alempialkyyliä, halogeenia, trifluorimetyyliä, hydroksia, alempialkoksia, alempialkyyli-(tioa, sulfinyyliä tai sulfonyyliä);
 15 tai R_2 ja R_3 merkitsevät yhdessä niiden ollessa kiinnittyneinä viereisiin hiiliin alempialkyleenidioksia; A merkitsee 1 - 12 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä, 2 - 12 hiiliatomia sisältävää alkenyleeniä, 2 - 12 hiiliatomia sisältävää alkynyleeniä, alempialkyleenifenyleeni-alempialkyleeniä, alempialkyleenifenyleeniä, fenyleeni-alempialkyleeniä, fenyleeniä, suoraa sidosta, alempialkyleeni-(tio tai oksi)-alempialkyleeniä, (tio- tai oksi)-fenyleeniä, alempialkyleeni-(tio- tai oksi)-fenyleeniä, fenyleeni-(tio tai oksi)-alempialkyleeniä tai fenyleenialempialkenyleeniä; B merkitsee kar-
 20 boksia, alempialkoksikarbonyyliä, karbamoyyliä, mono- tai di-alempialkyylikarbamoyyliä, syanoa, hydroksimetyyliä, hydroksikarbamoyyliä, 5-tetratsolyyliä tai formyyliä. Edelleen keksinnön kohteena ovat näiden yhdisteiden N-oksidit, ja
 25 suolat, etenkin farmaseuttisesti sopivat suolat, menetelmät

niiden valmistamiseksi, näitä yhdisteitä sisältävät farmaseuttiset valmisteet ja niiden terapeuttinen käyttö.

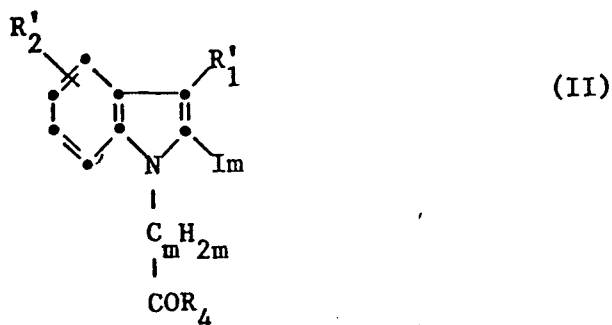
Keksinnön edulliset suoritusmuodot koskevat kaavan I mukaisia 1-substituoituja 2-(1-imidatsolyyli)-indoleja, niiden N-oksideja ja suoloja, etenkin farmaseuttisesti sopivia
 5 suoloja, joissa yhdisteissä R_1 merkitsee vetyä tai alempialkyyliä; Im merkitsee 1-imidatsolyyliä, joka on substituoimaton tai alempialkyyllillä, karboksilla, alempialkoksikarbonyyllillä tai karbamoyyllillä substituoitu; R_2 ja R_3 merkitse-
 10 vät toisistaan riippumatta vetyä, alempialkyyliä, halogeenia, trifluorimetyyliä, hydroksia, alempialkoksia, alempialkyyli(tioa, sulfinyyliä tai sulfonyyliä); tai R_2 ja R_3 merkitse-
 vät yhdessä, kun ne kiinnittyvät viereisiin hiiliin, alempialkyleenidioksia; A merkitsee 1 - 12 hiiliatomia sisältävää
 15 alkyleeniä, 2 - 12 hiiliatomia sisältävää alkenyleeniä, 2 - 12 hiiliatomia sisältävää alkynyleeniä, alempialkyleeni-fenyleeni-alempialkyleeniä, alempialkyleenifenyleeniä, fenyleeni-alempialkyleeniä, fenyleeniä, suoraa sidosta, alempialkyleeni-(tio tai oksi)-alempialkyleeniä, alempialkyleeni-
 20 (tio tai oksi)-fenyleeniä; B merkitsee karboksia, alempialkoksikarbonyyliä, karbamoyyliä, mono- tai di-alempialkyylikarbamoyyliä, syanoa tai hydroksimetyyliä.

Edelleen tämän keksinnön edulliset suoritusmuodot koskevat kaavan I mukaisia yhdisteitä, niiden N-oksideja ja
 25 suoloja, etenkin farmaseuttisesti sopivia suoloja, joissa yhdisteissä R_1 merkitsee vetyä tai alempialkyyliä; Im merkitsee 1-imidatsolyyliä, joka on substituoimaton tai alempialkyyllillä substituoitu; R_2 on vety, alempialkyyli, halogeeni, trifluorimetyyli, hydroksi, alempialkoksi; R_3 on vety;
 30 A merkitsee 1 - 12 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä, fenyleeniä, alempialkyleenifenyleeniä tai alempialkyleeni-(tio tai oksi)-fenyleeniä, joista kukin sisältää 7 - 10 hiiliatomia, tai suoraa sidosta; B merkitsee karboksia, alempialkoksikarbonyyliä, karbamoyyliä, syanoa tai hydroksimetyyliä.

35 Erityisen edullisia ovat mainitut yhdisteet, joissa R_2 on kiinnittynyt indoli-ytimen 5-asemaan.

Hyvin käyttökelpoisia ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa A merkitsee 1 - 12 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä.

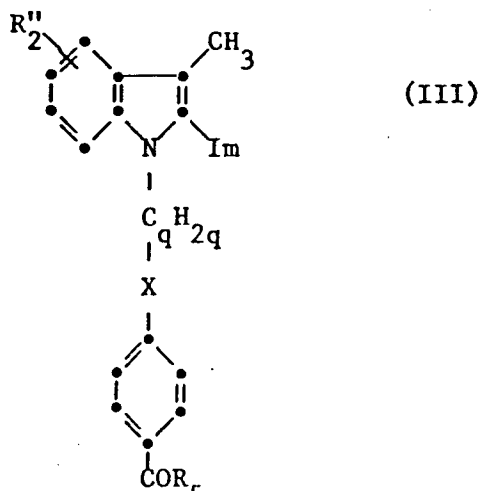
Erityisen käyttökelpoisia ovat kaavan II



- mukaiset yhdisteet ja niiden suolat, etenkin farmaseuttisesti sopivat suolat, joissa yhdisteissä R_1' merkitsee vetyä tai alempialkyyliä; R_2' merkitsee vetyä, alempialkyyliä, halogeenia, trifluorimetyyliä, hydroksia tai alempialkoksia; Im merkitsee 1-imidatsolyyliä; m merkitsee kokonaislukua 1 - 13, R_4 merkitsee hydroksia, alempialkoksia tai aminoa.
- 10 Erittäin arvokkaita ovat kaavan II mukaiset yhdisteet ja niiden suolat, etenkin farmaseuttisesti sopivat suolat, joissa yhdisteissä R_1' merkitsee metyyliä, etyyliä, propyyliä; R_2' merkitsee vetyä, metyyliä, klooria, fluoria, trifluorimetyyliä, hydroksia tai metoksia; m merkitsee kokonaislukua 3 - 10; R_4 merkitsee hydroksia, etoksia, metoksia tai aminoa; Im merkitsee 1-imidatsolyyliä.
- 15

- Kaikkein parhaimpia ovat kaavan II mukaiset yhdisteet ja niiden suolat, etenkin farmaseuttisesti sopivat suolat, joissa yhdisteissä R_1' merkitsee metyyliä, R_2' merkitsee vetyä, m on 4 - 8, Im merkitsee 1-imidatsolyyliä, ja R_4 merkitsee hydroksia, etoksia, metoksia tai aminoa.
- 20

Samoin arvokkaita ovat kaavan III



mukaiset yhdisteet ja niiden suolat, etenkin farmaseuttisesti sopivat suolat, joissa yhdisteissä R_2'' merkitsee vetyä, alempialkyyliä, halogeenia, trifluorimetyyliä, hydroksia tai alempialkoksia, q merkitsee kokonaislukua 1 - 4; x on happi, rikki tai suora sidos; R_5 merkitsee hydroksia tai alempialkoksia, Im merkitsee 1-imidatsolyyliä.

Edullisia ovat kaavan III mukaiset yhdisteet, joissa R_2'' merkitsee vetyä, metyyliä, klooria, fluoria, trifluorimetyyliä, hydroksia tai metoksia.

10 Edelleen edullisia ovat kaavan III mukaiset yhdisteet, joissa q on 1, Im merkitsee 1-imidatsolyyliä, R_5 on hydroksi ja X on suora sidos. Samoin edelleen edullisia ovat kaavan III mukaiset yhdisteet, joissa q on 2, R_5 on OH ja X on O tai S.

15 Yllä käytetyillä yleisillä määrittelyksillä on seuraavat merkitykset tämän keksinnön puitteissa.

1 - 12 hiiliatomia sisältävä alkyleeni merkitsee suoraketjuista tai haarautunutta alkyleeniä, mieluummin propyleeniä, butyleeniä, pentyleeniä, heksyleeniä tai heptyleeniä, jolloin mainitut radikaalit ovat substituoimattomia tai yhdellä tai useammalla alempialkyyli-ryhmällä substituoituja, edellyttäen, että hiiliatomien kokonaismäärä ei ole suurempi kuin 12.

25 2 - 12 hiiliatomia sisältävä alkenyleeni merkitsee suoraketjuisia tai haarautuneita alkenyleeni-ryhmiä, mieluummin propenyleeniä, 1- tai 2-butenyleeniä, 1- tai 2-pentenyleeniä, 1-, 2- tai 3-heksenyleeniä, 1-, 2-, 3- tai 4-heptenyleeniä, jolloin mainitut ryhmät ovat substituoimattomia tai yhdellä tai useammalla alempialkyyli-ryhmällä substituoituja, edellyttäen, että hiiliatomien kokonaismäärä ei ole suurempi kuin 12.

35 2 - 12 hiiliatomia sisältävä alkynyleeni merkitsee suoraketjuista tai haarautunutta alkynyleeniä, mieluummin propynyleeniä, 1- tai 2-butyneeniä, 1- tai 2-pentyneeniä, 1-, 2- tai 3-heksyneeniä, 1-, 2-, 3- tai 4-heptyneeniä, jolloin mainitut radikaalit ovat substituoimattomia

tai yhdellä tai useammalla alempialkyyli-ryhmällä substituoituja, edellyttäen, että hiiliatomia kokonaismäärä ei ole suurempi kuin 12.

5 Käsite fenyleeni merkitsee 1,2-, 1,3- tai mieluummin 1,4-fenyleeniä.

Yllä tai seuraavassa esitetty käsite "alempi" orgaanisten ryhmien, radikaalien tai vast. yhdisteiden yhteydessä tarkoittaa sellaisia, joissa on korkeintaan 7, mieluummin korkeintaan 4 ja edullisesti yksi, kaksi tai kolme hiiliatomia.

10 Alempialkyleenifenyleeniryhmä, fenyleeni-alempialkyleeniryhmä, alempialkyleenifenyleeni-alempialkyleeniryhmä, alempialkyleeni-(tio tai oksi)-fenyleeniryhmä, fenyleeni-(tio tai oksi)-alempialkyleeniryhmä tai fenyleeni-alempialkenyleeniryhmä sisältää mieluummin 1 - 4 hiiliatomia ja edullisesti yhden tai kaksi hiiliatomia kussakin alkyleeni- tai alkenyleeni-osassa. Alempialkyleeni- tai alkenyleeni-osat voivat olla suoraketjuisia tai haarautuneita.

20 Alempialkyleeni-(tio tai oksi)-alempialkyleeni-ryhmä on suoraketjuinen tai haarautunut ja se voi sisältää kaikkiaan 2 - 12 hiiliatomia, mieluummin 2 - 8 hiiliatomia.

Alempialkyyli-ryhmä sisältää mieluummin 1 - 4 hiiliatomia ja se merkitsee esimerkiksi etyyliä, propyyliä, butyyliä tai edullisesti metyyliä.

25 Alempialkyleenidioksi-ryhmä merkitsee mieluummin etyleenidioksia ja metyleenidioksia.

30 Alempialkoksiryhmä sisältää mieluummin 1 - 4 hiiliatomia ja se merkitsee esimerkiksi etoksia, propoksi tai edullisesti metoksia. Alempialkyyli-(tio, sulfinyyli tai sulfonyyli)-ryhmä merkitsee edullisesti metyyliä, metyyli-sulfonyyliä tai vast. metyyli-sulfonyyliä.

35 Alempialkoksikarbonyyli-ryhmä sisältää mieluummin 1 - 4 hiiliatomia alkoksi-osassa ja se merkitsee esimerkiksi: metoksikarbonyyliä, propoksikarbonyyliä, isopropoksikarbonyyliä tai edullisesti etoksikarbonyyliä. Mono(alempialkyyli)-karbamoyyli-ryhmä sisältää mieluummin 1 - 4 hiiliatomia

alkyyliosassa ja se on esimerkiksi N-metyylikarbamoyyli, N-propyylikarbamoyyli tai edullisesti N-etyylikarbamoyyli. Di(alempialkyyli)-karbamoyyli-ryhmä sisältää mieluummin 1 - 4 hiiliatomia kussakin alempialkyyliosassa ja se merkitsee esimerkiksi N,N-dimetyylikarbamoyyliä, N-metyyli-N-etyylikarbamoyyliä ja edullisesti N,N-dietyylikarbamoyyliä.

Halogeeni on mieluummin fluori ja kloori, mutta se voi merkitä myös bromia tai jodia.

Suolat ovat mieluummin farmaseuttisesti sopivia suoloja, esim. mainittujen kaavan I mukaisten yhdisteiden metalli- tai ammoniumsuoloja, joissa on vapaa karboksiryhmä, etenkin alkali- tai maa-alkalimetallisuoloja, esim. natrium-, kalium-, magnesium- tai kalsiumsuoloja; tai edullisesti helposti kiteytyviä ammoniumsuoloja, jotka on johdettu ammoniakista tai orgaanisista amiineista, kuten mono-, di- tai trialempi(alkyyli, sykloalkyyli tai hydroksialkyyli)-amiinit, alempialkyleenidiamiineista tai (hydroksi-alempialkyyli tai aryyli-alempialkyyli)-alkyyliammoniumemäksistä, esim. metyyliamiini, dietyyliamiini, trietyyliamiini, disykloheksyyliamiini, trietanoliamiini, etyleenidiamiini, tris-(hydroksimetyyli)-aminometaani tai bentsyyli-trimetyyliammoniumhydroksidi. Mainitut kaavan I mukaiset yhdisteet muodostavat happoadditiosuoloja, jotka on mieluummin muodostettu farmaseuttisesti sopivista epäorgaanisista tai orgaanisista happoista, kuten vahvoista mineraalihapoista, esimerkiksi halogeenivetyhapoista, esim. kloorivety- tai bromivetyhaposta; rikki-, fosfori-, typpi- tai perkloorihaposta; alifaattisista tai aromaattisista karboksyyli- tai sulfonihapoista, esim. muurahais-, etikka-, propioni-, meripihka-, glykoli-, maito-, omena-, viini-, glukoni-, sitruuna-, maleiini-, fumaari-, palorypäle-, fenyylietikka-, bentsoe-, 4-aminobentsoe-, antraniili-, 4-hydroksibentsoe-, salisyyli-, 4-aminosalisyyli-, pamoe-, nikotiini-, metaanisulfony-, etaanisulfony-, hydroksietaanisulfony-, bentseenisulfony-, p-tolueenisulfony-, naftaleenisulfony-, sulfaniili- tai sykloheksyyli-sulfamiinihaposta tai askorbiinihaposta.

Tämän keksinnön kohteilla on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, esim. kardiovaskulaarisia vaikutuksia, jolloin ne vähentävät selektiivisesti tromboksaani-tasojä estämällä selektiivisesti tromboksaanisyntetaasin nisäkkäissä.

- 5 Yhdisteet ovat siten käyttökelpoisia sairauksien hoitamiseksi, jotka reagoivat tromboksaanisyntetaasin inhibitioon nisäkkäissä, etenkin kardiovaskulaaristen sairauksien kuten tromboosin, ateroskleroosin, koronaarispasmin, serebraalisten iskeemisten kohtausten, migreenin ja muiden vaskulaaristen
10 päänsärkyjen, myokardiaalisen infarktin, angina pectoriksen ja hypertension hoitamiseksi.

- Nämä vaikutukset voidaan osoittaa in vitro-testeillä tai in vivo-eläintesteillä käyttämällä edullisesti nisäkkäitä, esim. marsuja, hiiriä, rottia, kissoja, koiria tai apinoita. Mainitut yhdisteet voidaan antaa niille enteraalisesti tai parenteraalisesti, edullisesti oraalisesti tai subkutaanisesti, intravenoosisesti tai intraperitoneaalisesti, esimerkiksi gelatiinikapseleissa tai tärkkelyssuspensioiden tai vastaavasti vesipitoisten liuosten muodossa. Annettava
20 annostus voi olla n. 0,01 - 100 mg/kg/päivä, mieluummin n. 0,05 - 50 mg/kg/päivä, edullisesti noin 0,1 - 25 mg/kg/päivä.

- Tromboksaanisyntetaasientsyymin in vitro-inhibitio voidaan osoittaa menetelmän Sun, Biochem. Biophys. Res. Comm. 74, 1432 (1977) mukaisesti; testimenetelmä on seuraava:
25 ¹⁴C-arakidonihappoa inkuboidaan entsyymiseosvalmisteen kanssa, joka sisältää liukenevaksi tehtyä ja osittain puhdistettua prostaglandiini-syklo-oksygenaasia, joka on peräisin lampaan siemenrakkuloista, ja raakaa tromboksaanisyntetaasin mikrosomivalmistetta, joka on peräisin lyysoiduista ihmisen
30 verihiutaleista. Testiyhdiste (liuotettuna puskuriin tai tarvittaessa pieneen määrään etanolia) lisätään inkubointiväliaineeseen. Inkubointijakson lopussa (30 minuuttia) Prostaglandiini E₂ (PGE₂) pelkistetään Prostaglandiini F_{2α}:n ja F_{2β}:n (PGF_{2α+β}) seokseksi lisäämällä natriumboorihydridiä.
35 Radioaktiiviset tuotteet ja substraattiylimäärä uutetaan

etyyliasettaattiin; uute haihdutetaan kuivaksi; jäännös liuotetaan asetoniin, tiputetaan ohutkerroslevyille ja kromatografoidaan liuotinjärjestelmässä tolueeni:asetoni:jääetikka tilavuussuhteessa 100:100:3. Radioaktiiviset alueet paikallistetaan; ne, jotka vastaavat Tromboksaani B_2 (TxB_2):a ja $PGF_2\alpha+\beta$:aa, siirretään nestetuikepulloihin ja lasketaan. $TxB_2/PGF_2\alpha+\beta$:n lukemien suhde lasketaan testiyhdisteen jokaiselle konsentraatiolle ja IC_{50} -arvot määritetään graafisesti testiyhdisteen konsentraationa, jossa $TxB_2/PGF_2\alpha+\beta$:n suhde pienentynyt 50%:iin kontrolliarvosta.

In vitro-vaikutus prostaglandiini-syklo-oksygenaasiin mitataan menetelmän Takeguchi et al. muunnelmalla, joka on esitetty julkaisussa Biochemistry 10, 2372 (1971); testimenetelmä on seuraava:

Lyofilisoituja lampaan siemenrakkulamikrosomeja käytetään prostaglandiinia syntetisoivana entsyymivalmisteena. ^{14}C -arakidonihapon muunto PGE_2 :ksi mitataan. Testiyhdisteet (liuotettuna puskuriin tai tarvittaessa pieneen määrään etanolia) lisätään inkubointiseokseen. Prostaglandiinit uutetaan ja erotetaan ohutkerroskromatografialla; levyt ajetaan, PGE_2 :ta vastaavat radioaktiiviset alueet siirretään nestetuikepulloihin ja lasketaan radioaktiivisuuden suhteen. Eston IC_{50} -arvot määritetään graafisesti testiyhdisteen konsentraationa, joka tuottaa 50%:n pienenemisen syntetisoidun PGE_2 :n määrässä.

In vitro-vaikutus prostasykliini- (PGI_2)-syntetaasiin mitataan menetelmän Sun et al., Prostaglandins 14, 1055 (1977) mukaisesti.

Testimenetelmä on seuraava:

^{14}C -arakidonihappoa inkuboidaan entsyymiseoksen kanssa, joka koostuu liukenevaksi tehdystä ja osittain puhdistetusta prostaglandiinisyklo-oksygenaasista, joka on peräisin lampaan siemenrakkuloista, ja raa'asta PGI_2 -syntetaasista, joka on naudan aortan mikrosomijakeen muodossa.

Testiyhdiste (liuotettuna puskuriin tai tarvittaessa

pieneen määrään etanolia) sijoitetaan inkubointiväliaineeseen. Reaktioseosta inkuboidaan 100 mM:ssa Tris HCl:ssä (pH 7,5) 30 minuuttia 37°C:ssa, tehdään happameksi pH-arvoon 3 ja uutetaan etyyliasetaattiin. Uute haihdutetaan
 5 kuivaksi; jäännös liuotetaan asetoniin, tiputetaan ohutkerroslevyille ja kromatografoidaan liuotinjärjestelmässä, jonka Sun et al. ovat esittäneet. Radioaktiiviset alueet paikallistetaan skannerilla; 6-keto-PGF₁α:a vastaavat (prostasykliinin biotransformaation stabiili lopputuote) ja PGE₂:a
 10 vastaavat siirretään nestetuikepulloihin ja lasketaan. 6-keto-PGF₁α/PGE₂:n lukemien suhde lasketaan käytettyjen testiyhdisteiden jokaiselle konsentraatiolle. Inhibition IC₅₀-arvot määritetään graafisesti testiyhdisteen konsentraationa, jossa 6-keto-PGF₁α/PGE₂:n suhde pienenee 50%:iin kontrolliarvosta.
 15

Tromboksaanin synteessin inhibitio ja plasmatasojen pieneneminen määritetään in vivo rotilla seuraavalla tavalla (sovitettuna Tai et al., Anal. Biochem. 87:343, 1978 ja Salmon, Prostaglandins 15:383, 1978 menetelmistä):

20 Rotille annetaan apuainetta tai testilääkettä ja ne injisoidaan intravenoosisesti ionofori A23187:llä (0,5 mg/kg) kaksi tuntia myöhemmin. Veri kerätään analyysiä varten 2 minuuttia ionofori-injektion jälkeen. Jokaisen plasmanäytteen yhdestä osasta määritetään radioimmunoanalyysillä tromboksaani B₂ ja toisesta osasta 6-keto-PGF₁α, jotka ovat
 25 tromboksaani A₂:n ja vastaavasti prostasykliinin (PGI₂) stabiileja metaboliitteja.

Kaavan I. mukaiset yhdisteet ovat hyvin tehokkaita ja selektiivisiä tromboksaanisyntetaasin inhibiittoreita.
 30 Tromboksaanisyntetaasin inhibition tehokkaissa annostasoissa tai niiden yläpuolella ei edullinen prostasykliinisyntaasientsyymi-järjestelmä eikä prostaglandiinisyklo-oxygenaasientsyymijärjestelmä inhiboidu merkittävästi.

Keksintöä havainnollistetaan 1-(5-karboksipentyyli)-3-metyyli-2-(1-imidatsolyyli)-indoli-hydrokloridin IC₅₀-arvo
 35 $2,3 \times 10^{-9}$ M tromboksaanisyntetaasin inhibitiolle.

Edelleen keksintöä havainnolistaa se, että 1-(5-kar-
boksipentyyli-3-metyyli-2-(1-imidatsolyyli)-indoli-hydroklo-
ridi vähentää tromboksaani B_2 :n plasmakonsentraatiota yli
50%:lla rotassa, 0,20 mg/kg:n oraalisella annoksella; pros-
5 tasykliniinin plasmatason nousu tapahtuu tällä tai yhdis-
teen suuremmalla annoksella.

Edellä mainitut edulliset ominaisuudet tekevät tämän
keksinnön yhdisteistä hyvin arvokkaita, spesifisiä terapeut-
tisia aineita sairauksien hoitamiseksi, jotka reagoivat trom-
10 boksaanisyntetaasin inhibitioon nisäkkäissä, mukaanlukien
ihmiset, esim. kardiovaskulaaristen sairauksien, kuten trom-
boembolian hoitamiseksi.

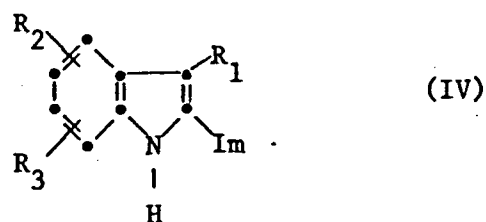
Edellä mainittujen farmaseuttisesti sopivien suolojen
lisäksi ovat tämän keksinnön kohteena mitkä tahansa niiden
15 esilääkejohdannaiset, esim. tämän keksinnön mukaisten kar-
boksyylihapojen farmaseuttisesti sopivat esterit tai ami-
dit, jotka voidaan muuntaa solvolyyysillä tai fysiologis-
sa olosuhteissa mainituiksi karboksyylihapoiksi.

Mainitut esterit ovat mieluummin esim. suoraketjuisia
20 tai haarautuneita alempialkyyliesteriä, jotka ovat substi-
tuoimattomia tai sopivasti substituoituja, kuten pivaloyyli-
oksimetyyli-, 2-dietyyliaminoetyyli-, α -karboksietyyli- tai
sopivasti esteröidyt α -karboksietyyliesterit ja vastaavat,
jotka valmistetaan tekniikan tasolla hyvin tunnetuilla me-
25 netelmillä.

Mainitut amidit ovat mieluummin esim. yksinkertaisia
primäärisiä tai sekundäärisiä amideja tai amideja, jotka
on johdettu aminohapoista tai niiden johdannaisista, kuten
amideja, jotka on johdettu alaniinista, fenyylialaniinista
30 ja vastaavista.

Kaavan I mukaiset yhdisteet valmistetaan edullisesti
seuraavien menetelmien mukaisesti:

1) Kondensoidaan kaavan IV

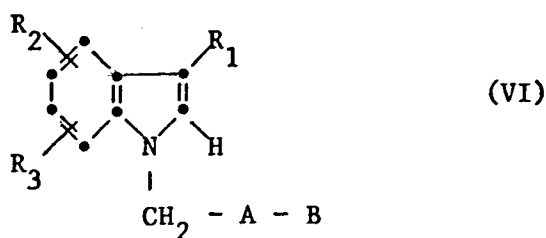


mukainen yhdiste, jossa tähteillä R_1 , R_2 , R_3 ja Im on edellä esitetty merkitys, kaavan V



5 mukaisen yhdisteen reaktiivisen funktionaalisen johdannaisen kanssa jossa tähteillä A ja B on edellä määritelty merkitys, tai

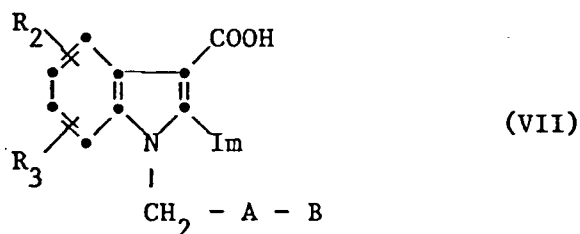
2) kondensoidaan kaavan VI



mukainen yhdiste, missä tähteillä R_1 - R_3 , A ja B on edellä määritelty merkitys, kaavan ImH mukaisen yhdisteen kanssa,

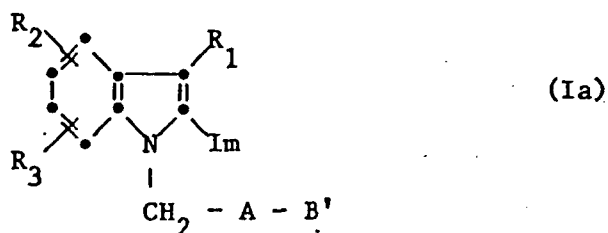
10 missä tähteillä Im on edellä määritelty merkitys, tai

3) dekarboksyloidaan kaavan VII



mukainen yhdiste, missä tähteillä R_2 , R_3 ja Im on edellä määritelty merkitys, tai

4) muunnetaan kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi kaavan Ia



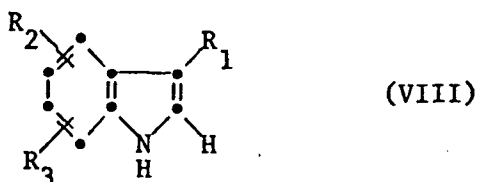
mukainen yhdiste, jossa tähteillä A, Im, R₁, R₂ ja R₃ on edellä määritelty merkitys ja B' merkitsee ryhmää, joka voidaan muuntaa tähteeksi B pidentämällä valinnaisesti ketjua A sen määritelmän puitteissa;

- 5 ja haluttaessa tai tarvittaessa suojataan väliaikaisesti kaikissa näissä menetelmissä häiritsevä reaktiivinen ryhmä; ja haluttaessa muunnetaan tuloksena saatava kaavan I mukainen yhdiste joksikin toiseksi keksinnön yhdisteeksi; ja/tai haluttaessa muunnetaan tuloksena saatava vapaa yhdiste suolaksi tai tuloksena saatava suola vapaaksi yhdisteeksi tai joksikin toiseksi suolaksi; ja tarvittaessa hajotetaan saatu isomeerien tai rasemaattien seos yksittäisiksi isomeereiksi tai rasemaateiksi; ja tarvittaessa hajotetaan saatu rasemaatti optisiksi antipodeiksi.

- 15 Menetelmän 1) mukainen kondensaatio suoritetaan mieluummin emäksisissä olosuhteissa, esim. emäksisen alkalimetallisuolan tai kvaternäärisen ammoniumsuolan, kuten tetrabutyyliammoniumkloridin kanssa. Esimerkiksi kaavan IV mukaiset yhdisteet muunnetaan mieluummin in situ reaktiivisiksi organometallisiksi väliyhdisteiksi reaktiivisen metalloivan aineen kanssa, mieluummin esim. vahvan alkalimetalliemäksen kuten litium-di-isopropyyliamidin, natriumhydridin, kaliumt-butoksidin yhden mooliekvivalentin kanssa inertissä liuotimessa, kuten dimetyyliformamidissa tai tetrahydrofuraa-
- 20 nissa, -50 - +75°C:n, mieluummin -25 - +50°C:n lämpötila-alueella. Kaavan IV mukaisen tuloksena saatavan reaktiivisen organometallisen yhdisteen kondensaatio kaavan V mukaisen yhdisteen reaktiivisen funktionaalisen johdannaisen kanssa tapahtuu n. -25 - +50°C:n, mieluummin 0 - 30°C:n lämpötila-alueella. Silloin, kun B merkitsee karboksia, karbamoyyliä, hydroksikarbamoyyliä tai mono-alempialkylylikarbamoyyliä, tarvitaan metalloivan aineen ylimääräinen, esim. yksi
- 25
- 30

mooliekvivalentti.

Kaavan IV mukaiset uudet välituotteet valmistetaan edullisesti kondensoimalla vastaava kaavan VIII



5 mukainen 2-substituoimaton indoli, jossa tähteillä R_1 , R_2 ja R_3 on edellä määritelty merkitys, kaavan ImH mukaisen yhdisteen kanssa, jossa tähteillä Im on edellä määritelty merkitys, halogeenin, mieluummin bromin läsnäollessa inertissä liuottimessa, kuten dioksaanissa 0 - 100°C:n lämpötila-alueella, edullisesti huoneenlämpötilassa.

10 Kaavan V ja Va mukaiset lähtöaineet ovat tunnettuja tai jos ne ovat uusia, ne voidaan valmistaa tavanomaisten menetelmien, esim. US-patentissa 4,256,757, brittiläisen patenttihakemuksen 2,016,452A tai tässä esimerkeissä esitettyjen menetelmien mukaisesti.

15 Kaavan VIII mukaiset indolit ovat tunnettuja tai jos ne ovat uusia, ne voidaan valmistaa tavanomaisten tekniikan tasolla hyvin tunnettujen menetelmien mukaisesti tai tässä esitetyllä tavalla.

Menetelmän 2) mukainen kondensointi suoritetaan yllä
20 esitetyllä kaavan IV mukaisten väliaineiden valmistuksen yhteydessä esitettyjen olosuhteiden mukaisesti. Menetelmä 2) on käyttökelpoisiin kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_1 merkitsee alempialkyyliä eikä A sisällä ryhmää, joka reagoi halogeenin kanssa, esim. hiili-hiilikaksoissidosta.

25 Kaavan VI mukaiset lähtömateriaalit voidaan valmistaa kondensoimalla kaavan VIII mukainen indoli kaavan V mukaisen yhdisteen reaktiivisen funktionaalisen johdannaisen kanssa, kuten on esitetty edellä menetelmässä 1) tapahtuvan
30 vastaavan kondensoinnin yhteydessä.

Menetelmän 3) mukainen dekarboksylointi suoritetaan

tavanomaisella tavalla, esim. lämmöllä inertissä korkeassa lämpötilassa kiehuvaan liuottimeen tai vahvan hapon, esim. mineraalihapon, kuten kloorivetyhapon läsnäollessa. Menetelmä on käyttökelpoinen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_1 on vety.

Kaavan VII mukaiset lähtöaineina käytetyt 3-karboksi-substituoidut indolit voidaan valmistaa yllä menetelmässä 1) esitettyjen toimenpiteiden mukaisesti, esim. saattamalla yleisen kaavan IV mukainen indoli, jossa R_1 on nyt karboksi, tai ryhmä, josta karboksi voidaan tuottaa (kuten esteröity karboksi, vaihtoehtoisesti esteröity hydroksimetyyli) reagoimaan kaavan V mukaisen yhdisteen reaktiivisen funktionaalisen johdannaisen kanssa.

Yleisen kaavan IV mukaiset N-substituoimattomat indolilähtöaineet, joissa R_1 merkitsee karboksia tai ryhmää, josta karboksi voidaan tuottaa, voidaan valmistaa käsittelemällä yleisen kaavan VIII mukainen 2-substituoimaton yhdiste, missä R_1 merkitsee nyt karboksia tai ryhmää, josta karboksi voidaan tuottaa, kaavan Im-H mukaisella yhdisteellä käyttämällä yllä esitettyjä toimenpiteitä.

Kaavan Ia mukaisen yhdisteen muunto menetelmän 4) mukaisesti, missä B' poikkeaa tähteestä B, kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi ja tuloksena saatavan kaavan I mukaisen tuotteen valinnainen muunto joksikin toiseksi tämän keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi suoritetaan tekniikan tasolla tunnetun metodologian mukaisesti ja/tai esim. tässä esitetyllä tavalla.

Muunnettava ryhmä B' merkitsee mieluummin trialkoksimetyyliä, esteröityä hydroksimetyyliä, kuten halometyyliä, eetteröityä hydroksimetyyliä, 2-oksatsolinyyliä, dihydro-2-oksatsolinyyliä, alempialkanoylioksimetyyliä, asetyyliä, karboksikarbonyyliä, trihaloasetyyliä, di(alempi)alkoksimetyyliä, alkyleenidioksimetyyliä, vinyyliä, alkynyliä, esteröityä karboksia, amidoitua karboksia.

Kaavan Ia mukaiset välituotteet valmistetaan menetelmien 1 - 3 mukaisesti ja/tai tässä esitetyllä tavalla käyt-

tämällä tekniikan tasolla hyvin tunnettua tavanomaista kemiallista metodologiaa, esim. menetelmän 1) mukaisesti kondensoimalla kaavan IV mukainen yhdiste kaavan Va



- 5 mukaisen yhdisteen reaktiivisen funktionaalisen johdannaisen kanssa, missä tähteillä A ja B' on yllä määritelty merkitys.

Keksinnön eräässä erityisessä suoritusmuodossa muunnetaan kaavan I mukainen yhdiste, missä B ei ole karboksi, kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, missä B merkitsee karboksia ja valinnaisesti pidennetään ryhmää A sen määritelmän puitteissa.

- Karboksiryhmäksi muunnettavia ryhmiä ovat esimerkiksi esteröidyt karboksiryhmät, anhydridiensä muodossa olevat karboksiryhmät, mukaanlukien asymmetristen tai sisäänhydridien vastaavat ryhmät, amidoidut karboksiryhmät, syano-, 15 amidinoryhmät, mukaanlukien syklinen amidinoryhmä, kuten 5-tetratsolyyli, iminoeetteriryhmät, mukaanlukien sykliset iminoeetteriryhmät, esim. 2-oksatsolinyyli- tai dihydro-2-oksatsolinyyliryhmät, jotka on substituoitu alempialkyyli- 20 lla, ja myös hydroksimetyyli, eetteröity hydroksimetyyli, alempialkanoyylioksimetyyli, trialkoksimetyyli, asetyyli, trihaloasetyyli, halometyyli, karboksikarbonyyli (COCOOH), formyyl (CHO), di(alempi)alkoksimetyyli, alkyleenidioksimetyyli, vinyyli, etynyli tai diatsoasetyyli.

- 25 Mainitut keskinäiset muunnokset kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, joissa B merkitsee karboksia, suoritetaan tekniikan tasolla hyvin tunnetuilla menetelmillä ja tässä esitetyllä tavalla.

- Menetelmissä käytetyillä määrätyillä käsitteillä on 30 seuraavat merkitykset.

- Kaavan V ja Va mukaisten alkoholien reaktiivisia funktionaalisia johdannaissia ovat esim. sellaiset, jotka on esteröity vahvalla epäorgaanisella tai orgaanisella hapolla, ennen kaikkea halogeenivetyhapolla, esim. kloorive- 35 ty-, bromivety- tai jodivetyhapolla, alifaattisella tai

aromaattisella sulfonihapolla, esim. metaanisulfonihapolla, p-tolueenisulfonihapolla ja jotka valmistetaan tekniikan tasolla tunnetuilla menetelmillä.

5 Trialkoksimetyyli merkitsee mieluummin tri(alempialkoksi)-metyyliä, etenkin trietoksi- tai trimetoksimetyyliä.

 Eetteröity hydroksimetyyli merkitsee mieluummin tertiääristä alempialkyylioksimetyyliä, alempialkoksioksimetyyliä, kuten metoksimetyylioksimetyyliä, 2-oksa- tai 2-tiasykloalkoksimetyyliä, etenkin 2-tetrahydropyranyylioksimetyyliä.

10

 Esteröity hydroksimetyyli merkitsee mieluummin alempialkanoyylioksimetyyliä, esim. asetyylioksimetyyliä.

 Halometyyli merkitsee etenkin kloorimetyyliä, mutta se voi olla myös bromimetyyli tai jodimetyyli.

15 Alkalimetalli merkitsee mieluummin litiumia, mutta se voi olla myös kalium tai natrium.

 Esteröidyt karboksiryhmät ovat mieluummin alempialkyyliestereiden muodossa, esim. metyyli-, etyyli-, n- tai i-(propyyli tai butyyli)-estereiden, substituoitujen alempialkyyliestereiden, esim. ω-amino-, ω-mono- tai dimetyyli-amino-, α-karboksi- tai α-karbetoksi-(etyyli, propyyli tai butyyli)-estereiden, aryyl(alempi)alkyyliestereiden, esim. bentsyyli-, (metyyli-, metoksi-, kloori)substituoitujen bentsyyli- tai pyridyylimetyyliestereiden; alempialkanoyylioksi(alempi)alkyyliestereiden, esim. pivaloyylioksimetyyliestereiden; 3-ftalidyli- ja (metyyli-, metoksi-, kloori-) substituoitujen 3-ftalidyliestereiden muodossa, jotka on johdettu vastaavista 3-hydroksiftalideista, (hydroksi-, alempialkanoyylioksi-, alempialkoksi-) substituoitujen alempialkoksimetyyliestereiden, esim. β-(hydroksi-, asetyylioksi-, metoksi-) etoksimetyyliestereiden; bisykloalkyylioksi-karbonyyli-(apempi)alkyyliestereiden muodossa, esim. sellaista, jotka on johdettu bisyklisistä monoterpenoidi-alkoholeista, kuten substituomattomien tai alempialkyyli-

20

25

30

35 substituoitujen bisyklo(2,2,1)heptyylioksikarbonyyli-(alem-

pi)alkyyliestereiden, edullisesti bornyylioksikarbonyylimetyyliestereiden; halo-substituoitujen alempialkyyliestereiden, esim. trikloorietyyli- tai jodietyyliestereiden muodossa.

Amidoituja karboksiryhmiä ovat mieluummin karboksiryh-
 5 mät, jotka ovat substituoimattomien amidiensa muodossa kuten N-mono- tai di-alempialkyyliamidit, esim. mono- tai di-metyyliamidit; tertiääriset amidit, jotka on johdettu esim. pyrrolidiinista, piperidiinistä tai morfoliinista, α -(karbo-alempialkoksi)- tai karboksisubstituoidut alempialkyyli-
 10 amidit, esim. mono-N-(karboetoksimetyyli)-amidit, ja mono-N-(karboksimetyyli)-amidit; α -(karbo-alempialkoksi)- tai karboksi-substituoidut aroyyli(alempi)alkyyliamidit, esim. (karboetoksi tai karboksi)-substituoidut fenetyyliamidit, amino(alempi)-alkyyliamidit, esim. β -aminoetyyliamidit ja
 15 β -(karbobentsyylioksiamino)-etyyliamidit.

Karboksiryhmäksi tapahtuva muunto suoritetaan sinänsä tunnetuilla menetelmillä ja tässä ja esimerkeissä esitetyllä tavalla, esim. solvolyyysillä, kuten hydrolyysillä tai asidolyysillä, kuten edellä on esitetty, tai pelkistämällä
 20 (esteröidyt karboksiryhmät). Esimerkiksi trikloorietyyli- tai 2-jodietyyliesteri voidaan muuntaa karboksyylihapoksi pelkistämällä esim. tinan ja karboksyylihapon avulla veden läsnäollessa. Bentsyyliesterit tai nitrobentsyyliesterit voidaan muuntaa karboksiryhmäksi katalyyttisen hydrauksen avulla,
 25 jolloin viimeksi mainittu myös kemiallisten pelkistysaineiden, esim. natriumditioniitin kanssa tai sinkin ja karboksyylihapon kanssa. Lisäksi tert.-butyyliesterit voidaan myös lohkaista trifluorietikkahapolla. Pelkistyksen aikana alkenyleeni- tai alkynyleeniketju A voidaan muuntaa vastaa-
 30 vaksi alkyleeniketjuksi.

Edelleen kaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa B' merkitsee asetyyliä, voidaan lohkaista hapetuksen avulla vastaviksi kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, joissa B merkitsee karboksia, muuntamalla ensin kaavan Ia mukaiseksi yhdisteeksi,
 35 si, missä B' merkitsee trihaloasetyyliä, esim. tribromi-

tai trijodiasetyyliä, käsittelemällä esim. natriumhypobromiitilla ja lohkaisemalla tämän jälkeen esim. vesipitoisen emäksen, kuten natriumhydroksidin avulla.

5 Kaavan Ia mukaiset lähtöaineet, joissa B' merkitsee asetyyliä, valmistetaan puolestaan kaavan Ia mukaisista yhdisteistä, joissa B' merkitsee halometyyliä, käsittelemällä asetoetikkahapon alkyyliesterillä, esim. etyyliaseto-asetaatilla, emäksen, esim. natriumhydridin läsnäollessa, minkä jälkeen hydrolysoidaan vahvan emäksen, esim. vesipi-
10 toisen natriumhydroksidin avulla.

Mainitut yhdisteet voidaan valmistaa myös kondensoimalla kaavan Ia mukainen yhdiste, missä B' on syano, esim. Grignard-- tai jonkin muun organometallisen reagenssin, esim. metyyylimagnesiumbromidin kanssa vakio-olosuhteissa.

15 Kaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa B' merkitsee karboksikarbonyyliä (COCOOH), muunnetaan termisesti tai hapettamalla kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, joissa B merkitsee karboksia, kuumentamalla korotetussa lämpötilassa, esim. n. 200°C:ssa, lasijauheen läsnäollessa, tai käsittelemällä
20 esim. vetyperoksidilla emäksisen aineen, esim. natriumhydroksidin läsnäollessa.

Kaavan Ia mukaiset lähtömateriaalit, joissa B' merkitsee yhdistettä COCOOH, valmistetaan esim. kondensoimalla kaavan Ia mukainen yhdiste, missä B' merkitsee halometyyliä,
25 esim. 2-etoksi-karbonyyli-1,3-ditiaanin kanssa ja tämän jälkeen tapahtuvalla hapettavalla hydrolyysillä, esim. N-bromisukkin-imidin avulla vesipitoisessa asetonissa, minkä jälkeen käsitellään laimealla vesipitoisella natriumhydroksidilla.

30 Kaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa B' merkitsee formyylia, di(alempi)-alkoksimetyyliä tai alkyleenidioksimetyyliä (formyyli suojattu asetaalin muodossa), esim. dimetyyli-asetaaliala, hapetetaan esim. hopeanitraatilla, pyridiniumdikromaatilla tai otsonilla vastaavaksi kaavan I mukaiseksi
35 yhdisteeksi, missä B merkitsee karboksia.

Kaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa B' merkitsee vi-
nyyliä, voidaan muuntaa kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi,
joissa B merkitsee karboksia, otsonoimalla ensin kaavan I
mukaisiksi yhdisteiksi, joissa B merkitsee formyyliä, ja jot-
5 ka sitten puolestaan hapetetaan kaavan I mukaisiksi yhdisteik-
si, joissa B merkitsee karboksia.

Kaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa B' merkitsee viny-
yliä, voidaan myös käsitellä nikkelikarbonyylillä ja hiili-
monooksidilla korkean paineen olosuhteissa, jolloin saadaan
10 kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa B merkitsee karboksia
ja ketju A sisältää kaksoissidoksen karboksyyli-ryhmän vie-
ressä.

Kaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa B' merkitsee etynyy-
liä, voidaan käsitellä vahvalla emäksellä, esim. butyyli-
15 tiumilla, jota seuraa kondensointi hiilidioksidin kanssa tai
kondensointi alempialkyylihaloformaatin, esim. etyylikloro-
formaatin kanssa, jota seuraa hydrolyysi kaavan I mukaisten
yhdisteiden tuottamiseksi, joissa B merkitsee karboksia ja
ketju A sisältää kolmoissidoksen karboksyyli-ryhmän vieressä.

20 Kaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa B' merkitsee halo-
metyyliä, voidaan muuntaa vastaaviksi organometallisiksi vä-
lituotteiksi, esim. kupari- tai magnesiumjohdannaisiksi tek-
niikan tasolla hyvin tunnetuissa olosuhteissa.

Tuloksena saatavan organomagnesium-(Grignard)-reagens-
25 sin, esim. kaavan Ia mukaisen yhdisteen kondensointi, jossa
B' muunnetaan esim. CH_2MgCl :ksi, hiilidioksidin kanssa tuot-
taa kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa B merkitsee karboksia
ja ketju on pidennetty 1 hiiliatomilla.

Kyseisen Grignard-reagenssin kondensaatio esim. alempi-
30 alkyylihaloasetaatin, tai esim. etyylibromiasetaatin kanssa
ja tämän jälkeen suoritettava hydrolyysi tuottaa kaavan I
mukaisen yhdisteen, jossa B merkitsee karboksia ja jossa
ketju on pidennetty 2 hiiliatomilla.

Mainittu Grignard-reagenssi voidaan kondensoida kupari-
35 halidin, esim. kuparikloridin läsnäollessa α, β -tyydyttämättö-
mällä hapolla, esim. propiolihapolla tai akryylihapolla,

jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, missä B merkitsee karboksia ja missä ketju on pidentynyt 3 hiiliatomilla.

Edelleen kaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa B' merkitsee halometyyliä, voidaan kondensoida esim. propiolihapon
 5 3-litio-johdannaisen kanssa (valmistettu esim. litium-diisopropyyliamidin avulla) kaavan I mukaisen yhdisteen tuottamiseksi, jossa A sisältää terminaalisen alkynyleenin, B merkitsee karboksia ja ketjun pituus on pidentynyt 3 hiiliatomilla.

10 Kaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa A merkitsee alempi-alkyleeniä tai suoraa sidosta ja B merkitsee hydroksimetyylin reaktiivista funktionaalista johdannaista, kuten halometyyliä, voidaan kondensoida alempialkanolin (tai tiolin) tai fenolin (tai tiofenolin) kanssa, joka on sopivasti substi-
 15 tuoitu tähteellä B, mieluummin vahvan emäksen läsnäollessa, jolloin saadaan kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa A merkitsee alempialkyleeni-(tio tai oksi)-fenyleeniä, fenyleeni-(tio tai oksi)-alempialkyleeniä tai alempialkyleeni-(tio tai oksi)-alempialkyleeniä.

20 Kaavan Ia mukaisten välituotteiden, joissa B' merkitsee trialkoksimetyyliä, hydrolyysi kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, joissa B on karboksi, suoritetaan edullisesti epäorgaanisten happojen, kuten halovety- tai rikkihapon avulla. Välituotteiden hydrolyysi, joissa B' merkitsee eette-
 25 röityä hydroksimetyyliä, kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, joissa B merkitsee hydroksimetyyliä, suoritetaan mieluummin epäorgaanisten happojen, kuten halovetyhapon liuoksien avulla.

Kaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa B' on halometyyli,
 30 muunnetaan kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, joissa B on karboksi ja ketjun pituus on pidentynyt kahdella hiilellä, käsittelemällä ne ensin esim. di(alempi)alkyylimalonaatilla, minkä jälkeen suoritetaan hydrolyysi ja dekarboksylointi vakio-olosuhteissa.

Yksityiskohtaisemmin kaavan Ia mukaiset välituotteet, joissa B' on halometyyli, kuten kloorimetyyli, muunnetaan kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, joissa B on karboksi ja ketjun pituus on pidentynyt kahdella hiilellä, käsittelemäl-
 5 lä ensin esim. di-(alempi)alkyylimalonaatilla, kuten dietyy-
 limalonaatilla emäksen, kuten kaliumkarbonaatin tai natrium-
 etoksidin läsnäollessa liuottimeissa, kuten dimetyyliform-
 amidissa, mieluummin 50 - 100°C:n lämpötila-alueella. Tulok-
 sena saatava substituoitu di(alempi)alkyylimalonaatti hyd-
 10 rolysoidaan, edullisesti vesipitoisella emäksellä, kuten
 laimealla natriumhydroksidilla vastaavaksi malonihapoksi,
 joka dekarboksyloidaanesim. kuumentamalla ksyleeniliuok-
 sessa, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa B
 on karboksi. Di-(alempi)alkyylimalonaatin korvaus alempi-
 15 alkyyllisyanoasetaatilla tuottaa vastaavia kaavan I mukaisia
 yhdisteitä, joissa B on syano.

Keksinnön mukaiset yhdisteet, joissa A merkitsee suora-
 ketjuista tai haarautunutta alkenyleeniä, jossa on termi-
 naalinen kaksoissidos, voidaan valmistaa myös kaavan Ia mu-
 20 kaisista välituotteista, joissa B' on halometyyli. Esimer-
 kiksi mainitut välituotteet käsitellään ensin esim. α -(aryy-
 li- tai alkyyli)tioetikkahapon alempialkyyliesterillä, ku-
 ten etyyli- α -(fenyyli)-asetaatilla vahvan emäksen, kuten
 natriumhydridin läsnäollessa. Hapettamalla tämän jälkeen
 25 tuloksena saatava α -aryylitio- tai α -alkyyli- α -substituoi-
 tu esteri α -aryylisulfinyyli- tai α -alkyyli- α -sulfinyylies-
 teriksi esim. natriumperjodaatilla ja eliminoimalla tämän
 jälkeen lämmön avulla, esim. palautusjäähdyttämällä ksylee-
 nissä, tuottaa yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen (α , β -
 30 tyydyttämättömän esterin), missä A merkitsee alkenyleeniä
 ja B merkitsee esim. alempialkoksikarbonyyliä ja ketjun
 pituus on pidentynyt kahdella hiiliatomilla. Sama muunto
 voidaan suorittaa myös käyttämällä esim. etyyli- α -(fenyy-
 liseleno)-asetaatia, kuten on esitetty julkaisussa J. Am.
 35 Chem. Soc. 95, 6137 (1973). Samoin kaavan Ia mukaiset yh-
 disteet, joissa B' merkitsee halometyyliä, voidaan muuntaa

ensin vastaaviksi karboksaldehydeiksi esim. dimetyylisulfoksidilla trietyyliamiinin ja hopeatetrafluoriboraatin läsnäollessa tai kromitrioksidilla ja pyridiinillä metyleenikloridissa. Tämän jälkeen suoritettava Wittig-kondensaatio
 5 esim. trimetyyliforonoasetaatin tai etyyli-(trifenyylifosforanylideni)-asetaatin kanssa tuottaa myös yllä esitettyjä α, β -tyydyttämättömiä estereitä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa A merkitsee suora-
 ketjuista tai haarautunutta alkenyleeniä, jossa on termina-
 10 linen kaksoissidos, esim. α, β -tyydyttämättömät esterit, voidaan valmistaa myös vastaavista tyydytetyistä estereistä käsittelemällä esim. fenyylliselenyylikloridilla vahvan emäksen läsnäollessa julkaisussa J. Am. Chem. Soc. 95, 6137 (1973) esitetyn menetelmän mukaisesti.

15 Kaavan Ia mukaiset välituotteet, joissa B' merkitsee halometyyliä, voidaan saattaa reagoimaan mieluummin alkali-metallisyanidin, kuten kaliumsyanidin kanssa tavanomaisella tavalla kaavan I mukaisten yhdisteiden tuottamiseksi, joissa ketju on pidentynyt 1 hiiliatomilla ja B on syano. Nämä
 20 puolestaan muunnetaan kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, joissa B on karboksi, alkalikarbonyyli tai karbamoyyli, käyttämällä tekniikan tasolla tunnettuja menetelmiä.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden muunto, joissa B mer-
 kitsee syanoa, kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, joissa B
 25 merkitsee alempialkoksikarbonyyliä, suoritetaan edullisesti käsittelemällä ne ensin alempialkanolilla, esim. vedettömällä etanolilla vahvan hapon, esim. kloorivetyhapon läsnäollessa mieluummin palautusjäähdytyslämpötilassa, minkä jälkeen seuraa huolellinen hydrolyysi veden kanssa.

30 Edelleen mainittujen nitriilien muunto kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, joissa B merkitsee karbamoyyliä, suoritetaan mieluummin käsittelemällä alkalimetallihydroksidilla, esim. laimealla natriumhydroksidilla ja vetyperoksidilla, mieluummin huoneenlämpötilassa.

35 Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa B on alempialkoksi-

karbonyyli, voidaan amidoida ammoniakilla, mono- tai di-
(alempi)alkyyliamiineilla, esim. metyyliamiinilla, dime-
tyyliamiinilla inertissä liuottimessa, esim. alempialkano-
lissa, kuten butanolissa, valinnaisesti korotetuissa lämpö-
5 tiloissa kaavan I mukaisten yhdisteiden tuottamiseksi, jois-
sa B merkitsee substituoimatonta, mono- tai di(alempi)-al-
kyylikarbamoyyliä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa B merkitsee subs-
tituoimatonta karbamoyyliä, voidaan dehydrata vastaaviksi
10 nitriileiksi tekniikan tasolla tunnetuilla menetelmillä.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden muunto, joissa B on
alempialkoksikarbonyyli, syano, substituoimaton, mono- tai
di-(alempialkyyli)-karbamoyyli, kaavan I mukaisiksi yhdis-
teiksi, joissa B merkitsee karboksia, suoritetaan edulli-
15 sesti hydrolyysillä epäorgaanisilla hapoilla, kuten halo-
vety- tai rikkihapolla tai vesipitoisilla alkaleilla, mie-
luimmin alkalimetallihydroksideilla, kuten litium- tai
natriumhydroksidilla.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa B merkitsee kar-
20 boksia tai alempialkoksikarbonyyliä, voidaan pelkistää
yksinkertaisilla tai komplekseilla kevytmetallihydrideillä,
kuten litiumaluminiumhydridillä, alaanilla tai diboraanil-
la kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, joissa B on hydroksi-
metyyli. Mainitut alkoholit saadaan myös kaavan Ia mukais-
25 ten yhdisteiden sopivalla solvolyyysillä, joissa B' on ha-
lometyyli, käsittelemällä esim. alkalimetallihydroksidil-
la, kuten litium- tai natriumhydroksidilla.

Mainitut alkoholit voidaan muuntaa puolestaan kaa-
van I mukaisiksi yhdisteiksi, joissa B on karboksi, tavan-
30 omaisilla hapetusaineilla, edullisesti pyridiniumdikromaa-
tilla dimetyyliformamidissa huoneenlämpötilassa.

Vapaat karboksyylihapot voidaan esteröidä alempialka-
noleilla, kuten etanolilla vahvan hapon, esim. rikkihapon
läsnäollessa, edullisesti korotetussa lämpötilassa tai
35 diatso(alempi)alkaaneilla, esim. diatsometaanilla liuotti-
messa, kuten etyylietterissä, edullisesti huoneenlämpöti-

lassa vastaavien estereiden, nimittäin kaavan I mukaisten yhdisteiden tuottamiseksi, joissa B on alempialkoksikarbonyyli.

Edelleen vapaat karboksyylihapot voidaan muuntaa käsittelemällä niiden reaktiivinen välituote, esim. asyylihalidi, kuten happikloridi, tai seka-anhydridi, esim. sellainen, joka on johdettu alempialkyylihalokarbonaatista, kuten etyylikloroformaatti ammoniakilla, mono- tai di-(alempi)alkyyliamiineilla, inertissä liuottimessa, kuten metyleenikloridissa, mieluummin emäksisen katalyytin, kuten pyridiinin läsnäollessa kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, joissa B merkitsee substituoimatonta, mono- tai di-(alempi)-alkyylikarbamoyyliä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa B merkitsee mono (alempi)-alkyylikarbamoyyliä muunnetaan kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, joissa B on di-(alempi)alkyyli-karbamoyyli, käsittelemällä ensiksi mainittu vahvalla emäksellä, esim. natriumhydridillä ja tämän jälkeen alkylointiaineella, esim. alempialkyylihalidilla inertissä liuottimessa, esim. dimetyylliformamidissa.

Edelleen kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa A merkitsee suoraketjuista tai haarautunutta alkynyleeniä tai alkenyleeniä, voidaan muuntaa katalyyttisellä hydrauksella, edullisesti neutraaleissa olosuhteissa, esim. palladiumkatalyytillä ilmakehän paineessa inertissä liuottimessa, esim. etanolissa kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, joissa A merkitsee suoraketjuista tai haarautunutta alkyleeniä.

Karboksaldehydit, kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa B merkitsee formyylia, voidaan valmistaa hapettamalla kaavan I tai Ia mukaiset yhdisteet, joissa B merkitsee hydroksimeyyliä tai B' merkitsee halometyyliä, esim. dimetyylisulfoksidilla ja katalyytillä, kuten trietyyliamiinin ja hopea-tetrafluoriboraatin seoksella, tai kromitrioksidilla ja pyridiinillä tai muilla alalla tunnetuilla hapetusaineilla. Mainitut karboksaldehydit muunnetaan vastaaviksi asetaaleiksi, kaavan Ia mukaisiksi yhdisteiksi, joissa B' merkitsee di(alempi)alkoksimetyyliä tai alkyleenidioksimetyyliä, esim.

dimetyyliasettaalia, happokatalysoidulla kondensaatiolla alkoholin, esim. metanolin kanssa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa B merkitsee karboksia, voidaan muuntaa hyvin tunnetulla Arndt-Eistert-synteesillä kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, joissa B merkitsee karboksia ja ketju on pidentynyt 1 hiiliatomilla. Etenkin lähtöaineena käytetyn karboksyylihapon reaktiivinen funktionaalinen johdannainen, esim. happokloridi käsitellään diatsometaanilla esim. dietyylieetterissä kaavan Ia mukaisten yhdisteiden tuottamiseksi, joissa B' merkitsee diatsoasetyyliä. Uudelleenjärjestely esim. hopeaoksidilla tuottaa mainitun kaavan I mukaisen karboksyylihapon, jossa ketju on pidentynyt 1 hiiliatomilla.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa B merkitsee hydroksikarbamoyyliä (hydroksaamihapot) voidaan valmistaa kondensoimalla kaavan I mukainen yhdiste, jossa B merkitsee karboksia tai sen reaktiivista funktionaalista johdannaista, alempialkoksikarbonyyliä tai karbamoyyliä, hydroksyyliamiinilla tai sen happoadditiosuolalla emäksisen reagenssin, esim. natriumhydroksidin läsnäollessa. Mainittu kondensaatio suoritetaan sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti, esim. julkaisussa Barton et al., Comprehensive Organic Chemistry, Vol. 2, ss. 1037-1038 (1979), mieluummin emäksisissä olosuhteissa edullisesti hydroksyyliamiini-hydrokloridin kanssa, inertissä polaarissa liuotuksessa, esim. alempi-alkanolissa, kuten etanolissa, mieluummin n. 0 - 50°C:n lämpötila-alueella, edullisesti huoneenlämpötilassa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa B merkitsee 5-tetratsolyyliä, voidaan valmistaa kondensoimalla kaavan I mukainen yhdiste, jossa B merkitsee mieluummin syanoa, typpivetyhapon tai yhdisteen kanssa, joka toimii typpivetyhapon lähteenä, esim. typpivetyhapon metalli- tai ammoniumsuolan kanssa, mieluummin alkalimetalliatsidin, kuten natriumatsidin tai ammoniumatsidin kanssa. Mainittu kondensaatio suoritetaan sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti, esim.

julkaisun Barton et al., Comprehensive Organic Chemistry, Vol. 4, ss. 407-409 (1979) mukaisesti, mieluummin liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa ja korotetussa lämpötilassa, n. 50 - 200°C:ssa, edullisesti 75 - 150°C:ssa ja hapon, esim. kloorivetyhapon tai ammoniumkloridin läsnäollessa.

Mainitut tetratsolit voidaan valmistaa kaavan I mukaisesta yhdisteestä, jossa ryhmä B joka merkitsee syanoa tai karbamoyyliä, muunnetaan ensin (halo tai alempialkoksi)-iminokarbonyyliryhmäksi esim. alkalimetalliatsidin tai ammoniumatsidin kanssa tapahtuvaa kondensaatiota varten.

Kaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa B' merkitsee 4,5-dihydro-2-oksatsolyyliä, valmistetaan mieluummin kondensoimalla kaavan I mukainen yhdiste, jossa B merkitsee karboksia tai sen reaktiivista funktionaalista johdannaista, alempialkoksikarbonyyliä tai karbamoyyliä, 2-hydr-ksietyyliamiinin tai atsiridiinin kanssa. Kondensaatio suoritetaan yleisesti sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti, esim. julkaisussa J. Organic Chemistry 39, 2787 (1974) esitetyllä tavalla, mieluummin inertissä liuottimessa, kuten tolueenissa n. 25 - 100°C:n lämpötila-alueella. Mainittu kondensaatio tapahtuu joko spontaanisti tai kondensointiaineiden, esim. disubstituoitujen karbodi-imidien, kuten disykloheksyylikarbodi-imidin läsnäollessa, tapauksessa, jossa B merkitsee karboksia.

Yllä mainitut reaktiot suoritetaan vakio menetelmien mukaisesti laimennusaineiden, mieluummin sellainten, jotka ovat inerttejä reagenssien suhteen ja ovat niiden liuottimia, katalyyttien, kondensointiaineiden tai mainittujen muiden aineiden läsnäollessa tai ilman näitä ja/tai inerteissä atmosfääreissä, alhaisissa lämpötiloissa, huoneen lämpötilassa tai korotetuissa lämpötiloissa, mieluummin käytettyjen liuottimien kiehumispisteessä ja atmosfäärissä tai superatmosfäärissä paineessa. Parhaimpina pidetyt liuottimet, katalyytit ja reaktio-olosuhteet on esitetty oheisissa havainnollistavissa esimerkeissä.

Keksinnön kohteena ovat edelleen esillä olevien mene-

telmien muunnelmät, joissa välituote, joka saadaan sen jossakin vaiheessa, käytetään lähtömateriaalina ja puuttuvat vaiheet suoritetaan, tai menetelmä keskeytetään jossakin sen vaiheessa, tai jossa lähtömateriaalit muodostetaan reaktio-olosuhteissa tai joissa reaktiokomponentit käytetään
 5 niiden suolojen tai optisesti puhtaiden antipodien muodossa.

Pääasiassa tulisi käyttää niitä lähtömateriaaleja mainituissa reaktioissa, jotka johtavat yllä esitettyjen erityisen käyttökelpoisten yhdisteiden muodostumiseen.

10 Keksinnön kohteena ovat myös uudet lähtömateriaalit ja menetelmät niiden valmistamiseksi.

Riippuen lähtömateriaalien ja menetelmien valinnasta uudet yhdisteet voivat olla jonkin mahdollisen isomeerin tai niiden seoksen muodossa, esimerkiksi riippuen kaksois-
 15 sidoksen läsnäolosta ja asymmetristen hiiliatomien määrästä puhtaina optisina isomeereinä, kuten antipodeina tai optisten isomeerien, kuten rasemaattien seoksina, diastereoisomeerien seoksina, rasemaattien seoksina tai geometrysten isomeerien seoksina. Edellä mainitut mahdolliset isomeerit
 20 tai niiden seokset ovat tämän keksinnön piirissä; tiettyjä erityisiä isomeerejä voidaan pitää edullisimpana.

Mitkä tahansa saadut diastereoisomeerien seokset, rasemaattien ja geometrysten isomeerien seokset voidaan erottaa ainesosien fysikaalis-kemiallisten erojen perusteella
 25 tunnetulla tavalla puhtaiksi isomeereiksi, diastereoisomeereiksi, rasemaateiksi tai geometrisiksi isomeereiksi, esimerkiksi kromatografian ja/tai jakokiteytyksen avulla.

Tuloksena saatavat rasemaatit voidaan hajottaa optiseksi antipodeiksi tunnetuilla menetelmillä, esim. saattamalla reagoimaan hapan lopputuote optisesti aktiivisen emäksen kanssa, joka muodostaa suoloja raseemisen hapon kanssa ja erottamalla tällä tavalla saadut suolat esimerkiksi jakokiteytyksen avulla diastereoisomeeriksi suoloiksi, joista optisesti aktiivinen karboksyylihapoantipodi voidaan
 35 vapauttaa hapottamisella. Emäksiset raseemiset tuotteet

voidaan samoin hajottaa optisiksi antipodeiksi, esim. erottamalla niiden diastereoisomeeriset suolat optisesti aktiivisella hapolla ja vapauttamalla optisesti aktiivinen emäksinen yhdiste käsittelemällä vakioemäksellä. Keksinnön mukaiset raseemiset tuotteet voidaan siten hajottaa niiden optisiksi antipodeiksi, esim. d- tai l-(tartraattien, mandelaattien, kamferisulfonaattien) tai d- tai l-(α -metyyli-bentsyyliamiini-, kinkonidiini-, kinkoniini-, kiniini-, kinidiini-, efedriini-, dehydroabietyyliamiini-, brusiini- tai strykniini-)suolojen jakokiteytyksen avulla. Edullisesti eristetään aktiivisempi kahdesta antipodista.

Lopuksi keksinnön mukaiset yhdisteet saadaan joko vapaassa muodossa tai niiden suolojen muodossa. Tuloksena saatava emäs voidaan muuntaa vastaavaksi happoadditiosuolaksi mieluummin käyttämällä terapeuttisesti käyttökelpoista happoa tai anioninvaihtovalmistetta tai tuloksena saatavat suolat voidaan muuntaa vastaaviksi vapaiksi emäksiksi esimerkiksi käyttämällä vahvempaa emästä, kuten metalli- tai ammoniumhydroksia tai emäksistä suolaa, esim. alkalimetalli- tai lihydroksidia tai -karbonaattia tai kationinvaihtovalmistetta. Kaavan I mukainen yhdiste, missä B merkitsee karboksia, voidaan siten muuntaa myös vastaaviksi metalli- tai ammoniumsuoloiksi. Näitä tai muita suoloja, esimerkiksi pikraatteja voidaan käyttää myös saatujen emästen puhdistamiseen; emäkset muunnetaan suoloiksi, suolat erotetaan ja emäkset vapautetaan näistä suoloista.

Johtuen vapaiden yhdisteiden ja suolojensa muodossa olevien yhdisteiden läheisestä suhteesta viitattaessa yhdisteeseen tässä yhteydessä tarkoitetaan myös vastaavaa suolaa, edellyttäen, että tällainen on mahdollista tai sopivaa vallitsevissa olosuhteissa.

Yhdisteet, mukaanlukien niiden suolat, voidaan saada myös niiden hydraattien muodossa tai ne voivat sisältää muita niiden kiteyttämiseen käytettyjä liuottimia.

Keksinnön mukaiset farmaseuttiset koostumukset ovat sellaisia, jotka sopivat annettaviksi enteraalisesti, kuten

oraalisesti tai rektaalisesti, ja parenteraalisesti nisäkäille, mukaanlukien ihmiset, sellaisten sairauksien hoitamiseksi tai ehkäisemiseksi, jotka reagoivat tromboksaanisyntetaasin estoon ja sisältävät tehokkaan määrän kaavan I mukaisista farmakologisesti aktiivista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti sopivaa suolaa, yksinään tai yhdessä yhden tai useamman farmaseuttisesti sopivan kantoaineen kanssa.

Keksinnön mukaiset farmakologisesti aktiiviset yhdisteet ovat käyttökelpoisia valmistettaessa farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät tehokkaan määrän niitä yhdessä tai seoksena täyteaineiden tai kantoaineiden kanssa, jotka sopivat joko enteraaliseen tai parenteraaliseen antoon. Parhaimpina pidetään tabletteja ja gelatiinikapseleita, jotka sisältävät aktiivisen ainesosan yhdessä a) laimentimien, esim. laktoosin, dekstroosin, sakkaroosin, mannitolin, sorbitolin, selluloosan ja/tai glysiinin; b) voiteluaineiden, esim. piihapon, talkin, steariinihapon, sen magnesium- tai kalsiumsuolan ja/tai polyeteeniglykolin kanssa; tablettien kohdalla myös c) sideaineiden, esim. magnesiumaluminiumsilikaatin, tärkkelystahnan, gelatiinin, tragan-tin, metyyliiselluloosan, natriumkarboksimeyyliiselluloosan ja/tai polyvinyyliipyrrolidonin kanssa; haluttaessa d) hajotusaineiden, esim. tärkkelysten, agar-agarin, algiinihapon tai sen natriumsuolan tai kuohuseosten kanssa; ja/tai e) absorboimisaineiden, väriaineiden, flavoriaineiden ja makeuttimien kanssa. Injisoitavat koostumukset ovat mieluiten vesipitoisia isotonisia liuoksia tai suspensioita; ja suppositoriot valmistetaan edullisesti rasvaisista emulsioista tai suspensioista. Mainitut koostumukset voidaan steriloida ja/tai ne voivat sisältää apuaineita, kuten säilöntä-, stabilointi-, kostutus- tai emulgointiaineita, liukoiseksi tekeviä aineita, suoloja osmoottisen paineen säätämiseksi ja/tai puskureita. Lisäksi ne voivat sisältää myös muita terapeuttisesti arvokkaita aineita. Mainitut koostumukset valmistetaan tavanomaisten sekoitus-, granulointi- tai vast. päällystysmenetelmien mukaisesti ja ne sisältävät

noin 0,1 - 75%, mieluummin n. 1 - 50% aktiivista aineosaa. N. 50 - 70 kg painavan nisäkkään yksittäisannostus voi sisältää n. 10 - 100 mg aktiivista aineosaa.

Seuraavien esimerkkien tarkoituksena on havainnollistaa keksintöä eikä niitä ole tarkoitettu rajoittamaan sitä. Lämpötilat on esitetty Celsius-asteina ja kaikki osat ovat paino-osia. Mikäli toisin ei ole esitetty, kaikki haihdutukset suoritetaan alennetussa paineessa, mieluummin n. 15 - 100 mmHg:ssä.

10 Esimerkki 1:

Suspensioon, jossa on 60 % natriumhydridiä (0,34 g) dimetyyliformamidissa (10 ml), tipoittain lisätään sekoittaen tyypiatmosfäärissä 0-5^o:ssa liuos, jossa on 2-(1-imidatsolyyli)-3-metyyli-indolia (1,50 g) dimetyyliformamidissa (15 ml). Lisäyksen loputtua seosta sekoitetaan 0-5^o:ssa 15 tunnin ajan. Lähes valmiiseen liuokseen lisätään metyyli-6-bromiheksanoaattia (1,67 g) tipoittain. Seosta sekoitetaan 0-5^o:ssa 0,5 tuntia, sitten kaksi päivää huoneenlämpötilassa. Liuos kaadetaan veteen (100 ml) ja uutetaan etyyliasetaatilla (3 x 50 ml), kuivataan (MgSO₄), suodatetaan ja konsentroidaan tyhjössä kullanneruskean öljyn tuottamiseksi, jota sekoitetaan 100 ml:n kanssa petrolieetteriä 15 minuuttia. Seos pannaan erotussuppiloon ja liukenematon kullanneruskea öljy erotetaan ja poistetaan. Öljy kuivataan tyhjössä, jolloin saadaan 1-(5-metoksikarbonyylipentyyli)-2-(1-imidatsolyyli)-3-metyyli-indolia öljynä, NMR (CDCl₃): δ 3,60 (3H), 3,90 (2H).

Indolilähtömateriaali valmistetaan seuraavasti: Liuokseen, jossa on 3-metyyli-indolia (7,87 g) ja imidatsolia (20,42 g) dioksaanissa (350 ml) lisätään sekoittaen 10^o:ssa tipoittain 25 tunnin kuluessa liuos, jossa on bromia (3,1 ml) dioksaanissa (125 ml). Lisäyksen loputtua jäädytyschaude poistetaan ja tuloksena saatavan keltaisen suspension annetaan lämmetä huoneenlämpötilaan sekoittaen yön yli. Muodostunut kiintoaine poistetaan tyhjösuodatuksella.

Suodos konsentroidaan tyhjössä, jolloin saadaan kullanruskea öljy. Tämä öljy suspendoidaan 2 N HCl:a (100 ml) ja pestään eetterillä (3 x 100 ml). Hapan kerros tehdään emäkseksi pH-arvoon 10 3 N NaOH:lla ja uutetaan eetterillä (6 x 100 ml). Eetteriuute kuivataan (MgSO_4), suodatetaan ja konsentroidaan tyhjössä, jolloin saadaan osittain kiteinen jäännös. Tämä jäännös trituroidaan petrolieetteri/eetterillä ja tuloksena saatava kiintoaine kerätään ja kiteytetään uudelleen asetonitriilistä (30 ml), jolloin saadaan 2-(1-imidatsolyyli)-2-metyyli-indolia, sp. 156-158°.

Metyyli-6-bromiheksanoaatti valmistetaan seuraavasti: Liuosta, jossa on 6 bromiheksaanihappoa (10 g) 50 ml:ssa metanolia, ja johon on lisätty 1,0 ml konsentroitua rikkihappoa, kuumennetaan palautusjäähdyttäen 8 tuntia. Metanoli tislataan pois, jäännös liuotetaan eetteriin. Eetteriliuos pestään haposta vapaaksi vedellä, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kuivaksi. Tislaus 0,8 mm:ssä Hg:a tuottaa metyyli-6-bromiheksanoaatin, kp. 85-90°/0,8 mm.

20 Esimerkki 2:

Samankaltaisella tavalla valmistetaan 1-(4-etoksikarbonylibutyli)-2-(1-imidatsolyyli)-3-metyyli-indoli; NMR (CDCl_3): 1,20 (3H), 4,07 (2H), 3,90 (2H).

Esimerkki 3:

25 Seosta, jossa on 1-(5-metoksikarbonylipentyli)-2-(1-imidatsolyyli)-3-metyyli-indolia (1,80 g) ja 30 ml 3 N NaOH:a, sekoitetaan huoneenlämpötilassa 1,3 tuntia. Tuloksena saatava kirkas, keltainen liuos neutraloidaan pH-arvoon 6 2 N HCl:lla. Tuloksena saatava suspensio uutetaan etyyliasetaatilla (2 x 50 ml). Orgaaninen uute pestään 30 kyllästetyllä NaCl-liuoksella (1 x 25 ml), kuivataan (MgSO_4), suodatetaan ja konsentroidaan tyhjössä, jolloin saadaan kerman välinen kiintoaine. Kiintoaine liuotetaan etanoliiin ja liuos käsitellään 0,6 ml:lla 6,5 N HCl:a etanolissa. 35 Liuos laimennetaan dietyylieetterillä ja annetaan seistä useita tunteja, jolloin muodostunut sakka kerätään suodatta-

mallalla ja saadaan 1-(5-karboksipentyyli)-2-(1-imidatsolyyli)-3-metyyli-indoli-hydrokloridi, sp. 177,5 - 180,5°, hajoaminen.

Esimerkki 4:

- 5 Samankaltaisella tavalla valmistetaan 1-(4-karboksibutyli)-2-(1-imidatsolyyli)-3-metyyli-indoli-hydrokloridi, sp. 204-206°.

Esimerkki 5:

- 10 Kaavan II mukaiset yhdisteet, joissa Im merkitsee 1-imidatsolyyliä ja jotka valmistetaan tässä esitetyillä menetelmillä.

<u>Yhdiste</u>	<u>R'₁</u>	<u>R'₂</u>	<u>CmH₂^m</u>	<u>R₄</u>
5/1	CH ₃	5-Cl	(CH ₂) ₅	OH
5/2	CH ₃	5-OCH ₃	(CH ₂) ₅	OH
5/3	CH ₃	5-CH ₃	(CH ₂) ₅	OH
5/4	CH ₃	H	(CH ₂) ₇	OH
5/5	H	H	(CH ₂) ₅	OH

- 15 Lähtöaineena käytetyt etyyli- tai metyyli- ω -bromiesterit ovat kaupallisesti saatavissa tai ne valmistetaan kaupallisesti saatavista ω -bromihapoista, kuten yllä on esitetty metyyli-6-bromi-heksanoaatin kohdalla.

Metyyli-8-bromioktanoaatti valmistetaan atselaiinihapposta olennaisesti US-patentissa 3,852,419 esitetyllä tavalla tai esteröimällä suoraan 8-bromioktaanihappo seuraavasti:

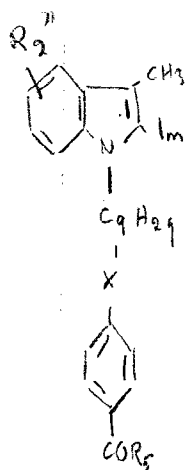
- 20 Metanolia (4,71 l), 8-bromioktaanihappoa (0,912 kg) ja rikkihappoa (0,912 l) laitetaan sopivaan reaktoriin ja seosta kuumennetaan palautusjäähdytyslämpötilassa 5 tuntia ja sitten sitä sekoitetaan ympäristön lämpötilassa yön yli. Liuotin poistetaan alennetussa (3 mm Hg) paineessa ja öljyinen jäännös liuotetaan eetteriin (4 l). Liuos pestään
- 25 vedellä (3 x 2 l), kyllästetyllä NaHCO₃-liuoksella (1 l) ja suolavedellä (1 l). Eetteriosa kuivataan (MgSO₄) ja suodatetaan sikkatiivin poistamiseksi. Liuottimen haihduttaminen ja raa'an öljyn tislaminen tuottaa metyyli-8-bromi-

oktanoaatin, kp. 73-76°/0,05 mm Hg, n_D^{23} 1,4614.

Esimerkki 6:

Kaavan III mukaiset yhdisteet, joissa Im merkitsee 1-imidatsolyyliä ja jotka valmistetaan tässä esitettyjen menetelmien mukaisesti.

5



Yhdiste	R_2''	$\text{C}_q\text{H}_{2q}-$	X	R_5
6/1	H	CH_2CH_2	O	OEt
6/2	H	CH_2CH_2	O	OH
6/3	H	CH_2CH_2	S	OEt
6/4	H	CH_2CH_2	S	OH
6/5	H	CH_2	sidos	OH
6/6	5-Cl	CH_2CH_2	O	OH
6/7	5-OCH ₃	CH_2	sidos	OH
6/8	5-CH ₃	CH_2CH_2	O	OH

Etyyli-p-(2-bromietoksi)-bentsoaatin, kaavan V mukaisen välituotteen valmistus, joka tarvitaan yhdisteiden 6/1, 6/2, 6/6 ja 6/8 synteisiin, on esitetty US-patentissa 2,790,825. Vastaava tio-lähtömateriaali voidaan valmistaa samalla tavalla ja käyttää yhdisteitä 6/3 ja 6/4 varten. Nitriili, 1-(4-syanobentsyyli)-3-metyyli-2-(1-imidatsolyyli)-indoli, valmistetaan lähtemällä tunnetusta p-syanobentsyylibromidista. Tämän jälkeen tapahtuva hydrolyysi vesipitoisen kloorivetyhapon ja jääetikan seoksella tuottaa esimerkin 6/5 yhdisteen.

10

15

Esimerkki 7:

1-(5-metoksikarbonyylipentyyli)-2-(1-imidatsolyyli)-3-metyyli-indolin käsittely litiumaluminiumhydridillä tetrahydrofuraanissa huoneenlämpötilassa tuottaa 1-(6-hydroksiheksyyli)-2-(1-imidatsolyyli)-3-metyyli-indolin.

20

Esimerkki 8:

Liuos, jossa on 4 g 1-(4-metoksikarbonyylibutyli)-3-metyyli-2-(1-imidatsolyyli)indolia 40 ml:ssa n-butanolia,

kyllästetään ammoniakilla ja kuumennetaan höyryhauteen päällä painepullossa 3 päivää. Reaktioseos haihdutetaan kuivaksi ja tuote kiteytetään, jolloin saadaan 1-(4-karbamoyylibutyli)-3-metyyli-2-(1-imidatsolyyli)-indoli.

5 Esimerkki 9:

2-(p-etoksikarbonyylifenoksi)-1-kloorietaania lisätään yhtenä annoksena sekoittaen typpi-atmosfäärissä huoneenlämpötilassa seokseen, jossa on 2-(1-imidatsolyyli)-3-metyyli-indolia (1,97 g), kaliumhydroksidia (0,62 g) ja tetrabutyyliammoniumbromidia (0,32 g) asetonitriilissä (250 ml). Sekoitetaan huoneenlämpötilassa 65 tuntia, minkä jälkeen lisätään vielä 0,64 g tetrabutyyliammoniumbromidia ja seosta kuumennetaan palautusjäähdyttään 41 tuntia. Reaktioseos jäähdytetään huoneenlämpötilaan ja suodatetaan. Suodos konsentroidaan tyhjässä ja saatu öljy liuotetaan etyyliasetaattiin ja uutetaan 1 N kloorivetyhapolla. Vesipitoinen uute tehdään emäksiseksi pH-arvoon 10 3N natriumhydroksidilla ja uutetaan etyyliasetaatilla (3 x 100 ml). Tämä uutetaan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan tyhjässä, jolloin saadaan raaka öljy, joka puhdistetaan pikakromatografialla (flash chromatography) piihappogeelillä. Tuote eluoidaan 3%:lla metanolilla metyleenikloridissa, jolloin saadaan 1-(2-(p-etoksikarbonyylifenoksi)-etyyli)-2-(1-imidatsolyyli)-3-metyyli-indoli; NMR (CDCl₃): δ 8,02 (d, 2H), 7,87-7,13 (m, 7H), 6,80 (d, 2H), 4,50-4,00 (m, 6H), 2,20 (s, 3H), 1,37 (t, 3H).

25 Esimerkki 10:

Liuosta, jossa on 1-(2-(p-etoksikarbonyylifenoksi)-etyyli)-2-(1-imidatsolyyli)-3-metyyli-indolia (1,66 g) ja 3 N natriumhydroksidia (20 ml) absoluuttisessa etanolissa (20 ml) sekoitetaan ja kuumennetaan palautusjäähdyttään 2 tuntia. Liuos jäähdytetään ja tehdään happameksi pH-arvoon 3 3N kloorivetyhapolla. Muodostuva sakka (sp. > 300°) kerätään. Tämä kiintoaine liuotetaan kyllästettyyn natriumbikarbonaattiliuokseen ja karboksyylihappo saostetaan uudelleen

tekemällä liuos happameksi pH-arvoon 5 3N kloorivetyhapolla. Valkoinen kiintoaine kerätään, jolloin saadaan 1-(2-(p-kar-boksifenoksi)-etyyli)-2-(1-imidatsolyyli)-3-metyyli-indoli; NMR (DMSO): δ 2,17 (s, 3H), 4,30 (m, 4H).

5 Esimerkki 11:

Liuos, jossa on 5-metoksi-3-metyyli-2-(1-imidatsolyyli)-indolia (0,57 g), dimetyyliformamidissa (4 ml) lisätään ti-poittain suspensioon, jossa on natriumhydridiä (50%:nen dis-persio mineraaliöljyssä), 0,27 g, dimetyyliformamidissa
10 (5 ml), sekoittaen N₂-atmosfäärissä 0-5^o:ssa. Seosta sekoi-tetaan 5^o:ssa 1/2 tuntia. Liuos, jossa on 6-bromiheksaani-happoa (0,55 g) dimetyyliformamidissa (4 ml), lisätään ti-poittain reaktioseokseen sekoittaen 0-5^o:ssa. Seosta sekoi-tetaan 0-5^o:ssa 1/2 tuntia ja sitten yön yli huoneenlämpö-
15 tilassa. Paksu suspensio laimennetaan vedellä (50 ml) ja seos pestään eetterillä (2 x 25 ml). Vesipitoinen kerros tehdään happameksi pH-arvoon 5,6 1N kloorivetyhapolla ja uutetaan etyyliasetaatilla (3 x 30 ml). Orgaaninen uute kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsent-
20 roidaan tyhjössä, jolloin saadaan öljy, joka muuttuu osit-tain kiteiseksi. Tämä materiaali trituroidaan eetterillä ja kiintoaine kerätään, jolloin saadaan 1-(5-karbonsipen-tyyli)-5-metoksi-3-metyyli-indoli, sp. 134-137^o.

Liuos, jossa on 5-metoksigramiinia (3,96 g) absoluutti-
25 sessä etanolissa (80 ml), hydrataan 10%:sella palladium-hiilikatalyytillä (0,40 g) atmosfäärisessä paineessa 10 tun-tia. Katalyytti poistetaan tyhjösuodatuksella Hy-Flo:n läpi ja suodos konsentroidaan tyhjössä jolloin saadaan öljy, joka kiteytyy seisoessaan, jolloin saadaan 5-metoksi-3-me-
30 tyyli-indoli.

Bromin (0,62 ml) liuos dioksaanissa (25 ml) lisätään tipoittain 2 tunnin kuluessa sekoittaen 10^o:ssa seokseen, jossa on 5-metoksi-3-metyyli-indolia (2,00 g) ja imidatso-lia (4,08 g) dioksaanissa (50 ml). Lisäyksen loputtua jääh-
35 dytyshaude poistetaan ja suspensiota sekoitetaan kaksi päi-vää huoneenlämpötilassa. Seos konsentroidaan tyhjössä ja

saatu öljy suspendoidaan eetteriin (100 ml) ja uutetaan 1N kloorivetyhappoon (2 x 50 ml). Hapan uute pestään ensin eetterillä (1 x 50 ml), pH säädetään arvoon 6 3N natriumhydroksidilla (38 ml) ja vesipitoinen seos uutetaan sitten eetterillä (8 x 50 ml). Tämä uute kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan, ja konsentroidaan tyhjössä, jolloin saadaan öljy. Tämä öljy puhdistetaan pikakromatografialla piihappogeelillä (eluentti: 95% metyleenikloridia, 5% metanolia), jolloin saadaan 2-(1-imidatsolyyli)-5-metoksi-3-metyyli-indoli kiteisenä kiintoaineena. NMR (CDCl_3): δ 10,4 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

Esimerkki 12:

Liuos, jossa on 5-kloori-2-(1-imidatsolyyli)-3-metyyli-indolia (0,37 g) vedettömässä dimetyyliformamidissa (4 ml) lisätään tipoittain sekoittaen typpi-atmosfäärissä 0° :ssa suspensioon, jossa on natriumhydridin mineraaliöljyssä olevaa 50%:sta dispersiota (0,17 g) vedettömässä dimetyyliformamidissa (3 ml). Seosta sekoitetaan 0° :ssa 1/2 tuntia. Suspensioon lisätään sitten tipoittain liuos, jossa on 6-bromiheksaanihappoa (0,35 g) vedettömässä dimetyyliformamidissa (4 ml). Reaktioseosta sekoitetaan 0° :ssa 1/2 tuntia ja sitten huoneenlämpötilassa useita tunteja. Tuloksena saatava suspensio laimennetaan vedellä (30 ml) ja pestään eetterillä (2 x 15 ml). Vesipitoinen liuos tehdään happameksi pH-arvoon 5 1N kloorivetyhapolla ja uutetaan eetterillä (3 x 30 ml). Uute kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan tyhjössä, jolloin saadaan öljy, joka kiteytyy. Tämä materiaali liuotetaan etanoliin (3 ml) ja liuos käsitellään 0,11 ml:lla 7N etanolista kloorivetyä. Liuos konsentroidaan tyhjössä ja jäännös trituroidaan eetterillä. Hydrokloridisuola kerätään ja puhdistetaan kiteyttämällä uudelleen asetonitriili/eetteristä, jolloin saadaan 1-(5-karboksipentyyli)-5-kloori-2-(1-imidatsolyyli)-3-metyyli-indoli-hydrokloridi, sp. 149-152 $^\circ$.

Lähtömateriaali valmistetaan seuraavasti:

5-kloori-indolia (4,00 g) lisätään sekoittaen 10⁰:ssa seokseen, jossa on 40 %:sta vesipitoista dimetyyliamiinia (4,5 ml) ja 37%:sta vesipitoista formaldehydiä (2,6 ml) jää-etikassa (6,4 ml) . Jäähdytyschaude poistetaan ja seosta
 5 sekoitetaan huoneenlämpötilassa 3 tuntia. Seos tehdään emäk-siseksi ammoniumhydroksidilla, jolloin muodostuu sakka. Kiintoaine kerätään, pestään vedellä ja kuivataan, jolloin saadaan 5-kloorigramiinia, sp. 149-151⁰.

Etikkahappoa (1,02 g) lisätään suspensioon, jossa on
 10 5-kloorigramiinia (1,80 g) etanolin ja tolueenin 1:1-seok-sessa (9 ml), sekoittaen huoneenlämpötilassa. Tuloksena saatavaan liuokseen lisätään tipoittain liuos, jossa on di-metyylisulfaattia (5,42 g) tolueenissa (6 ml). Liuos pide-tään 0⁰:ssa 45 tuntia. Liuos laimennetaan tolueenilla (10
 15 ml) ja seos pannaan erotussuppiloon. Annetaan seistä muuta-mia tunteja, jolloin erottuu öljy. Tämä kerätään, kuivataan tyhjässä ja liuotetaan veteen. Vesipitoiseen liuokseen li-sätään kaliumjodidin (7,47 g) liuos vedessä (11 ml). Seosta sekoitetaan useita minuutteja, ja annetaan sen sitten erot-tua.
 20 Supernatantti dekantoidaan öljystä, joka muodostuu. Tämä toistetaan 10 ml:lla vettä. Öljy, joka jää jäljelle, käsitellään 5 ml:lla etyyliasetaatin ja asetonin 3:1-liuos-ta ja sekoitetaan lyhyesti. Muodostuva kiintoaine kerätään tyhjösuodatuksella, jolloin saadaan kvaternäärinen suola,
 25 5-kloori-indoli-3-metyylitrimetyyliammoniumjodidi.

Kvaternäärinen suola (1,62 g) lisätään sekoittaen typ-piatmosfäärissä huoneenlämpötilassa litiumaluminiumhydridin (0,72 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (75 ml) olevaan liuokseen. Seosta kuumennetaan palautusjäähdyttään 24 tun-tia.
 30 Suspensio jäähdytetään ja kaadetaan hitaasti jäähän. Vesipitoinen seos laimennetaan 10 ml:lla kyllästettyä am-moniumkloridiliuosta ja uutetaan eetterillä (3 x 100 ml). Uute pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuiva-taan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroi-daan tyhjässä, jolloin saadaan öljy, joka muuttuosittain
 35 kiteiseksi ja trituroidaan heksaanilla, jolloin saadaan

5-kloori-3-metyyli-indoli.

5-kloori-3-metyyli-indolin kondensaatio imidatsolin kanssa edellä olevissa esimerkeissä esitetyn menetelmän mukaisesti tuottaa 5-kloori-2-(1-imidatsolyyli)-3-metyyli-indolin, sp. 212-215⁰.

Esimerkki 13:

Liuos, jossa on 3-metyyli-2-(1-imidatsolyyli)-indolia (1,50 g) dimetyyliformamidissa (10 ml), lisätään tipoittain sekoittaen typpi-atmosfäärissä 5-10⁰:ssa suspensioon, jossa on 50%:sta natriumhydridin mineraaliöljyssä (0,77 g) olevaa dispersiota dimetyyliformamidissa (20 ml). Suspensiota sekoitetaan 5-10⁰:ssa 1/2 tuntia. Liuos, jossa on α -bromitolu-ylihappoa (1,63 g) dimetyyliformamidissa (5 ml), lisätään tipoittain suspensioon. Suspensiota sekoitetaan taas 5-10⁰:ssa 1/2 tuntia ja sitten yön yli huoneenlämpötilassa. Suspensio laimennetaan vedellä (100 ml) ja tehdään happameksi pH-arvoon 6 - 7 1N kloorivetyhapolla. Valkoinen sakka, joka muodostuu, kerätään tyhjösuodatuksella, pestään vedellä ja kuivataan, jolloin saadaan 1-(p-karboksibentsyyli)-2-(1-imidatsolyyli)-3-metyyli-indolia, sp. 221-5⁰. Uudelleenki-teytys asetonitriilistä tuottaa kiteitä, jotka sulavat 225-7⁰:ssa.

Esimerkki 14:

3-metyyli-2-(1-imidatsolyyli)-indolia (0,78 g) dimetyyli-formamidissa (8 ml) lisätään tipoittain typpi-atmosfäärissä 5-10⁰:ssa sekoittaen suspensioon, jossa on natriumhydri-diä (50%:nen dispersio mineraaliöljyssä, 0,20 g) dimetyyli-formamidissa (8 ml). Tuloksena saatavaa liuosta sekoitetaan 5-10⁰:ssa 1/2 tuntia. Lisätään tipoittain liuos, jossa on etyyli-8-bromioktanoaattia (1,00 g) dimetyyliformamidissa (5 ml). Reaktioseosta sekoitetaan 5-10⁰:ssa 1/2 tuntia ja sitten yön yli huoneenlämpötilassa. Seos laimennetaan vedellä (50 ml) ja uutetaan metyleenikloridiin (3 x 25 ml). Uute pestään vedellä ja kyllästetään vesipitoisella natriumkloridiliuoksella, kuivataan MgSO₄:n päällä, suodataan ja konsentroidaan tyhjössä, jolloin saadaan kaksifaasi-

öljy. Tämä öljy liuotetaan eetteriin (50 ml) ja liuos pestään vedellä (5 x 25 ml) dimetyyliformamidin poistamiseksi. Eetterikerros kuivataan MgSO_4 :n päällä, suodatetaan ja konsentroidaan tyhjöissä, jolloin saadaan 1-(7-etoksikarbonyyliheptyyli)-2-(1-imidatsolyyli)-3-metyyli-indoli viskoosina öljynä; NMR (CDCl_3): δ 4,12 (q, 2H), 3,82 (t, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,23 (t, 3H).

Esimerkki 15:

Seosta, jossa on 1-(7-etoksikarbonyyliheptyyli)-2-(1-imidatsolyyli)-3-metyyli-indolia (0,75 g), absoluuttista etanolia (2 ml) ja 3 N natriumhydroksidia (10 ml), sekoitetaan huoneenlämpötilassa 18 tuntia. Tuloksena saatava kirkas liuos konsentroidaan tyhjöissä ja saatu jäännös laimennetaan vedellä (40 ml) ja tehdään happameksi pH-arvoon 5,9 1N kloorivetyhapolla. Seos uutetaan etyyliasetaatilla (3 x 25 ml) ja uute pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan tyhjöissä, jolloin saadaan öljy, joka kiteytyy seistessään.

Kiintoaine puhdistetaan trituroimalla eetterillä (10 ml), jolloin saadaan 1-(7-karboksiheptyyli)-2-(1-imidatsolyyli)-3-metyyli-indoli, sp. 101-103°.

Esimerkki 16:

Suspensioon, jossa on 3,0 g 50%:sta natriumhydridiä mineraaliöljyssä 40 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään typiatmosfäärissä 0-5°:ssa tipoittain 20 minuutin kuluessa liuos, jossa on 10,0 g 3-metyyli-2-(1-imidatsolyyli)indolia 60 ml:ssa dimetyyliformamidia. Seosta sekoitetaan 0,5 tuntia 0-5°:ssa, minkä jälkeen siihen lisätään tipoittain 17,5 g 1-tetrahydropyranylioksi-8-bromioktaania 50 ml:ssa dimetyyliformamidia. Sekoitetaan 0-10°:ssa tunnin ajan ja huoneenlämpötilassa 0,5 tuntia, minkä jälkeen reaktioseos kaadetaan jääveteen ja uutetaan eetterillä. Eetteriuute pestään vedellä, kuivataan MgSO_4 :n päällä ja haihdutetaan kuivaksi.

Jäännös liuotetaan 100 ml:aan 3N kloorivetyhappoa, tuloksena saatavaa liuosta pidetään huoneenlämpötilassa 0,5 tuntia, pestään eetterillä, tehdään emäksiseksi vesipitoisella 3N natriumhydroksidiliuoksella ja uutetaan metyleenikloridilla. Metyleenikloridiliuos haihdutetaan kuivaksi, jolloin saadaan 1-(8-hydroksioktyyli)-2-(1-imidatsolyyli)-3-metyyli-indoli.

Esimerkki 17:

Liuos, jossa on 4 g 1-(7-etoksikarbonyyliheptyyli)-3-metyyli-2-(1-imidatsolyyli)-indolia 40 ml:ssa n-butanolia, kyllästetään metyyliamiinilla ja kuumennetaan höyryhauteen päällä painepullossa 3 päivää. Reaktioseos haihdutetaan kuivaksi, jolloin saadaan 1-(7-(N-metyylikarbamoyyli)heptyyli)-3-metyyli-2-(1-imidatsolyyli)-indoli.

Esimerkki 18:

Liuosta, jossa on 50 mg 1-(4-karbamoyylibutyli)-3-metyyli-2-(1-imidatsolyyli)indolia 1 ml:ssa 6 N HCl:a, kuumennetaan palautusjäähdytyslämpötilassa 3 tuntia. Reaktioseos konsentroidaan kuivaksi, jolloin saadaan 1-(4-karboksibutyli)-3-metyyli-2-(1-imidatsolyyli)-indoli-hydrokloridi.

Esimerkki 19:

Collins-reagenssin liuokseen, joka on valmistettu kromitrioksidin (5,6 g) ja pyridiinin (8,86 g) kanssa dikloorimetaanissa (150 ml), lisätään 0-5⁰:ssa typpi-atmosfäärissä kerralla 1,8 g 1-(6-hydroksiheksyyli)-3-metyyli-2-(1-imidatsolyyli)-indolia dikloorimetaanissa (15 ml). Seosta sekoitetaan vielä 25 minuuttia, sitten se suodatetaan seliitin läpi. Suodos lasketaan sitten pihappogeelipylvään läpi. Tuote eluoidaan pihappogeelistä etyyliasetaatin ja dikloorimetaanin 1:1-seoksella (500 ml). Konsentraatio tyhjössä tuottaa 1-(5-formyyli-pentyyli)-2-(1-imidatsolyyli)-3-metyyli-indolin.

Esimerkki 20:

Trimetyylifosfonoasetaattia (328 mg) lisätään tiopit-tain liuokseen, jossa on kalium-tert.-butoksidia (220 mg)

- tetrahydrofuraanissa (5 ml), 0^o:ssa typpi-atmosfäärissä. Liuosta sekoitetaan 0^o:ssa 20 minuuttia ja sitten se jäädytetään -78^o:seen. Liuos, jossa on aldehydiä, 1-(5-formyyli-pentyyli)-2-(1-imidatsolyyli)-3-metyyli-indolia (450 mg)
- 5 tetrahydrofuraanissa (5 ml), lisätään tipoittain 15 minuutin kuluessa. Seosta pidetään -78^o:ssa 15 minuuttia, sitten poistetaan jäädytyslaite. Seosta sekoitetaan yön yli huoneenlämpötilassa, sitten se laimennetaan vedellä (25 ml) ja uutetaan etyyliasetaatilla (3 x 25 ml). Yhdistetyt uutteet
- 10 pestään kyllästetyllä natriumbikarbonaatilla, sitten suolahuoksella ja kuivataan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä. Konsentraatio tyhjössä tuottaa α,β -tyydyttämättömän esterin 1-(7-metoksikarbonyylihept-6-enyyli)-2-(1-imidatsolyyli)-3-metyyli-indolin.
- 15 Esimerkki 21:
Hydrolysoimalla 50 mg 1-(7-metoksikarbonyylihept-6-enyyli)-2-(3-pyridyyli)-3-metyyli-indolia 1N vesipitoisessa litiumhydroksidissa (1 ml) saadaan 1-(7-karboksihept-6-enyyli)-2-(1-imidatsolyyli)-3-metyyli-intoli.
- 20 Esimerkki 22:
1-(7-karboksihept-6-enyyli)-2-(1-imidatsolyyli)-3-metyyli-indoli (20 mg) liuotetaan 1 ml:aan absoluuttista etanolia 10%:sen palladiumhiilen katalyyttisen määrän kanssa ja hydrataan 1 atmosfäärin paineessa. Kun 1 mooli vetyä on
- 25 kulunut, katalyytti poistetaan suodattamalla ja pestään muutamalla millilitralla etanolia. Yhdistetyt suodokset konsentroidaan, jolloin saadaan 1-(7-karboksiheptyyli)-3-metyyli-2-(1-imidatsolyyli)-indoli.
- Esimerkki 23:
- 30 Liuos, jossa on 3-metyyli-2-(1-imidatsolyyli)-indolia (2,0 g) 12 ml:ssa dimetyyli-formamidia, lisätään 0^o:ssa suspensioon, jossa on 0,6 g 50%:sta natriumhydridiä (dispersio mineraaliöljyssä) 6 ml:ssa dimetyyli-formamidia. Seosta sekoitetaan 0^o:ssa 0,5 tuntia ja se käsitellään liuoksella,
- 35 jossa on 1,8 g 5-bromivaleronitriiliä 4 ml:ssa dimetyyli-formamidia. Tätä seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa yön

yli ja se kaadetaan 125 ml:aan vettä. Tämä uutetaan 2 x 50 ml:lla etyyliasetaattia, uute pestään vedellä ja kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, jolloin saadaan 1-(4-syanobutyyli)-3-metyyli-2-(1-imidatsolyyli)-indolia.

5 Esimerkki 24:

Seosta, jossa on 600 mg 1-(4-syanobutyyli)-3-metyyli-2-(1-imidatsolyyli)-indolia, 173 mg natriumatsidia, 142 mg ammoniumkloridia ja 5 mg litiumkloridia 2 ml:ssa dimetyyli-formamidia, keitetään 120^o:ssa yön yli. Jäähdytymisen jälkeen
 10 seos suodatetaan ja suodos laimennetaan n. 25 ml:lla vettä. Sen jälkeen kun pH on säädetty arvoon 10-11 3 N NaOH:lla, liuos pestään eetterillä reagoimattoman nitriilin poistamiseksi. Vesipitoinen faasi säädetään pH-arvoon 5 - 6 2N HCL:lla ja uutetaan etyyliasetaatilla. Uute pestään vedellä,
 15 kuivataan magnesiumsulfaatin päällä ja konsentroidaan tyhjössä. Kiinteä jäännös lietetään petrolieetteriin ja kerätään, jolloin saadaan 1-(4-(5-tetratsolyyli)-butyyli)-3-metyyli-2-(1-imidatsolyyli)indoli.

Esimerkki 25:

20 Liuos, jossa on 3-metyyli-2-(1-imidatsolyyli)-indolia (1,0 g) 12 ml:ssa dimetyyli-formamidia, lisätään 10-15^o:ssa typpi-atmosfäärissä suspensioon, jossa on 0,5 g 50%:sta natriumhydridiä (dispersio mineraaliöljyssä) 6 ml:ssa dimetyyli-formamidia. Sen jälkeen kun lisäys on suoritettu, seosta
 25 sekoitetaan huoneenlämpötilassa 0,5 tuntia ja käsitellään tipoittain liuoksella, jossa on 2,39 g etyyli-3-(p-kloori-metyylifenyyli)-2-metyyliakrylaattia 5 ml:ssa dimetyyli-formamidia. Tuloksena saatavaa seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa yön yli ja kaadetaan 100 ml:aan vettä. Tuloksena
 30 saatava seos uutetaan etyyliasetaatilla ja orgaaninen kerros pestään 100 ml:lla kyllästettyä natriumkloridia, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutetaan, jolloin saadaan 1-(p-(2-etoksikarbonylipropen-1-yyli)bentsyyli)-3-metyyli-2-(1-imidatsolyyli)indoli.

35 Hydrolyysi 2N vesipitoisella kloorivetyhapolla tuottaa 1-(p-(2-karboksipropen-1-yyli)bentsyyli)-3-metyyli-2-

(1-imidatsolyyli)-indolin.

Lähtömateriaali valmistetaan seuraavasti:

Suspensioon, jossa on 10,0 g 50%:sta natriumhydridiä (dispersio mineraaliöljyssä) juuri tislatussa dimetoksi-
 5 etaanissa (DME, 350 ml), lisätään sekoittaen typpi-atmosfäärissä 10⁰:ssa 53,6 ml trietyyli-2-fosfonopropionaattia, n. 40 minuutissa. Seosta sekoitetaan 0,5 tuntia 10⁰:ssa ja vielä 1,5 tuntia, jolloin lämpötilan annetaan nousta huoneenlämpötilaan. Tämä liuos siirretään typpi-atmosfäärissä
 10 putkella 500 ml:n lisäyssuppiloon ja lisätään tiipoittain tunnin kuluessa 22-34⁰:ssa liuokseen, jossa on tereftaali-aldehydiä (33,53 g) kuivassa DME:ssä (475 ml). Sen jälkeen kun lisäys on suoritettu, reaktioseosta sekoitetaan mekaanisesti huoneenlämpötilassa 2 tuntia, kaadetaan 1 l:aan
 15 vettä ja uutetaan 4 x 500 ml:lla eetteriä. Eetteriuute pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella (700 ml), kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan tyhjössä, jolloin saadaan keltainen öljy, joka kiteytyy osittain seisoessaan. Tämä raaka seos puhdistetaan
 20 suspendoimalla se petrolieetteriin ja etyyliasetaattiin (93:7). Suodos, reagoimattoman dialdehydin poiston jälkeen, konsentroidaan seoksen tuottamiseksi, joka puhdistetaan edelleen karkeapainenestekromatografialla (käyttäen petrolieetteri/etyyliasetaattia 93:7). Saadaan puhdas etyyli-4-formyyli- α -metyylikinnamaatti. Aldehydin (34,80 g) liuos
 25 820 ml:ssa absoluuttista etanolia käsitellään 12,11 g:lla rakeista natriumboorihydridiä huoneenlämpötilassa typpi-atmosfäärissä. Tuloksena saatavaa seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 3 tuntia (tai kunnes kaikki boorihydridi on
 30 liuennut) ja sitten konsentroidaan n. 200 ml:n tilavuuteen, laimennetaan 400 ml:lla vettä ja uutetaan 3 x 200 ml:lla eetteriä. Eetteriuute pestään 100 ml:lla vettä ja suolaliuoksella (100 ml), kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja suodos konsentroidaan tyhjössä, jolloin saadaan etyyli-3-(p-hydroksimetyylifenyyli)-2-metyyliakrylaattia. Tämän tuotteen liuokseen 350 ml:ssa metyleenikloridia

lisätään huoneenlämpötilassa 11,53 ml tionyylikloridia ti-
poittain 25 minuutin kuluessa. Kirkasta, väritöntä liuosta
sekoitetaan 2 tuntia. Liuos pestään 100 ml:lla vettä, 200
ml:lla kyllästettyä natriumbikarbonaattia, 100 ml:lla vettä
5 ja 100 ml:lla suolaliuosta. Orgaaninen kerros tuottaa kuivu-
misen ja liuottimen poiston jälkeen etyyli-3-(p-kloorimetyy-
lifenyyli)-2-metyyliakrylaattia.

Esimerkki 26:

1-(5-formyyli-pentyyli)-3-metyyli-2-(1-imidatsolyyli)-
10 indolia (115 mg) liuotetaan dimetyyli-formamidiin (1,0 ml)
ja pyridiniumdikromaatti (300 mg) lisätään kerralla. Seosta
sekoitetaan yön yli huoneenlämpötilassa, sitten se laimenne-
taan kloroformilla ja yhdistetty suodos uutetaan 0,1N vesi-
pitoisella natriumhydroksidilla (2 ml). Vesipitoinen uute
15 tehdään happameksi pH-arvoon n. 5,5 - 6,0 ja uutetaan kloro-
formilla. Kloroformiuute kuivataan ja konsentroidaan tyh-
jössä. Puhdistus kromatografialla piihappogeelillä tuottaa
1-(5-karboksipentyyli)-2-(1-imidatsolyyli)-3-metyyli-indolin.

Esimerkki 27:

20 1-(5-karboksipentyyli)-5-kloori-3-metyyli-2-(1-imidat-
solyyli)-indoli-hydrokloridia (400 mg), joka on liuotettu
7 ml:aan tetrahydrofuraania, lämmitetään ja käsitellään
210 mg:lla trietyyliamiinia. Tämä liuos lisätään tipoittain
liuokseen, jossa on 120 mg etyylikloroformaattia 1 ml:ssa
25 tetrahydrofuraania ja joka on jäädytetty 0 - 5^o:seen.
Reaktioseosta sekoitetaan tunnin ajan tässä lämpötilassa
ja suodatetaan trietyyliamiinihydrokloridin poistamiseksi.
Suodos käsitellään liuoksella, jossa on hydroksyyliamiini-
hydrokloridia (75 mg) ja natriumhydroksidia (45 mg) 10 ml:
30 ssa metanolia. Tätä seosta sekoitetaan 0,5 tuntia ja konsen-
troidaan kuivaksi. Jäännös käsitellään 25 ml:lla eetteri-
metanolia (10:1) ja suodatetaan. Suodos haihdutetaan kui-
vaksi, jolloin saadaan öljy, joka liuotetaan asetoniin ja
käsitellään 6,5 N etanolisella kloorivedyllä, jolloin saa-
35 daan 1-(5-hydroksikarbamoyyipentyyli)-3-metyyli-2-(1-imid-
atsolyyli)-indoli-hydrokloridi.

Esimerkki 28:

1-(7,7-(bis-metoksikarbonyyli)heptyyli)-3-metyyli-2-(1-imidatsolyyli)-indolia (250 mg) liuotetaan metanoliin (0,5 ml) ja lisätään 1 N vesipitoista litiumhydroksidia (2,0 ml). Seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa tunnin ajan, sitten sitä kuumennetaan palautusjäähdyttään 2,5 tuntia. Kirkas liuos konsentroidaan kuivaksi ja jäännös liuotetaan vedeen ja pH säädetään arvoon n. 5,5-6. Tuote uutetaan sitten kloroformiin. Kloroformiuutteen konsentraatio (kuivattu vedettömän magnesiumsulfaatin päällä) tuottaa 1-(7,7-(bis-karboksi)heptyyli)-3-metyyli-2-(1-imidatsolyyli)-indolin.

Raa'an dikarboksyylihapon näytettä (25 mg) kuumennetaan 0,5 tuntia p-ksyleenin (3 ml) kanssa, joka sisältää 0,1 N HCl:a. Liuoksen annetaan jäähtyä huoneenlämpötilaan ja se uutetaan vesipitoiseen natriumhydroksidiin. Vesipitoinen faasi erotetaan ja säädetään pH arvoon 5-6, minkä jälkeen se uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi kuivataan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja konsentroidaan, jolloin saadaan 1-(7-karboksiheptyyli)-3-metyyli-2-(1-imidatsolyyli)-indoli.

Lähtömateriaali valmistetaan seuraavasti:

Tionylikloridia (0,36 ml) yhdistetään 1-(6-hydroksiheksyyli)-3-metyyli-2-(1-imidatsolyyli)-indolin kanssa (1,3 g) 0^o:ssa. Seosta sekoitetaan sitten huoneenlämpötilassa tunnin ajan. Kyllästettyä vesipitoista natriumbikarbonaattia lisätään ja seos uutetaan dikloorimetaanilla. Uute pestään kylästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivataan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä. Konsentroidaan kuivaksi ja puhdistetaan kromatografialla, jolloin saadaan 1-(6-klooriheksyyli)-3-metyyli-2-(1-imidatsolyyli)-indoli.

1-(6-klooriheksyyli)-3-metyyli-2-(1-imidatsolyyli)-indoli (0,5 g) yhdistetään dimetyylimalonaatin (830 mg), kalsiumkarbonaatin (830 mg) ja dimetyyliformamidin (12,0 ml) kanssa ja seosta kuumennetaan 80-90^o:ssa 18 tuntia typpiatmosfäärissä. Seos kaadetaan jääveteen (80 ml) ja tehdään

happameksi 1N HCl:lla ja pestään eetterillä. Vesipitoinen kerros säädetään n. pH-arvoon 6 ja uutetaan etyyliasetaatilla. Uute kuivataan sitten vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja konsentroidaan, jolloin saadaan tuote, joka
 5 puhdistetaan preparatiivisella ohutkerroskromatografialla, jolloin saadaan 1-(7,7-(bis-metoksikarbonyyli)heptyyli)-3-metyyli-2-(1-imidatsolyyli)-indoli.

Esimerkki 29:

1-(6-klooriheksyyli)-3-metyyli-2-(1-imidatsolyyli)
 10 indolia (150 mg), joka on kuivassa tetrahydrofuraanissa (2 ml), lisätään tipoittain magnesiumlastuihin (12 mg) kuivassa tetrahydrofuraanissa (2 ml) typpiatmosfäärissä. Kidejodia lisätään lisäyksen aikana reaktion käynnistämiseksi. Seosta kuumennetaan palautusjäähdyttään 4 tuntia, kun li-
 15 säys on suoritettu, sitten se jäähdytetään 0^o:seen ja kuivaa hiilidioksidikaasua kuplitetaan pulloon sekoittaen 15 minuuttia. Seos kaadetaan 5 ml:aan 1 N NaOH:a ja uutetaan eetterillä. Vesipitoinen faasi säädetään pH-arvoon n. 5 - 6 ja uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros kuivataan
 20 vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja konsentroidaan kuivaksi, jolloin saadaan 1-(6-karboksiheksyyli)-3-metyyli-2-(1-imidatsolyyli)-indoli.

Esimerkki 30:

1-(prop-2-ynyyli)-3-metyyli-2-(1-imidatsolyyli)-indo-
 25 lia (85 mg) liuotetaan tetrahydrofuraaniin (2 ml) typpi-atmosfäärissä ja tuloksena saatava liuos jäähdytetään -78^o:seen. n-butyylilitiumin liuos (0,024 ml, 1,6 M heksaanissa) lisätään tipoittain käsipumpulla 1 minuutin kuluessa. Sekoitetaan vielä 10 minuuttia -78^o:ssa, minkä jälkeen seos
 30 äkkijäähdytetään metyylikloroformaatilla (0,031 ml) ja sen annetaan lämmetä huoneenlämpötilaan. Seos kaadetaan sitten kyllästettyyn natriumkloridiin ja uutetaan eetterillä. Eetteriuute pestään vedellä ja kuivataan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä. Konsentroinnilla tyhjössä saadaan
 35 tuote, joka puhdistetaan preparatiivisella ohutkerroskromatografialla, jolloin saadaan 1-(3-metoksikarbonyyli-prop-

2-ynyyli)-3-metyyli-2-(1-imidatsolyyli)-indoli.

Lähtömateriaali valmistetaan seuraavasti:

Natriumhydridi (50%:nen mineraaliöljydispersio, 53 mg) pestään petrolieetterillä typpi-atmosfäärissä. Pesty natriumhydridi suspendoidaan kuivaan dimetyyli-formamidiin (2 ml) ja 3-metyyli-2-(1-imidatsolyyli)-indolia (190 mg) dimetyyli-formamidissa (2 ml) lisätään tipoittain. Seosta sekoitetaan vielä 30 minuuttia, minkä jälkeen siihen lisätään tipoittain propargylibromidia (220 mg). Seosta sekoitetaan vielä 2 tuntia, kaadetaan jääveteen, tehdään happameksi 1N kloorivetyhapolla ja uutetaan eetterillä. Vesipitoinen faasi tehdään emäksiseksi natriumbikarbonaatilla ja uutetaan eetterillä.

Eetteriuute pestään vedellä ja kuivataan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä. Konsentroidi tyhjössä tuottaa 1-(prop-2-ynyyli)-3-metyyli-2-(1-imidatsolyyli)-indolin.

Esimerkki 31:

Käsitellään 300 mg 1-(3-metoksikarbonyyliprop-2-ynyyli)-3-metyyli-2-(1-imidatsolyyli)-indolia, joka on 10 ml:ssa metanolia, 3,0 ml:lla vesipitoista 1N litiumhydroksidia huoneenlämpötilassa, jolloin saadaan 1-(3-karboksiprop-2-ynyyli)-3-metyyli-2-(3-pyridyyli)-indoli.

Esimerkki 32:

Edellä olevissa esimerkeissä esitetyllä tavalla valmistetaan muita kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa $R_1 = CH_3$, $Im = 1$ -imidatsolyyli ja $B = COOH$

<u>Yhdiste</u>	<u>R₂, R₃</u>	<u>A</u>
32/1	H , H	CH ₂ S(CH ₂) ₂
32/2	H , H	(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂
32/3	H , H	(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₃
32/4	5-F, H	(CH ₂) ₃
32/5	5,6-diCl	(CH ₂) ₅
32/6	5,6-metyleenidioksi	(CH ₂) ₄
32/7	5-OH, H	(CH ₂) ₅
32/8	5-SCH ₃ , H	(CH ₂) ₅
32/9	H , H	CH ₂ -S-(p)-C ₆ H ₄
32/10	H , H	(CH ₂) ₁₀
32/11	H , H	-CH ₂ CH=CH-CH ₂ -
32/12	H , H	CH ₂

Alkyloivat lähtömateriaalit esimerkkien 32/1, 32/2 ja 32/3 mukaisille yhdisteille on esitetty julkaisuissa J. Org. Chem. 34, 2955 (1969), US-patentti 3,984,459 ja vastaavasti Chem. Abstr. 83, 166177b.

- 5 Esimerkin 32/7 mukainen yhdiste voidaan valmistaa 1-(5-karboksipentyyli)-5-bentsyylioksi-2-(1-imidatsolyyli)-3-metyyli-indolin hydrogenolyysillä lähtemällä 5-bentsyylioksi-2-(1-imidatsolyyli)-3-metyyli-indolista.

Esimerkki 33:

- 10 10.000 tabletin valmistus, joista jokainen sisältää 10 mg aktiivista aineosaa:

Koostumus:

1-(4-karboksibutyyli)-3-metyyli-2-(1-imidatsolyyli)-indoli-hydrokloridia	100,00 g
laktoosia	1,157,00 g
maissitärkkelystä	75,00 g
polyetyleeniglykolia 6,000	75,00 g
magnesiumstearaattia	18,00 g
puhdistettua vettä	q.s.

Valmistus:

- Kaikki jauheet puristetaan seulan läpi, jonka silmäkoko on 0,6 mm. Sitten lääkeaine, laktoosi, magnesiumstearaatti ja puolet tärkkelyksestä sekoitetaan sopivassa sekoittimessa.
- 5 Loput tärkkelyksestä suspendoidaan 40 ml:aan vettä ja suspensio lisätään polyeteeniglykolin 150 ml:ssa vettä olevaan kiehuvaan liuokseen. Muodostunut tahna lisätään jauheisiin, jotka granuloidaan, tarvittaessa lisäämällä vielä vettä. Granulaatti kuivataan yön yli 35^o:ssa, murskataan seulalla, jonka
- 10 silmäkoko on 1,2 mm, ja puristetaan tableteiksi, joiden läpimitta on 6,4 mm ja joiden yläpuoli on jaettu kahtia.

Esimerkki 34:

10.000 kapselin valmistus, joista jokainen sisältää 25 mg aktiivista aineosaa.

15 Koostumus:

1-(5-karboksipentyyli)-3-metyyli-2-(1-imidatsolyyli)-indoli-hydrokloridia	250,0 g
laktoosia	1,650,0 g

Valmistus:

- 20 Kaikki jauheet puristetaan seulan läpi, jonka silmäkoko on 0,6 mm. Sitten lääkeaine sijoitetaan sopivaan sekoittimeen ja sekoitetaan laktoosin kanssa homogeeniseksi. Kapselit n:o 3 täytetään 200 mg:lla käyttäen kapselintäyttökoneetta.
- Samalla tavalla valmistetaan tabletteja ja kapseleita,
- 25 jotka sisältävät aktiivisina aineosina 10 - 100 mg keksinnön muita yhdisteitä, esim. esimerkeissä esitettyjä.

Vaikutus ihmisen verihiutaleista peräisin olevaan tromboksaanisyntetaasiin

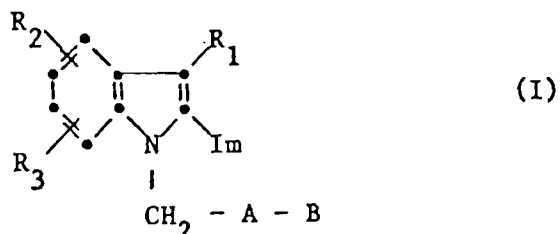
- Menetelmä suoritetaan yllä olevan selityksen mukaisesti,
- 30 s.o. tromboksaanisyntetaasientsyymin in vitro-esto osoitetaan julkaisussa Sun, Biochme. Biophys. Res. Comm. 74, 1432 (1977) esitetyllä tavalla.

Tulokset:

<u>Yhdiste, esim. n:o</u>	<u>IC₅₀ (μ M) tromboksaanisyntetaasi</u>
3	0,0023
4	0,022
11	0,020

Patenttivaatimukset:

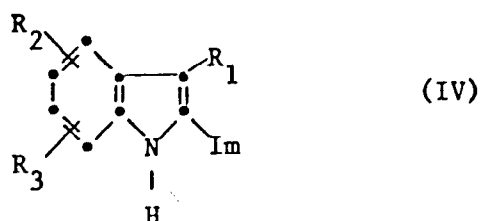
1. Menetelmä yleisen kaavan I



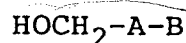
mukaisten uusien N-substituoitujen 2-(1-imidatsolyyli)-indolien, niiden N-oksidiin ja niiden suolojen valmistamiseksi, missä kaavassa R₁ merkitsee vetyä tai alempialkyyliä; Im merkitsee 1-imidatsolyyliä, joka on substituoimaton tai alempialkyyllillä, karboksilla, alempialkoksikarbonyyllillä tai karbamoyyllillä substituoitu; R₂ ja R₃ merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, alempialkyyliä, halogeenia, trifluorime-tyyliä, hydroksia, alempialkoksia, alempialkyyli-(tioa, sulfinyyliä tai sulfonyyliä); tai R₂ ja R₃ merkitsevät yhdessä, kun ne ovat kiinnittyneet viereisiin hiiliin, alempialkyleenidioksia; A merkitsee 1 - 12 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä, 2 - 12 hiiliatomia sisältävää alkenyleeniä, 2 - 12 hiiliatomia sisältävää alkynyleeniä, alempialkyleenifenyleeni-alempialkyleeniä, alempialkyleenifenyleeniä, fenyleeniaalempialkyleeniä, fenyleeniä, suoraa sidosta, alempialkyleeni-(tio tai oksi)-alempialkyleeniä, (tio- tai oksi)-fenyleeniä, alempialkyleeni-(tio tai oksi)-fenyleeniä, fenyleeni-(tio tai oksi)-alempialkyleeniä tai fenyleeni-alempialkenyleeniä; B merkitsee karboksia, alempialkoksikarbonyyliä, karbamoyyliä, mono- tai di-alempialkyylikarbamoyyliä, syanoa, hydroksimetyyliä, hydroksikarbamoyyliä, 5-

tetratsolyyliä tai formyyliä, missä menetelmässä

1) kondensoidaan kaavan IV



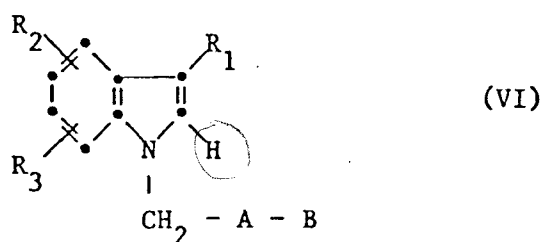
mukainen yhdiste, missä tähteillä R_1 , R_2 , R_3 ja Im on edellä määritelty merkitys, kaavan V



V

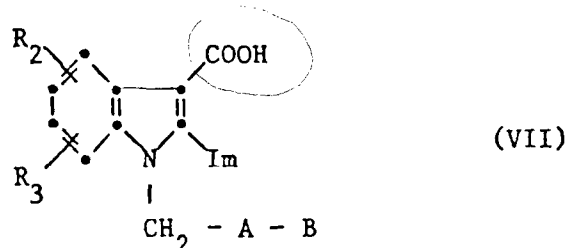
mukaisen yhdisteen reaktiivisen funktionaalisen johdannaisen kanssa, missä tähteillä A ja B on edellä määritelty merkitys, tai

2) kondensoidaan kaavan VI



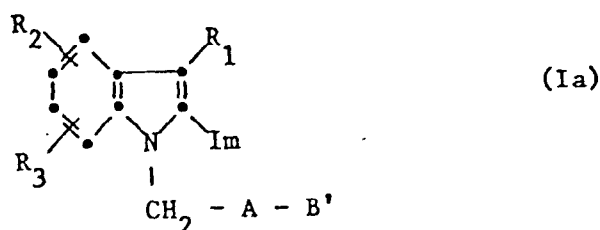
mukainen yhdiste, missä tähteillä R_1 - R_3 , A ja B on edellä määritelty merkitys, kaavan ImH mukaisen yhdisteen kanssa, missä tähteillä Im on edellä määritelty merkitys, tai

3) dekarboksyloidaan kaavan VII



mukainen yhdiste, missä tähteillä R_2 , R_3 ja Im on edellä määritelty merkitys, tai

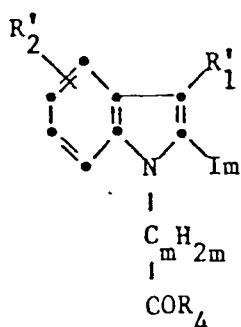
4) muunnetaan kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi kaavan Ia



mukainen yhdiste, missä tähteillä A, Im, R_1 , R_2 ja R_3 on edellä määritelty merkitys ja B' merkitsee ryhmää, joka voidaan muuntaa ryhmäksi B pidentämällä valinnaisesti ketjua A sen määritelmän puitteissa, ja haluttaessa tai tarvittaessa suojataan väliaikaisesti kussakin näistä menetelmistä häiritsevä reaktiivinen ryhmä, ja haluttaessa muunnetaan saatu kaavan I mukainen yhdiste joksikin toiseksi keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi, ja/ tai haluttaessa muunnetaan tuloksena saatava vapaa yhdiste suolaksi tai tuloksena saatava suola vapaaksi yhdisteeksi tai joksikin toiseksi suolaksi ja tarvittaessa hajotetaan saatujen isomeerien tai rasemaattien seos yksittäisiksi isomeereiksi tai rasemaateiksi ja tarvittaessa hajotetaan saatu rasemaatti optisiksi antipodeiksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan patenttivaatimuksessa 1 esitetyn kaavan I mukaisia yhdisteitä, niiden N-oksideja ja niiden suoloja, joissa R_1 merkitsee vetyä tai alempialkyyliä; Im merkitsee l-imidatsoleyyliä, joka on substituoimaton tai alempialkyyllillä, karboksilla, alempialkoksikarbonyyllillä tai karbamoyyllillä substituoitu; R_2 ja R_3 merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, alempialkyyliä, halogeenia, trifluorimetyyliä, hydroksia, alempialkoksia, alempialkyyli(tioa, sulfinyyliä tai sulfonyyliä); R_2 ja R_3 merkitsevät yhdessä, kun ne ovat kiinnittyneet vierekkäisiin hiiliin, alempialkyleenidioksia; A merkitsee 1 - 12 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä, 2 - 12 hiiliatomia sisältävää alkenyleeniä, 2 - 12 hiiliatomia sisältävää alkynyleeniä, alempialkyleenifenyleeni-alempialkyleeniä, alempialkyleenifenyleeniä, fenyleenialempialkyleeniä, fenyleeniä, suoraa sidosta, alempialkyleeni-(tio tai oksi)-alempialkyleeniä, alempialkyleeni-(tio tai oksi)-fenyleeniä; B merkitsee karboksia, alempialkoksikarbonyyliä, karbamoyyliä, mono- tai di-alempialkyyli-karbamoyyliä, syanoa tai hydroksimetyyliä.

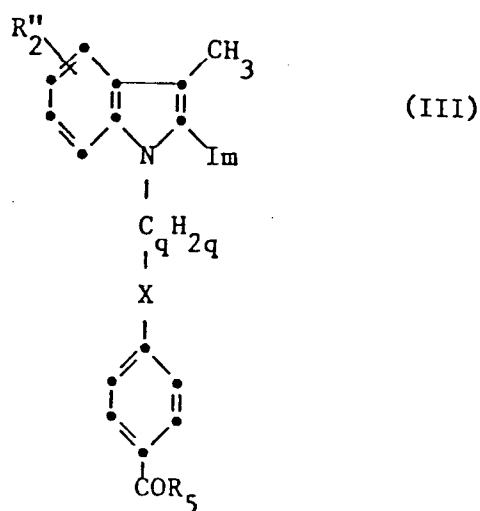
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan II



(II)

mukaisia yhdisteitä ja niiden suoloja, missä kaavassa R_1 merkitsee vetyä tai alempialkyyliä; R_2 merkitsee vetyä, alempialkyyliä, halogeenia, trifluorimetyyliä, hydroksia tai alempialkoksia; Im merkitsee 1-imidatsolyyliä; m merkitsee kokonaislukua 1 - 13, R_4 merkitsee hydroksia, alempialkoksia tai aminoa.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan III



mukaisia yhdisteitä ja niiden suoloja, missä kaavassa R_2'' merkitsee vetyä, alempialkyyliä, halogeenia, trifluorimetyyliä, hydroksia tai alempialkoksia, q merkitsee kokonaislukua 1 - 4, x on happi, rikki tai suorasidos, R_5 merkitsee hydroksia tai alempialkoksia; Im merkitsee 1-imidatsolyyliä.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan 1-(5-karboksipentyyli)-2-(1-imidatsolyyli)-3-metyyli-indoli ja sen suola.

3