FI0000908668

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 90866

C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 11 01 1994

(51) Kv.lk.5 - Int.cl.5

C 07D 233/60

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus - Patentansökning 860210

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 16.01.86

(24) Alkupäivä - Löpdag 16.01.86

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 17.07.86

(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 31.12.93

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

16.01.85 JP 60-4055 P

(71) Hakija - Sökande

1. **Sankyo Company Limited**, 1-6, 3-chome, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo, Japan, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. **Kawamoto, Isao**, c/o Sankyo Chemical Research Laboratories, No. 2-58, 1-chome, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140, Japan, (JP)
2. **Endo, Rokuro**, c/o Sankyo Chemical Research Laboratories, No. 2-58, 1-chome, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140, Japan, (JP)
3. **Matsuda, Keiichi**, c/o Sankyo Biological Research Laboratories, No. 2-58, 1-chome, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140, Japan, (JP)
4. **Ushiyama, Shigeru**, c/o Sankyo Biological Research Laboratories, No. 2-58, 1-chome, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140, Japan, (JP)
5. **Oshima, Takeshi**, c/o Sankyo Biological Research Laboratories, No. 2-58, 1-chome, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140, Japan, (JP)

(74) Asiamies - Ombud: **Forssén & Salomaa Oy**

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

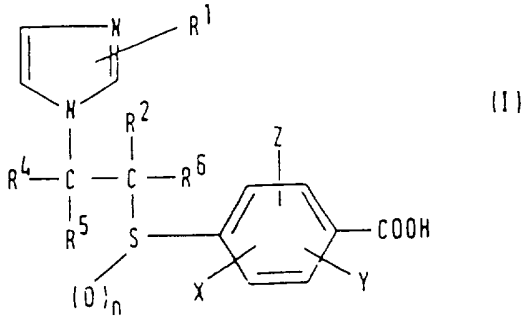
Menetelmä lääkeaineina käyttökelpoisten 4-/2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio/bentsoehappojohdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av som läkemedel användbara 4-/2-(imidazol-1-yl)-etyltio/bensoesyraderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

---

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä:

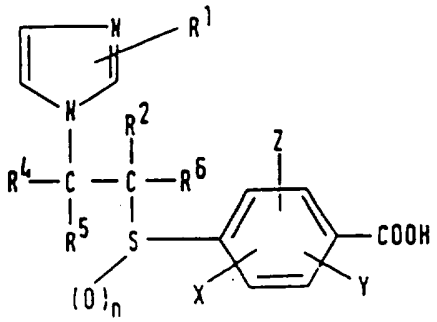


(I)

(jossa n on 0, 1 tai 2 ja R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, X, Y ja Z ovat joukko erilaisia ryhmiä ja atomeja) on kyky estää tromboksaani A_2:n synteesi ja ovat tästä syystä hyödyllisiä trombioottisten tilojen hoidossa tai ennaltaehkäisyssä.

Niitä voidaan valmistaa kondensoimalla imidatsolyyliosaa sisältävää yhdistettä, bentsoehappo-osaa sisältävällä yhdisteellä.

Föreningar med formeln (I):

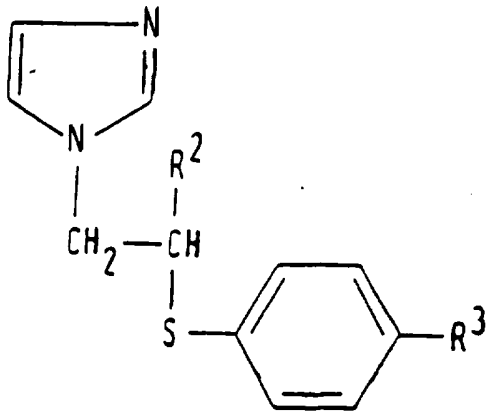


(I)

(där n är 0, 1 eller 2 och R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, X, Y och Z betecknar ett flertal olika grupper och atomer) har förmågan att inhibera syntesen av tromboxan A_2 och är därför användbara vid vård och förebyggande vård av trombotiska tillstånd. Dessa föreningar kan framställas genom kondensering av en förening som innehåller en imidazolyldel med en förening som innehåller en bensoesyradel.

Menetelmä lääkeaineina käyttökelpoisten 4-[2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]bentsoehappojohdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av som läkemedel användbara 4-[2-[imidazol-1-yl)-etyltio]bensoesyraderivat

Keksinnön kohteena on menetelmä lääkeaineina käyttökelpoisten kaavan (I) mukaisten 4-[2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]bentsoehappojohdannaisten valmistamiseksi,



(I)

jossa kaavassa

R^2 on fenyyliryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu vähintään yhdellä substituentilla, joka on halogeeni, C_1-C_4-alkyyli tai C_1-C_4-alkoksi;

R^3 on karboksiryhmä tai esteri- tai suolamuodossa oleva karboksiryhmä.

Nämä uudet imidatsolijohdannaiset ovat käyttökelpoisia sellaisten sairauksien hoidossa, jotka johtuvat epätasapainosta prostaglandiini-johdannaisen tromboksaani A_2:n (tämän jälkeen yksinkertaistettuna "TXA_2") aineenvaihdunnallisessa tasossa.

Monet "prostaglandiini"-ryhmään kuuluvista yhdisteistä tunnetaan erittäin tärkeästä vaikutuksestaan eläinkehoon, myös ihmisen aineenvaihduntaan ja toimintoihin, vaikkakin yksittäisten yhdisteiden rakennetta ja usein tarkkaa vaikutusta (tai vaikutuksia) ei vielä ole selvitetty. On tunnettua, että TXA_2:lla on perustavaa laatua oleva merkitys verihiutaleiden kasautumisen aiheuttajana ja valtimoiden sileiden lihasten kokoonpuristajana ja on myös tunnettua, että tätä yhdistettä voidaan

valmistaa prostaglandiinin endoperoksidista PGH_2:sta PGG_2:n kautta. On lisäksi tunnettua, että TXA_2:n vaikutus yleensä on vastakkainen PGI_2:n vaikutukseen verrattuna, mikä aine aiheuttaa verisuonten laajennusta ja ehkäisee verihiutaleiden kasautumista.

Tästä johtuen on ehdotettu, että TXA_2:n ja PGL_2:n tasapaino veressä muodostaisi kontrolloivan tekijän verisuonitukoksen kehityksessä ja/tai hoidossa. Tämän vuoksi veritukkotulppauman hoidossa tai ennaltaehkäisyssä on toivottavaa selektiivisesti estää TXA_2:n synteesi ja tällä tavalla lisätä PGI_2 aktiviteettia, jolla on verihiutaleiden kasautumista estävä vaikutus ja myös lisätä PGI_2:n tasoa PGH_2:n kasaantumisen johdosta. Uskotaan, että TXA_2:n synteesin tehokkaalla estäjällä olisi arvokas merkitys useiden tautien ja sairauksien hoidossa ja ennaltaehkäisyssä, verenkiertojärjestelmän yhteydessä. On kuitenkin tärkeää, että tästä estävästä aktiviteetista ei seuraisi niiden entsyymien estämistä, jotka vastaavat muiden prostaglandiinien syhteesistä.

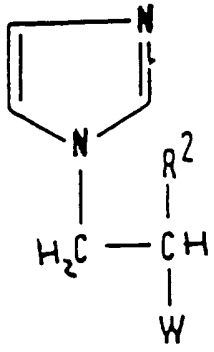
Needleman et al ovat osoittaneet [Prostaglandins, 13, 611 (1977)], että imidatsolilla ja 1-metyyli-imidatsolilla on jonkinlainen estävä vaikutus TXA_2:n synteesissä. Tämä estävä aktiviteetti ei kuitenkaan ole riittävä, jotta näillä yhdisteillä olisi käytännön merkitystä. Tämän jälkeen löydettiin tiettyjä muita imidatsolijohdannaisia ja näitä yhdisteitä on ehdotettu terapeuttiseen käyttöön sellaisten tautien ja sairauksien hoitoon, tai ennaltaehkäisyyn, jotka johtuvat TXA_2:n tason epätasapainosta (katso esim. GB-patenttijulkaisu no. 2,038,821B ja no. 2,031,408B.

Nyt on valmistettu uusia imidatsolijohdannaisia, joilla on voimakas estävä vaikutus TXA_2:n synteesiä kohtaan ja joilla tällöin on hyvin korostunut terapeuttinen aktiviteetti. Näiden yhdisteiden aktiviteetti on merkittävästi (joissakin tapauksissa erittäin merkittävästi) parempi kuin tekniikan tasosta ennestään tunnettujen yhdisteiden aktiviteetti.

Keksinnön mukainen menetelmä haluttujen yhdisteiden valmistamiseksi on pääasiassa tunnettu siitä, että

annetaan

kaavan II mukaisen yhdisteen:



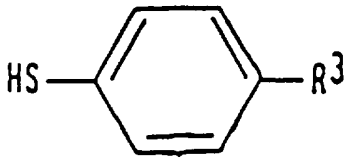
(II)

jossa kaavassa

R^2 on määritelty kuten edellä, ja

W on poistuva ryhmä,

reagoida kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa



(III)

tai sen suolan kanssa,

jossa kaavassa

R^3 on määritelty kuten edellä

kaavan I mukaisen yhdisteen saamiseksi,

ja mahdollisesti muutetaan R^3:n edustama ryhmä minkä tahansa toiseksi R^3:n edustamaksi ryhmäksi.

Farmaseuttinen koostumus sisältää aktiivista yhdistettä seoksessa farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen tai laimennusaineen kanssa, missä aktiivinen yhdiste on valittu ryhmästä, johon kuuluvat kaavan (I) mukaiset yhdisteet sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät esterit ja suolat.

Sellaisten tautien ja sairauksien ennaltaehkäisevässä hoidossa, jotka johtuvat TXA_2-tason epätasapainosta eläimissä, yleisesti nisäkkäissä, ihminen mukaanlukien, eläimelle annetaan tehokas määrä TXA_2-synteesin inhibiittoria, missä mainittu inhibiittori on valittu ryhmästä, johon kuuluu kaavan (I) mukaiset yhdisteet sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät esterit ja suolat.

Yllämainittujen ryhmien R^2 ollessa substituoituja, substituenttien lukumäärä ei ole rajoitettu. Siis kaikki substituutioasteet yhdestä substituentista kaikkien asemien täydelliseen substituointiin ovat mahdollisia. Käytännössä esiintyy kuitenkin, kuten tällä alalla on hyvin tunnettua, käytännön rajoituksia substituenttien mahdolliselle lukumäärälle, steerisistä esteistä johtuen. Substituentin ollessa suhteellisen "pieni" esimerkiksi halogeeniatomi täydellinen substituointi (s.o. perhalogenointi) voi olla mahdollinen. Jos substituentti toisaalta on suhteellisen "kookas" ja substituoitava ryhmä on suhteellisen pieni, niin steeriset esteet voivat rajoittaa substituenttien lukumäärää, mahdollisesti jopa yhteen substituenttiin. Nämä seikat ovat kuitenkin kaikille kemisteille tuttuja. Yleisesti voidaan sanoa, että siellä missä viitataan substituentteihin tarkoitetaan normaalisti 1-3 substituenttia, mutta substituenttien lukumäärä voi, yllä mainitut seikat huomioonottaen, olla myös suurempi.

Keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet sisältävät välttämättä ainakin yhden karboksiryhmän bentseenirenkaan 4-asemassa. Karboksiryhmä voi muodostaa estereitä ja suoloja.

Karboksyyliryhmä voi myös muodostaa suoloja sopivien emästen kanssa. Lisäksi keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet muodostavat happoadditiosuoloja, koska imidatsolin typpiatomit ovat emästyyppisiä. Täl-

laisten suolojen luonne ei myöskään ole kriittinen edellyttäen, että suolat ovat farmaseuttisesti hyväksyttävissä silloin, kun niitä käytetään terapeuttisiin tarkoituksiin. Laaja joukko happoja voi muodostaa happoadditiosuoloja keksinnön mukaisesti valmisettujen yhdisteiden kanssa ja esimerkkejä tällaisista hapoista ovat: mineraalihapot, kuten suolahappo, vetybromidihappo, typpihappo ja fosforihappo; orgaaniset karboksyylihapot, kuten etikkahappo, trifluorietikkahappo, aspargiinihappo, glutamiinihappo, oksaalihappo, tartaarihappo, sitruunahappo, maleiinihappo, fumariinihappo, maitohappo, salisyylihappo, maloiinihappo ja sukkiinihappo; sekä orgaaniset sulfonihapot, kuten metaanisulfonihappo, bentseenisulfonihappo ja p-tolueenisulfonihappo.

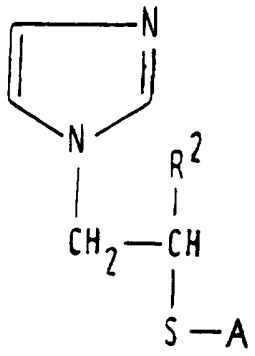
Esimerkkejä suoloista emästen kanssa ovat metallisuolat, erityisesti alkalimetalli- ja maa-alkalisuolat, kuten litium-, natrium-, kalium-, kalsium- ja magnesiumsuolat; ammoniumsuolat; orgaanisten amiinien suolat, kuten sykloheksyyliamiini, di-isopropyyliamiini tai trietyyliamiini; ja emäksisten aminohappojen suolat, kuten lysiini tai arginiini.

Keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet sisältävät vähintään yhden tai useamman asymmetrisen hiiliatomin, minkä johdosta yhdisteiden optiset isomeerit ovat mahdollisia. Vaikkakin yksi rakennekaava edustaa kaikkia eri optisia isomeerejä, kyseessä oleva keksintö kattaa sekä yksittäiset eristetyt isomeerit että niiden seokset.

Seuraavassa taulukossa 1 annetaan esimerkkejä erityisistä keksinnön mukaisesti valmistetuista yhdisteistä. Yhdisteet ovat tämän jälkeen, mikäli mahdollista, tunnistettavissa taulukoissa esiintyvien numeroiden perusteella. Taulukossa käytetään seuraavia lyhenteitä:

Me	metyyli
Ph	fenyyli

Kaavan (I-1) mukaiset yhdisteet



(I-1)

määräytyvät taulukon 1 mukaan:

Taulukko 1

Yhdiste No	R^2	A	Esimerkki No
38	Ph	4-(MeOCO)Ph	1
40	Ph	4-(HOCO)Ph	2
41	4-FPh	4-(MeOCO)Ph	5
42	4-FPh	4-(HOCO)Ph	6
43	2,4-diClPh	4-(MeOCO)Ph	3
44	2,4-diClPh	4-(HOCO)Ph	4
49	2-ClPh	4-(HOCO)Ph	20
50	2-ClPh	4-(MeOCO)Ph	19
58	2-MePh	4-(HOCO)Ph	14
60	2-MePh	4-(MeOCO)Ph	13
62	2,4,6-triMePh	4-(HOCO)Ph	10
63	2,4,6-triMePh	4-(MeOCO)Ph	9
70	2-MeOPh	4-(HOCO)Ph	8
71	3-MeOPh	4-(HOCO)Ph	26
72	3-MeOPh	4-(MeOCO)Ph	25
74	2,4-diMeOPh	4-(HOCO)Ph	16
75	2,4-diMeOPh	4-(MeOCO)Ph	15

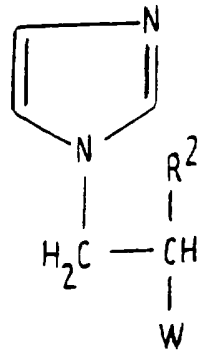
Yhdiste No	R^2	A	Esimerkki No
79	2,6-diMeOPh	4-(HOCO)Ph	22
80	2,6-diMeOPh	4-(MeOCO)Ph	21
82	3,4,5-triMeOPh	4-(HOCO)Ph	24
83	3,4,5-triMeOPh	4-(MeOCO)Ph	23
84	2,4,6-triMeOPh	4-(HOCO)Ph	18
85	2,4,6-triMeOPh	4-(MeOCO)Ph	17
87	2-MeOPh	4-(MeOCO)Ph	7,11,12

Yllä luetelluista yhdisteistä yhdisteet no 44, 49, 58, 62, 70, 74, 79 ja 84 sekä niiden vetykloridit ja natriumsuolat ovat edullisia.

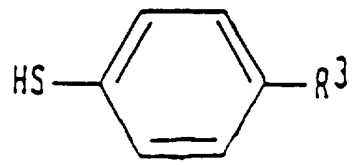
Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa alla kuvatun menetelmän mukaisesti.

Menetelmä

Tässä menetelmässä kaavan (II) mukaisen 2-imidatsolyylietyylijohdannaisen annetaan reagoida kaavan (III) mukaisen fenyylimerkaptaanin kanssa, jolloin muodostuu kaavan (I) mukainen yhdiste,

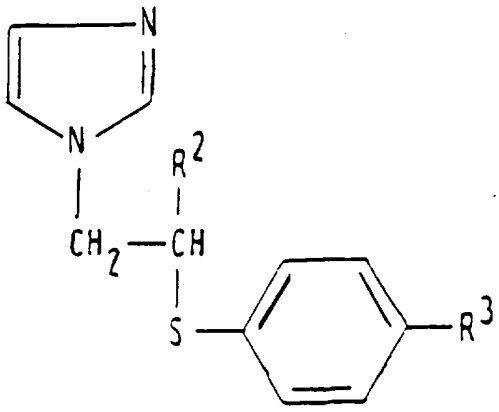


(II)



(III)

vaihe A7



(I)

Yllä olevissa kaavoissa R^2 on edellä määritellyn mukainen. R^3 on karboksiryhmä tai karboksiryhmän esteri- tai suolamuoto. W on lähtevä ryhmä.

Substituenttia W kuvaavan ryhmän luonne ei ole kriittinen kyseessä olevassa keksinnössä ja jokainen ryhmä, jota helposti voidaan korvata kaavan (III) mukaisen yhdisteen tioryhmällä voidaan käyttää. Esimerkkejä sopivista lähtevistä ryhmistä ovat hydroksiryhmä, halogeeniatomit,

esimerkiksi kloori-, bromi- tai jodiatomit; C_1-C_4- ja erityisesti C_1- ja C_2-alkaanisulfonyylioksiryhmät, kuten metaanisulfonyylioksi- ja etaanisulfonyylioksiryhmät: trihalometaanisulfonyylioksiryhmät, esimerkiksi trifluorimetaanisulfonyylioksiryhmä; ja aryylisulfonyylioksiryhmät, esimerkiksi bentseenisulfonyylioksi- tai p-tolueenisulfonyylioksiryhmät.

Reaktion A1-vaiheessa kaavan (II) mukainen 2-imidatsolyylijohdannainen saatetaan reagoimaan kaavan (III) mukaisen fenyylimerkaptaanin tai sen suolan kanssa halutun kaavan (I) mukaisen yhdisteen aikaansaamiseksi.

Tässä reaktio tapahtuu edullisesti liuottimen läsnäollessa, jolloin tämän liuottimen luonne ei ole kriittinen, edellyttäen, että sillä ei ole vastakkaista vaikutusta reaktioon. Sopivia liuottimia ovat halogenoidut hiilivedyt, erityisesti halogenoidut alifaattiset hiilivedyt, kuten kloroformi, metyleenikloridi tai 1,2-dikloorietaani; ketonit, kuten asetoni tai metyylietyyliketoni; eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani; aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni tai tolueeni; esterit, kuten etyyliformaatti tai etyyliasetaatti; alkoholit, kuten metanoli tai etanoli; amidit, kuten dimetyyliformamidi tai dimetyyliasetamidi; dimetyylisulfoksidi; nitrometaani; kahden tai useamman yllä mainitun orgaanisen liuottimen seos tai yhden tai useamman yllä mainitun orgaanisen liuottimen seos veden kanssa.

Reaktio tapahtuu edullsimmin happoasitovan aineen läsnäollessa, erityisesti silloin kun W on halogeeniatomi tai sulfonyylioksiryhmä. Happoasitovan aineen tarkoitus on poistaa reaktiosta, kondensoinnissa vapautunut happo ja tämän vuoksi mitä tahansa emäksistä yhdistettä, joka toimii tällä tavalla voidaan käyttää. Sopivia emäksiä ovat amiinit, kuten trietyyliamiini, pyridiini, 2,6-lutidiini tai dimetyyliamiini, alkalimetallibikarbonaatit, kuten natriumbikarbonaatti; alkalimetalli- ja maaalkalimetallikarbonaatit, kuten natrium-, kalium- tai kalsiumkarbonaatti; ja alkalimetallihydroksidit, kuten natrium- tai kaliumhydroksidi.

On erityisen sopivaa ensin muuttaa fenyylimerkaptaani (III) suolakseen alkali- tai maa-alkalimetallin tai orgaanisen emäksen kanssa, ennen reaktiota kaavan (II) mukaisen yhdisteen kanssa.

Kun W on hydroksiryhmä, reaktio voi myös tapahtua sopivan hapon läsnäollessa, esimerkkejä hapoista ovat mineraalihappo, kuten rikkihappo, suolahappo tai bromivetyhappo; orgaaninen karboksyylihappo tai sulfonihappo, kuten trifluorietikkahappo, etikkahappo tai p-tolueenisulfonihappo; tai Lewis-happo, kuten boori-trifluoridi-, dietyylieteraatti. Reaktio voi myös tapahtua kondensointiaineen, esim. dietyyliatsodikarboksylaatti- ja trifenyylifosfiiniyhdistelmän, läsnäollessa.

Al-vaiheen reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella, eikä käytetty lämpötila ole erityisen kriittinen. Sivureaktioiden välttämiseksi on kuitenkin toivottavaa, että lämpötila ei kohoa liian korkeaksi, joten sopiva lämpötila löytyy alueelta -10°C - +100°C. Reaktioon tarvittava aika vaihtelee suuresti, riippuen monesta tekijästä, johon sisältyvät lähtöaineiden luonne ja reaktiolämpötila, mutta normaalisti 20 minuutin ja 100 tunnin välinen aika on riittävä.

Jos R^3 kaavan (I) mukaisessa tuotteessa on esteröitynyt karboksiryhmä, niin tämä voidaan haluttaessa de-esteröidä tavanomaisin keinoin vapaan karboksiryhmän aikaansaamiseksi. Jos se esim. on suoraketjuinen alkyyliesteri, kuten metyyli- tai etyyliesteri, alkyyliryhmä voidaan poistaa emäshydrolyysillä. Jos se on t-butyyliesteri, t-butyyliryhmä voidaan poistaa trifluorietikkahappokäsittelyllä. Jos se on aralkyyliesteri (kuten bentsyyli- tai p-nitrobentsyyliesteri) tai bentshydryyliesteri, niin aralkyyli- tai bentshydryyliesteriryhmä voidaan poistaa käsittelemällä pelkistävällä aineella. Nämä reaktiot tapahtuvat edullisesti liuottimen läsnäollessa, jolloin tämän liuottimen luonne ei ole kriittinen, edellyttäen ettei sillä ole haitallista vaikutusta reaktion kulkuun. Sopivia liuottimia ovat esim. alkoholit, kuten metanoli tai etanoli; eetterit, kuten tetrahydrofuraani tai dioksaani; ja yhden tai useamman tällaisen orgaanisen liuottimen seos veden kanssa. Reaktiolämpötila ei ole erityisen kriittinen ja se voi vaihdella laajasti, esim. 0-100°C:een välillä. Reaktioaika vaihtelee riippuen monesta tekijästä,

erityisesti lähtöaineiden ja esteriryhmän poistoon käytettävien reagenssien (kuten alkalien tai pelkistävien aineiden) luonteesta, mutta tavallisesti 5 minuutin ja 12 tunnin välinen ajanjakso on riittävän pitkä.

Tämän reaktion päätyttyä saatu karboksyylihappo voidaan haluttaessa erottaa reaktioseoksesta tavanomaisin keinoin. Yksi sopiva talteenottomenetelmä on esim. seuraava: tarvittaessa suodatetaan mahdolliset liukenemattomat aineet; pestään orgaaninen faasi vedellä ja kuivatetaan; tislataan liuotin, jolloin haluttu tuote jää jäljelle. Tämä tuote voidaan edelleen, tarvittaessa puhdistaa tavanomaisin keinoin, esim. uudelleenkiteyttämällä tai käyttäen hyväksi kromatografisia menetelmiä, kuten preparatiivista ohutlevykromatografiaa tai pylväskromatografiaa.

Jos R^3 on karboksiryhmä tai esteröitynyt karboksiryhmä, tämä voidaan tavanomaisin keinoin muuttaa toiseksi esteröidyksi karboksiryhmäksi.

Vastaavalla tavalla keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet voidaan muuttaa farmaseuttisesti hyväksyttäviksi suoloikseen käsittelemällä hapolla tai emäksellä, mikä on tekniikan tasosta tunnettua.

On havaittu, niin kuin seuraavassa osoitetaan, että keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet estävät TXA_2 syntetaasin aktiviteetin, minkä johdosta niillä on verisuonitukosta vastustava aktiviteetti, mikä myös seuraavassa osoitetaan.

Tromboksaani A_2-syntetaasin esto

Verihiutaleiden mikrosomifraktiot erotettiin kanista ja ihmisverestä Needleman et al. [Needleman et al., Science 193, 163 (1976)] mukaan.

Mikrosomaalisen TXA_2 syntetaasin aktiviteetti keksinnön mukaisten yhdisteiden läsnäollessa eri konsentraatioissa tutkittiin käyttäen hyväksi mukaeltua muotoa Kayama et al. menetelmästä [Kayama et al., Prostaglandins, 21, 543 (1981)] inkuboimalla mikrosomifraktiot merkityllä 1-[^{14}C]-arakidonihapolla 0,1 mM konsentraatiossa 1 minuutin ajan 22°C:ssa,

lopulliseen tilavuuteen 0,2 ml. Reaktio saatettiin päätökseen lisäämällä 50 µM, 0,2 M sitruunahappoa, jonka jälkeen seos uutettiin 1,5 ml etyyliasetaattia. Uute väkevöitiin typpivirran alla ja käsiteltiin sen jälkeen silikageeli-ohutlevykromatografialla. Kromatografissa käytetty kehitysliuos oli tilavuussuhteessa 90:8:1:0,8 seos kloroformia, metanolia, etikkahappoa ja vettä. Tutkitun yhdisteen estovaikutus määritettiin TXB_2-fraktion radioaktiviteetin laskuna (TXA_2 hydrolysoituu stabiilimpaan muotoon TXB_2). Tulokset näkyvät seuraavasta taulukosta muodossa IC_{50}, toisin sanoen tarvittava konsentraatio, jotta tromboksaani-syntetaasin aktiviteetti estyisi 50 %:lla.

Keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden lisäksi tutkimme myös tunnetun yhdisteen, Dazoxiben, jonka systemaattinen nimi on 4-[2-(-1-imidatsolyyli)etoksi]-bentsoehapon hydrokloridi, aktiviteettia. Tämä yhdiste sisältyy GB-patenttijulkaisuun no 2,038,821. Keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet löytyvät seuraavista taulukoista niille edellä annettujen numeroiden perusteella. Kaikki yhdisteet olivat hydrokloridimuodossa paitsi yhdiste no 40, joka oli vapaana emäksenä.

Tulokset käyttäen kaniinien verihiutaleiden mikrosomeja selviävät taulukosta 4, kun taas ne tulokset, jotka perustuvat ihmisen verihiutaleiden mikrosomeihin ovat taulukossa 5.

Taulukko 4

Tutkittava yhdiste Yhdiste no	IC_{50} (x 10^{-8}M)
40	7,1
44	4,7
49	8,1
58	6,7
62	6,9
70	5,9
74	4,0
79	5,7
84	3,3
Dazoxiben	10,6

Taulukko 5

Tutkittava yhdiste Yhdiste no	IC_{50} (x 10^{-8}M)
58	5,2
70	7,3
Dazoxiben	76

Kuten yllä esitetyistä tuloksista käy ilmi, uusilla yhdisteillä on merkitsevästi korkeampi aktiviteetti kuin tunnetulla yhdisteellä Dazoxiben ja niin kuin taulukko 5 osoittaa, erityisesti uusien yhdisteiden

aktiviteetti ihmisen verihiutaleiden mikrosomeista johdetun trombolisaani-syntetaasia vastaan on noin 10 kertaa korkeampi kuin Dazoxiben-yhdisteen aktiviteetti.

Verisuonitukosta estävä aktiviteetti kaniineissa

Tämä testi suoritettiin käyttämällä mukaeltua Silver et al. menetelmää [Science, 183, 1085 (1974)]. Koe-eläimet olivat valkoisia japanilaisia uroskaniineja, joiden ruumiinpaino oli noin 3 kg.

Jokaiselle kaniiniryhmälle annettiin suun kautta sopiva annos testiyhdistettä ja yhden tunnin kuluttua suun kautta annetun annoksen jälkeen, jokaiselle annettiin 1,3 mg/kg arakidonihappoa suonensisäisen ruiskeen avulla. Koe-eläimiä seurattiin ja äkillisiä kuolemia koeajan aikana rekisteröitiin. ED_{50}-arvo määritettiin Probitin menetelmän mukaisesti.

Kontrolliryhmänä käytettiin lääkitsemättömiä kaniineja, joille siis ei annettu testiyhdistettä, mutta nämä kuolivat kaikki useiden minuuttien kuluessa siitä kun arakidonihappoa ruiskutettiin veritukkotulppauman takia.

Tulokset selviävät taulukosta 6, ED_{50}-arvojen muodossa.

Taulukko 6

Testiyhdiste	ED_{50} (mg/kg)
Yhdiste no 70	0,13
Dazoxiben	1,1

Yllä esitetyt tulokset osoittavat noin 10 kertaa korkeampaa aktiviteettia tutkitulla yhdisteellä verrattuna tunnettuun yhdisteeseen, Dazoxiben.

Yllä esitetyt tulokset osoittavat, että keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet estävät tromboksaani-syntetaasin nisäkkäiden, ihminen mukaanlukien, verihiutaleiden mikrosomeissa, ja että ne lisäksi omaavat vahvan ja spesifisen estävän vaikutuksen TXA_2, biosynteesiä vastaan. Ominaisesti TXA_2:n biosynteesi voi estyä jopa 50 %:lla käytettäessä yhdistettä 10^{-8} molaarin konsentraatiossa. Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on kuitenkin erittäin heikko estävä aktiviteetti syklo-oksigenaasia ja prostasykliinisyntetaasia vastaan, eivätkä näinollen estä muiden prostaglandiinijohdannaisten synteesiä.

On myös in vivo testein osoitettu, että keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä suun kautta annettuina kaniineilla ja hiirillä on estävä vaikutus keuhkoveritukkotulppaumaa vastaan, mikä johtuu arakidonihapon laskimonsisäisestä ruiskeesta.

Kyseessä olevan keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet ovat tästä johtuen arvokkaita sellaisten sairauksien ja tautien hoidossa ja ennaltaehkäisyssä, jotka johtuvat veren TXA_2-tason epätasapainosta, esim. tulehdukset, verenpainetauti, verisuonitukos, aivoverenvuoto ja astma ja niiden oletetaan olevan erityisen sopivia veritukkotulppauman hoidossa ja ennaltaehkäisyssä nisäkkäillä, ihminen mukaanlukien. Niiden oletetaan esim. olevan hyödyllisiä sydänlihasinfarktin, aivoverisuonitukoksen ja verenkierron riittämättömyyteen ulommissa verisuonissa liittyvien sairauksien hoidossa ja ennaltaehkäisyssä, samoin kuin leikkauksenjälkeisen verisuonitukkeuman hoidossa ja ennaltaehkäisyssä ja kiihdyttää siirrettyjen verisuonten laajennusta leikkauksen jälkeen.

Keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet ovat annosteltavissa millä sopivalla tavalla tahansa, suun kautta tai parenteraalisesti ja voidaan antaa esim. seuraavissa muodoissa: suun kautta annettuina tabletteina, kapseleina, jauheena tai siirappina tai parenteraalisesti annettuna peräpuikkoina tai ruiskutettavana liuoksena tai suspensiona ihonalaista tai laskimonsisäistä ruiskutusta varten.

Keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet voidaan yhdistää tavanomaisiin farmaseuttisiin kantaja-aineisiin tai laimennusaineisiin tai ne voidaan annostella suoraan.

Keksinnön mukaisesti valmistetun yhdisteen annosteltava määrä vaihtelee riippuen hoidettavan sairauden tai taudin luonteesta ja vakavuudesta, potilaan iästä, painosta, oireista ja kunnosta sekä annostustavasta. Ohjearvoksi voi kuitenkin aikuiselle ihmiselle antaa 50-1800 mg päivässä, mikä määrä mieluummin jaetaan pienempiin osiin ja annetaan potilaalle esim. kolmesti päivässä.

Tiettyjen uusien yhdisteiden valmistusta kuvataan edelleen seuraavissa esimerkeissä.

Esimerkki 1

Metyyli 4-[1-fenyyli-2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]bentsoaatti

1,5 g metyyli 4-merkaptobentsoaattia liuotettiin 8 ml:aan kuivaa dimetyyliformamidia ja saatu liuos lisättiin, samalla jäillä jäähdyttäen, 388 mg 55 paino-% suspensioon, joka koostui natriumhydridistä mineraaliöljyssä, jonka jälkeen seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 30 minuutin ajan. Liuos, missä oli 1,5 g 1-(2-kloro-2-fenyylietyyli)imidatsolia liuotettuna 8 ml:aan kuivaa dimetyyliformamidia, lisättiin näin saatuun liuokseen, jonka jälkeen seosta kuumennettiin 65-70°C:ssa 6 tunnin ajan.

Tämän ajan jälkeen reaktioseos kaadettiin kyllästettyyn natriumkloridivesiseokseen ja saatu liuos uutettiin dietyylieetterillä. Uute pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä kaliumkloridilla, jonka jälkeen liuos poistettiin tislaamalla. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelin (eluentti: etyyliasetaatti: trietyyliamiini = 40:1 tilavuusosina) läpi, jolloin saatiin 747 mg otsikkoyhdistettä värittömänä jauheena.

IR-spektri (Nujol-tavaramerkki) $\nu_{max} cm^{-1}$:

1730, 1595, 1555, 1510.

NMR-spektri ($CDCl_3$) δ ppm:

3,84 (3H, singletti);
4,10-4,46 (3H, multipletti);
6,57 (1H, singletti);
6,83 (1H, singletti);
6,88-7,35 (8H, multipletti);
7,80 (2H, dubletti, J = 8,0 Hz).

Esimerkki 2

4-[1-fenyyli-2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]bentsoehappo ja sen hydrokloridi

(a) 603 mg metyyli 4-[1-fenyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-etyylitio]bentsoaattia (valmistettu esimerkin 1 mukaisesti) liuotettiin 7,1 ml:aan metanolia ja 7,1 ml 1N natriumhydroksidin vesiliuosta lisättiin saatuun liuokseen. Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 1 tunnin ajan, jonka jälkeen lämmitettiin pystyjäähdyttäjän alla 1 tunnin ajan. Liuos poistettiin tislaamalla ja 1,8 ml 1N natriumhydridi-vesiliuosta lisättiin jäännökseen. Saatu seos uutettiin kloroformilla, jonka jälkeen vesikerros tehtiin happamaksi (pH 2-3) 6N suolahapolla. Saatu seos uutettiin kloroformilla ja vesikerros neutraloitiin sitten väkevällä vesipitoisella ammoniakilla. Saatu seos, joka oli samean valkoinen, uutettiin kloroformilla ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuos poistettiin tislaamalla, jonka jälkeen saatiin 182 mg otsikkoyhdistettä (vapaana emäksenä) värittömänä jauheena.

IR-spektri (KBr) $\nu_{max} cm^{-1}$:

3400, 1690, 1590, 1560, 1505.

NMR-spektri ($CDCl_3$) δ ppm:

4,12-4,70 (3H, multipletti);
6,65 (1H, singletti);
7,00 (1H, singletti);
7,06-7,46 (7H, multipletti);
7,63 (1H, singletti);
7,98 (2H, dubletti, J = 8,0 Hz);
11,20 (1H, leveä singletti).

(b) 30 mg 4-[1-fenyyli-2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]bentsoehappoa liuotettiin 2 ml:aan kloroformia 4 ml kloorivetykaasulla kyllästettyä dietyylieetterä ja 20 ml dietyylieetteriä lisättiin perätysten saatuun liuokseen. Tämän jälkeen dietyylieetteri dekantoitiin ja saostuma pestiin dietyylieetterillä. Saadut kiteet kerättiin suodattamalla, jolloin saatiin 28 mg otsikkoyhdisteen hydrokloridia, joka suli 117-120°C:ssa.

Esimerkki 3

Metyyli 4-[1-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)-etyylitio]bentsoaatti

415 mg metyyli 4-merkaptobentsoaatti liuotettiin 3 ml:aan kuivaa dimetyyliformamidia ja 108 mg 55 paino-% suspensio, jossa oli natriumhydridiä ja mineraaliöljyä, lisättiin tämän jälkeen saatuun liuokseen samalla jäissä jäähdyttäen, jonka jälkeen seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 30 minuutin ajan. 567 mg liuosta, joka koostui 1-[2-kloori-2-(2,4-dikloorifenyyli)etyyli]imidatsolista liuotettuna 3 ml:aan kuivaa dimetyyliformamidia lisättiin saatuun liuokseen ja seosta kuumennettiin 60-70°C:ssa 7 tunnin ajan. Mainitun ajan päätyttyä saatua seosta käsiteltiin ja puhdistettiin esimerkissä 1 selostetulla tavalla, jolloin saatiin 317 mg otsikkoyhdistettä värittöminä kiteinä, jotka sulivat 121-124°C:ssa.

IR-spektri (Nujol) $\nu_{max}cm^{-1}$:

1718, 1585, 1560, 1505.

NMR-spektri ($CDCl_3$) δ ppm:

3,86 (3H, singletti);
4,34 (2H, dubletti, J = 7,0 Hz);
5,13 (1H, tripletti, J = 7,0 Hz);
6,72-7,46 (8H, multipletti);
7,88 (2H, dubletti, J = 8,0 Hz).

Esimerkki 4

4-[1-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]-bentsoehapon hydrokloridi

306 mg metyyli 4-[1-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]-bentsoaattia (valmistettu esimerkin 3 mukaisesti) liuotettiin 4 ml metanolia. 3 ml 1N natriumhydroksidin vesiliuosta lisättiin saatuun liuokseen ja seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 5 tunnin ajan, jonka jälkeen se kuumennettiin palautusjäähdytyksen alla 1 tunnin ajan. Liuos poistettiin tislaamalla ja 1,5 ml 1N natriumhydroksidin vesiliuosta lisättiin jäännöksen päälle. Saatu seos uutettiin kloroformilla ja vesikerros tehtiin happamaksi (pH-arvo 2-3) 6N suolahapolla. Saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin, jonka jälkeen seurasi uudelleenkiteyttäminen etanoli- ja etyyliasetaattiseoksesta, jolloin saatiin 191 mg otsikkoyhdistettä värittöminä kiteinä, jotka sulivat 187-190°C:ssa.

IR-spektri (KBr) $\nu_{max}cm^{-1}$:

3400, 1715, 1700, 1590, 1565, 1540.

NMR-spektri [$(CD_3)_2SO$] δ ppm:

4,95 (2H, dubletti, J = 7,0 Hz);
5,49 (1H, tripletti, J = 7,0 Hz);
7,43-8,00 (9H, multipletti);
9,35 (1H, singletti).

Esimerkki 5

Metyyli 4-[1-(4-fluorifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]bentsoaatti

965 mg metyyli 4-merkaptobentsoaattia liuotettiin 6 ml:aan kuivaa dimetyyliformamidia. Saatuun liuokseen lisättiin jäissä jäähdyttäen, 250 mg 55 paino-% suspensio, jossa oli natriumhydridiä mineraaliöljyssä ja seosta sekoitettiin sitten huoneenlämmössä 30 minuutin ajan. Liuos, jossa oli 1,1 g 1-[2-kloori-2-(4-fluorifenyyli)etyyli]imidatsolia liuotettuna 16 ml:aan kuivaa dimetyyliformamidia lisättiin saatuun liuokseen.

Seos lämmitettiin 70-75°C:een 2,5 tunnin ajan. Tämän ajan päätyttyä, saatu seos käsiteltiin ja puhdistettiin esimerkissä 1 esitetyllä tavalla, jolloin saatiin 866 mg jauhemaista otsikonyhdistettä.

IR-spektri (Nujol) $\nu_{max}cm^{-1}$:

1715, 1595, 1560, 1510.

NMR-spektri ($CDCl_3$) δ ppm:

3,85 (3H, singletti);
4,16-4,60 (3H, multipletti);
6,55-7,45 (9H, multipletti);
7,82 (2H, dubletti, J = 8,0 Hz).

Esimerkki 6

4-[1-(4-fluorifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]bentsoehapon hydrokloridi

841 mg metyyli 4-[1-(4-fluorifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]-bentsoaattia (valmistettu esimerkin 5 mukaisesti) liuotettiin 9,4 ml:aan metanolia. 9,4 ml 1N natriumhydroksidin vesiliuosta lisättiin saatuun liuokseen ja saatua seosta sekoitettiin tämän jälkeen huoneenlämmössä 1 tunnin ajan, jonka jälkeen seurasi kuumennus pystyjäähdyttäjän alla 3,5 tunnin ajan. Liuotin poistettiin tislaamalla ja 4,5 ml 1N natriumhydroksidin vesiliuosta lisättiin jäännökseen. Saatu seos uutettiin kloroformilla ja vesikerros tehtiin happameksi (pH-arvo 2-3) 6N suolahapon vesiliuoksella. Saostuneet kiteet koottiin suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin, jonka jälkeen seurasi uudelleenkiteyttäminen etanoli- ja etyyliasetaattiseoksesta, jolloin saatiin 682 mg otsikkoyhdistettä värittöminä kiteinä, jotka sulivat 226-230°C:ssa.

IR-spektri (Nujol) $\nu_{max}cm^{-1}$:

1685, 1590, 1560, 1540, 1505.

NMR-spektri [$(CD_3)_2SO$] δ ppm:

4,74 (2H, dubletti, J = 7,0 Hz);
5,35 (1H, tripletti, J = 7,0 Hz);
6,88-7,92 (10H, multipletti);
9,19 (1H, singletti).

Esimerkki 7

Metyyli 4-[1-(2-metoksifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]bentsoaatti

915 mg metyyli 4-merkaptobentsoaattia liuotettiin 6 ml:aan kuivaa dimetyyliformamidia ja saatuun liuokseen lisättiin jäissä jäähdyttäen 237

mg 55 paino-% suspensio, joka koostui natriumhydridistä mineraaliöljyssä, jonka jälkeen seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 30 minuutin ajan. Saatuun liuokseen lisättii liuos, jossa oli 1,17 g 1-[2-kloori-2-(2-metoksifenyyli)etyyli]imidatsolia liuotettuna 6 ml:aan kuivaa dimetyyliformamidia. Tämän ajan päätyttyä saatua seosta käsiteltiin ja puhdistettiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla, jolloin saatiin 1,26 g öljymäistä otsikkoyhdistettä.

IR-spektri (nestekalvo) $\nu_{max} cm^{-1}$:

1715, 1595, 1560, 1505.

NMR-spektri ($CDCl_3$) δ ppm:

3,76 (3H, singletti);
3,84 (3H, singletti);
4,30 (2H, dubletti, J = 7,0 Hz);
5,02 (1H, tripletti, J = 7,0 Hz);
6,60-7,36 (9H, multipletti);
7,80 (2H, dubletti, J = 8,0 Hz).

Esimerkki 8

4-[1-(2-metoksifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]bentsoehapon hydrokloridi

1,24 g metyyli 4-[1-(2-metoksifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)-etyylitio/]bentsoaattia (valmistettu esimerkin 7 mukaisesti) liuotettiin 14 ml:aan metanolia. Saatuun liuokseen lisättiin 14 ml 1N natriumhydroksidin vesiliuosta ja saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 3 tunnin ajan. Liuotin poistettiin tislaamalla ja jäännökseen lisättiin 7 ml natriumhydroksidia. Saatu seos uutettiin kloroformilla ja vesikerros hapotettiin (pH 2-3) 6N vesipitoista suolahappoa. Saastuneet kiteet koottiin suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin, jonka jälkeen seurasi uudelleenkiteyttäminen etanolin ja di-isopropyylieetterin seok-

sesta, jolloin saatiin 1,15 g otsikkoyhdistettä värittöminä kiteinä, jotka sulivat 140-145°C:ssa.

IR-spektri (KBr) $\nu_{max}cm^{-1}$:

3400, 1705, 1595, 1545, 1495.

NMR-spektri [$(CD_3)_2SO$] δ ppm:

3,84 (3H, singletti);
9,83 (2H, dubletti, J = 7,0 Hz);
5,37 (1H, tripletti, J = 7,0 Hz);
6,80-7,64 (7H, multipletti);
7,70 (1H, singletti);
7,87 (2H, dubletti, J = 8,0 Hz);
9,20 (1H, singletti).

Esimerkki 9

Metyyli 4-[1-(2,4,6-trimetyylifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]-bentsoaatti

947 mg metyyli 4-merkaptobentsoaattia liuotettiin 6 ml:aan kuivaa dimetyyliformamidia ja saatuun liuokseen lisättiin, jäissä jäähdyttäen, 245 mg 55 paino-% suspensio, joka koostui natriumhydridistä mineraaliöljyssä. Seosta sekoitettiin sen jälkeen huoneenlämmössä 30 minuutin ajan. Liuokseen lisättiin 1,4 g 1-[2-kloori-2-(2,4,6-trimetyylifenyyli)-etyyli]imidatsolia liuotettuna 7 ml:aan dimetyyliformamidia ja seos kuumennettiin 60-65°C:ssa 20 tunnin ajan. Tämän ajan päätyttyä saatua seosta käsiteltiin ja puhdistettiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla, jolloin saatiin 1,72 g öljymäistä otsikkoyhdistettä.

IR-spektri (nestekalvo) $\nu_{max}cm^{-1}$:

1720, 1595, 1560, 1505.

NMR-spektri ($CDCl_3$) δ ppm:

1,93 (3H, singletti);
2,23 (3H, singletti);
2,58 (3H, singletti);
3,88 (3H, singletti);
4,43 (2H, dubletti, J = 7,0 Hz);
4,81 (1H, tripletti, J = 7,0 Hz);
6,54-7,36 (7H, multipletti);
7,86 (2H, dubletti, J = 8,0 Hz).

Esimerkki 10

4-[1-(2,4,6-trimetyylifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]bentsoehapon hydrokloridi

1,68 g metyyli 4-[1-(2,4,6-trimetyylifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]bentsoaattia (valmistettu esimerkin 9 mukaisesti) liuotettiin 18 ml:aan metanolia. Saatuun liuokseen lisättiin 18 ml 1N natriumhydroksidin vesiliuosta ja saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 4,5 tunnin ajan. Liuotin poistettiin tislaamalla ja jäännökseen lisättiin 9 ml 1N natriumhydroksidin vesiliuosta. Saatu seos uutettiin kloroformilla ja vesikerros hapotettiin (pH 2-3) 6N vesipitoisella suolahapolla. Saostuneet kiteet koottiin suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin, jonka jälkeen seurasi uudelleenkiteyttäminen etanolin ja etyyliasetaatin seoksesta, jolloin saatiin 1,22 g otsikkoyhdistettä värittöminä kiteinä, jotka sulivat 235-241°C:ssa.

IR-spektri (KBr) ν_{max} cm^{-1}:

3380, 1710, 1595, 1570, 1545.

NMR-spektri [$(CD_3)_2SO$] δ ppm:

2,16 (6H, singletti);
2,59 (3H, singletti);
4,85 (2H, dubletti, J = 7,0 Hz);
5,13 (1H, tripletti, J = 7,0 Hz);
6,82 (1H, singletti);
6,92 (1H, singletti);
7,43 (2H, dubletti, J = 8,0 Hz);
7,56 (1H, singletti);
7,79 (1H, singletti);
7,82 (2H, dubletti, J = 8,0 Hz);
9,29 (1H, singletti).

Esimerkki 11

Metyyli 4-[1-(2-metoksifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]bentsoaatti

Seokseen, jossa oli 578 mg metyyli 4-merkaptobentsoaattia ja 500 mg 1-[2-hydroksi-2-(2-metoksifenyyli)etyyli]imidatsolia lisättiin 8,3 ml:aan trifluorietikkahappoa jäissä jäähdyttäen, jonka jälkeen seosta sekoitettiin 0-5°C:een lämpötilassa 2,7 tunnin ajan, ja sen jälkeen vielä huoneenlämmössä 2,5 tunnin ajan. Tämän ajan päätyttyä trifluorietikkahappo poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa ja jäännökseen lisättiin natriumbikarbonaatin vesiliuos. Saatu seos uutettiin etyyliasetaatilla ja uute pestiin natriumkloridilla kyllästetyllä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa ja jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla eluoimalla seoksella, jossa oli etyyliasetaattia ja metanolia tilavuussuhteessa 15:1, jolloin saatiin 691 mg otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä. Tämä yhdiste oli identtinen esimerkissä 9 saadun yhdisteen kanssa IR- ja NMR-spektrien suhteen.

Esimerkki 12

Metyyli 4-[1-(2-metoksifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]bentsoaatti

Seokseen, jossa oli 500 mg dietyyliatsodikarboksylaattia 6,17 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin 685 mg trifenyylifosfiinia ja seosta sekoitettiin 20 minuutin ajan. Saatuun liuokseen lisättiin 570 mg 1-[2-hydroksi-2-(2-metoksifenyyli)etyyli]imidatsolia 7 ml:ssa tetrahydrofuraania lämpötilan ollessa -10°C ja -15°C välillä ja seosta sekoitettiin 20 minuutin ajan. Seokseen lisättiin samassa lämpötilassa liuos, jossa oli 439 mg metyyli 4-merkaptobentsoaattia 8,4 ml:ssa tetrahydrofuraania ja seosta sekoitettiin 0-5°C:ssa 30 minuutin ajan ja tämän jälkeen huoneenlämmössä 25 minuutin ajan. Natriumkloridilla kyllästetty vesiliuos lisättiin ja reaktioseos uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin poistettiin tislaamalla ja jäännös puhdistettiin esimerkissä 13 selostetulla tavalla, jolloin saatiin 223 mg otsikkoyhdistettä. Tämä yhdiste oli identtinen esimerkissä 9 saadun yhdisteen kanssa IR- ja NMR-spektrien suhteen.

Esimerkki 13

Metyyli 4-[1-(2-metyylifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]bentsoaatti

1,64 g metyyli 4-merkaptobentsoaattia liuotettiin 10,4 ml:aan kuivaa dimetyyliformamidia ja 424 mg 55 paino-% suspensio, jossa oli natriumhydridiä mineraaliöljyssä, lisättiin jäissä jäähdyttäen. Saatua seosta sekoitettiin tämän jälkeen huoneenlämmössä 30 minuutin ajan. Saatuun liuokseen lisättiin 2,15 g 1-[2-kloori-2-(2-metyylifenyyli)etyyli]imidatsolia 12 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia ja seosta kuumennettiin 60-70°C:ssa 5,5 tunnin ajan. Tämän ajan päätyttyä saatua liuosta käsiteltiin ja puhdistettiin esimerkissä 1 selostetulla tavalla, jolloin saatiin 2,62 g öljymäistä otsikkoyhdistettä.

IR-spektri (nestekalvo) $\nu_{max}cm^{-1}$:

1715, 1595, 1560, 1505.

NMR-spektri ($CDCl_3$) δ ppm:

2,10 (3H, singletti);
3,87 (3H, singletti);
4,32 (1H, dubletti, J = 6,0 Hz);
4,32 (1H, dubletti, J = 7,0 Hz);
4,75 (1H, dublettien dubletti, J = 6,0 & 7,0 Hz);
6,56 (1H, singletti);
6,86 (1H, singletti);
6,92-7,46 (7H, multipletti);
7,86 (2H, dubletti, J = 8,0 Hz).

Esimerkki 14

4-[1-(2-metyylifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]bentsoehapon hydrokloridi

Liuokseen, jossa oli 2,54 g metyyli 4-[1-(2-metyylifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]bentsoaattia (valmistettu esimerkin 13 mukaisesti) 28,8 ml:ssa metanolia, lisättiin 28,8 ml 1N natriumhydroksidin vesiliuosta ja saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 3 tunnin ajan. Liuotin poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa ja jäännökseen lisättiin 1N natriumhydroksidin vesiliuosta. Saatu seos uutettiin kloroformilla ja vesikerros hapotettiin väkevällä suolahapolla pH-arvoon 2-3. Saostuneet kiteet suodatettiin, pestiin vedellä, kuivatettiin ja uudelleenkiteytettiin etanolin ja etyyliasetaatin seoksesta, jolloin saatiin 2,0 g otsikkoyhdistettä värittöminä kiteinä, jotka sulivat 162-166°C:ssa.

IR-spektri (KBr) $\nu_{max}cm^{-1}$:

3380, 1700, 1630, 1590.

NMR-spektri [$(CD_3)_2SO$] δ ppm:

2,39 (3H, singletti);
4,86 (1H, dubletti, J = 7,0 Hz);
4,88 (1H, dubletti, J = 7,0 Hz);
5,28 (1H, tripletti, J = 7,0 Hz);
7,14-7,97 (10H, multipletti);
9,37 (1H, singletti).

Esimerkki 15

Metyyli 4-[1-(2,4-dimetoksifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]bentsoaatti

Seokseen, jossa oli 766 mg metyyli 4-merkaptobentsoaattia ja 754 mg 1-[2-hydroksi-2-(2,4-dimetoksifenyyli)etyyli]imidatsolia, lisättiin 10,9 ml trifluorietikkahappoa, jäissä jäähdyttäen, ja saatua seosta sekoitettiin 0 ja 5°C:een lämpötilassa 1,5 tunnin ajan. Saatua liuosta käsiteltiin ja puhdistettiin esimerkissä 13 selostetulla tavalla, jolloin saatiin 495 mg otsikkoyhdistettä värittömänä, öljymäisenä aineena.

IR-spektri (nestekalvo) $\nu_{max}cm^{-1}$:

1715, 1610, 1595, 1505.

NMR-spektri ($CDCl_3$) δ ppm:

3,78 (6H, singletti);
3,88 (3H, singletti);
4,33 (2H, dubletti, J = 7,0 Hz);
5,01 (1H, tripletti, J = 7,0 Hz);
6,32-7,40 (8H, multipletti);
7,91 (2H, dubletti, J = 8,0 Hz).

Esimerkki 16

4-[1-(2,4-dimetoksifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]bentsoehapon hydrokloridi

Seokseen, jossa oli 476 mg metyyli 4-[1-(2,4-dimetoksifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]bentsoaattia (valmistettu esimerkin 15 mukaisesti) 4,78 ml:ssa metanolia, lisättiin 4,78 ml:aa 1N natriumhydroksidin vesiliuosta, ja saatua seosta sekoitettiin yön yli huoneenlämmössä. Seosta käsiteltiin ja puhdistettiin esimerkissä 10 selostetulla tavalla, jolloin saatiin 393 mg otsikkoyhdistettä värittöminä kiteinä, jotka sulivat 176-182°C:ssa.

IR-spektri (KBr) $\nu_{max} cm^{-1}$:

3420, 1700, 1610, 1590, 1545, 1505.

NMR-spektri [$(CD_3)_2SO$] δ ppm:

3,75 (3H, singletti);
3,80 (3H, singletti);
4,75 (2H, dubletti, J = 7,0 Hz);
5,26 (1H, tripletti, J = 7,0 Hz);
6,43-6,60 (2H, multipletti);
7,27-7,70 (5H, multipletti);
7,85 (2H, dubletti, J = 8,0 Hz);
9,08 (1H, singletti).

Esimerkki 17

Metyyli 4-[1-(2,4,6-trimetoksifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]-bensoaatti

Seokseen, jossa oli 940 mg metyyli 4-merkaptobentsoaattia ja 1,04 g 1-[2-hydroksi-2-(2,4,6-trimetoksifenyyli)etyyli]imidatsolia lisättiin, jäissä jäähdyttäen, 13,5 ml trifluorietikkahappoa ja saatua seosta

sekoitettiin 0-5°C:ssa 2 tunnin ajan. Saatua seosta käsiteltiin ja puhdistettiin esimerkissä 13 selostetulla tavalla, jolloin saatiin 1,51 g otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

IR-spektri (nestekalvo) ν_{max} cm^{-1}:

1710, 1590, 1495.

NMR-spektri ($CDCl_3$) δ ppm:

3,78 (9H, singletti);
3,88 (3H, singletti);
4,46 (1H, dubletti, J = 7,0 Hz);
4,49 (1H, dubletti, J = 7,0 Hz);
5,14 (1H, tripletti, J = 7,0 Hz);
6,10 (2H, singletti);
6,76 (1H, singletti);
6,88 (1H, singletti);
7,28 (1H, singletti);
7,34 (2H, dubletti, J = 8,0 Hz);
7,92 (2H, dubletti, J = 8,0 Hz).

Esimerkki 18

4-[1-(2,4,6-trimetoksifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]bentsoehapon hydrokloridi

Liuokseen, jossa oli 1,49 g metyyli 4-[1-(2,4,6-trimetoksifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]bensoaattia (valmistettu esimerkin 17 mukaisesti) 13,9 ml:ssa metanolia, lisättiin 13,9 ml 1N natriumhydroksidin vesiliuosta. Saatua seosta sekoitettiin yön yli huoneenlämmössä ja sitä käsiteltiin ja puhdistettiin esimerkissä 10 selostetulla tavalla, jolloin saatiin 809 mg otsikkoyhdistettä värittöminä kiteinä, jotka sulivat 196-200°C:ssa.

IR-spektri (KBr) $\nu_{max}cm^{-1}$:

3360, 1680, 1610, 1590, 1575.

NMR-spektri [$(CD_3)_2SO$] δ ppm:

3,78 (9H, singletti);
4,78 (2H, dubletti, J = 7,0 Hz);
5,30 (1H, tripletti, J = 7,0 Hz);
6,23 (2H, singletti);
7,44 (2H, dubletti, J = 8,0 Hz);
7,50 (1H, singletti);
7,58 (1H, singletti);
7,87 (2H, dubletti, J = 8,0 Hz);
9,08 (1H, singletti).

Esimerkki 19

Metyyli 4-[1-(2-kloorifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]bentsoaatti

6,4 g metyyli 4-merkaptobentsoaattia liuotettiin 45 ml:aan kuivaa dimetyyliformamidia ja saatuun liuokseen lisättiin, jäissä jäähdyttäen, 1,7 g 55 paino-% suspensio, jossa oli natriumhydroksidia mineraaliöljyssä. Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 30 minuutin ajan, jonka jälkeen saatuun liuokseen lisättiin liuos, jossa oli 9,2 g 1-[2-kloori-2-(2-kloorifenyyli)etyyli]imidatsolia 45 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia, ja reaktioseosta kuumennettiin 50°C:ssa 6,5 tunnin ajan. Tämän ajan päätyttyä saatua liuosta käsiteltiin ja puhdistettiin esimerkissä 1 selostetulla tavalla, jolloin saatiin 8,08 g öljymäistä otsikkoyhdistettä.

IR-spektri (nestekalvo) $\nu_{max}cm^{-1}$:

1715, 1650, 1590, 1560, 1500.

NMR-spektri ($CDCl_3$) δ ppm:

3,87 (3H, singletti);
4,37 (2H, dubletti, J = 7,0 Hz);
5,21 (1H, tripletti, J = 7,0 Hz);
6,80 (1H, singletti);
6,99 (1H, singletti);
7,14-7,56 (7H, multipletti);
7,92 (2H, dubletti, J = 8,0 Hz).

Esimerkki 20

4-[1-(2-kloorifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)-etyylitio]bentsoehapon hydrokloridi

Liuokseen, jossa oli 4,01 g metyyli 4-[1-(2-kloorifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]bentsoaattia (valmistettu esimerkin 19 mukaisesti) 43 ml:ssa metanolia lisättiin 43 ml 1N natriumhydroksidin vesiliuosta ja saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 3 tunnin ajan. Reaktioseosta käsiteltiin ja puhdistettiin esimerkissä 10 selostetulla tavalla, jolloin saatiin 3,57 g otsikkoyhdistettä värittöminä kiteinä, jotka sulivat 210-215°C:ssa.

IR-spektri (KBr) $\nu_{max}cm^{-1}$:

3430, 1705, 1690, 1635, 1595, 1580.

NMR-spektri [$(CD_3)_2SO$] δ ppm:

4,92 (2H, dubletti, J = 7,0 Hz);
5,48 (1H, tripletti, J = 7,0 Hz);
7,28-7,94 (10H, multipletti);
9,28 (1H, singletti).

Esimerkki 21

Metyyli 4-[1-(2,6-dimetoksifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]bentsoaatti

Seokseen, jossa oli 1,38 g metyyli 4-merkaptobentsoaattia ja 1,36 g 1-[2-hydroksi-2-(2,6-dimetoksifenyyli)etyyli]imidatsolia, lisättiin, jäissä jäähdyttäen, 20 ml trifluorietikkahappoa ja saatua seosta sekoitettiin 0 ja 5°C:een lämpötilassa 2 tunnin ajan. Reaktioseosta käsiteltiin ja puhdistettiin sitten esimerkissä 13 selostetulla tavalla, jolloin saatiin 2,02 g otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

IR-spektri (nestekalvo) $\nu_{max} cm^{-1}$:

1720, 1600, 1565, 1510.

NMR-spektri ($CDCl_3$) δ ppm:

3,90 (3H, singletti);
5,52 (2H, dubletti, J = 7,0 Hz);
5,23 (1H, tripletti, J = 7,0 Hz);
6,45-7,46 (8H, multipletti);
7,92 (2H, dubletti, J = 8,0 Hz).

Esimerkki 22

4-[1-(2,6-dimetoksifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]bentsoehapon hydrokloridi

Liuokseen, jossa oli 2,0 g metyyli 4-[1-(2,6-dimetoksifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]bentsoaattia (valmistettu esimerkin 21 mukaisesti) 20 ml:ssa metanolia, lisättiin 20 ml 1N natriumhydroksidin vesiliuosta ja reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä 3 tunnin ajan. Saatua seosta käsiteltiin ja puhdistettiin sitten esimerkissä 10 selostetulla tavalla, jolloin saatiin 1,71 g otsikkoyhdistettä värittöminä kiteinä, jotka sulivat 213-217°C:ssa.

IR-spektri (KBr) $\nu_{max}cm^{-1}$:

3400, 1700, 1595, 1545.

NMR-spektri [$(CD_3)_2SO$] δ ppm:

4,85 (2H, dubletti, J = 7,0 Hz);
5,39 (1H, tripletti, J = 7,0 Hz);
6,68 (2H, dubletti, J = 8,0 Hz);
7,28 (1H, tripletti, J = 8,0 Hz);
7,46 (2H, dubletti, J = 8,0 Hz);
7,52 (1H, singletti);
7,60 (1H, singletti);
7,91 (2H, dubletti, J = 8,0 Hz);
9,12 (1H, singletti).

Esimerkki 23

Metyyli 4-[1-(3,4,5-trimetoksifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]-bentsoaatti

Liuokseen, jossa oli 187 mg metyyli 4-merkaptobentsoaattia 1,3 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia, lisättiin jäissä jäähdyttäen, 48,5 mg 55 paino-% suspensio, joka koostui natriumhydridistä mineraaliöljyssä, ja reaktioseosta sekoitettiin tämän jälkeen huoneenlämmössä 30 minuutin ajan. Tähän liuokseen lisättiin 330 mg 1-/2-kloori-2-(3,4,5-trimetoksifenyyli)etyyli/imidatsolia 1,3 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia ja reaktioseosta kuumennettiin 60-70°C:ssa 7,5 tunnin ajan. Tämän ajan päätyttyä reaktioseosta käsiteltiin ja puhdistettiin esimerkissä 1 selostetulla tavalla, jolloin saatiin 187,7 mg öljymäistä otsikkoyhdistettä.

IR-spektri (nestekalvo) $\nu_{max}cm^{-1}$:

1710, 1595, 1560, 1505.

NMR-spektri ($CDCl_3$) δ ppm:

3,78 (6H, singletti);
3,82 (3H, singletti);
3,79 (3H, singletti);
4,22-4,53 (3H, multipletti);
6,42 (2H, singletti);
6,72 (1H, singletti);
7,00 (1H, singletti);
7,28 (1H, singletti);
7,36 (2H, dubletti, J = 8,0 Hz);
7,96 (2H, dubletti, J = 8,0 Hz).

Esimerkki 24

4-[1-(3,4,5-trimetoksifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]bentsoehappo

Liuokseen, jossa oli 170,6 mg metyyli 4-[1-(3,4,5-trimetoksifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]bentsoaattia (valmistettu esimerkin 23 mukaisesti) 1,6 ml:ssa metanolia, lisättiin 1,6 ml 1N natriumhydroksidin vesiliuosta, ja reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä 2 tunnin ajan. Liuotin poistettiin tämän jälkeen tislaamalla alennetussa paineessa ja jäännökseen lisättiin 0,8 ml 1N natriumhydroksidin vesiliuosta. Saatu seos uutettiin kloroformilla ja vesikerroksen pH säädettiin arvoon 6,0 käyttämällä väkevää suolahappoa ja uutettiin kloroformilla. Kloroformiuute pestiin väkevällä natriumkloridin vesiliuoksella ja kuivattiin. Liuotin poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa, jolloin saatiin 91,4 mg otsikkoyhdistettä jauhemaisena aineena, joka suli 94-97°C:ssa.

IR-spektri (KBr) $\nu_{max} cm^{-1}$:

3420, 1700, 1595, 1560, 1510.

NMR-spektri [$(CD_3)_2SO$] δ ppm:

4,50 (2H, dubletti, J = 7,0 Hz);
5,02 (1H, tripletti, J = 7,0 Hz);
6,70 (2H, singletti);
6,83 (1H, singletti);
7,14 (1H, singletti);
7,46 (2H, dubletti, J = 8,0 Hz);
7,52 (1H, singletti);
7,86 (2H, dubletti, J = 8,0 Hz).

Esimerkki 25

Metyyli 4-[1-(3-metoksifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]bentsoaatti

Liuokseen, jossa oli 555 mg metyyli 4-merkaptobentsoaattia 4 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia lisättiin, jäissä jäähdyttäen, 144 mg 55 paino-% suspensio, joka koostui natriumhydridistä mineraaliöljyssä, ja saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 30 minuutin ajan. Tähän liuokseen lisättiin 710 mg 1-[2-kloori-2-(3-metoksifenyyli)etyyli]-imidatsolia 3 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia, ja reaktioseosta kuumennettiin 60-70°C:ssa 5,5 tunnin ajan. Tämän ajan päätyttyä reaktioseosta käsiteltiin ja puhdistettiin esimerkissä 1 selostetulla tavalla, jolloin saatiin 631 mg öljymäistä otsikkoyhdistettä.

IR-spektri (nestekalvo) $\nu_{max}cm^{-1}$:

1720, 1675, 1595, 1290.

NMR-spektri ($CDCl_3$) δ ppm:
3,77 (3H, singletti);
3,90 (3H, singletti);
4,22-4,75 (3H, multipletti);
6,69-7,56 (9H, multipletti);
7,95 (2H, dubletti, J = 8,0 Hz).

Esimerkki 26

4-[1-(3-metoksifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]bentsoehappo

Liuokseen, jossa oli 585 mg metyyli 4-[1-(3-metoksifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]bentsoaattia (valmistettu esimerkin 25 mukaisesti) 6 ml:ssa metanolia, lisättiin 3,18 ml 1N natriumhydroksidin vesiliuosta, ja saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 5,5 tunnin ajan. Reaktioseosta käsiteltiin ja puhdistettiin tämän jälkeen esimerkissä 28 selostetulla tavalla, jolloin saatiin 390 mg otsikkoyhdistettä jauhemaisena aineena, joka suli 76-77°C:ssa.

IR-spektri (KBr) $\nu_{max} cm^{-1}$:

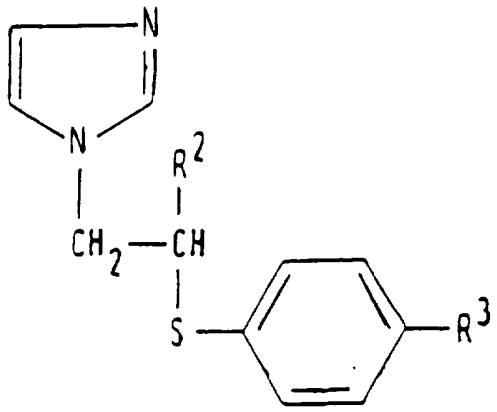
3410, 1695, 1590, 1260.

NMR-spektri [$(CD_3)_2SO$] δ ppm:

3,73 (3H, singletti);
4,50 (2H, dubletti, J = 7,0 Hz);
5,04 (1H, tripletti, J = 7,0 Hz);
6,62-7,67 (9H, multipletti);
7,85 (2H, dubletti, J = 8,0 Hz).

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä lääkeaineina käyttökelpoisten kaavan (I) mukaisten 4-[2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]bentsoehappojohdannaisten valmistamiseksi



(I)

jossa kaavassa

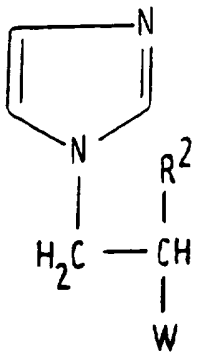
R^2 on fenyyliryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu vähintään yhdellä substituentilla, joka on halogeeni, C_1-C_4-alkyyli tai C_1-C_4-alkoksi;

R^3 on karboksiryhmä tai esteri- tai suolamuodossa oleva karboksiryhmä,

t u n n e t t u siitä, että

annetaan

kaavan II mukaisen yhdisteen:



(II)

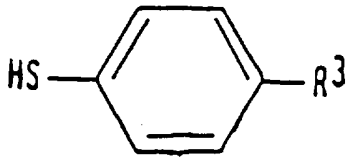
jossa kaavassa

R^2 on määritelty kuten edellä, ja

W on poistuva ryhmä,

reagoida kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa

(III)



tai sen suolan kanssa,

jossa kaavassa

R^3 on määritelty kuten edellä

kaavan I mukaisen yhdisteen saamiseksi,

ja mahdollisesti muutetaan R^3:n edustama ryhmä minkä tahansa toiseksi R^3:n edustamaksi ryhmäksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainitut, kaavojen (IIa) ja (IIIa) mukaiset yhdisteet valitaan siten, että lopputuotteena saadaan:

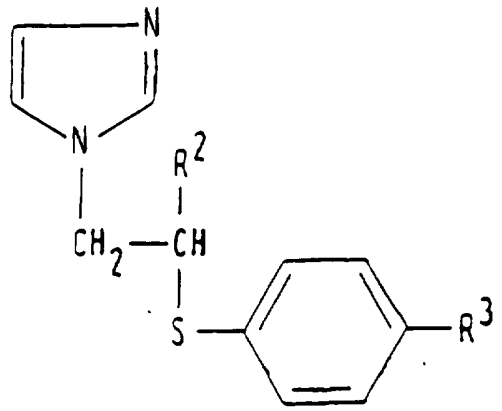
4-[1-(2-metyylifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]bentsoehappo tai sen farmauseuttisesti hyväksyttävä suola.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainitut, kaavojen (IIa) ja (IIIa) mukaiset yhdisteet valitaan siten, että lopputuotteena saadaan:

4-[1-(2-metoksifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)etyylitio]bentsoehappo tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av som läkemedel användbara 4-[2-[imidazol-1-yl)-etyltio]bensoesyraderivat med formeln I



(I)

där

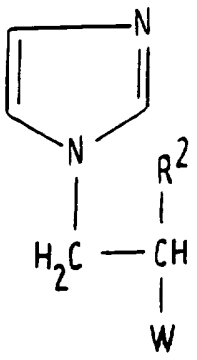
R^2 är en fenylgrupp som är icke-substituerad eller substituerad med minst en substituent som är halogen, C_1-C_4-alkyl eller C_1-C_4-alkoxi,

R^3 är en karboxigrupp eller en karboxigrupp i ester- eller saltform,

k ä n n e t e c k n a t därav, att

man låter

en förening enligt formeln II:



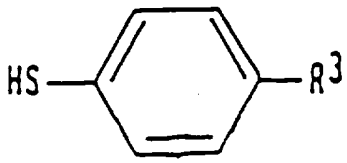
(II)

där

R^2 är definierad som ovan och

W är en avgående grupp,

reagera med en förening enligt formeln III



(III)

eller dess salt,

i vilken formel

R^3 är definierad som ovan

för att få en förening med formeln I,

och eventuellt omvandlas gruppen som representeras av R^3 till vilken som helst annan grupp som representeras av R^3.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av, att man väljer nämnda föreningar med formeln (IIa) eller (IIIa) på så sätt att man erhåller:

4-[1-(2-metylfenyl)-2-(imidazol-1-yl)etyltio]bensoesyra eller dess farmaceutiskt godtagbara salt.

3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av, att man väljer nämnda föreningar med formeln (IIa) eller (IIIa) på så sätt att man erhåller:

4-[1-(2-metoxifenyl)-2-(imidazol-1-yl)etyltio]bensoesyra eller dess farmaceutiskt godtagbara salt.