(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 921794 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 921794

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D403/10
C07D209:04
C07D233:54

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **22.04.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **22.04.1992**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **25.10.1992**

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

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

24.04.1991 GB 9108811

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Farmitalia Carlo Erba S.r.l,** Via Carlo Imbonati 24, 20159 Milano, ITALIA, (IT)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Cozzi, Paolo,** Italia, ITALIA, (IT)
2 • **Pillan, Antonio,** Italia, ITALIA, (IT)
3 • **Pulici, Maurizio,** Italy, ITALIA, (IT)
4 • **Salvati, Patricia,** Italia, ITALIA, (IT)
5 • **Volpi, Angelo Daniele,** Italy, ITALIA, (IT)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

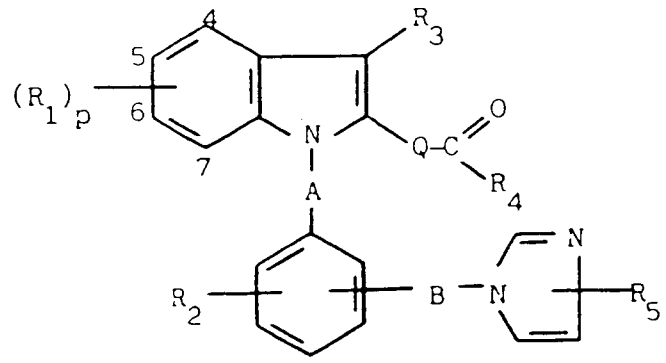
Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Menetelmä substituoidun indolin N-imidatsolyylijohdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av N-imidazolylderivat av substituerad indol

Menetelmä substituoidun indolin N-imidatsolyylijohdannaisten valmistamiseksi

Keksintö koskee menetelmää substituoidun indolin uusien N-imidatsolyylijohdannaisten valmistamiseksi, niitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia ja niiden käyttöä terapeuttisina aineina.

Keksintö koskee uusia yhdisteitä, joilla on yleinen kaava I



(I)

jossa p on kokonaisluku 1 - 4, A on suora tai haarautunut C_1-C_4-alkyleeniketju, B on suora sidos, suora tai haarautunut, tyydyttymätön tai tyydyttynyt C_1-C_4-hiilivetyketju, Q on suora tai haarautunut, tyydyttynyt tai tyydyttymätön C_1-C_9-hiilivetyketju tai mainitun ketjun katkaisee happiatomi, kumpikin tähteistä R_1 ja R_2 on toisistaan riippumatta vety, C_1-C_4-alkyyli, C_1-C_4-alkoksi, C_1-C_4-alkyylitio, C_1-C_4-alkyylisulfonyyli, halogeeni tai trihalometyyli, kumpikin tähteistä R_3 ja R_5 on toisistaan riippumatta vety tai C_1-C_4-alkyyli, R_4 on $-OR_6$ tai $-N(R_6R_7)$-ryhmä, jossa kumpikin tähteistä R_6 ja R_7 on toisistaan riippumatta vety, C_1-C_4-alkyyli, fenyyli tai bentsyyli, ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Keksinnön piiriin kuuluvat myös kaavan I mukaisten yhdisteiden kaikki mahdolliset isomeerit, stereoisomeerit ja niiden seokset ja metaboliitit ja metaboliset prekursorit tai bioprekursorit.

Kun p on suurempi kuin 1, jokainen R_1-substituentti voi olla samanlainen tai erilainen.

Alkyyli-, alkoksi-, alkyylitio- ja alkyylisulfonyyliryhmät voivat olla haarautuneita tai suoria ketjuryhmiä.

C_1-C_4-alkyyliryhmä on esim. metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli tai tert.-butyyli, mieluimmin se on metyyli tai etyyli.

C_1-C_4-alkoksiryhmä on esim. metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi, butoksi tai tert.-butoksi, mieluimmin se on metoksi, etoksi tai propoksi.

C_1-C_4-alkyylitioryhmä on esim. metyylitio, etyylitio, propyylitio tai butyylitio, mieluimmin se on metyylitio tai etyylitio.

C_1-C_4-alkyylisulfonyyliryhmä on mieluimmin metyylisulfonyyli.

Halogeeniatomi on bromi, kloori tai fluori, mieluimmin se on bromi tai fluori.

Suora tai haarautunut C_1-C_4-alkyleeniketju on esim. $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ tai $-CH(CH_3)-CH_2-$, erityisesti se on $-CH_2-$ tai $-CH_2-CH_2$.

Trihalometyyliryhmä on esim. trikloorimetyyli tai trifluorimetyyli, mieluimmin se on trifluorimetyyli.

Suora tai haarautunut, tyydyttynyt tai tyydyttymätön C_1-C_4-hiilivetyketju on esim. $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$ tai $-CH=CH-$, erityisesti se on $-CH_2-$ tai $-CH_2-CH_2-$.

Suora tai haarautunut, tyydyttynyt tai tyydyttymätön C_1-C_9-hiilivetyketju on esim. $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$, $-CH=CH-$ tai $-CH=CH-CH_2-$.

Kun mainittu hiilivetyketju on happiatomin katkaisema, silloin saadaan ketju, joka on mieluimmin $-CH_2-O-CH_2-$ tai $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ovat happoadditiosuolat epäorgaanisten happojen, esim. typpi-, kloorivety-, bromivety-, rikki-, perkloori- ja fosforihappojen, kanssa tai orgaanisten happojen, esim. etikka-, propioni-, glykoli-, maito-, oksaali-, maloni-, omena-, maleiini-, viini-, sitruuna-, bentsoe-, kaneli-, manteli- ja salisyylihappojen, kanssa ja suolat epäorgaanisten, esim. alkalimetalli-, erityisesti natrium- tai kaliumemästen tai maa-alkalimetalli-, erityisesti kalsium- tai magnesiumemästen kanssa tai orgaanisten emästen, esim. alkyyliamiinien, mieluimmin trietyyliamiinin, tai emäksisten, luonnollisesti esiintyvien aminohappojen, mieluimmin arginiinin, kanssa.

Kuten edellä esitettiin keksinnön piiriin kuuluvat myös kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät bioprekursorit (tunnetaan myös nimellä "prodrugs"), t.s. yhdisteet, joilla on eri kaava kuin edellä esitetty kaava I, mutta jotka siitä huolimatta ihmiselle suoritetun annostuksen jälkeen muuttuvat suoraan tai epäsuorasti <u>in vivo</u> kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi.

Edullisia, keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa p on 1 tai 2, A on $-CH_2-$ tai $-CH_2-CH_2-$, B on suora sidos tai $-CH_2-$, Q on $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3-)_2-$, $-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$, kumpikin tähteistä R_1 ja R_2 on toisistaan

riippumatta vety, C_1-C_4-alkyyli, halogeeni tai trifluorimetyyli, R_3 on C_1-C_4-alkyyli, R_5 on vety, R_4 on $-OR_6$ tai $-NHR_6$, joissa R_6 on vety tai C_1-C_4-alkyyli, ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Vielä edullisempia, keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa p on 1 tai 2, A on $-CH_2-$, B on suora sidos tai $-CH_2-$, Q on $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $CH_2-C(CH_3)_2-$, $-CH=CH-$ tai $-CH_2-O-CH_2-$, R_2 ja R_5 ovat vety, R_3 on C_1-C_4-alkyyli, R_1 on halogeeni tai trifluorimetyyli, R_4 on $-OR_6$ tai NHR_6, joissa R_6 on vety tai C_1-C_4-alkyyli, ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Esimerkkejä edullisista, kaavan I mukaisista yhdisteistä ovat seuraavat:

1) 5-fluori-1-[[4-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]metyyli]-3-metyyli-1H-indoli-2-propaanihappo;

2) 5,7-difluori-1-[[4-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]metyyli]-3-metyyli-1H-indoli-2-propaanihappo;

3) 5-fluori-1-[[3-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]metyyli]-3-metyyli-1H-indoli-2-propaanihappo;

4) 5-fluori-1-[[4-(1H-imidatsol-1-yylimetyyli)fenyyli]-metyyli]-3-metyyli-1H-indoli-2-propaanihappo;

5) etyyli-5-fluori-1-[[4-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]metyyli]-3-metyyli-1H-indoli-2-propanoaatti;

6) 5-fluori-1-[[4-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]metyyli]-3-metyyli-1H-indoli-2-propaaniamidi;

7) 5-fluori-1-[[4-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]metyyli]-α,α,3-trimetyyli-1H-indoli-2-propaanihappo;

8) 5,7-difluori-1-[[4-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]metyyli]-α,α,3-trimetyyli-1H-indoli-2-propaanihappo;

9) 5-fluori-1-[[4-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]metyyli]-3-metyyli-1H-indoli-2-butaanihappo;

10) etyyli-5-fluori-1-[[4-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]-metyyli]-3-metyyli-1H-indoli-2-butanoaatti;

11) 5-fluori-1-[[4-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]metyyli]-α,α,3-trimetyyli-1H-indoli-2-butaanihappo;

12) 5,7-difluori-1-[[4-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]metyyli]-α,α,3-trimetyyli-1H-indoli-2-butaanihappo,

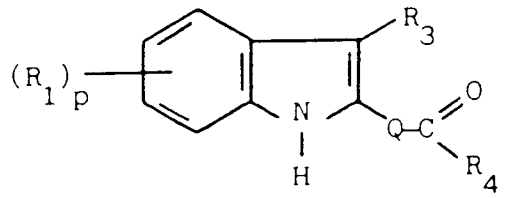
ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Edellä esitettyjen, numeroitujen yhdisteiden rakennekaavat, niiden progressiivisen numeroinnin mukaisesti, on esitetty seuraavassa taulukossa.

Yhdiste	A	B	B:n asema fenyylissä	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Q
1	CH_2	Sidos	PARA	5F	H	CH_3	OH	H	$-CH_2-CH_2-$
2	CH_2	Sidos	PARA	5F,7F	H	CH_3	OH	H	$-CH_2-CH_2-$
3	CH_2	Sidos	META	5F	H	CH_3	OH	H	$-CH_2-CH_2-$
4	CH_2	CH_2	PARA	5F	H	CH_3	OH	H	$-CH_2-CH_2-$
5	CH_2	Sidos	PARA	5F	H	CH_3	OET	H	$-CH_2-CH_2-$
6	CH_2	Sidos	PARA	5F	H	CH_3	NH_2	H	$-CH_2-CH_2-$
7	CH_2	Sidos	PARA	5F	H	CH_3	OH	H	$-CH_2-C(CH_3)_2-$
8	CH_2	Sidos	PARA	5F,7F	H	CH_3	OH	H	$-CH_2-C(CH_3)_2-$
9	CH_2	Sidos	PARA	5F	H	CH_3	OH	H	$-CH_2-CH_2-CH_2-$
10	CH_2	Sidos	PARA	5F	H	CH_3	OH	H	$-CH_2-CH_2-CH_2-$
11	CH_2	Sidos	PARA	5F	H	CH_3	OH	H	$-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$
12	CH_2	Sidos	PARA	5F,7F	H	CH_3	OH	H	$-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$

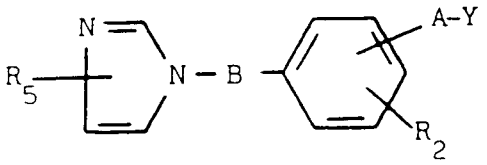
Keksinnön mukaiset yhdisteet ja niiden suolat voidaan saada menetelmällä, jossa

a) kaavan II mukainen yhdiste tai sen suola



(II)

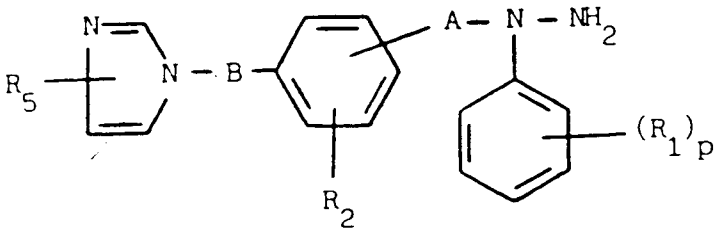
jossa p, Q, R_1, R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa



(III)

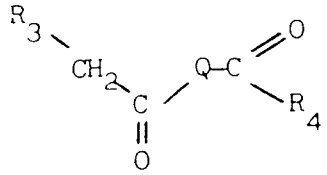
jossa A, B, R_2 ja R_5 tarkoittavat samaa kuin edellä ja Y on poistoryhmä, tai

b) kaavan IV mukainen yhdiste



(IV)

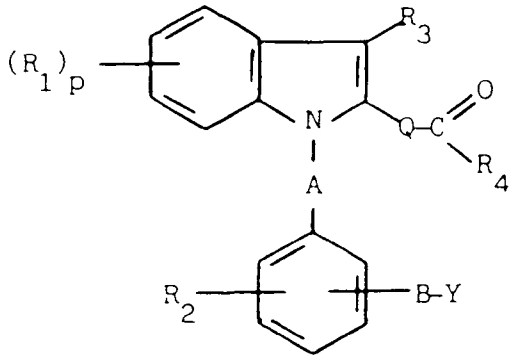
jossa p, A, B, R_1, R_2 ja R_5 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan kaavan V mukaisen yhdisteen kanssa



(V)

jossa Q, R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

c) kaavan VI mukainen yhdiste tai sen suola



(VI)

jossa p, A, B, Q, R_1, R_2, R_3, R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä ja Y on poistoryhmä, saatetaan reagoimaan imidatsolin, C_1-C_4-alkyyli-imidatsolin tai sen suolan kanssa, ja kaavan I mukainen yhdiste muutetaan haluttaessa toiseksi, kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi ja/tai kaavan I mukainen yhdiste muutetaan haluttaessa sen suolaksi ja/tai kaavan I mukaisen yhdisteen suola muutetaan haluttaessa vapaaksi yhdisteeksi ja/tai kaavan I mukaisen yhdisteen isomeerien seos erotetaan haluttaessa yksittäisiksi isomeereiksi.

Poistoryhmä Y kaavan III mukaisessa tai kaavan VI mukaisessa yhdisteessä on mieluimmin halogeeni, esim. bromi tai kloori, tai mesyyli- tai tosyyliryhmä.

Kaavan II mukaisen yhdisteen tai sen suolan reaktio kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa voidaan suorittaa käyttäen vahvaa emästä, kuten natriumhydroksidia, kalium-tert.-butoksidia, kaliumhydridiä, etyylimagnesiumbromidia tai kaliumheksametyylidisilatsidia, sopivan, orgaanisen liuottimen, kuten dimetyyliformamidin, dimetyyliasetamidin, tetrahydrofuraanin, tolueenin, etyyliasetaatin, bentseenin tai näiden seoksen, läsnäollessa lämpötilassa, joka vaihtelee noin -20 °C:sta - noin 50 °C:seen.

Kaavan IV mukaisen yhdisteen reaktio kaavan V mukaisen yhdisteen kanssa voidaan suorittaa käyttäen Fisher-indo-

li-synteesin standardiolosuhteita (hyvin tunnettu reaktio, joka kuvataan esimerkiksi julkaisussa "Heterocyclic Compounds", 25, osat I, II ja III, W.J.Houlihan, toim., Interscience, John Wiley & Sons, New York, 1979), esim. työskennellään palautuslämpötilassa käyttäen orgaanista liuotinta, esim. alkanolia, erityisesti metanolia, etanolia, isopropyylialkoholia, bentseeniä tai tolueenia. Reaktio voidaan suorittaa happokatalyytin, esim. vahvan mineraalihapon, erityisesti rikkihapon tai kloorivetyhapon, läsnäollessa.

Kaavan VI mukaisen yhdisteen tai sen suolan reaktio imidatsolin tai C_1-C_4-alkyyli-imidatsolin kanssa voidaan suorittaa käyttäen mukana emästä, kuten trietyyliamiinia, tai mieluimmin käyttäen ylimäärin imidatsolia tai alkyyli-imidatsolia.

Kun kaavan VI mukainen yhdiste tai sen suola reagoi imidatsolin tai C_1-C_4-alkyyli-imidatsolin suolan kanssa, viimeksi mainitun yhdisteen suola on esim. kalium- tai natriumsuola, eikä reaktio vaadi minkään toisen emäksisen aineen läsnäoloa.

Reaktio suoritetaan sopivan, orgaanisen liuottimen, kuten etanolin, metanolin, dimetyyliformamidin, dimetyyliasetamidin, läsnäollessa tai ilman liuotinta, esim. fuusiona käyttäen ylimäärin imidatsolia tai C_1-C_4-alkyyli-imidatsolia lämpötilassa, joka vaihtelee noin 70 °C:sta - noin 170 °C:seen. Kun kaavan VI mukaisessa yhdisteessä B on suora sidos, reaktio voidaan suorittaa radikaaliolosuhteissa, käyttäen katalyyttiä, kuten Cu_2Br_2:ta tai Cu-jauhetta.

Kaavan I mukainen yhdiste voidaan muuttaa haluttaessa toiseksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi. Nämä mahdolliset muutokset voidaan suorittaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä.

Kaavan I mukainen yhdiste, joka sisältää esteröidyn karboksiryhmän, voidaan muuttaa kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa on vapaa karboksiryhmä, happamalla tai alkalisella hydrolyysillä, työskentelemällä lämpötiloissa, jotka vaihtelevat huoneen lämpötilasta - noin 100 °C: seen.

Kaavan I mukainen yhdiste, joka sisältää vapaan karboksiryhmän, voidaan muuttaa kaavaan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa on esteröity karboksiryhmä, esteröimällä, esim. vastaavan happohalogenidin, esim. kloridin, kautta saattamalla yhdiste reagoimaan ylimäärän kanssa sopivaa C_1-C_4-alkyylialkoholia tai esteröimällä suoraan happokatalyytin avulla käyttäen mukana kuivaa HCl:ää, $SOCl_2$:ta tai BF_3-eteraattia.

Kaavan I mukainen yhdiste, joka sisältää vapaan tai esteröidyn karboksiryhmän, voidaan muuttaa kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa on $-CONR_6R_7$-ryhmä, jossa R_6 ja R_7 tarkoittavat samaa kuin edellä. Näin ollen esteröidyn karboksiryhmän muuttaminen vastaavaksi amidiksi voidaan suorittaa saattamalla yhdiste reagoimaan suoraan ammoniakin tai sopivan amiinin kanssa sopivassa, aproottisessa liuottimessa, esim. eetterissä tai bentseenissä, tai käyttäen amiinin ylimäärää liuottimena lämpötilassa, joka vaihtelee huoneen lämpötilasta palautuslämpötilaan.

Vapaan karboksiryhmän muuttaminen vastaavaksi amidiksi voidaan tehdä välituotteena muodostuvan, reaktiokykyisen johdannaisen kautta, joka voidaan eristää tai olla eristämättä.

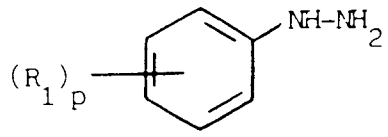
Välituotteena muodostuvat, reaktiokykyiset johdannaiset voivat olla aktiivisia estereitä, esim. NO_2-fenyyliestereitä tai N-hydroksisukkinimidiestereitä, happohalogenideja, mieluimmin kloridi, seka-anhydridejä, esim. etoksikarbonyyli- tai tert.-butyylikarbonyylianhydridejä, tai

reaktiokykyiset välituoteet saadaan in situ hapon reagoidessa disykloheksyylikarbodi-imidin tai karbonyylidi-imidatsolin kanssa. Noudattaen tavanomaisia reaktioita, kuten sellaisia, joita tavallisesti käytetään peptidien synteeseissä, saadut reaktiokykyiset välituotteet saatetaan reagoimaan ammoniakin tai sopivan amiinin kanssa sopivassa liuottimessa tai itse amiinia käytetään ylimäärin lämpötiloissa, jotka vaihtelevat noin -10 °C:sta - noin 50 °C:seen.

Kaavan I mukaisen yhdisteen mahdollinen suolan muodostaminen sekä suolan muuttaminen vapaaksi yhdisteeksi ja isomeerien seoksen erottaminen yksittäisiksi isomeereiksi voidaan suorittaa tavanomaisilla menetelmillä.

Esimerkiksi geometristen isomeerien, esim. cis- ja trans-isomeerien, seoksen erottaminen voidaan tehdä jakokiteytämällä sopivasta liuottimesta tai kromatografisesti, joko käyttäen pylväskromatografiaa tai korkeapaine-nestekromatografiaa.

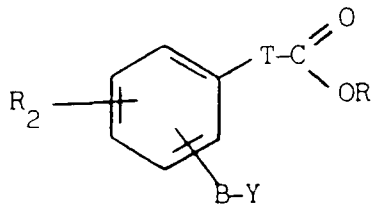
Kaavan II mukainen yhdiste voidaan saada saattamalla kaavan VII mukainen yhdiste



(VII)

jossa R_1 ja p tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan edellä määritellyn, kaavan V mukaisen yhdisteen kanssa, käyttäen edellä kuvattuja Fisher-indoli-synteesin standardiolosuhteita.

Kaavan III mukainen yhdiste voidaan saada saattamalla kaavan VIII mukainen yhdiste



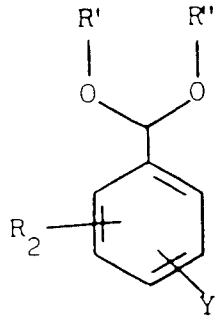
(VIII)

jossa B ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, T on suora sidos tai suora tai haarautunut C_1-C_3-alkyleeniketju ja R on alempi-, esim. C_1-C_4-alkyyliryhmä, reagoimaan imidatsolin, C_1-C_4-alkyyli-imidatsolin tai sen suolan kanssa.

Reaktio voidaan suorittaa käyttäen mukana emästä, kuten trietyyliamiinia, tai mieluimmin käyttäen ylimäärin imidatsolia tai C_1-C_2-alkyyli-imidatsolia sopivassa, orgaanisessa liuottimessa, kuten etanolissa, metanolissa, dimetyyliformamidissa, dimetyyliasetamidissa, tai reaktio suoritetaan ilman liuotinta, esim. fuusiona käyttäen ylimäärin imidatsolia tai C_1-C_2-alkyyli-imidatsolia lämpötiloissa, jotka vaihtelevat noin 70 °C:sta - noin 165 °C:seen. Tarvittaessa edellä mainitussa reaktiossa voidaan lisäksi käyttää katalyyttiä, esim. CuBr:ää tai Cu:ta.

Näin saatu, esterin sisältävä imidatsolirengas voidaan tavanomaisilla ja hyvin tunnetuilla menetelmillä muuttaa kaavan III mukaiseksi yhdisteeksi, esim. pelkistämällä $LiAlH_4$:llä, ja halogenoimalla näin saadut alkoholit $SOCl_2$:lla, $SOBr_2$:lla tai PCl_5:llä.

Vaihtoehtoisesti kaavan III mukainen yhdiste, jossa B on suora sidos ja A on $-CH_2-$, voidaan saada saattamalla kaavan IX mukainen yhdiste

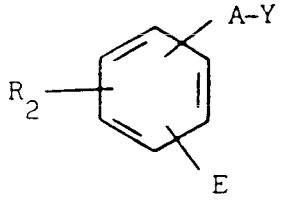


(IX)

jossa R_2 ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä ja jossa R' ja R" ovat C_1-C_6-alkyyliryhmiä tai ne muodostavat yhdessä 1,3-dioksolaani- tai 1,3-dioksaanirenkaan, reagoimaan imidatsolin, C_1-C_4-alkyyli-imidatsolin tai mieluimmin näiden natrium- tai kaliumsuolojen kanssa katalyytin, esim. Cu_2Br_2:n tai Cu-jauheen, läsnäollessa käyttäen sopivaa, orgaanista liuotinta, kuten dimetyyliformamidia, dimetyyliasetamidia tai dimetoksietaania, lämpötiloissa, jotka vaihtelevat noin 100 °C:sta - noin 200 °C:seen. Substituoitu bentsaldehydiketaali, joka näin saadaan, voidaan muuttaa kaavan III mukaiseksi yhdisteeksi noudattaen hyvin tunnettuja menetelmiä, esim. hydrolysoimalla asetaaliryhmä happamissa olosuhteissa, pelkistämällä aldehydi $NaBH_4$:llä tai $LiAlH_4$:llä ja halogenoimalla $SOCl_2$:lla tai $SOBr_2$:lla.

Kaavan IV mukaiset yhdisteet saadaan noudattaen fenyylihydratsiinien N-alkyloinnissa tunnettuja menetelmiä, käyttäen alkylointiaineina kaavan III mukaisia yhdisteitä.

Kaavan VI mukainen yhdiste voidaan saada saattamalla kaavan II mukainen yhdiste reagoimaan kaavan X mukaisen yhdisteen kanssa



(X)

jossa E on joko Y, joka tarkoittaa samaa kuin edellä, tai se on ryhmän B-Y, jossa B ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, kemiallinen prekursori, jolloin saadaan vastaavasti kaavan VI mukainen yhdiste, jossa B on suora sidos, tai sen jälkeen, kun kemiallinen prekursori on muutettu B-Y-ryhmäksi alalla hyvin tunneja menetelmiä käyttäen, saadaan kaavan VI mukainen yhdiste, jossa B on C_1-C_4-hiilivetyketju.

Ryhmän B-Y kemiallinen prekursori voi olla esimerkiksi alalla hyvin tunnettu ketaali- tai esteriryhmä.

Kaavan V, VII, VIII, IX ja X mukaiset yhdisteet ovat hyvin tunnettuja tai ne voidaan saada orgaanisessa kemiassa hyvin tunnettuja menetelmiä käyttäen.

Kun tämän keksinnön mukaisesti, välituotteena muodostuvissa yhdisteissä esiintyy ryhmiä, jotka voivat häiritä tässä kuvattuja reaktioita, nämä ryhmät voidaan suojata ennen reaktion suorittamista ja sitten suojaryhmät poistetaan reaktion lopussa tunnetuilla menetelmillä, esim. sellaisilla, joita käytetään peptidikemiassa.

Farmakologia

Tromboksaani (TxA_2) on arakidonihappometabolian johdannainen, joka kasaa verihiutaleita ja lisää niiden vastetta lukuisille muille, kasaaville aineille. Lisäksi TxA_2 supistaa verisuoni-, keuhko- ja maha-suolialueen pehmeiden lihasten soluja ja munuaiskeräsen mesangiaalisoluja. Tästä johtuen TxA_2 on osallisena erilaisissa sairauksissa, joita ovat esim. sydän-verisuonisairaudet (sydänlihaksen infarkti ja rasitusrintakipu), aivoverenkiertosairaudet (halvaus, ohimenevä iskeeminen kohtaus ja migreeni), perifeeriset verenkiertosairaudet (hiussuonisairaudet), munuaissairaudet (munuaiskeräsen kovettuminen, munuais-

tautilupus, diabeettinen munuaissairaus) ja hengitystiesairaudet (keuhkoputken supistuminen ja astma) ja lisäksi yleensä se on osallisena valtimon haurauskovetustaudissa.

TxA_2 aikaansaa vaikutuksensa verihiutaleessa ja pehmeiden lihasten soluissa reseptorin (reseptoreiden), TxA_2-reseptorin (-reseptoreiden), haltuunoton välityksellä.

TxA_2:n vaikutukset voidaan kumota aineella, joka omaa TxA_2-reseptori-antagonistiset ominaisuudet, ja/tai aineella, joka inhiboi ne entsyymit, jotka osallistuvat TxA_2:n synteesiin, erityisesti TxA_2:n syntaasin, joka katalysoi TxA_2:n muodostumista syklisistä endoperoksideista, prostaglandiini G_2:sta ja prostaglandiini H_2:sta, vaikuttamatta muiden prostaglandiinien synteesiin.

Aineiden, jotka inhiboivat TxA_2:n vaikutuksen joko antagonisoimalla TxA_2:ta ja/tai inhiboimalla TxA_2-syntaasia, voidaan odottaa olevan terapeuttisesti arvokkaita hoidettaessa edellä mainittuja sairauksia ja muita patologisia olotiloja, joihin TxA_2:lla on vaikutusta.

Tästä johtuen tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden, jotka omaavat nämä aktiivisuudet, uskotaan olevan tehokkaita hoidettaessa sairautta, jossa TxA_2-synteesin lisääntyminen aikaansaa patogeenisen vaikutuksen, esimerkiksi kysymykseen tulevat edellä mainitut sairaudet.

MENETELMÄT

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden muodostaman tyypillisen ryhmän vaikutukset verrattuna tunnettuihin yhdisteisiin arvioitiin TxB_2-synteesin inhibitiossa in vitro, käyttäen normaalirottien kokoverta ja TxA_2-antagonismi arvioitiin sitoutumiskokeella, jossa käytettiin ihmisen pestyjä verihiutaleita.

TxB_2-synteesin inhibitio

Veri otettiin normaalien Sprague Dawley-rottien (Charles River Italy) vatsa-aortasta kevyessä eetterinukutuksessa. Veri jaettiin välittömästi 0,5 ml:n annoksiin ja laitettiin lasiputkiin, joista jokainen sisälsi testattavaa yhdistettä tai vertailuyhdisteitä määrätyssä konsentraatiossa.

Sen jälkeen näytteiden annettiin hyytyä 1 tunnin ajan 37 °C:ssa, sentrifugoitiin 3000 kierr./min 10 minuutin ajan ja seruumi otettiin talteen ja varastoitiin -20 °C :ssa testaukseen asti. TxB_2-pitoisuudet määritettiin RIA:lla aikaisemmin kuvattujen menetelmien mukaisesti (Thromb.Res. 17, 3/4, 317, 1980), käyttäen erittäin sensitiivistä vasta-ainetta.

[^{3}H]-SQ 29,548-sitoutumisen korvautuminen ihmisen pestyillä verihiutaleilla.

Terveiltä luovuttajilta, jotka olivat molempaa sukupuolta eivätkä olleet ottaneet mitään lääkettä viimeisen 10 päivän aikana, otettiin verta putkiin, joissa oli sitraatti-dekstroosia 1/10 tilavuudesta ja jotka sisälsivät indometasiinia (28 μM). Verihiutalerikas plasma (platelet rich plasma = PRP), joka saatiin sentrifugoimalla veri 200 x g 20 minuutin ajan, pestiin kaksi kertaa (1000 x g 10 minuuttia). Sen jälkeen verihiutaleet suspendoitiin uudestaan Tyrode-Hepes-puskuriin (pH 7,4) lopulliseen konsentraatioon, joka oli 5 - 10 x 10^{-8} solua/ml, ja inkuboitiin 0 - 60 minuuttia 25 °C:ssa yhdessä [^{3}H]-SQ 29,548:n kanssa (5 nM). Korvautumiskokeita varten lisättiin erilaisia konsentraatioita (10^{-9} - 10^{-4} M) kilpailevia ligandeja ja inkuboitiin 30 minuuttia 25 °C:ssa. Ei-spesifinen sitoutuminen määritettiin 50 μM:n U46619:ää läsnäollessa ja se oli noin 5 % [^{3}H]-SQ 29,548:n kokonaissitoutumisesta. Inkuboinnin jälkeen lisättiin jokaiseen putkeen 4 ml jää-

kylmää TRIS-HCl-puskuria (10 mM, pH 7,4) ja reaktioseos imusuodatettiin välittömästi Whatman GF/C-lasisuodatinkiekon lävitse, joka oli pesty 2 kertaa jääkylmällä TRIS-HCl:llä (4 ml), ja radioaktiivisuus laskettiin Packard β-laskimella.

Sitoutumistulokset analysoitiin tietokoneen ei-lineaarisella käyräsovellutuksella käyttäen Ligand-ohjelmaa ja tulokset ilmoitettiin IC_{50}-arvoina.

Taulukossa 1 on esimerkiksi tuloksia, jotka saatiin tämän keksinnön tyypillisillä yhdisteillä, joista käytetään sisäisiä koodeja FCE 27005 ja FCE 27093) sitoutumistestissä (ihmisen pestyt verihiutaleet) verrattu tuloksiin, jotka saatiin vertailuun käytetyillä standardiyhdisteillä, BM 13505 ja BM 13177 (Naunyn-Schmideberg's Arch.Pharmacol. 1986, 332 (Suppl.) Abst. 144 S.R. 36; Cardiovasc.Drug Rev. 1988, 6:20-34).

Nämä tulokset osoittavat, että yhdisteiden FCE 27005 ja FCE 27093 affiniteetti reseptorille on suurempi kuin yhdisteiden BM 13505 ja BM 13177.

TAULUKKO 1

[^{3}H]-SQ 29,548:n sitoutumisen korvautuminen (ihmisen pestyt verihiutaleet)

	IC_{50} (M) (n=3)
BM 13505	$1,2 \times 10^{-7}$
BM 13177	$7,3 \times 10^{-6}$
FCE 27005	$3,29 \times 10^{-8}$
FCE 27093	$1,19 \times 10^{-8}$

Taulukossa 2 on esimerkkinä esitetty tulokset, jotka saatiin keksinnön mukaisella yhdisteellä, jonka sisäinen koodi on FCE 27093, TXB_2-synteesissä normaaleilla rotilla verrattuna tuloksiin, jotka saatiin vertailuun käytetyillä standardeilla datsoksibeeni ja ASA; laskettaessa käytetyt raja-arvot on esitetty suluissa.

TAULUKKO 2

In vitro-vaikutus TxB_2-synteesissä normaaleilla rotilla. Tulokset on ilmoitettu IC_{50}-arvoina (M) ja raja-arvot p = 0,95

Yhdiste	IC_{50} (M) (kokoveri)	Raja-arvot
FCE 27093	$1,19 \times 10^{-6}$	$(0,59-3,66 \times 10^{-6})$
Datsoksibeeni	$1,2 \times 10^{-6}$	$(0,7-1,9 \times 10^{-6})$
ASA	$3,1 \times 10^{-5}$	$(2,6-3,8 \times 10^{-5})$

Edellä esitetyissä taulukoissa 1 ja 2 sisäinen koodi FCE 27005 tarkoittaa yhdistettä 5-fluori-1-[[4-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]metyyli]-3-metyyli-1H-indoli-2-propaanihappo, sisäinen koodi FCE 27093 tarkoittaa yhdistettä 5-fluori-1-[[4-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]metyyli]-3-metyyli-1H-indoli-2-butaanihappo ja ASA tarkoittaa asetyylisalisyylihappoa.

Koska tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat sekä TxA_2-syntaasi-inhibiittoreita että PGH_2/TxA_2-antagonisteja verihiutaleissa tunnetun tekniikan, kuten esim. julkaisuissa J.Clin.Invest. 80, 1435 (1987) ja Adv.Prostaglandins, Thromboxanes, Leukotrienes Res. Vol. 17 (1987) s. 49, esitetyn perusteella, nämä yhdisteet ovat erityisen sopivia hoidettaessa sairautta, jossa TxA_2-synteesin lisääntyminen aikaansaa patogeenisen vaikutuksen, esimerkiksi edellä mainituissa.

Erityisesti munuaisten toiminnanvajauksen hoidossa keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää yhdessä angiotensiinia muuttavan entsyymin inhibiittorin (angiotensin

converting enzyme inhibitor = ACEI) kanssa sekä erikseen että olennaisesti yhdessä annostettuna. Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää myös ehkäistäessä tai hoidettaessa syklosporiini A:n indusoimia munuaistauteja imettäväisillä.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää myös yhdessä trombolyyttisten aineiden (esim. tPA:n, streptokinaasin, pro-urokinaasin) kanssa, viimeksi mainittujen yhdisteiden trombolyyttisessä terapiassa vaadittavan annoksen pienentämiseksi ja uudelleentukkeutumisen ja mahdollisen verenvuodon esiintymistiheyden alentamiseksi.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on edelleen käyttöä ehkäistäessä ja/tai hoidettaessa restenoosia ihon kautta suoritetun transluminaalisen verisuoniplastiikan jälkeen.

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden myrkyllisyys on vähäinen, mistä johtuen niitä voidaan turvallisesti käyttää hoidoissa. Hiiret ja rotat, joita oli pidetty paastolla, ilman ruokaa 9 tuntia, testattiin oraalisesti annostamalla niille yksi ainoa annos, joka sisälsi keksinnön mukaisia yhdisteitä lisääntyvässä määrässä, minkä jälkeen niiden annettiin olla ja syödä normaalisti. Suuntaa antava, akuutti myrkyllisyys (LD_{50}) mitattiin seitsemäntenä päivänä käsittelystä.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden korkean aktiivisuuden perusteella niitä voidaan käyttää turvallisesti lääkeaineissa. Terapeuttinen hoito erilaisten kliinisten oireiden ollessa kyseessä täytyy sovittaa sairauden tyyppiin, huomioonottaen, kuten on tavallista, myös annostamistapa, muoto, jossa yhdiste annostetaan ja hoidettavan potilaan ikä, paino ja olotila. Yleensä kaikissa tiloissa, jotka vaativat näitä yhdisteitä, käytetään oraalista annostusta. Akuuttien, patologisten tilojen hoitoon on edullista käyttää intravenoosia injektiota tai infuusiota. Useim-

missa hoidoissa oraalinen tai parenteraalinen, esim. intramuskulaarinen, annostus on edullinen.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden, esim. 5-fluori-1-[[4-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]metyyli]-3-metyyli-1H-indoli-2-propaanihapon, annospitoisuus, joka on sopiva annostettavaksi oraalisesti aikaihmisille, voi vaihdella noin 50 mg:sta - noin 500 mg:aan per annos 1-3 kertaa päivässä. Tietysti näitä annostusohjeita voidaan muuttaa optimaalisen, terapeuttisen vasteen saavuttamiseksi.

Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä, yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävien kantoaineiden tai laimennusaineiden kanssa sisältävien farmaseuttisten koostumusten luonne riippuu tietysti halutusta annostustavasta.

Koostumus voidaan valmistaa tavanomaiseen tapaan, käyttäen tavallisia aineosia. Esimerkiksi keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan annostaa vesipitoisina tai öljymäisinä liuoksina tai suspensioina, tabletteina, pillereinä, liivatekapseleina, siirappeina, tippoina tai suppositorioina.

Näin ollen oraaliseen annostukseen sopivia farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältää tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä, ovat mieluimmin tabletit, pillerit tai liivatekapselit, jotka sisältävät aktiiviaineen yhdessä laimennusaineiden, kuten laktoosin, dekstroosin, sakkaroosin, mannitolin, sorbitolin, selluloosan, voiteluaineiden, esimerkiksi piihapon, talkin, steariinihapon, magnesium- tai kalsiumstearaatin ja/tai polyetyleeniglykolien, kanssa, tai ne voivat myös sisältää sideaineita, kuten tärkkelyksiä, liivatetta, metyyliselluloosaa, karboksimetyyliselluloosaa, arabikumia, traganttia, polyvinyylipyrrolidonia, hajottavia aineita, kuten tärkkelyksiä, algiinihappoa, alginaatteja, natriumtärkkelysglykolaattia, kuohuseoksia, väriaineita, makeutusaineita, kostuttavia ai-

neita, kuten lesitiiniä, polysorbaatteja, lauryylisulfaatteja ja yleensä myrkyttömiä ja farmakologisesti inaktiivisia aineita, joita käytetään farmaseuttisissa koostumuksissa. Mainitut farmaseuttiset valmisteet voidaan valmistaa tunnetulla tavalla, esimerkiksi sekoitus-, granulointi-, tabletointi-, sokeri-päällystys- tai kalvopäällystysmenetelmillä. Nestemäiset dispersiot oraaliseen annostukseen voivat olla esim. siirappeja, emulsioita ja suspensioita.

Siirapit voivat sisältää kantoaineena esimerkiksi sakkaroosin tai sakkaroosin yhdessä glyserolin ja/tai mannitolin ja/tai sorbitolin kanssa.

Suspensiot ja emulsiot voivat sisältää kantoaineena esimerkiksi luonnollisen kumin, agarin, natriumalginaatin, pektiinin, metyyliselluloosan, karboksimetyyliselluloosan tai polyvinyylialkoholin.

Suspensiot tai liuokset intramuskulaarisiin injektioihin voivat sisältää yhdessä aktiivisen yhdisteen kanssa farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoaineen, esim. steriiliä vettä, oliiviöljyä, etyylioleaattia, glykoleja, esim. propyleeniglykolia, ja haluttaessa sopivan määrän lidokaiinihydrokloridia.

Liuokset intravenoosiin injektioon tai infuusioon voivat sisältää kantoaineena esimerkiksi steriiliä vettä tai mieluimmin ne voivat olla steriilien, vesipitoisten, isotonisten suolaliuosten muodossa.

Suppositoriot voivat sisältää yhdessä aktiiviaineen kanssa farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoaineen, esim. kaakaovoita, polyetyleeniglykolia, polyoksietyleenisorbitaanirasvahappoesteriä, joka on pinta-aktiivinen aine, tai lesitiiniä.

Seuraavat esimerkit kuvaavat mutta eivät rajoita keksintöä.

ESIMERKKI 1

5-fluori-1-[[4-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]metyyli]-3-metyyli-1H-indoli-2-propaanihappo

Liuos, jossa on 198 mg 5-fluori-3-metyyli-1H-indoli-2-propaanihappoa 20 ml:ssa kuivaa DMF:ää, jäähdytetään 0 °C:seen ja käsitellään 155 mg:lla 55%:ista NaH:ta. Reaktioseosta sekoitetaan 60 minuuttia 0 °C:ssa, jonka jälkeen lisätään annoksittain typpiatmosfäärissä 0 °C:ssa 307 mg 1-[4-(kloorimetyyli)fenyyli]-1H-imidatsolihydrokloridia. Seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 16 tuntia, jonka jälkeen seos kaadetaan veteen ja pestään metyleenikloridilla. Vesipitoinen liuos neutraloidaan laimennetulla HCl:llä ja uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaninen kerros kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös otetaan talteen asetonilla, suodatetaan ja kuivataan, saadaan 35 mg otsikossa mainittua yhdistettä (sul.p. 222°C).

NMR (DMSO-d_6) ppm: 2,20 (3H,s,CH_3), 2,37 (2H,m,$C\underline{H}_2$-COOH), 2,95 (2H,m,$C\underline{H}_2$-CH_2-COOH), 5,47 (2H,s,NCH_2), 6,80-7,65 (9H,m,bentseeni-H ja N-C<u>H</u>=C<u>H</u>-N), 8,16 (1H,s,N=C<u>H</u>-N).

Vastaavasti voidaan valmistaa seuraavat yhdisteet:

5-fluori-1-[[4-(1H-imidatsol-1-yylimetyyli)fenyyli]metyyli]-3-metyyli-1H-indoli-2-propaanihappo, sul.p. 192 °C,

NMR (DMSO-d_6) ppm: 2,17 (3H,s,CH_3), 2,33 (2H,m,$C\underline{H}_2$-COOH), 2,90 (2H,m,$C\underline{H}_2$-CH_2-COOH), 5,10 (2H,s,$C\underline{H}_2$-imidatsoli), 5,39 (2H,s,$NC\underline{H}_2$), 6,75-7,30 (9H,m,bentseeni-H ja N-C<u>H</u>=C<u>H</u>-N), 7,68 (1H,s,N=C<u>H</u>-N);

5-fluori-1-[[4-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]metyyli]-3-metyyli-1H-indoli-2-butaanihappo, sul.p. 192-193 °C,

NMR (DMSO-d_6) ppm: 1,7 (2H,m, $C\underline{H}_2$-CH_2-COOH), 2,20 (3H,s, CH_3), 2,25 (2H,m,$C\underline{H}_2$-COOH), 2,25 (2H,m,CH_2COOH), 2,74 (2H,m,$C\underline{H}_2$-CH_2-CH_2-COOH), 5,45 (2H,s,NCH_2), 6,70-7,7 (9H,m, bentseeni-H ja N-C$\underline{H}$=C$\underline{H}$-N), 8,11 (1H,s,N=C$\underline{H}$-N);

5,7-difluori-1-[[4-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]metyyli]-3-metyyli-1H-indoli-2-propaanihappo;

5-fluori-1-[[3-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]metyyli]-3-metyyli-1H-indoli-2-propaanihappo;

5-bromi-1-[[4-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]metyyli]-3-metyyli-1H-indoli-2-propaanihappo;

5-fluori-1-[[4-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]metyyli]-α,α,3-trimetyyli-1H-indoli-2-propaanihappo;

5-bromi-1-[[4-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]metyyli]-α,α,3-trimetyyli-1H-indoli-2-propaanihappo;

5,7-difluori-1-[[4-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]metyyli]-α,α,3-trimetyyli-1H-indoli-2-propaanihappo;

5-fluori-1-[[4-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]metyyli]-α,α,3-trimetyyli-1H-indoli-2-butaanihappo;

5-kloori-1-[[4-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]metyyli]-α,α,3-trimetyyli-1H-indoli-2-butaanihappo ja

5,7-difluori-1-[[4-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]metyyli]-α,α,3-trimetyyli-1H-indoli-2-butaanihappo.

Edellä käytetty 5-fluori-3-metyyli-1H-indoli-2-propaanihappo voidaan valmistetaan seuraavalla tavalla:
Seosta, jossa on isopropyyli-5-fluori-3-metyyli-1H-indoli-2-propanoaatttia (0,42 g), 1 N natriumhydroksidia (6,3 ml) ja metanolia (20 ml), sekoitetaan huoneen lämpötilassa 4 tuntia. Reaktioseos kaadetaan veteen pestään metyleenikloridilla, hapotetaan 1 N HCl:llä ja uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaninen kerros kuivataan ja haihdutetaan, saadaan 0,36 g 5-fluori-3-metyyli-1H-indoli-2-propaanihappoa.

Isopropyyli-5-fluori-3-metyyli-1H-indoli-2-propanoaatti, jota edellä käytettiin, voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:
Seosta, jossa on 1-(4-fluorifenyyli)hydratsiinihydrokloridia (1,03 g), etyyli-4-oksoheksanoaattia (1,0 g) ja 2-propanolia (25 ml) ja H_2SO_4:ää, keitetään palautusjäähdyttäen typpiatmosfäärissä 9 tuntia. Jäähdytetään, jonka jälkeen seos kaadetaan $NaHCO_3$:n vesipitoiseen liuokseen, uutetaan AcOEt:llä ja haihdutetaan kuiviin, saadaan 1,45 g isopropyyli-5-fluori-3-metyyli-1H-indoli-2-propanoaattia.

1-[4-(kloorimetyyli)fenyyli]-1H-imidatsolihydrokloridi, jota edellä käytettiin, voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:
Liuokseen, jossa on 4-(1-imidatsolyyli)bentsaldehydiä (2,5 g) metanolissa (20 ml), lisätään 1,5 g $NaBH_4$:ää. Sekoitetaan huoneen lämpötilassa 3 tuntia, jonka jälkeen seos kaadetaan veteen ja uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi kuivataan ja haihdutetaan kuiviin, saadaan 2,0 g 4-(1-imidatsolyyli)bentsyylialkoholia.

Vaihtoehtoisesti 4-(1-imidatsolyyli)-bentsyylialkoholi voidaan saada pelkistämällä etyyli-4-(1-imidatsolyyli)-bentsoaatti $LiAlH_4$:llä.

Näin saatu 4-(1-imidatsolyyli)bentsyylialkoholi liuotetaan dietyylieetteriin ja muutetaan vastaavaksi hydrokloridiksi johtamalla seokseen kaasumaista HCl:ää. Suodattamalla saadaan 2,4 g suolaa, joka suspendoidaan 30 ml:aan bentseeniä ja käsitellään 0,8 ml:lla $SOCl_2$:ta ja keitetään palautusjäähdyttäen 3 tuntia. Seos haihdutetaan kuiviin, otetaan talteen etyylieetterillä ja suodatetaan, saadaan 2,6 g 1-[4-(kloorimetyyli)fenyyli]-1H-imidatsolihydrokloridia, sul.p. 176-178 °C.

4-(1-imidatsolyyli)bentsaldehydi, jota edellä käytettiin, voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:
7,36 g p-bromibentsaldehydiä käsitellään etyyliglykolilla bentseenissä keittäen palautusjäähdyttäen, jolloin saadaan vastaava asetaali. 8,51 g tätä asetaalia lisätään liuokseen, jossa on 5,12 g imidatsolinatriumsuolaa 100 ml:ssa DMF:ää, jonka jälkeen lisätään 3,63 g Cu-jauhetta ja seosta keitetään palautusjäähdyttäen 6 tuntia, jonka jälkeen seos jäähdytetään ja kaadetaan seokseen, jossa on laimennettua kloorivetyhappoa ja murskattua jäätä. Seosta lämmitetään 50 °C:ssa 1 tunti, jäähdytetään, pestään metyleenikloridilla, neutraloidaan $NaHCO_3$:lla, uutetaan metyleenikloridilla, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin, saadaan 2,5 g 4-(1-imidatsolyyli)bentsaldehydiä.

Etyyli-4-(1-imidatsolyyli)bentsoaatti saadaan hyvällä saannolla siten, että etyyli-4-bromibentsoaatti saatetaan reagoimaan imidatsolin kanssa radikaaliolosuhteissa käyttäen katalyyttinä CuBr:ää.

ESIMERKKI 2

Etyyli-5-fluori-1-[[4-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]metyyli]-3-metyyli-1H-indoli-2-propanoaatti

Liuokseen, jossa on kloorivetyä absoluuttisessa etanolissa (50 ml), lisätään 5-fluori-1-[[4-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]metyyli]-3-metyyli-1H-indoli-2-propaanihappoa (0,5 g). Reaktioseosta kuumennetaan 60 °C:ssa 3 tuntia, jonka jälkeen se haihdutetaan alennetussa paineessa kuiviin. Jäännös otetaan talteen etyylieetterillä ja suodatetaan, saadaan 0,45 g otsikossa mainittua yhdistettä.

Vastaavasti voidaan valmistaa seuraa yhdiste:
etyyli-5-fluori-1-[[4-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]metyyli]-3-metyyli-1H-indoli-2-butanoaatti.

ESIMERKKI 3

5-fluori-1-[[4-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]metyyli]-3-metyyli-1H-indoli-2-propaaniamidi

Suspensio, jossa on 5-fluori-1-[[4-(1H-imidatsol-1-yyli)-fenyyli]metyyli]-3-metyyli-1H-indoli-2-propaanihappoa (1,0 g) DMF:ssä (10 ml), käsitellään $SOCl_2$:lla (0,5 g) ja jäähdytetään, jonka jälkeen reaktioseoksen lävitse johdetaan 6 tunnin ajan kaasumaista NH_3:a. Ammoniumsuola suodatetaan ja liuokseen lisätään eetteriä. Näin saatu sakka suodatetaan ja kuivataan, saadaan 0,8 g otsikossa mainittua yhdistettä.

ESIMERKKI 4

5-fluori-1-[[4-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]metyyli]-3-metyyli-1H-indoli-2-propaanihappo

Seosta, jossa on 1-[(4-1H-imidatsol-1-yyli)bentsyyli]-1-(4-fluorifenyyli)hydratsiinihydrokloridia (1,7 g), etyyli-4-oksoheksanoaattia (0,85 g) ja 2 propanolia (100 ml), keitetään palautusjäähdyttäen typpiatmosfäärissä 9 tuntia. Reaktioseos jäähdytetään, jonka jälkeen seos haihdutetaan kuiviin. Muodostunut jäännös puhdistetaan piihappogeelipylväässä eluoimalla metyleenikloridi/metanoliseoksella (95/5), saadaan 0,7 g etyyli-5-fluori-1-[[4-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]metyyli]-3-metyyli-1H-indoli-2-propanoaatin ja isopropyyli-5-fluori-1-[[4-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]metyyli]-3-metyyli-1H-indoli-2-propanoaatin seosta.

Etyyli- ja isopropyyliestereiden seokseen lisätään metanolia (30 ml), vettä (30 ml) ja kaliumhydroksidia (0,5 g). Muodostunutta seosta keitetään palautusjäähdyttäen 6 tuntia. Seos jäähdytetään, jonka jälkeen metanoli haihdutetaan pois alennetussa paineessa ja muodostunut, vesipitoinen liuos neutraloidaan HCl-liuoksella ja hapotetaan etikkahapolla. Muodostunut, kiinteä aine suodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan, saadaan 0,4 g otsikossa mainittua yhdistettä, sul.p. 222 °C.

Edellä käytetty 1-[(4-1H-imidatsol-1-yyli)bentsyyli]-1-(4-fluorifenyyli)hydratsiinihydrokloridi valmistetaan seuraavalla tavalla:
Seosta, jossa on 1-(4-fluorifenyyli)hydratsiinihydrokloridia (3,3 g), 1-[4-(kloorimetyyli)fenyyli]-1H-imidatsolihydrokloridia (3,1 g), trietyyliamiinia (6,6 ml) ja tolueenia (200 ml), keitetään palautusjäähdyttäen 13 tuntia. Seos jäähdytetään, jonka jälkeen se suodatetaan ja liuos haihdutetaan kuiviin. Jäännös puhdistetaan piihappogeelipylväässä eluoimalla metyleenikloridi/metanoliseoksella (100/5), saadaan 2,0 g 1-[(4-1H-imidatsol-1-yyli)bentsyyli]-1-(4-fluorifenyyli)hydratsiinihydrokloridia, ms: m/e 282 (M^+), 158,157.

ESIMERKKI 5

Tabletit, joista jokainen painaa 150 mg ja sisältää 50 mg aktiiviainetta, voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

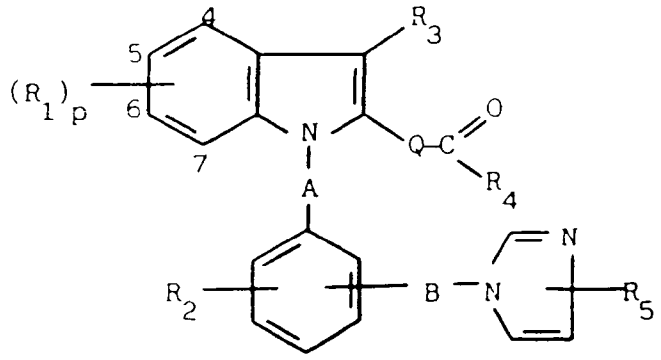
Koostumus (10 000 tablettia varten)

5-fluori-1-[[4-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]-metyyli]-3-metyyli-1H-indoli-2-propaanihappo	500 g
Laktoosi	710 g
Maissitärkkelys	237,5 g
Talkkijauhe	37,5 g
Magnesiumstearaatti	15 g

5-fluori-1-[[4-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]metyyli]-3-metyyli-1H-indoli-2-propaanihappo, laktoosi ja puolet maissitärkkelyksestä sekoitetaan, sen jälkeen seos puristetaan seulan lävitse, jonka silmäkoko on 0,5 mm. Maissitärkkelys (18 mg) suspendoidaan lämpimään veteen (180 ml). Muodostunutta tahnaa käytetään jauheen granuloimiseksi. Granulaatit kuivataan, seulotaan seulalla, jonka silmäkoko on 1,4 mm, jonka jälkeen jäljellä oleva tärkkelys, talkki ja magnesiumstearaatti lisätään, sekoitetaan varovasti ja valmistetaan tableteiksi käyttäen meistimiä, joiden halkaisija on 8 mm.

Patenttivaatimukset

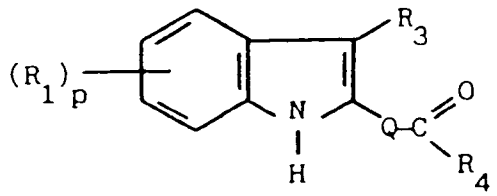
1. Menetelmä yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi



(I)

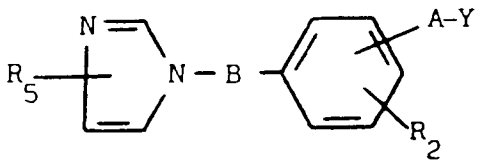
jossa kaavassa p on kokonaisluku 1 - 4, A on suora tai haarautunut C_1-C_4-alkyleeniketju, B on suora sidos, suora tai haarautunut, tyydyttymätön tai tyydyttynyt C_1-C_4-hiilivetyketju, Q on suora tai haarautunut, tuudyttynyt tai tyydyttymätön C_1-C_9-hiilivetyketju tai mainitun ketjun katkaisee happiatomi, kumpikin tähteistä R_1 ja R_2 on toisistaan riippumatta vety, C_1-C_4-alkyyli, C_1-C_4-alkoksi, C_1-C_4-alkyylitio, C_1-C_4-alkyylisulfonyyli, halogeeni tai trihalometyyli, kumpikin tähteistä R_3 ja R_5 on toisistaan riippumatta vety tai C_1-C_4-alkyyli, R_4 on $-OR_6$ tai $-N(R_6R_7)$-ryhmä, jossa kumpikin tähteistä R_6 ja R_7 on toisistaan riippumatta vety, C_1-C_4-alkyyli, fenyyli tai bentsyyli, **tunnettu** siitä, että

a) kaavan II mukainen yhdiste tai sen suola



(II)

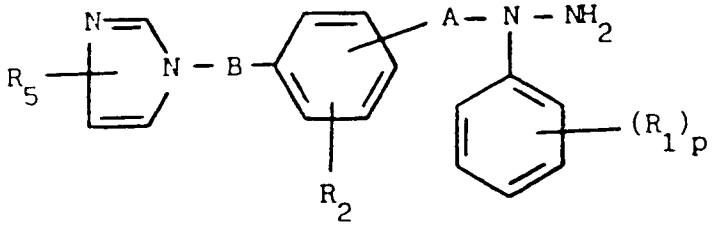
jossa p, Q, R_1, R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa



(III)

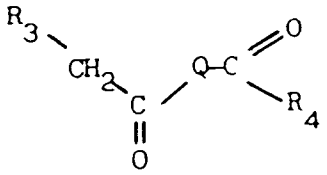
jossa A, B, R_2 ja R_5 tarkoittavat samaa kuin edellä ja Y on poistoryhmä, tai

b) kaavan IV mukainen yhdiste



(IV)

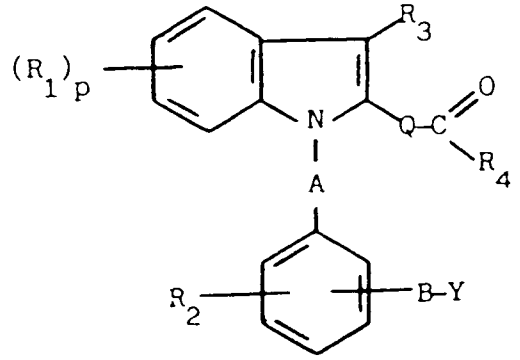
jossa p, A, B, R_1, R_2 ja R_5 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan kaavan V mukaisen yhdisteen kanssa



(V)

jossa Q, R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

c) kaavan VI mukainen yhdiste tai sen suola



(VI)

jossa p, A, B, Q, R_1, R_2, R_3, R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä ja Y on poistoryhmä, saatetaan reagoimaan imidatsolin, C_1-C_4-alkyyli-imidatsolin tai sen suolan kanssa, ja kaavan I mukainen yhdiste muutetaan haluttaessa toiseksi, kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi ja/tai kaavan I mukainen yhdiste muutetaan haluttaessa sen suolaksi ja/tai kaavan I mukaisen yhdisteen suola muutetaan haluttaessa vapaaksi yhdisteeksi ja/tai kaavan I mukaisen yhdisteen isomeerien seos erotetaan haluttaessa yksittäisiksi isomeereiksi.

2. Menetelmä patenttivaatimuksessa 1 määritellyn kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, **tunnettu** siitä, että p on 1 tai 2, A on $-CH_2-$, tai CH_2-CH_2-, B on suora sidos tai $-CH_2$, Q on $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3-)_2-$, $-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$, kumpikin tähteistä R_1 ja R_2 on toisistaan riippumatta vety, C_1-C_4-alkyyli, halogeeni tai trifluorimetyyli, R_3 on C_1-C_4-alkyyli, R_5 on vety, R_4 on $-OR_6$ tai $-NHR_6$, joissa R_6 on vety tai C_1-C_4-alkyyli.

3. Menetelmä patenttivaatimuksessa 1 määritellyn kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, **tunnettu** siitä, että p on 1 tai 2, A on $-CH_2-$, B on suora sidos tai $-CH_2-$, Q on $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3-)_2-$, $-CH=CH-$ tai $-CH_2-O-CH_2-$,

R_2 ja R_5 ovat vety, R_3 on C_1-C_4-alkyyli, R_1 on halogeeni tai trifluorimetyyli, R_4 on $-OR_6$ tai NHR_6, joissa R_6 on vety tai C_1-C_4-alkyyli.