

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 820448 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **820448**

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **11.02.1982**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **11.02.1982**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **13.08.1982**

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

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

12.02.1981 GB 8104402

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • The Wellcome Foundation Limited, 980 Great West Road, BRENTFORD MIDDLESEX TW8 9GS, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Phillips, Arthur Page, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • White, Helen Lyng, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • Rosen, Solomon, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Verisuonitukoksen vastaisia yhdisteitä.

Antitrombotiska föreningar.

Verisuonitukoksen vastaisia yhdisteitä

Keksinnön kohteena on lääketieteessä käyttökelpoisia yhdisteitä, tällaisten yhdisteiden valmistus, tällaisia yhdisteitä sisältäviä farmaseuttisia valmisteita ja tällaisten valmisteiden valmistus sekä näiden yhdisteiden käyttö lääketieteessä.

Verihiutaleilla, pienimmillä muodostuneilla veren perusosilla, on tärkeä merkitys verenvuodon tyrehtyttämisessä pysäyttämällä veren ulosvirtaus murtumien läpi verisuonen seinässä. Ne kasautuvat yhteen tai yhdistyvät vammakohdassa muodostamaan väliaikaisen tulpan eli hyytymän, joka sulkee verisuonen. Verihiutaleiden yhteenkasautuminen panee alulle biokemiallisten reaktioiden ketjun, mikä johtaa hyytymän luojittumiseen kuitumaisella proteiinilla, fibriinillä.

Verihiutaleiden kasautuminen näyttää käynnistyvän kosketuksella tiettyjen pintojen, kuten verisuonien perusmembräänien tai kollageenifibrillien kanssa. Kun kasautuminen on alkanut, verihiutaleet tarttuvat toisiinsa.

On selvää, että verihiutaleiden kyky kasautua ja panna alulle veritukon muodostuminen, on tärkeä suojaamaan elimistöä liialliselta verihukalta vamman seurauksena. Joissakin yksiköissä verihiutaleet kuitenkin alkavat tarttua verisuonien sisäseiniin seurauksena jostakin tautiprosessista. Kun verihiutaleita kasautuu enemmän, voi syntyä verihyytymä, joka supistaa suonen läpi virtaavan veren määrää. Tästä voi olla seurauksena veden virtaamisen keskeytyminen johonkin elin-ehdoille välttämättömään elimeen, kuten esimerkiksi sydämeen, aiheuttaen siten sydänkohtauksen. Tällä tavalla muodostunut tukos voi myös siirtyä paikoiltaan ja kulkea tulppana verenkiertojärjestelmän läpi. Sellaisessa tapauksessa on olemassa vaara, että tulppa asettuu suoniin, jotka syöttävät sellaisia elimiä kuin aivot tai keuhkot ja voisivat supistaa veren virtaamista niin paljon, että näiden elinten toiminta vakavasti huonontuisi. Tämä voi olla kohtalokasta

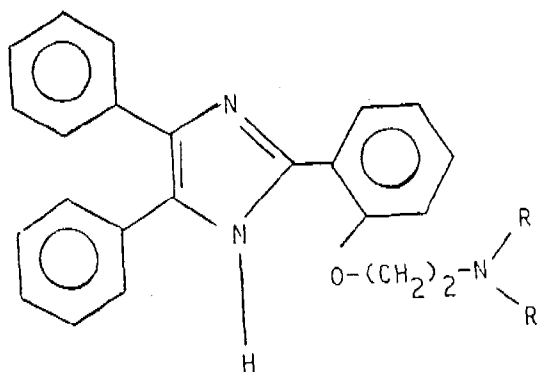
tai tehdä yksilön kykenemättömäksi.

Lisäksi ovat verihiutaleita yleisesti käsitelleet S. B. Kahn, American Family Physician, Vol. 21 nro 5, 166, (1980) ja M. B. Zucker, Scientific American Vol 242, s. 86, kesäkuu (1980) ja Vol 204, s. 58, helmikuu (1961).

Esitetyn perusteella on selvää, että joissakin tilanteissa on toivottavaa vähentää verihiutaleiden kasautumista tai estää se in vivo edellä mainittujen patologisten häiriöiden välttämiseksi sydän-verisuonijärjestelmään.

Tämän keksinnön yhtenä kohteena on aikaansaada ryhmä yhdisteitä, joilla on havaittu olevan edullinen estävä vaikutus verihiutaleiden kasautumiseen. Näillä yhdisteillä on lisäksi havaittu olevan hyödyllisiä tulehdusvastaisia, kuumetta vastustavia ja kipua lievittäviä ominaisuuksia, kuten yksityiskohtaisemmin jäljempänä esitetään.

Erityisesti tämän keksinnön kohteena on yhdisteitä, joilla on kaava (I):



jossa R ja R' ovat samoja tai erilaiset ja ovat vety, alempi alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia, esim. metyyli tai etyyli; fenyyli; fenyyli, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla (esim. yhdellä tai kahdella) alemmalla alkyyllillä, joissa on 1-4 hiiliatomia, esim. metoksilla tai etoksilla, tai halogeeni-atomeilla, esim. Br:lla tai Cl:lla; fenyyli- C_{1-4} -alkyyli (valinnaisesti substituoitu fenyyli-renkaalla yhdellä tai useammalla (esim. yhdellä tai kahdella) alemmalla alkyyli-ryhmällä, jossa on 1-4 hiiliatomia, esim. metyyllillä tai etyyllillä, alemmilla alkoksi-ryhmillä, joissa on 1-4 hiili-

atomia, esim. metoksilla tai etoksilla tai halogeenilla, esim. Br:lla tai Cl:lla); tai ne voivat yhdessä viereisen typpi-
 atomin kanssa muodostaa 5- tai 6-jäsenisen syklisen substitu-
 entin, joka typpi-atomin lisäksi sisältää valinnaisesti toi-
 5 sen hetero-atomin, joka on valittu ryhmästä happi, typpi tai
 rikki. Jokaisen viittauksen kaavan (I) yhdisteisiin tämän
 jälkeen katsotaan käsittävän myös niiden happoadditiosuolat
 ja solvaatit (hydraatit mukaanluettuina). Näiden yhdistei-
 den terapeuttiset vaikutukset ovat emäksessä, niin että
 10 hyödyllisiä happoadditiosuoloja voidaan valmistaa erilaisis-
 ta hapoista, jotka ovat farmaseuttisesti hyväksyttäviä.
 Edustavia happosuoloja ovat, mutta mitenkään niihin rajoittu-
 matta, hydrokloridi (mono- ja di-), vetysulfaatti (mono-
 ja di), isotionaatti (mono- ja di-), sulfaatti, maleaatti,
 15 mesylaatti (mono- ja di-), difosfaatti ja ditartraatti.

Tämän keksinnön edullisen suoritusmuodon kohteena on
 kaavan (I) yhdisteitä, joissa R ja R' ovat samoja tai erilai-
 sia ja ovat vety, alempi alkyyli, jossa on 1 tai 2 hiiliato-
 mia, fenyyli- tai bentsoyli- tai fenyyli- tai bentsoyli-
 20 valinnaisesti substituoitu fenyyli- tai bentsoyli- yhdellä tai
 kahdella metoksilla, etyylillä tai kloorilla) tai muodostavat
 yhdessä viereisen typpi-atomin kanssa 5- tai 6-jäsenisen syk-
 lisen substituentin, joka typpi-atomin lisäksi sisältää valin-
 naisen toisen hetero-atomin, joka on happi tai typpi.

25 Edullisesta suoritusmuodosta seuraavien yhdisteiden
 on havaittu olevan erityisen käyttökelpoisia:

- 2- $\overline{2}$ -(2-aminoetoksi)fenyyli-7-4,5-difenyyli-imidatsoli (Ia)
 2-{2- $\overline{2}$ -(metyyliamino)etoksi}7fenyyli}-4,5-difenyyli-
 imidatsoli (Ib)
 30 2-{2- $\overline{2}$ -(dietyyliamino)etoksi}7fenyyli}-4,5-difenyyli-
 imidatsoli (Ic)
 2-{2- $\overline{2}$ -(N-metyyllibentsyyliamino)etoksi}7fenyyli}-4,5-
 difenyyli-imidatsoli (Id)
 35 2-{2- $\overline{2}$ -(4-metoksi-N-metyyllibentsyyliamino)etoksi}7
 fenyyli}-4,5-difenyyli-imidatsoli (Ie)

2- $\{2-\underline{2}-(3,4\text{-dimetoksi-N-metyyli}$ bentsyyliamino)etoksi $\underline{7}$
fennyli $\}$ -4,5-difennyli-imidatsoli (If)

2- $\{2-\underline{2}-(N,4\text{-dimetyyli}$ bentsyyliamino)etoksi $\underline{7}$ fennyli $\}$
-4,5-difennyli-imidatsoli (Ig)

5 2- $\{2-\underline{2}-(4\text{-kloori-N-metyyli}$ bentsyyliamino)etoksi $\underline{7}$
fennyli $\}$ -4,5-difennyli-imidatsoli (Ih)

4,5-difennyli-2- $\{2-\underline{2}-(N\text{-propyyli}$ bentsyyliamino)etok-
si $\underline{7}$ fennyli $\}$ imidatsoli (Ii)

10 2- $\{2-\underline{2}-(\text{dibentsyyli}$ amino)etoksi $\underline{7}$ fennyli $\}$ -4,5-dife-
nyyli-imidatsoli (Ij)

2- $\{2-\underline{2}-(N\text{-metyyli}$ fenetyyliamino)etoksi $\underline{7}$ fennyli $\}$ -4,5-
difennyli-imidatsoli (Ik)

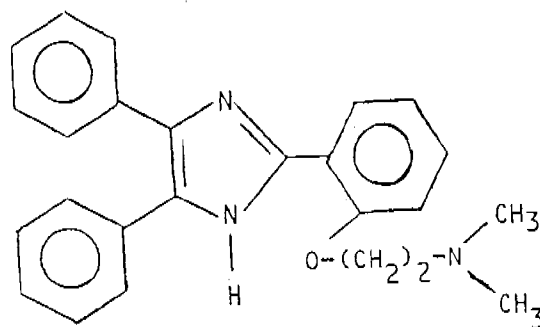
4,5-difennyli-2- $\underline{2}-(2\text{-piperidiini}$ etoksi)fennyli $\underline{7}$
imidatsoli (Il)

15 2- $\underline{2}-(2\text{-morfoliini}$ etoksi)fennyli $\underline{7}$ -4,5-difennyli-
imidatsoli (Im)

4,5-difennyli-2- 2- $\underline{2}-(1\text{-pyrrolidinyli})$ etoksi $\underline{7}$ fenny-
li -imidatsoli (In)

Tämän keksinnön edullisin suoritusmuoto on kaavan (II)
yhdiste (mukaanluettujna sen farmaseuttisesti hyväksyttävät
20 happoadditiosuolat, kuten hydrokloridi, sulfaatti, fosfaat-
ti, isetionaatti sekä solvaatit kuten hydraatti, joka tunne-
taan myös 2- $\{2-\underline{2}-(\text{dimetyyli}$ amino)etoksi $\underline{7}$ fennyli $\}$ -4,5-dife-
nyyli-imidatsolina, jota tämän jälkeen nimitetään "yhdis-
25 teeksi II").

30



(II)

Kaavan (I) yhdisteet ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat ja solvaatit ovat käyttökelpoisia veritukkotulppautumatilojen hoitoa tai enkäisyä varten nisäkkäällä, jolloin tällaisia tiloja ovat ne, joiden taudin syy liittyy verihiutaleiden kasautumiseen. Kaavan (I) yhdisteiden on havaittu, kun halutaan estää verihiutaleiden kasautuminen, estävän tukkojen muodostuminen nisäkkäällä, ihminen mukaanlukien. Bämä yhdisteet olisivat hyödyllisiä esimerkiksi estämään sydänlihassalpauksia, ohimeneviä verettömyyskohtauksia (IIA'ita), halvauksia, leikkauksen jälkeisiä verisuonitukoksia (mukaanlukien se, jota esiintyy keinoitekoisen sydänläpän tai lonkan paikoilleen asettamisen jälkeen), verkkokalvon keskuskaskimotukkeumia sekä valtimon hauraskovetusprosessi, joka johtaa erilaisiin tiloihin, kuten ääreisverisuonitauteihin ja munuaissuonihypertensioon. Muita hoidettavia tiloja ovat diabeettinen verkkokalvosairaus, tromboottinen verihiutaleniukkuuspurppura ja migreeni. Kaavan (I) yhdisteet olisivat hyödyllisiä ylläpitämään A-V-avoin sivukanava virtsamyrkytyspotilailla, joita pidetään veridi-

alyysillä. Niitä voidaankäyttää myös lisäaineina veressä, verituotteessa, verikorvikkeissa ja muissa nesteissä, joita käytetään keinoitekoisessa kehon ulkopuolisessa verenkierrössä ja eristettyjen kehonosien, esim. raajojen ja elimien perfuusiassa, olivatpa ne sitten kiinni alkuperäisessä kehos- sa, irroitettuja ja säilöttyjä tai valmisteltuja siirtoa varten tai kiinnitettuja uuteen kehoon. Näiden kierrätysten ja perfuusion aikana kasautuneet verihiutaleet pyrkivät tukkimaan verisuonet ja kierrätyslaitteiston osia. Tämä tukkiminen voidaan välttää kaavan (I) yhdisteiden läsnäololla.

Kaavan (I) yhdisteet, erityisesti yhdiste II, ovat myös hyödyllisiä ei-steroidisten lääkkeiden korvaajina hoidettaessa kuumetta, äkillistä tulehdusta ja nivelreumaa. Näiden yhdisteiden eräs tärkeä etu on, että niiltä on havaittu suurinpiirtein puuttuvan vaikutukset mahaan, mikä on osoitettu eläinkokeilla. Yhdiste II on käyttökelpoinen aspiriinin, idometasiinin ja muiden ei-steroidisten tulehduksen vastaisten aineiden korvikkeena hoidettaessa äkillistä tulehdusta ja kuumetta.

Toinen tärkeä etu kaavan (I) yhdisteillä on niiden di-happosuolojen suuri liukoisuus. Tämä on hyvin hyödyllinen ominaisuus, koska se sallii näiden yhdisteiden käytön ruiskeena annettavassa muodossa.

- 5 Kaavan (I) yhdisteitä voidaan käyttää kivun, tulehduk-
sen ja/tai kuumeen lievitykseen, hoitoon tai ehkäisyyn ni-
säkkäällä, ihminen mukaanlukien, kuten: kivun, joka on
seuraus pään särystä, hammassärystä, kivun, joka seuraa
yleisiä hammashoitoprosesseja, suun ja yleistä kirurgiaa,
10 kuukautishäiriötä, lihassärkyä, leikkaamattoman syövän ki-
pua, nivel- ja ääreishermosairauksia, nivelreumaa, reumaat-
tista nikamatulehdusta, luu-niveltulehdusta, kihti-niveltu-
lehdusta, kuumetta ja muita kipuun, tulehdukseen ja/tai kuu-
meeseen liittyviä tiloja.
- 15 Vaikuttavan yhdisteen määrä, joka tarvitaan käytettä-
väksi edellä mainituissa tiloissa, vaihtelee tietenkin sekä
antotien että hoidettavan tilan ja hoidettavan nisäkkään
mukaan ja on lopullisesti lääkärin määrättävissä. Sopiva
tukoksenvastainen, kipua lievittävä, tulehduksen vastainen
20 ja/tai kuumeen vastainen vaikuttavan aineen suun kautta
annettava annos nisäkästä varten on kuitenkin väliltä
1-100 mg/kg kehon painoa päivässä; esimerkiksi yhdisteen
II tyyppillinen annos ihmisvastaanottajaa varten on 30 mg/kg
kehon painoa päivässä.
- 25 Haluttu annos annetaan edullisesti 1-3 osa-annoksena
annettuna sopivin väliajoin päivän mittaan. Siten, kun käyte-
tään yhdisteen II kahta osa-annosta, on kumpikin edullisesti
väliltä 0,5 - 30 mg/kg kehon painoa; tyyppillinen osa-annos
ihmisvastaanottajalle on n. 10 mg/kg kehon painoa.
- 30 Samalla kun on mahdollista, että aktiivista yhdistettä
annetaan (sopivana annoksena) pelkästään, on edullista antaa
se farmaseuttisena valmisteena. Tämän keksinnön valmisteet,
sekä eläin- että ihmislääkitykseen, sisältävät aktiivisen
yhdisteen yhdessä yhden tai useamman farmaseuttisesti hy-
35 väksyttävän apuaineen kanssa sitä varten sekä valinnaisesti

jotakin muuta haluttua terapeuttista aineosaa. Spuaineen (aineiden) tai kantimen (kantimien) täytyy olla farmaseuttisesti hyväksyttäviä siinä mielessä, että ne ovat yhteensopivia yhdistelmän muiden aineosien kanssa eivätkä ole vahingollisia vastaanottajalleen. Muita terapeuttisia aineosia voivat olla: kofeiini; muut kipua lievittävät aineet, tulehdusta estävät aineet tai kuumelääkkeet, kuten aspiriini tai kodeiini; yskänlääkkeet; ysköksiä poistavat aineet; keuhkoputkia laajentavat aineet; tai antihistamiinit.

10 Tämän keksinnön yhdistelmät käsittävät yhdistelmiä, jotka ovat sopivia annettaviksi suun kautta, peräsuolen kautta tai ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti (kuten ihonalaisesti, vatsaontelonsisäisesti, lihaksensisäisesti ja laskimonsisäisesti).

15 Yhdistelmät voidaan sovittaa antamaan nopea, pitkitetty tai hidastettu aktiivisen yhdisteen vapautuminen terapeuttisen vaikutuksen asettumisen erilaisten nopeuksien ja/tai kestoaikojen aikaansaamiseksi.

Yhdistelmät voidaan edullisesti antaa yksikköannosten muodossa ja niitä voidaan valmistaa jollakin farmasian alalla hyvin tunnetuista menetelmistä. Kaikki menetelmät käsittävät vaiheen, jossa aktiivinen yhdiste saatetaan yhteyteen yhden tai useamman apuaineen kanssa. Yleensä yhdistelmät valmistetaan saattamalla aktiivinen yhdiste tasaisesti ja
20 läheisesti yhteyteen nesteeseen, puolikiinteään, irtonaisen jähmeään tai polymeeriaineksen tai niiden yhdistelmän kanssa ja muokkaamalla tuote sitten halutuksi valmisteeeksi.

Tämän keksinnön suun kautta annettaviksi sopivat valmistheet voidaan antaa erillisinä yksikköinä kuten kapsleina (pehmeä tai kova gelatiini), tärkkelyskapseleina,
30 tabletteina (päällystettyinä tai päällystämättöminä), pastilleina tai pillereinä, joista kukin sisältää ennalta määrätyn määrän aktiivista yhdistettä; tai aktiivisen yhdisteen liuoksina tai suspensioina tehokasta hoitoa varten vesipitoisessa nesteessä tai niiden yhdistelmässä, kuten: siirappina, eliksiirinä, lääkeryypynä, liuoksena, suspensionä,
35

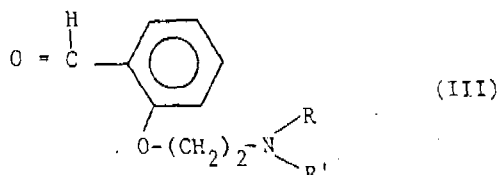
lääkemehuna tai pakkolääkityksenä; tai öljyveteen-emulsiona tai vesiöljyyn-emulsiona tai moninkertaisena emulsiona; pastana tai geelinä.

5 Kaavan (I) yhdisteitä ja niiden suoloja voidaan valmistaa jollakin alalla tunnetulla menetelmällä analogisen rakenteen omaavien yhdisteiden valmistusta varten. Tätä keksintöä varten annetaan seuraavat menetelmät joissa "R" ja "R'" tarkoittavat samaa kuin edellä kaavan (I) yhdisteille.

10 1) α, β -pdifenylylietyleeni-johdannaisen rekatio sopivan 2-(2-aminoetyylioksi)fenyyli-johdannaisen, esim. aldehydi-amidiinin, nitriliin jne. kanssa imidatsoli-renkaan muodostamiseksi, antaa kaavan (I) yhdisteitä. Etyleenijohdannainen voi olla α, β -diketoni, α -ketoni, jossa on poistuva ryhmä β -asemassa, tai α -amino-ketoni. Joissakin tämäntyyppisissä
15 reaktioissa tarvitaan ammoniun-johdannaista tyypilähteeksi. Tämän menetelmän edullisia suoritusmuotoja ovat:

a) kaavan (III) yhdiste saatetaan reagoimaan bentsiiliin ja ammoniumasetatin kanssa.

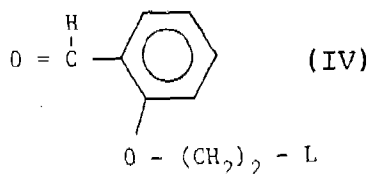
20



25

Tämä kondensaatio voidaan saattaa tapahtumaan liuottimessa, kuten etikkahapossa, palautuslämpötilassa. Kaavan (III) yhdisteitä voidaan valmistaa saattamalla yhdiste, jolla on kaava HNRR', reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (IV):

30

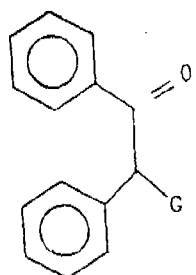


35

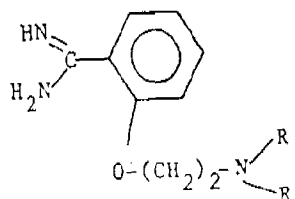
jossa L on sopiva poistuva ryhmä, jollaisen on määritellyt J. March, Advanced Organic Chemistry, 3.painos, sivu 187 (1977), McGraw Hill, NY, esim. L = halogeeni (kuten bromi tai kloori) tai muu poistuva ryhmä, kuten tolueenisulfonaatti.

Kaavan (IV) jossa L on halogeeni, yhdiste voidaan vuorostaan valmistaa saattamalla salisyylialdehydi ja 1,2-dihaloetaani reagoimaan alkanolissa, kuten metanolissa palautuslämpötilassa emäksen, kuten natriumhydroksidin, läsnäollessa.

b) Kaavan (V), jossa "G" on sopiva poistuva ryhmä, kuten halidi, hydroksi, tolueenisulfonaatti tms. yhdiste saate-
taan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (VI), so-
pivassa liuottimessa katalyytin, esim. hapon tai emäksen
läsnäollessa tai ilman sitä.

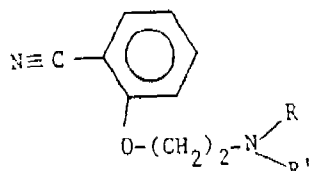


(V)



(VI)

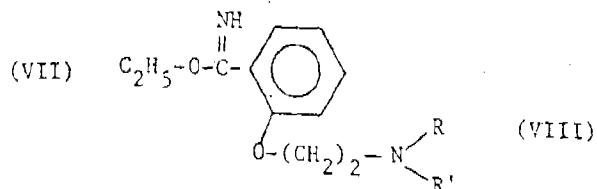
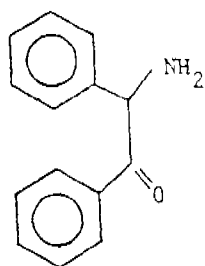
Kaavan (VI) yhdisteitä voidaan valmistaa kaavan (VIa) yhdisteistä menetelmällä, jonka ensimmäisinä ovat selosta-
neet Pinner ja Klein, Ber, 10, 1889 (1877) ja myöhemmin
Roger ja Neilson, Chem. Rev., 61 179 (1961).



(VIa)

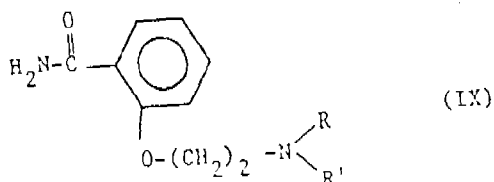
Kaavan (VIa) yhdisteitä voidaan puolestaan valmistaa 2-hydroksi-bentsonitriilistä samanlaisella menetelmällä, joka tässä edellä kuvattiin yhdisteen (III) valmistamiseksi.
c) Yhdiste, jolla on kaava (VII), saatetaan reagoimaan
yhdisteen kanssa, jolla on kaava (VIII), sopivassa liuotti-
messä.

5

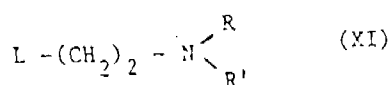
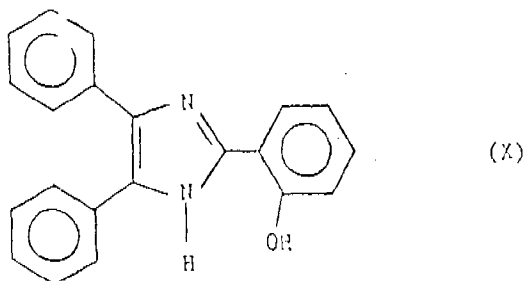


- Kaavan (VIII) yhdiste valmistetaan tässä edellä
 10 selostetuista kaavan VIa yhdisteistä menetelmällä, jollai-
 sen on kuvannut Pinner, *Diel Imidoether Und ihre Derivate*,
 (Berliini, 1892), painettu uudelleen Ann Arbor, Mich.,
 1961, sivu 23. Imino-estereiden katsausta varten, ks.
 Neilson, teoksessa Patai, "The Chemistry of Amidines and
 15 Imidates", sivut 385-489, John Wiley & Sons, New York, 1975.
 d) Edellä menetelmässä c kuvattu kaavan (VII) yhdiste saa-
 tetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (IX)

20



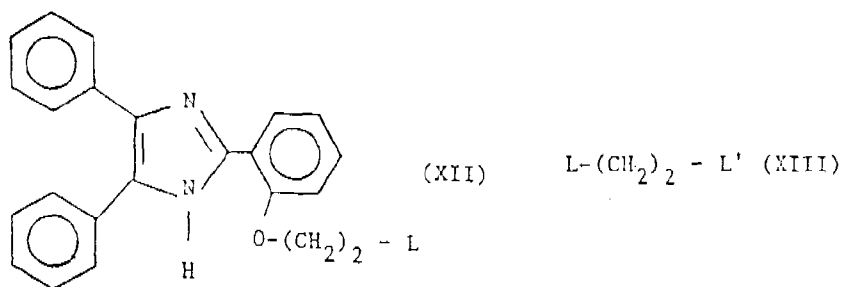
- 25 Kaavan (IX) yhdisteitä voidaan valmistaa 2-hydroksi-
 bentsamidista samaa tietä kuin kaavan (III) yhdisteet, joita
 edellä kuvattiin.
 2) Toinen menetelytapa käsittää kaavan (X) yhdisteen re-
 aktion kaavan (XI) yhdisteen kanssa emäksen läsnäollessa
 30 sopivassa liuottimessa.



10 jossa L on poistuva ryhmä kuten kaavassa (IV).

Yhdiste (X) voidaan valmistaa kondensoimalla bentsiili, ammoniumasetatti ja salisyylialdehydi samalla tavalla, joka kuvattiin menetelmässä Ia.

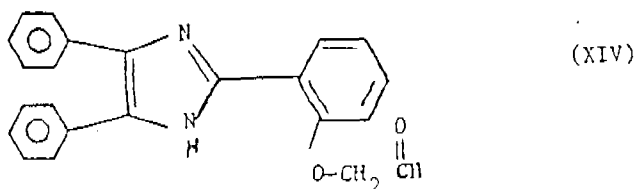
15 3) Yhdiste, jolla on kaava (XII) saatetaan reagoimaan sopivan amiinin, NHRR kanssa sopivassa liuotuksessa, edullisesti ei-nukleofiilin emäksen, kuten K_2CO_3 läsnäollessa.



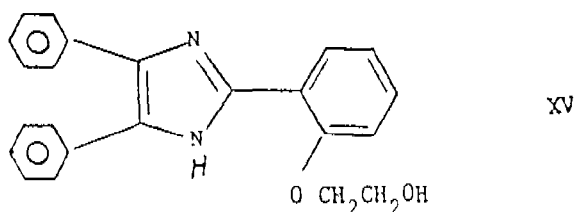
25 Kaavan (XII) yhdiste voidaan valmistaa saattamalla kaavan (X) yhdiste reagoimaan kaavan (XIII) yhdisteen kanssa, joissa L ja L' ovat sopivia poistuvia ryhmiä (kuten edellä kaavassa (IV) L:n suhteen selostettiin) sopivassa liuotuksessa emäksen läsnäollessa.

30 4) Yhdisteen, jolla on kaava (I) (jossa ainakin toinen R:sta ja R^1 :stä on vety), reaktio sopivan alkyloimis- tai aralkyloimisaineen kanssa vastaavan yhdisteen saamiseksi, jolla on kaava (I) (jossa ainakin toinen R:sta ja R^1 :sta on alempi alkyyli, fenyyli tai fenyyli- C_{1-4} -alkyyli, kuten edellä

5) Vielä eräs menetelmä käsittää kaavan (XIV) yhdisteen kondensoimisen primaarisen tai sekundaarisen amiinin, HNRR' kanssa pelkistimen, kuten vedyn tai natriumboorihydridin, läsnäollessa.



10 Kaavan (XIV) yhdiste voidaan valmistaa tunnetuin menetelmin hapettamalla lievästi yhdiste, jolla on kaava (XV)



20 Seuraavat esimerkit valaisevat tätä keksintöä.

Esimerkki 1

2-{2-[2-dimetyyliamino)etoksi]fenyyli}-4,5-difenyyli-imidatsolin (yhdisteen II valmistus)

25 a. 2-(2-bromietoksi)bentsaldehydi

Salisyylialdehydiä (620 g, 5,08 moolia), 1,2-dibromi-etaania (3814 g, 20,3 moolia) ja metanolia (5,0 l) kuumentettiin palautusjäähdyttämällä ja sitten lisättiin sekoittaen 6N natriumhydroksidia (1,0 l) 100 ml:n annoksissa 30 minuutin välein lisäysten välillä. 18 tunnin palautusjäähdyttämisen ja sekoittamisen jälkeen metanoli poistettiin alennetussa paineessa (imuri). Saatuun lietteeseen lisättiin vettä (1,5 l) ja seostautettiin dietyylieetterillä (2,5 l). Orgaaninen faasi erotettiin ja suodatettiin CELITE[®]-merkkisen suodatuksen apuaineen läpi kiinteään aineeseen poistamiseksi. Suodos pestiin sitten 6N natriumhydroksidilla

(3 x 250 ml) ja sen jälkeen vedellä (3 x 500 ml).

Eetterikerros erotettiin, kuivattiin vedettömällä K_2CO_3 :lla suodatettiin ja liuotin erotettiin höyryhauteella. Syntynyt jäännös kiteytettiin dietyylieetteri/pentaani-seoksesta, 1:1, ilmakuvattiin ja saatiin 2-(2-bromietoksi) bentsaldehydiä, 565 g (48,5 % teoreettisesta saaliista).
 5 Analyysi-näyte saatiin pylväskromatografialla piihappogeelillä käyttäen eluenttina tolueenia, sp. 58-60,5°C.

Alkuaineanalyysi $C_9H_9O_2Br$:lle, mp. 229,08

10 Laskettu: C 47,19; H 3,96

Löydetty: C 47,21; H, 3,92

b. 2-(2-dimetyyliaminoetoksi)bentsaldehydi

Dimetyyliamiinia (25-%:sta vesiliuosta, 1,2 l), 2-(2-bromietoksi)-bentsaldehydiä (229 g, 1,0 moolia) ja metanolia (4,0 l) sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 60 tuntia.
 15 Liuotin erotettiin reaktioseoksesta imuri-paineella höyryhauteella antamaan vaaleankeltainen jäännös. Tämä jäännös liuotettiin 4N NaOH:iin (500 ml) ja uutettiin kolmella 800 ml:n annoksella eetteriä. Eetteri-uutteet yhdistettiin,
 20 uutettiin 4N kloorivetyhapolla (4 a 125 ml), mitä seurasi pesu vedellä (125 ml). Kloorivetyhappo- ja vesipesunesteet yhdistettiin ja tehtiin emäksiseksi BN NaOH:lla (250 ml) ja uutettiin sitten dietyylieetterillä (3 x 800 ml). Eetteri-uutteet yhdistettiin ja pestiin vedellä (3 x 250 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin K_2CO_3 :lla, suodatettiin ja liuotin erotettiin antamaan raaka tuote.
 25

Raakatuote tislattiin suurtyhjössä ja koottiin talteen 151 g (78,2 % teoreettisesta saaliista) 2-(2-dimetyyliaminoetoksi)bentsaldehydiä 101°C:ssa ja 0,30 mm Hg:ssa.

30 Alkuaineanalyysi $C_{11}H_{15}NO_2$:lle, mp. 193,25:

Laskettu: C 68,37; H 7,82; N 7,25

Löydetty: C 68,13; H 7,92; N 7,14

c. 2-{2-[2-(dimetyyliamino)etoksi]fenyyli}-4,5-difenyyliimidatsoli

35 Bentsiiliä (223 g, 1,06 moolia), ammoniumasettaattia (340 g, 4,41 moolia), 2-(2-dimetyyliaminoetoksi) bentsalde-

hydiä (228 g, 1,18 moolia) ja jääetikkaa (700 ml) kuumentettiin palautusjäähdyttään 2 tuntia ja kaadettiin sitten jää/vesi-seokseen (n. 7 l). Väkevää ammoniumhydroksidia (n. 3 l) lisättiin pienissä määrissä seoksen tekemiseksi emäksiseksi. Kiinteä aine koottiin ja kiteytettiin uudelleen metanolista antamaan 2- $\{2-\bar{2}$ -(dimetyyliamino)etoksi $\bar{7}$ fenyyli $\}$ -4,5-difenyyli-imidatsolia, 297 g (73 % teoreettisesta saaliista), sp. 146,5-148,5°C.

Alkuaineanalyysi $C_{25}H_{25}N_3O$:lle, m.p. 383,47

10 Laskettu: C 78,30; H, 6,57; N, 10,96.

Löydetty: C 78,22; H, 6,59; N 10,94.

Esimerkki 2

2- $\{2-\bar{2}$ -N-metyyllibentsyyliamino)etoksi $\bar{7}$ fenyyli $\}$ -4,5-difenyyli-imidatsolin (Id) valmistus

15 a. 2-(2-N-metyyllibentsyyliaminoetoksi)bentsaldehydi

Metyyllibentsyyliamiinia (26,6 g, 0,22 moolia), 2-(2-bromietoksi)bentsaldehydiä (23,0 g 0,1 moolia) ja metanolia (50 ml) kuumentettiin höyryhauteella sekoittaen 4 tuntia. Liuotin erotettiin imuripaineessa höyryhauteella antamaan punaruskea neste, jota sekoitettiin dietyylieetterin (500 ml) kanssa ja sitten metyyllibentsyyliamiinihydrobromidi poistettiin suodattamalla. Eetteri-liuosta uutettiin 24-%:sella NaOH-liuoksella (2 x 25 ml) ja uutettiin sitten 3N HCl:lla (4 x 25 ml). Hapan liuos tehtiin emäksiseksi 24-%:lla NaOH-liuoksella ja uutettiin sitten eetterillä (4 x 100 ml). Kaikki eetteriuutteet yhdistettiin ja kuivattiin K_2CO_3 :lla, suodatettiin ja liuotin poistettiin antamaan 26,3g punaista nestettä.

Tähän punaiseen nesteeseen lisättiin vettä (50 ml) ja etikkahapon anhydridiä (50 ml) ja sekoitettiin yksi tunti reagoimattoman metyyllibentsyyliamiinin muuttamiseksi amidiksi. Eetteriä (n. 300 ml) lisättiin ja syntynyttä seosta uutettiin 3N HCl:lla (4 x 25 ml). Hapan liuos tehtiin emäksiseksi NaOH:lla (24-%:nen liuos) ja tätä emäksistä liuosta uutettiin eetterillä (4 x 152 ml). Kaikki eetteri-uutteet yhdistettiin ja kuivattiin vedettömällä K_2CO_3 :lla. Suodatta-

misen jälkeen liuottimen poistaminen antoi 25,8 g (96 % teoreettisesta saaliista) 2-(2-N-metyylibentsyyliaminoetoksi)bentsaldehydiä punaruskeana nesteenä.

Alkuaineanalyysi $C_{17}H_{19}NO_2$:lle, mp. 269,3:

5 Laskettu: C 75,81; H 7,11; N 5,20

Löydetty: C 75,57; H 7,16; N 5,32

b. 2-{2-/2-(N-metyylibentsyyliamino)etoksi}fenyyli}-4,5-difenyyli-imidatsoli

10 Bentsiiliä (16 g, 0,076 moolia), ammoniumasetaattia (23,1 g, 0,3 moolia), 2-(2-metyylibentsyyliaminoetoksi)bentsaldehydiä (20,5 g 0,076 moolia) ja jääetikkaa (120 ml) kuumennettiin palautusjäähdyttään 4 tuntia ja kaadettiin sitten jää/vesi-seokseen (n. 500 ml). Väkevää ammoniumhydroksidia (28-%:sta) (n. 225 ml) lisättiin seoksen tekemiseksi
15 emäksiseksi ja kiinteä sakka koottiin ja kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista antamaan 2-{2-/2-(metyylibentsyyliamino)etoksi}fenyyli}-4,5-difenyyli-imidatsolia 16,6 g (47 % teoreettisesta saaliista), sp. 206-207°C.

Alkuaineanalyysi $C_{31}H_{29}N_3O$:lle, mp. 459,57:

20 Laskettu: C 81,01; H 6,36; N 9,15

Löydetty: C 81,12; H 6,35; N 9,15

Esimerkki 2a

2-/2-(2-aniliinietoksi)fenyyli}-4,5-difenyyli-imidatsolin valmistus

25 Valmistus on yhdenmukainen esimerkissä 2 kuvatun kanssa, paitsi että 1 mooliekvivalenttia bromietoksibentsaldehydiä kuumennetaan palautusjäähdyttään metanolissa 3 tuntia 2,5-3 mooliekvivalentin kanssa aniliinia. Metanoli haihdutetaan ja jäännös saatetaan reagoimaankuten esimerkissä 1b
30 antamaan 2-/2-(2-aniliinietoksi)fenyyli-4,5-difenyyli-imidatsoli.

Esimerkki 3

4,5-difenyyli-2- $\bar{2}$ -(2-piperidiinietoksi)fenyyli $\bar{7}$ imidatsolin (Il) valmistus

a. 2-(2-piperidiinietoksi)bentsaldehydi

5 Tämä valmistus on yhdenmukainen esimerkissä 2 kuvattun kanssa, paitsi että 1 mooliekvivalenttia bromietoksibentsaldehydiä ja 2,3-3 ekvivalenttia piperidiiniä kuumentettiin palautusjäähdyttäen metanolissa 3 tuntia. Metanoli haihdutettiin ja jäännös käsiteltiin valmiiksi kuten esimerkissä 1b. Tällä tavalla valmistettu 2-(2-piperidiinietoksi)bentsaldehydi käytettiin raakatilassaan seuraavassa valmistuksessa 3b.

b. 4,5-difenyyli-2- $\bar{2}$ -(2-piperidiinietoksi)fenyyli $\bar{7}$ imidatsoli

15 Bentsiili, ammoniumasetaatti ja 2-(2-piperidiinietoksi)bentsaldehydi saatettiin reagoimaan samoissa moolisuhteissa ja samoissa olosuhteissa kuin esimerkissä 1c esitetyssä yhdenmukaisessa valmistuksessa. 2-{2- $\bar{2}$ -piperidiini)etoksi $\bar{7}$ fenyyli}-4,5-difenyyli-imidatsolin saalis uudelleen-
20 kiteyttämisen jälkeen metanolista oli 75 %, sulamispisteen ollessa 184-185°C.

Alkuaineanalyysi $C_{28}H_{29}N_3O$:lle, mp. 423,53:

Laskettu: C, 79,40; H, 6,90; N, 9,92

Löydetty: C, 79,34; H, 6,89; N, 9,93.

25 Esimerkki 4

2- $\bar{2}$ -(2-morfoliinietoksi)fenyyli $\bar{7}$ -4,5-difenyyli-imidatsolin (Im) valmistus

a. 2-(2-morfoliinietoksi)bentsaldehydi

30 2-(2-morfoliinietoksi)bentsaldehydin valmistus oli sama kuin esimerkissä 3a, paitsi että piperidiinin asemasta käytettiin sopivaa määrää morfoliinia.

b. 2- $\bar{2}$ -(2-morfoliinietoksi)fenyyli $\bar{7}$ -4,5-difenyyli-imidatsoli

35 Käytettiin samaa menetelmää, joka selostettiin esimerkissä 3b, paitsi että 2-(2-piperidiinietoksi)bentsaldehydin asemasta käytettiin 2-(2-morfoliinietoksi)bentsaldehydiä. 2-{2- $\bar{2}$ -morfoliini)etoksi $\bar{7}$ fenyyli}-4,5-difenyyli-imidatsolin saalis oli 60 % ja sen sp. oli 173-174°C.

Alkuaineanalyysi $C_{27}H_{27}N_3O_2$:lle, mp 425,54:

Laskettu: C, 76,21; H, 6,40; N, 9,87

Löydetty: C, 76,72; H, 6,40; N, 9,77

Esimerkki 5

5 Yhdisteen II happoadditiosuolojen valmistus

a. $2-\{2-\bar{2}-(\text{dimetyyliamino})\text{etoksi}/\text{fenyyli}\}-4,5\text{-difenyyli-imidatsoli-sulfaatin, ts.yhdisteen II sulfaatin valmistus}$

10 12 g yhdistettä II liuotettiin 180 ml:aan metanolia ja lieättiin hitaasti 2,0 ml rikkihappoa. Tuote kiteytyi jäähdyttämisen jälkeen ja koottiin, pestiin eetterillä ja kuivattiin antamaan 10,3 g (64,7 %) yhdisteen II sulfaattia; sp. 145,5-148°C.

Alkuaineanalyysi $C_{25}H_{25}N_3O \cdot H_2SO_4 \cdot \frac{1}{2} H_2O$:lle

15 laskettu: C, 59,04; H, 5,95; N, 8,26

Löydetty: C, 58,99; H, 5,99; N, 8,23

b. Yhdisteen II maleaatin valmistus

20 2 g yhdistettä II liuotettiin 14 ml:aan tolueenia ja lisättiin 0,67 g maleiinihappoa liuotettuna 5 ml:aan asetonia. Seosta sekoitettiin voimakkaasti. Kiteytyi 2,6 g (100 %) yhdisteen II maleaattia; sp. 131-133,5°C.

Alkuaineanalyysi $C_{25}H_{25}N_3O \cdot C_4H_4O_4$:lle:

Laskettu: C, 69,72; H, 5,85; N, 8,41

Löydetty: C, 59,55; H, 5,92; N, 8,37

25 c. Yhdisteen II dihydrokloridin valmistus

250 g yhdistettä II liuotettiin 4 l:aan metanolia 55°C:ssa. Liuosta käsiteltiin 54 g:lla kloorivetyä ja 25 g:lla Darco G-60 ja kuumennettiin palautusjäähdyttään ja sekoittaen. Hiili poistettiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin 1 l:n tilavuuteen, lisättiin 2,5 l etyyliasetaatia ja seos jäähdytettiin. Tuote koottiin, pestiin etyyliasetaatilla ja kuivattiin antamaan 287 g (96,5 %) yhdisteen II dihydrokloridia, sp. 277-280°C.

Alkuaineanalyysi $C_{25}H_{25}N_3O \cdot 2HCl$:lle

35 laskettu: C, 65,79; H, 5,96; N, 9,21; Cl, 15,53

Löydetty: C, 65,70; H, 5,97; N, 9,19; Cl, 15,48

d. Yhdisteen II hydrokloridin valmistus (monohydraattina)

a. 15,4 g yhdistettä II liuotettiin seokseen, jossa oli 75 ml metanolia, 60 ml vettä ja 9 ml kloorivetyhappoa.

5 Liuosta käsiteltiin 2N NaOH:lla, asettaen pH 5,14:ään, jolloin tuote saostui. Tuote koottiin, pestiin vedellä, lietettiin asetoniin, koottiin uudelleen ja kuivattiin antamaan 11,6 g (66 %) yhdisteen II hydrokloridia.

Alkuaineanalyysi $C_{25}H_{25}N_3O \cdot HCl \cdot H_2O$:lle

10 Laskettu: C, 68,56; H, 6,44; N, 9,59; Cl, 8,09

Löydetty: C, 68,38; H, 6,49; N, 9,55; Cl, 8,05

e. Yhdisteen II hydrokloridin valmistus (dihydraattina) yhdistettä II (1811,8 g, 4,73 moolia), metanolia

(2,463 ml) ja 1N kloorivetyhappoa (4,724,6 ml, 4,72 moolia) 15 yhdistettiin ja kuumennettiin 60°C :seen. Seos jäähdytettiin -5°C :seen ja sakka suodatettiin. Valkoinen kiinteä aine kuivattiin tyhjössä 50°C :ssa antamaan 1,791 g vedettömänä laskettuna (90 % teoreettisesta saaliista).

Alkuaineanalyysi $C_{25}H_{25}N_3O \cdot HCl \cdot 2,03 H_2O$:lle, mp. 456,52

20 Laskettu: C, 65,77; H, 6,64; N, 9,20; Cl, 7,77

Löydetty: C, 65,77; H, 6,62; N, 9,20; Cl, 7,79

f. Yhdisteen II di-isetionaatin ja isetionaatin valmistus

16 g yhdistettä II liuotettiin liuokseen, jossa oli 25 7,56 g isetionihappoa metanoli/vesi-seoksessa. Liuos väkevöitiin öljyksi, joka liuotettiin uudelleen etanoliin. Liuos laimennettiin asetonilla yhdisteen II di-isetionaatin kiteyttämiseksi, joka koottiin, pestiin ja kuivattiin antamaan 10,0 g (47,1 %); sp. 113-115 $^{\circ}\text{C}$.

30 Suodos ja pesuneste väkevöitiin jauheeksi, joka hierrettiin etanoli/asetonilla, koottiin ja kuivattiin antamaan 5,6 g (26,4 %) yhdisteen II isetionaattia; sp. 87-89 $^{\circ}\text{C}$.

Alkuaineanalyysi: $C_{25}H_{25}N_3O \cdot 2 C_2H_6O_4S \cdot \frac{1}{2} H_2O$:lle

35 Laskettu C, 51,16; H, 6,22; N, 6,17; S, 9,42

Löydetty: C, 51,19; H, 6,24; N, 6,10; S, 9,43

Alkuaineanalyysi: $C_{25}H_{25}N_3O \cdot C_2H_6O_4S \cdot 2H_2O$:lle:

Laskettu: C, 59,43; H, 6,47; N, 7,70; S, 5,88

Löydetty: C, 59,45; H, 6,50; N, 7,66; S, 5,87

- g. Kaavan (I) muiden yhdisteiden happoadditiosuoloja
5 voidaan valmistaa edellä kuvatun menetelmän kanssa yhdenmu-
kaisella tavalla.

Esimerkki 6

Kaavan (I) muiden yhdisteiden valmistus

- a. Taulukossa I luetellut yhdisteet valmistettiin yhden-
10 mukaisella tavalla esimerkissä 1 kuvatun kanssa.

Taulukko I

	Yhdiste	Yhdisteen numero	Sulamispiste ($^{\circ}C$)
15	2-(2-(2-aminoetoksi)fenyyli)-4,5-difenyli-imidatsoli	Ia	139-140
	2-{2-(2-(metyyliamino)etoksi)fenyyli}-4,5-difenyli-imidatsoli	Ib	135-136
	2-{2-(2-(dietyyliamino)etoksi)fenyyli}-4,5-difenyli-imidatsoli	Ic	79-80
20	b. Taulukossa II luetellut yhdisteet valmistettiin yhdenmukaisella tavalla esimerkissä 2 kuvatun kanssa.		

Taulukko II

	Yhdiste	Yhdisteen numero	Sulamispiste ($^{\circ}C$)
25	2-{2-(2-(4-metoksi-N-metyyllibentsyyliamino)-etoksi)fenyyli}-4,5-difenyli-imidatsoli	Ie	210-212 ¹
30	2-{2-(2-(3,4-dimetoksi-N-metyyllibentsyyliamino)-etoksi)fenyyli}-4,5-difenyli-imidatsoli	If	247-249 ¹
	2-{2-(2-(N,4-dimetyyllibentsyyliamino)etoksi)fenyyli}-4,5-difenyli-imidatsoli	Ig	185-186 ¹
35	2-{2-(2-(4-kloori-N-metyyllibentsyyliamino)-etoksi)fenyyli}-4,5-difenyli-imidatsoli	Ih	223-225 ¹
	4,5-difenyli-2-(2-(2-(N-propyylibentsyyliamino)etoksi)fenyyli)imidatsoli	Ii	173-175 ¹

	Yhdiste	Yhdisteen numero	Sulamis- piste (°C)
	2-{2-/ $\bar{2}$ -(dibentsyyliamino)etoksi/		
5	fenyyl-4,5-difenyyl-imidatsoli Ij		123-125
	2-{2-/ $\bar{2}$ -(N-metyylifenyliamino)etoksi/		
	fenyyl-4,5-difenyyl-imidatsoli Ik		111-112
10	¹ Dihydrokloridi-suola, joka on valmistettu emäksestä kuten edellä esimerkissä 5 selostettiin.		
	c. 4,5-difenyyl-2-{2-/ $\bar{2}$ -(1-pyrrolidinyyl)etoksi/ fenyyl-imidatsoli (In), sp. 154-155°C, valmistettiin yhdenmukaisella tavalla esimerkeissä 3 ja 4 kuvattujen kanssa.		
	<u>Esimerkki 7</u>		
15	<u>Verihiutaleiden kasautumisen estäminen</u>		
20	a. In vitro-tutkimuksia: 2, μ M:n tai sitä pienemmät väkevyydet estävät osittain, kun taas 4, μ M estävät täydellisesti arakidonaatilla ja kollageenilla aiheutetun verihiutaleiden kasautumisen ihmisestä, marsusta, rotasta ja koirasta. Näissä testeissä, joita on kuvannut Born, yhdiste II on ainakin 25 kertaa voimakkaampi kuin aspiriini ja yhtä tehokas kuin indometasiini.		
25	b. Ex vivo-tutkimuksia: Verihiutaleiden, jotka on otettu eläimistä, joille on suun kautta annettu yhdistettä II, kasautuminen estyy, kun niitä testataan arakidonaatilla ja kollageenilla Born'in menetelmällä ((1962) Nature 194, 927, 929). Annos, joka tarvitaan estämään kasautumismäärää 50 %:lla (ED ₅₀) yhdessä tunnissa, oli 5 mg/kg ja 10 mg/kg vastaavasti marsulla ja rotalla. Vertailun vuoksi ED ₅₀		
30	aspiriinille marsulla oli 30 mg/kg, kun taas ED ₅₀ aspiriinille rotalla oli 10 mg/kg. ED ₅₀ indometasiinille oli 10 mg/kg ja 5 mg/kg marsulla ja vastaavasti rotalla. Koiralla oli 10 mg/kg suun kautta ED ₅₀ arvo niinkin pitkään kuin 6 tuntia. Koiran verihiutaleiden ADP:lla aiheutetun		
35	kasautumisen toinen (vapautus) vaihe estyi myös 50 %:lla 6 tunnissa sen jälkeen kun oli suun kautta annettu 10 mg/kg.		

Samoin kuin indometaasiinilla mutta toisin kuin aspiriinilla kasautumisen estyminen yhdisteellä II rotalla ja marsulla on palautuva, niin että verihitaleet otettuna 24 tunnin kuluttua annoksen antamisesta reagoivat normaalisti kasautumisärsykkeille.

Esimerkki 8

Vesisuonitukoksen vastainen vaikutus in vivo

a. Formaliinilla aiheutetun yhteisen päänvaltimon verisuonitukoksen estäminen:

10 Formaliinin paikallinen antaminen marsun yhteiseen päänvaltimoon saa aikaan paikallisen, tukkeavan, verihitaleista johtuvan tukon 5 tunnissa (Beek, O.G. ja Abrahams, S. L. Fed. Proc. 39, 423 (1980)). 25 mg/kg yhdistettä II suun kautta (annettuna 1 tunti ennen ja jälleen 2 tuntia

15 formaliinin antamisen jälkeen) suojasi 50 % eläimistä verisuonitukokselta. Vastaavat ED₅₀-arvot aspiriinille ja indometasiinille olivat vastaavasti 2 x 35 mg/kg p.o. ja 2 x 50 mg/kg p.o.

b. Suojaaminen salpauksen aiheuttamaa kaulasuonen veritukosta vastaan:

20 Kun 1 cm:n pituinen marsun kaulasuoni sidotaan in situ, muodostuu tukko 30 minuutissa. 6 mg/kg suun kautta joko yhdistettä II tai aspiriinia, annettuna 1 tunti ennen sitomista, suojasi 50 % eläimistä verisuonitukokselta.

Esimerkki 9

Tulehduksenvastainen vaikutus

a. Carrageenin-keuhkopussintulehdusmääritys (akuutti): Seuraamalla Vinegar'in et al. kuvaamaa menetelmää (Eur. J. Rheumatology and Inflammation, 1, 204 (1978)), on yhdiste

30 II jonkinverran tehottomampi suun kautta annettuna kuin aspiriini carrageenin-keuhkopussintulehdusmäärityksessä rotalla. Tässä määrityksessä 3 tunnin ED₅₀ on 37 mg/kg yhdisteelle II vastaan 28 mg/kg ja 2 mg/kg, vastaavasti aspiriinille ja indometasiinille tulehdusnesteen määrää

35 vastaan.

b. Apuaine-niveltulehdusmääritys (krooninen): Annettuna letkuruokinnalla 14 päivän ajan yhdiste II estää apuai-

ne-niveltulehduksen kehittymisen rotalla, kuten on määritetty Vinegar'in et al. menetelmällä (J. Immunopharmacology, 1, 497 (1979)). ED₅₀ oli 294 mg/kg/päivä verrattuna 175 ja 1 mg/kg/päivä aspiriinille ja vastaavasti indometasiinille.

5 Lievä kipua lievittävä vaikutus

a. Etikkahappo-vääntymätesti

Käyttäen Koster'in et al. menetelmää (Fed. Proc., 18, 412 (1959)) ja Vinegar'in et al. menetelmää (Handbook of Experimental Pharmacology, 50-52, luku 26, Anti-
10 Inflammatory Drugs, toim. Vane, J. ja Ferreria, S. (1978)) etikkahappo-vääntymätesti suoritettiin käyttäen rottaa kaavan (II) yhdisteen lievän kipua lievittävän vaikutuksen osoittamiseksi.

Yhdiste II on n. 2/3 ja 1/10 kertaa niin tehokas
15 kuin aspiriini ja vastaavasti indometasiini etikkahappo-vääntymämäärityksessä rotalla.

b. Modifioitu trypsiini-kivunarkuusmääritys

Tämä määritys mittaa kvantitatiivisesti kivun tunnot-
tomuuden ja on suunniteltu niin, että siihen eivät vaikuta
20 yhdisteet, joilla on pelkästään tulehduksenvastainen vaikutus. Vinegar'in et al. selostamaa menetelmää (Eur. J. Pharmacol., 37, 23 (1976)) modifioitiin niin, että lääkkeen antamista edelsi 16 minuuttia aikaisemmin trypsiinin jalkapohjanalainen ruiske (0,10 ml trypsiinin 0,10-%:sta
25 liuosta pyrogeeni-vapaassa vedessä).

Modifioidussa trypsiini-kivunarkuusmäärityksessä yhdiste II:n ED₅₀ on - 50 mg/kg suun kautta. Aspiriini ja indometasiini ovat inaktiiveja tässä määrityksessä.

Esimerkki 11

30 Kuumeenvastainen vaikutus

Käytettiin hiiva-indusoitua liikalämpöisyysmääritystä menetelmän mukaisesti, jonka ovat selostaneet Khalili-Varasteh et al., (Arch. Int. Pharmacodyn, 219, 149 (1976)) kuumeenvastaisen vaikutuksen osoittamiseksi.

35 Hiivalla aiheutettu liikalämpöisyys rotalla kääntyy täydellisesti päinvastaiseksi 120 mg:lla/kg yhdistettä

II suun kautta. Vajaalämpöisyys syntyy 3-4 tuntia annostelun jälkeen. ED_{50} aspiriinille on tässä määrittäksessä 50 mg/kg suun kautta. Aspiriini ei aiheuta vajaalämpöisyyttä.

Esimerkki 12

5 Vaikutukset mahaan

- d. Rotta: Yhdiste II ei aiheuta vahinkoa mahalle rotassa yksinkertaisen suun kautta annetun 150 mg/kg annoksen jälkeen (4x akuutti tulehduksenvastainen 3 tunnin ED_{50} ja 15x anti-hiutale- ED_{50}) tai 5 päivän kuluttua suun kautta annettavalla annoksella 75 mg/kg päivässä. Yksinkertainen suun kautta annettava 30 mg/kg annos aspiriinia (tulehduksen vastainen 3 tunnin ED_{50}) aiheuttaa haavaumia ja verenvuotoja, kun taas yksinkertainen suun kautta annettava 5 mg/kg annos indometasiinia (2,5x tulehduksenvastainen 3 tunnin ED_{50}) aikaansaa haavaumia.
- 10 b. Marsu: Annoksella 100 mg/kg/päivä suun kautta 3 päivän aikana yhdiste II aiheuttaa hyvin lievää mahan sierretymistä marsulla. Tämä on vastakohta saman annoksen aspiriinia aiheuttamalle vakavalle haavan muodostukselle ja verenvuodolle.
- 20

Esimerkki 13

Tabletti

	Yhdisteen II isetionaatti-suola	600 mg
	esihyytelöity maissitärkkelys	70 mg
25	natriumtärkkelysglykolaatti	26 mg
	magnesiumstearaatti	4 mg

- Yhdisteen II isetionaatti jauhettiin hienoksi ja sekoitettiin perusteellisesti jauhemuodossa olevien apuainneiden, esihyytelöidyn maissitärkkelyksen ja natriumtärkkelysglykolaatin kanssa. Jauheet kostutettiin puhdistetulla vedellä rakeiden muodostamiseksi. Rakeet kuivattiin ja sekoitettiin magnesiumstearaatin kanssa. Yhdistelmä puristettiin tableteiksi, jotka painoivat kukin n. 700 mg.
- 30

Esimerkki 14Tabletti

	Yhdisteen II isetionaatti suola	300 mg
	laktoosi	212 mg
5	maissitärkkelys	60 mg
	polyvinyylipyrrolidoni	12 mg
	steariinihappo	12 mg
	magnesiumstearaatti	4 mg
10	Yhdisteen II isetionaatti jauhettiin hienoksi ja sekoitettiin perusteellisesti jauhemuodossa olevien apuain- neiden, laktoosin ja maissitärkkelyksen kanssa. Jauheet kostutettiin liuoksella, jossa oli polyvinyylipyrrolidonia liuotettuna puhdistettuun veteen ja denaturoituun alkoholiin, rakeiden muodostamiseksi. Rakeet kuivattiin ja sekoitettiin 15 jauhemaisen steariinihapon ja magnesiumstearaatin kanssa. Yhdistelmä puristettiin tableteiksi, jotka painoivat kukin n. 600 mg.	

Esimerkki 15Kapseli

20	yhdisteen II isetionaatti-suola	300 mg
	laktoosi	173 mg
	maissitärkkelys	55 mg
	steariinihappo	22 mg
25	Hienoksi jauhettu yhdisteen II isetionaatti sekoitettiin jauhemaisten apuaineiden, laksooin, maissitärkkelyksen ja steariinihapon kanssa ja täytettiin kovakuorisiin gelatiinikapseleihin.	

Esimerkki 16Siirappi

30	yhdisteen II dihydrokloridi	250 mg
	glyseriini	500 mg
	sakkaroosi	3.500 mg
	mausteaine	q.s. (riittävä määrä)
35	väriaine	q.s.
	säilöntäaine	q.s.
	puhdistettu vesi	q,s, 5 ml:ksi

Yhdisteen II dihydrokloridi ja sakkaroosi liuotettiin glyseriiniin ja osaan puhdistetusta vedestä. Säilöntäaine liuotettiin toiseenosaan kuumaa puhdistettua vettä ja sitten lisättiin väriaine ja liuotettiin. Nämä kaksi liuosta sekoitettiin ja jäädytettiin ennen mausteaineen lisäämistä. Puhdistettua vettä lisättiin lopulliseen tilavuuteen. Syntynyt siirappi sekoitettiin perusteellisesti.

Esimerkki 17

Ruiske

10	yhdisteen II dihydrokloridi-suola	100 mg
	natriumkloridi	8,5 mg
	vesi ruiskeita varten	q,s, 1,0 ml:ksi

Hienoksijauhettu aktiivinen yhdiste ja natriumkloridi liuotettiin veteen ruiskeita varten. Liuos suodatettiin, täytettiin ampulleihin ja steriloidtiin käsittelemällä autoklaavissa.

Esimerkki 18

Ruiske

	yhdisteen II dihydrokloridi-suola	100 mg
20	natriumkloridi	8,5 mg
	säilöntäaine	q.s.
	vesi suisketta varten	q.s. 1,0 ml:ksi

Hienoksijauhettu aktiivinen yhdiste, natriumkloridi ja säilöntäaine liuotettiin veteen ruisketta varten. Liuos steriloidtiin membraani-suodatuksella, täytettiin aseptisesti steriileihin moniannoslääkepulloihin ja suljettiin steriileillä kumitulpilla.

Esimerkki 19

Tabletti

30	yhdisteen II monohydrokloridi-suola	550 mg
	esihiyytelöity maissitärkkelys	70 mg
	natriumitärkkelysglykolaatti	26 mg
	magnesiumstearaatti	4 mg

Yhdisteen II monohydrokloridi jauhettiin hienoksi ja sekoitettiin perusteellisesti jauhemaisten apuaineiden, esihiyytelöidyn maissitärkkelyksen ja natriumitärkkelysglykolaatin kanssa. Jauheet kostutettiin puhdistetulla vedellä

rakeiden muodostamiseksi. Rakeet kuivattiin ja sekoitettiin magnesiumstearaatin kanssa. Yhdistelmä puristettiin sitten tableteiksi, jotka painoivat kukin n. 650 mg.

Esimerkki 20

5 Tabletti

yhdisteen II monohydrokloridi-suola	275 mg
laktoosi	237 mg
maissitärkkelys	60 mg
polyvinyylipyrrolidoni	12 mg
10 steariinihappo	12 mg
magnesiumstearaatti	4 mg

Yhdisteen II monohydrokloridi jauhettiin hienoksi ja sekoitettiin perusteellisesti jauhemaisten apuaineiden, laktoosin ja maissitärkkelyksen kanssa. Jauheet kostutettiin liuoksella, jossa oli polyvinyylipyrrolidonia liuotettuna puhdistettuun veteen ja denaturoituun alkoholiin, rakeiden muodostamiseksi. Rakeet kuivattiin ja sekoitettiin jauhemaisen steariinihapon ja magnesiumstearaatin kanssa. Yhdistelmä puristettiin sitten tableteiksi, jotka painoivat kukin n. 600 mg.

Esimerkki 21

Kapseli

yhdisteen II monohydrokloridi-suola	275 mg
laktoosi	68 mg
25 maissitärkkelys	40 mg
natriumlauryylisulfaatti	2 mg
steariinihappo	15 mg

Hienoksijauhettu yhdisteen II monohydrokloridi sekoitettiin jauhemaisten apuaineiden, laktoosin, maissitärkkelyksen, natriumlauryylisulfaatin ja steariinihapon kanssa ja täytettiin kovakuorisiin gelatiini-kapseleihin.

Esimerkki 22

Tabletti

yhdiste	500 mg
35 esihyytelöity maissitärkkelys	70 mg
natriumtärkkelysglykolaatti	26 mg
magnesiumstearaatti	4 mg

Yhdiste II jauhettiin hienoksi ja sekoitettiin perusteellisesti jauhemaisten apuaineiden, esihyytelöidyn maissitärkkelyksen ja natriumtärkkelysglykolaatin kanssa. Jauheet kostutettiin puhdistetulla vedellä rakeiden muodostamiseksi. Rakeet kuivattiin ja sekoitettiin magnesiumstearaatin kanssa. Yhdistelmä puristettiin sitten tableteiksi, jotka painoivat kukin n. 600 mg.

Esimerkki 23

Tabletti

10	yhdiste II	250 mg
	laktoosi	219 mg
	maissitärkkelys	55 mg
	polyvinyyli pyrrolidoni	11 mg
	steariinihappo	11 mg
15	magnesiumstearaatti	4 mg

Yhdiste II jauhettiin hienoksi ja sekoitettiin perusteellisesti jauhemaisten apuaineiden, laktoosin ja maissitärkkelyksen kanssa. Jauheet kostutettiin liuoksella, jossa oli polyvinyyli pyrrolidoni liuotettuna puhdistettuun veteen ja denaturoituun alkoholiin, rakeiden muodostamiseksi. Rakeet kuivattiin ja sekoitettiin jauhemaisen steariinihapon ja magnesiumstearaatin kanssa. Yhdistelmä puristettiin sitten tableteiksi, jotka painoivat kukin n. 550 mg.

Esimerkki 24

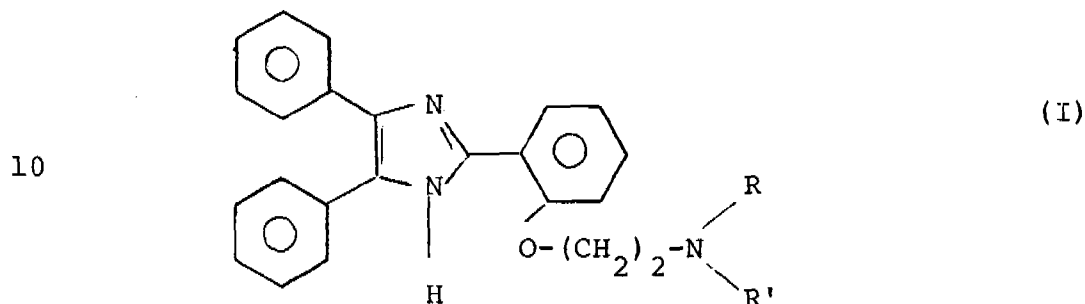
Kapseli

25	yhdiste II	250 mg
	laktoosi	93 mg
	maissitärkkelys	40 mg
30	natriumlauryylisulfaatti	2 mg
	steariinihappo	15 mg

Hienoksijauhettu yhdiste II sekoitettiin jauhemaisten apuaineiden, laktoosin, maissitärkkelyksen, natriumlauryylisulfaatin ja steariinihapon kanssa ja täytettiin kovakuorisiin gelatiini-kapseleihin.

Patenttivaatimukset

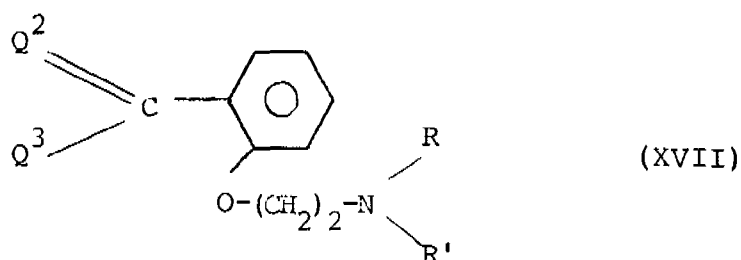
1. Menetelmä farmaseuttisesti käyttökelpoisten tri-
fenyyli-imidatsolijohdannaisten valmistamiseksi, joilla
5 on yleinen kaava (I)



- 15 jossa R ja R' ovat toisistaan riippumatta vety, (C₁-C₄)-
alkyyli, fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu
(C₁-C₄)-alkyyli-ryhmällä fenyyli-(C₁-C₄)-alkyyli, joka on
mahdollisesti substituoitu fenyyli-ryhmään yhdellä tai
kahdella (C₁-C₄)-alkyyli- tai (C₁-C₄)-alkoksiryhmällä tai
20 halogeeniatomilla, tai R ja R' muodostavat yhdessä viereisen
typpi-atomin kanssa piperidino-, pyrrolidino- tai morfolino-
ryhmän, ja niiden happoadditiivisuuksien tai solvaattien val-
mistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jolla
on kaava (XVI)



- jossa Q on karbonyyliryhmä tai ryhmä, jolla on yleinen kaa-
va -CH(Q¹)-, jossa Q¹ on aminoryhmä tai poistuva ryhmä,
joka on halogeeni, hydroksi tai tolueenisulfonaatti, saa-
tetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (XVII)



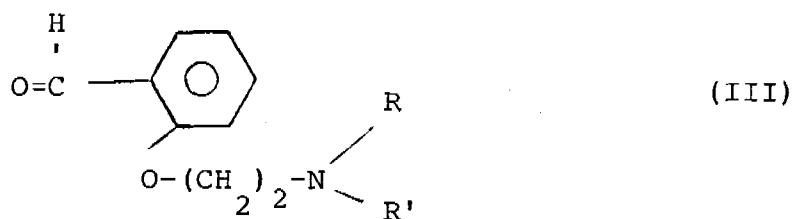
5

jossa R ja R' ovat kaavan (I) yhteydessä määritellyt, Q^2 on happi tai kaavan NH mukainen ryhmä ja Q^3 on vety, amino tai etoksi; edellyttäen, että

- (i) kun Q on karbonyyli, niin Q^2 on happi ja Q^3 on vety,
 10 (ii) kun Q on $-CH(Q^1)-$, jossa Q^1 on edellä määriteltä poistuva ryhmä, niin Q^2 on happi tai NH ja Q^3 on amino, ja
 (iii) kun Q on $-CH(Q^1)-$, jossa Q^1 on amino, niin Q^2 on NH ja Q^3 on etoksi,

ja mahdollisesti muutetaan saatu kaavan (I) mukainen yhdiste
 15 happoadditiosuolakseen tai solvaatikseen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
 n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on kaava (III)



jossa R ja R' merkitsevät samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, saatetaan reagoimaan difenyyliketonin ja ammoniumasetaatin kanssa.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, joka on 2-{2-[2-(dimetyyliamino)etoksi]fenyyli}-4,5-difenyyli-imidatsoli tai sen happoadditiosuola.

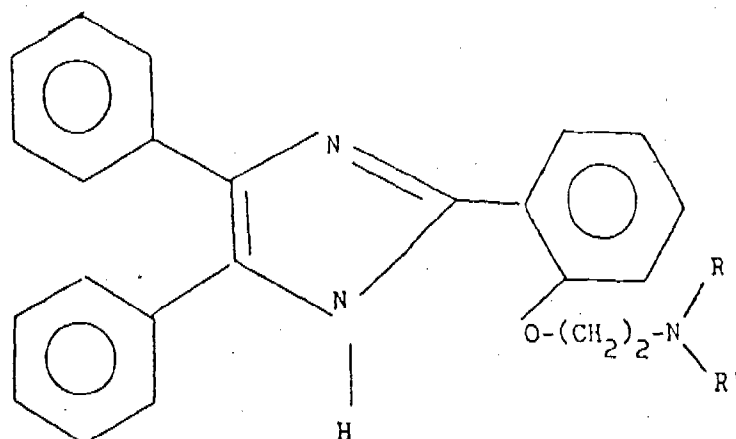
Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av föreningar med
den allmänna formeln

5

10

15



20

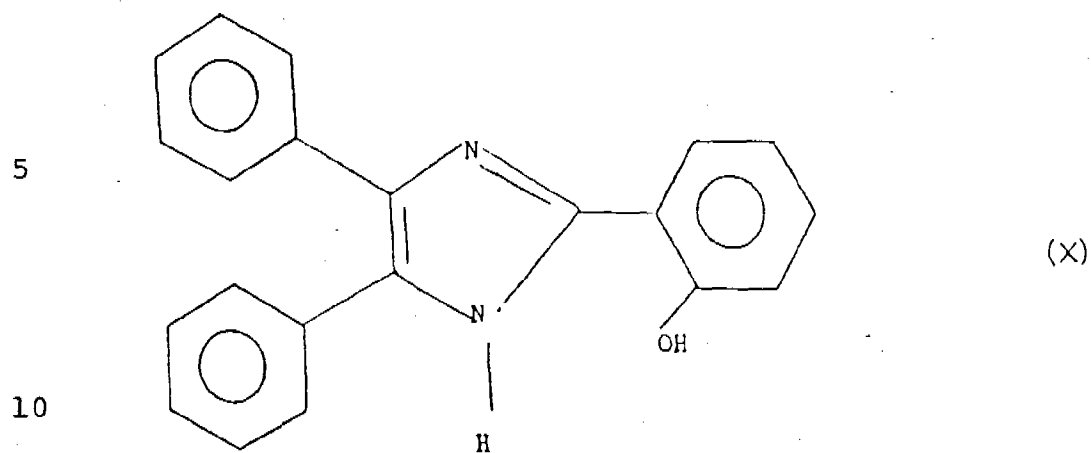
25

30

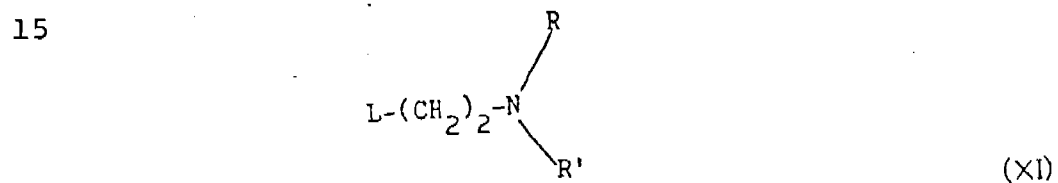
vari R och R' är lika eller olika och kan vara väte,
(C₁-C₄)-alkyl, fenyl, som eventuellt substituerats med
en eller flera (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkoxi eller
halogen, fenyl-(C₁-C₄)-alkyl, som eventuellt är substi-
tuerad i fenylringen med en eller flera (C₁-C₄)-alkyl,
(C₁-C₄)-alkoxi eller halogen, eller R och R' bildar till-
sammans med den närliggande kväveatomen en 5- eller
6-komponentig cyklisk grupp, vilken utöver kväveatomen
som en ytterligare heteroatom kan innehålla en syre-,
vkäve- eller svavelatom, och syraadditionssalt och solvat
därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

a) reagerar ett lämpligt α, β -difenyletylenderivat
med en 2-(2-aminoetoxi)fenylförening för bildande av en
2,4,5-trisubstituerad imidazolring och sedan bildar en
förening med formeln (I);

b) reagerar en förening

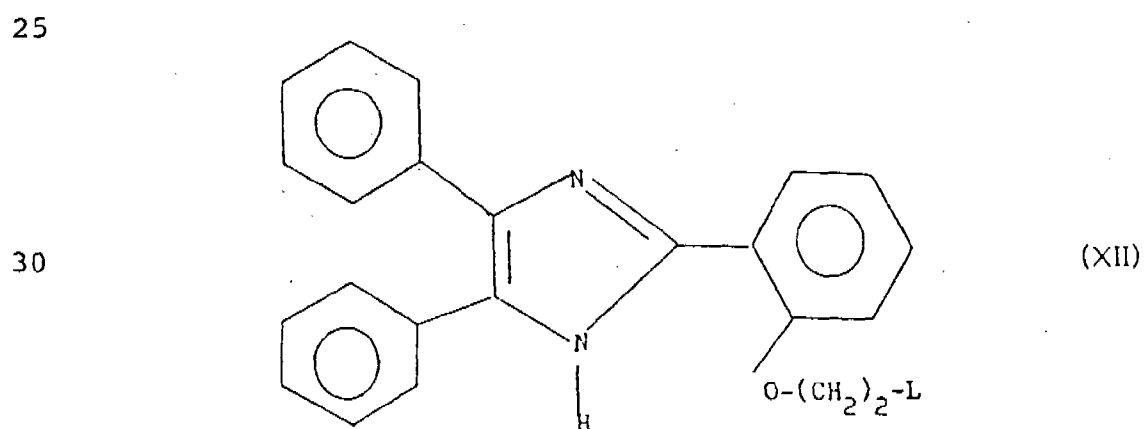


med en förening med formeln



20 vari R och R' är som ovan definierats och L är en avgående grupp;

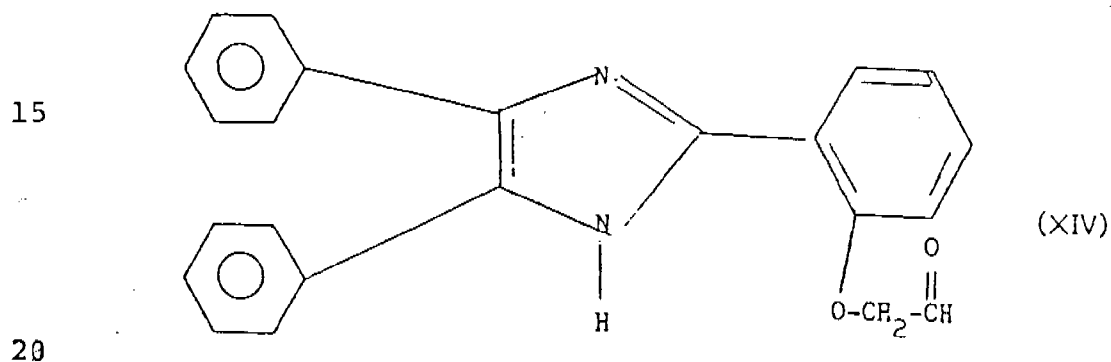
c) reagerar en amin med formeln HNRR', vari R och R' som ovan definierats, med en förening med formeln



vari L är avgående grupp,

d) reagerar en förening med formeln (I), vari åtminstone någondera av R och R' är väte, med ett lämpligt alkylerande, arylerande eller aralkylerande medel
5 för erhållande av en motsvarande förening med formeln (I), vari åtminstone någondera av R och R' är en (C₁-C₄)-alkyl-, fenyl- eller fenyl-C₁-₄-alkylgrupp såsom ovan definierats; eller

e) kondenserar en amin med formeln HNRR', vari
10 R och R' är som ovan definierats, med en förening med formeln



i närvaro av ett redukringsmedel; och eventuellt omvandlar den resulterande föreningen med formeln (I) till ett syraadditionssalt eller solvat därav.

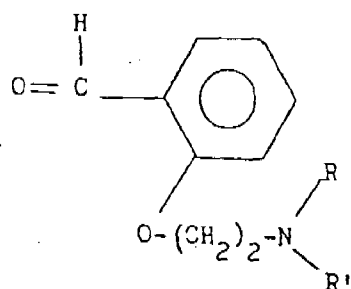
25 2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man framställer 2-{2-[2-(dimetyl-amino)etoxi]fenyl}-4,5-difenylimidazol eller ett syraadditionssalt därav.

30 3. Förfarande enligt patentkravet 1 (a), k ä n - n e t e c k n a t därav, att α,β -difenyletylenderivatet är α,β -diketon, α -keton med en avgående grupp i β -ställning, eller α -amino-keton.

4. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man reagerar en förening med
formeln

5

10



(III)

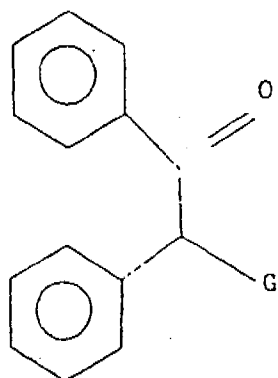
vari R och R' är som definierats i patentkravet 1, med
benzil och ammoniumacetat.

15

5. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man reagerar en förening med
formeln

20

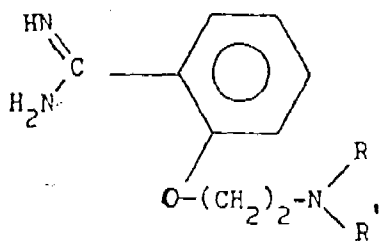
25



(V)

vari G är en avgående grupp, med en förening med formeln

30



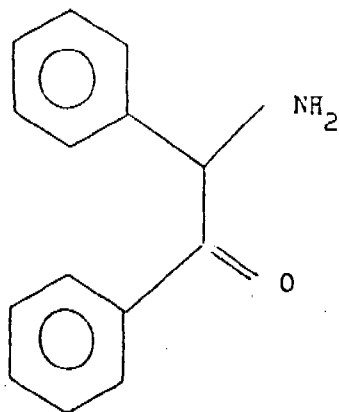
(VI)

vari R och R' är som definierats i patentkravet 1.

6. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man reagerar en förening med
formeln

5

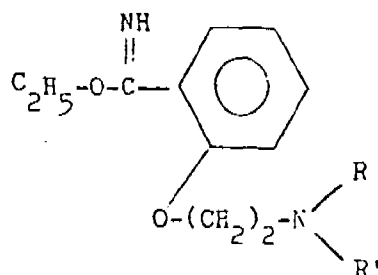
10



(VII)

15 med en förening med formeln

20



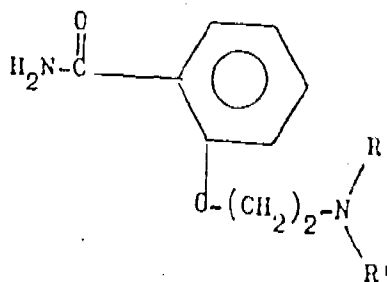
(VIII)

vari R och R' är som definierats i patentkravet 1.

25

7. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man reagerar en förening med den
i patentkravet 6 angivna formeln (VII), med en förening
med formeln

30



vari R och R' är som definierats i patentkravet 1.

8. Förfarande enligt patentkravet 1(b), k ä n n e -
t e c k n a t därav, att reaktionen genomförs i närvaro av
en bas.

5 9. Förfarande enligt patentkravet 1(c), k ä n n e -
t e c k n a t därav, att reaktionen genomförs i närvaro av
en icke-nuckeofilisk bas.

10 10. Förfarande enligt något av patentkraven 1(b)
eller (c), 8 eller 9, k ä n n e t e c k n a t därav,
att den avgående gruppen är en halogen- eller en toluen-
sulfatgrupp.

11. Förfarande enligt patentkravet 1(e), k ä n n e -
t e c k n a t därav, att reduceringsmedlet är väte eller
natriumborhydrid.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:FI

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US P 3 708 598 (A 61* 23/00, tekn. taso)

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron
eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

TVK

Allekirjoitus