

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 832921 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **832921**

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **12.08.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **12.08.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **15.02.1984**

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

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

14.08.1982 GB 8223450 07.06.1983 GB 8315567

(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 •Thorogood, Peter Brian, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 •Vinter, Jeremy Gilbert, TOWN UNKNOWN, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Imidatsolijohdannaiset ja niiden suojoja, synteesejä sekä farmaseuttisia valmisteita.

Imidazolderivat och salter därav, deras synteser samt farmaceutiska preparat.

Imidatsolijohdannaiset ja niiden suoloja, ⁵synteesejä sekä farmaseuttisia valmisteita

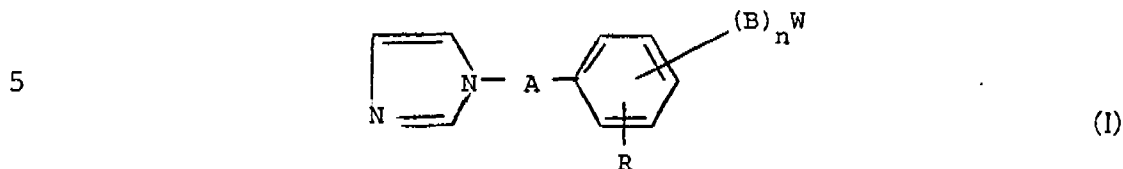
Tämä keksintö koskee imidatsolijohdannaisia ja näiden
5 suoloja, niiden synteesiä, sellaisia yhdisteitä sisältäviä farmaseuttisia formulaatioita ja sellaisten yhdisteiden käyttöä lääketieteessä.

Tromboksaania A_2 (TXA_2), voimakasta verihiutaleiden aggregaation stimulaattoria, syntyy verihiutaleissa prostaglandiiniendoperoksidoista PGG_2 ja PGH_2 . Prostasykliiniä (PGI_2), jolla on voimakas anti-aggregatorinen aktiivisuus, syntyy myös (verisuonten seinämissä) PGG_2 :sta ja PGH_2 :sta ja on ehdotettu, että TXA_2 :n ja PGI_2 :n tuotannon välinen tasapaino on trombin muodostusta kontrolloiva tekijä. Tämän
10 johdosta olisi suotavaa, että trombo-embolisten häiriöiden hoidossa tai ennaltaehkäisyssä kyettäisiin selektiivisesti inhiboimaan TXA_2 -syntetaasia, täten suosien anti-aggregatorisen aineen PGI_2 tuotantoa.
15

Imidatsolijohdannaisia, jotka on substituoitu 1-ase-
20 man hyvin laajalla joukolla erilaisia orgaanisia ryhmiä, mukaan lukien alifaattisia, aryyli-, aralifaattisia ja heterosyklisiä ryhmiä, on ehdotettu käytettäväksi tromboksaanisyntetaasin inhibiittoreina, esimerkiksi, kuten kuvataan GB-patenttiselityksissä nro 2008089A, 2006752A, 2010813A,
25 2018136A ja 2044259A. Optimaalisen terapeuttisen vaikutuksen varmistamiseksi on toivottavaa, että TXA_2 -syntetaasin inhibiittoreilla on voimakas teho ja/tai korkea selektiivisyys, so. farmakologinen vaikutus, jossa TXA_2 -syntetaasi inhiboituu, kun taas PGI_2 -syntetaasiin (joka vastaa PGI_2 :n
30 muodostuksesta) ei juurikaan vaikuteta. Pitkäkestoinen vaikutus on myös toivottava.

Nyt on keksitty, että alla olevan kaavan (I) mukaisilla 1-substituoiduilla imidatsoleilla ja niiden fysiologisesti hyväksyttävillä suoloilla (mihin tästä lähtien
35 viitataan "aktiivisina yhdisteinä") on edullinen TXA_2 -syntetaasia inhiboiva aktiivisuus.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä ovat ne yhdisteet, joilla on kaava



missä R on $(\text{Hal})_m$, missä Hal edustaa jotakin halogeeniatomia ja m on 1 tai 2, tai R on $-(\text{B}^1)_{n^1}\text{W}^1$, missä B^1 , n^1 ja W^1 ovat sellaiset kuin määritellään alempana, W ja (läsnäollessaan) W^1 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, kumpikin edustavat jotakin karboksyyli-, esteröityä karboksyyli-, amidi-, N-(C_{1-4} -alkyyli)-amidi-, N,N-di-(C_{1-4} -alkyyli)-amidi-, nitriili-, aldehydi-, amino-, hydroksimetyyli- tai tetratsolyyliryhmää, n ja (läsnäollessaan) n^1 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kumpikin 0 tai 1 ja A, B ja (läsnäollessaan) B^1 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, kukin edustavat jotakin suoraketjuista tai haa-

10

15

20

roittunutta C_{1-3} -alkyleeni- tai C_{2-3} -alkenyleeniryhmää.

Edellä olevassa kaavassa (I) A edustaa edullisesti jotakin suoraketjuista C_{1-3} -alkyleeniryhmää, esimerkiksi metyleeni- tai etyleeniryhmää tai kaavan $-\text{CH}=\text{CH}-$ mukaista ryhmää, n on edullisesti 1 ja Hal valitaan fluorin, kloorin, bromin tai jodin joukosta, edullisesti kloorin tai bromin, kun taas W ja (läsnäollessaan) W^1 edustavat kumpikin edullisesti karboksyyli-ryhmää. Huomattakoon, että kaavassa (I) voivat substituentit -Hal ja R olla läsnä missä hyvänsä halutussa asemassa fenyyli- ja fenyylirenkaassa. Kuitenkin on substituentti R edullisesti läsnä 2-asemassa, kun taas substituentti $(\text{B})_n\text{W}$ on edullisesti läsnä 4-asemassa fenyylirenkaassa. Erityisen edullisiin yhdisteisiin kuuluvat ne, joissa n on 1 ja B on kaavan $-\text{CH}=\text{CH}-$ mukainen ryhmä ja W ja (läsnäollessaan) W^1 kumpikin edustavat jotakin karboksyyli-

25

30

35

Erityisen edullisiin kaavan (I) mukaisiin yhdisteisiin kuuluvat:

- 3- $\sqrt{3}$ -kloori-4-(1H-imidatsolyylimetyyli)fenyyli/ γ top-2-eenihappo ja sen etyyliesteri,
 5 3- $\sqrt{3}$ -bromi-3-(1H-imidatsolyylimetyyli)fenyyli/ γ prop-2-eenihappo ja sen etyyliesteri.

Edellä olevilla kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on havaittu olevan korkea inhibitorinen aktiivisuus in vitro TXA₂-syntetaasia vastaan yhdessä korkean selektiivisyyden
 10 ja pitkäkestoisen vaikutuksen kanssa in vivo.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden fysiologisesti hyväksyttäviin suoloihin kuuluvat emässuolat, esimerkiksi alkalimetallisuolat, kuten natrium- tai kaliumsuolat tai maalkalimetallisuolat, kuten kalsiumsuolat ja happoadditiosuo-
 15 lat, esimerkiksi seuraavista hapoista johdetut suolat: oksaali-, kloorivety-, bromivety-, rikki-, ryppi-, perkloori-, fumaari-, maleiini-, fosfori-, glykoli-, maito-, salisyyli-, meripihka-, tolueeni-p-sulfoni-, viini-, etikka-, sitruuna-, metaanisulfoni-, muurahais-, bentsoe-, maloni-,
 20 naftaleeni-2-sulfoni- ja bentseenisulfonihapoista.

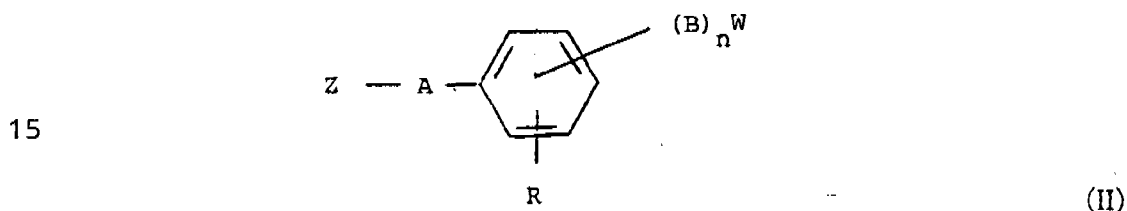
Tämän keksinnön kattamaan alaan kuuluvat myös kaavan (I) mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät bioprekursorit (joista myös käytetään termiä pro-drugs), so. yhdisteet, joiden kaava on erilainen kuin kaava (I) edellä,
 25 mutta jotka kuitenkin jollekin eläimelle tai ihmiselle annettuina muuttuvat suorasti tai epäsuorasti in vivo joksikin kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi.

Kun kaavan (I) mukaiset yhdisteet sisältävät asymmetrisen keskuksen, tähän keksintöön kuuluvat mukaan optisesti aktiiviset stereoisomeerit sekä niiden raseemiset seokset. Haluttaessa voidaan optisesti aktiiviset stereoisomeerit resoluoida tavanomaisella tavalla, esimerkiksi diastereomeeristen suolojen jakokiteytyksellä. Myös kaavan (I) mukaisten yhdisteiden geometriset isomeerit kuuluvat
 30
 35 mukaan keksintöön.

Kaavan (I) mukaisia imidatsoleita ja näiden happo-additiosuoloja voidaan valmistaa tavanomaisella tavalla käyttäen alalla tunnettuja analogisen rakenteen omaavien yhdisteiden synteesiin tarkoitettuja menetelmiä.

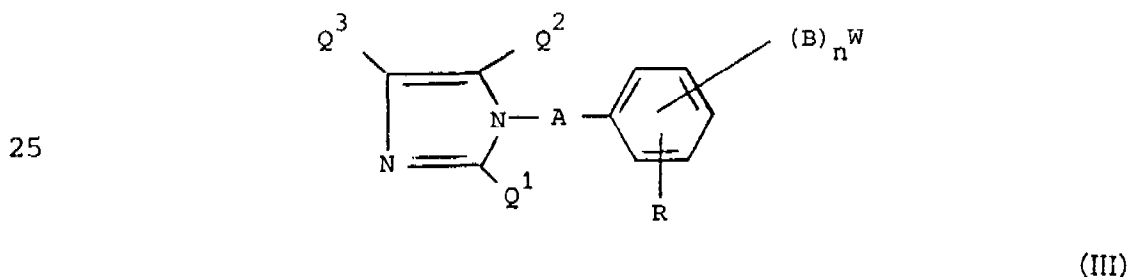
5 Tämän keksinnön yhden puolen mukaisesti tarjotaan myös menetelmä kaavan (I) mukaisten yhdisteiden (sitien kuin määritellään patenttivaatimuksessa 1) ja niiden fysiologisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, joka menetelmä käsittää

10 (a) sen, että annetaan imidatsolin tai jonkin sen suolan reagoida jonkin yhdisteen kanssa, jolla on kaava



(missä A, B, n, R ja W ovat sellaiset kuin on määritelty edellä ja Z on jokin lähtevä ryhmä),

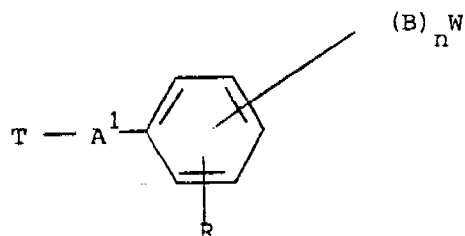
(b) sen, että annetaan jonkin yhdisteen



(missä A, B, n, R ja W ovat sellaiset kuin on määritelty edellä ja Q^1 , Q^2 ja Q^3 ovat samoja tai erilaisia, niin että niistä ainakin yksi on jokin radikaali, joka voidaan poistaa selektiivisesti ja loput on valittu vedyn ja radikaalien, jotka voidaan poistaa samalla tai eri tavalla kuin ensin mainittu radikaali, joukosta) reagoida sellaisissa olosuhteissa, joissa mainittu radikaali (mainitut radikaalit) poistuvat,

(c) sen, että muutetaan jotakin yhdistettä, jolla on kaava

5

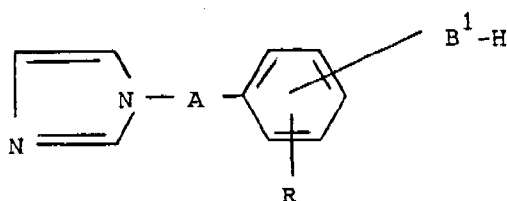


(IV)

missä R, B, n ja W ovat sellaiset kuin edellä on määritelty, T on 1-imidatsoliini-, 1-pyratsoli- tai 1-imidatsoliryhmä ja A¹ on jokin suora- tai haaraketjuinen C₂-₃-alkyleeniryhmä, joka sisältää oksoryhmän tai (edellyttäen, että T on jokin 1-imidatsoliini- tai 1-pyratsoliryhmä) A¹ on sellainen kuin A:lle on määritelty edellä,

(d) sen, että hapetetaan jotakin yhdistettä, jolla on kaava

20

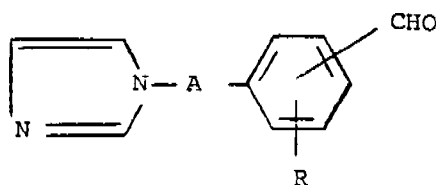


(V)

(missä A ja R ovat sellaiset kuin edellä on määritelty ja B¹ on jokin C₁-₄-alkyleeniryhmä tai jokin C₂-₄-alkenyleeniryhmä) vastaavan yhdisteen, jolla on kaava (I), muodostamiseksi, missä n on 1, B on sellainen kuin edellä on määritelty ja W edustaa karboksyyliä,

(e) jonkin yhdisteen, jolla on kaava

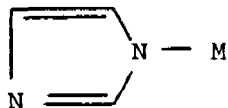
35



(VI)

(missä A ja R ovat sellaiset kuin edellä on määritelty) reaktion jonkin sopivan Wittigin reagenssin kanssa vastaavan yhdisteen, jolla on kaava (I), muodostamiseksi, missä n on 1 ja B on jokin C_{2-3} -alkenyleeniryhmä,

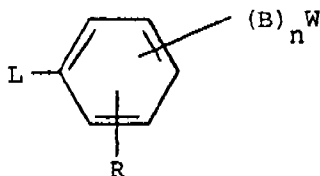
5 (f) jonkin yhdisteen, jolla on kaava



(VII)

10

(missä M on jonkin C_{2-3} -alkenyyliiryhmä) reaktion jonkin yhdisteen kanssa, jolla on kaava



(VIII)

15

(missä R, B, n ja W ovat sellaiset kuin on määritelty edellä, ja L edustaa jotakin ryhmää, joka kykenee reagoimaan kaavassa (VII) olevan ryhmän M kanssa, esimerkiksi bromi- tai jodiatomia) vastaavan yhdisteen, jolla on kaava (I), muodostamiseksi, missä A on jonkin C_{2-3} -alkenyleeniryhmä ja valinnanvaraisesti lisäksi sen, että tehdään yksi tai useampia seuraavista muutoksista missä hyvänsä halutussa järjestyksessä:

20 (i) kun ainakin yksi joukosta A, B ja B^1 edustaa jotakin C_{2-3} -alkenyleeniryhmää muutetaan mainittu ryhmä joksikin C_{2-3} -alkyleeniryhmäksi,

30 (ii) kun ainakin yksi joukosta W ja W^1 edustaa jotakin ryhmää, joka on sellainen kuin on määritelty edellä ja joka on muu kuin karboksyyliiryhmä, muutetaan mainittu ryhmä karboksyyliiryhmäksi,

35 (iii) kun ainakin yksi joukosta W ja W^1 edustaa jotakin karboksyyli- tai esteröitynyttä karboksyyliiryhmää, muutetaan mainittu ryhmä joksikin amidi-, N-(C_{1-4} -alkyyli)amidi- tai N,N-di-(C_{1-4} -alkyyli)amidiryhmäksi,

(iv) kun ainakin yksi joukosta W ja W^1 edustaa karboksyyli ryhmää, muutetaan mainittu ryhmä joksikin esteröidyksi karboksyyli- tai karboksylaattisuolaryhmäksi,

(v) kun ainakin yksi joukosta W ja W^1 edustaa nitriiliryhmää, muutetaan mainittu ryhmä tetratsolyyliryhmäksi.

Menettelyssä (a) edellä on kysymys imidatsolin tai sen jonkin suolan, esimerkiksi alkalimetalli-, kuten natrium- tai hopeasuolan, reaktiosta jonkin yhdisteen kanssa, jolla on kaava (II). Tämä reaktio on hyvin vakiintuneen

10 aseman saanut kirjallisuudessa ja lähtevä ryhmä voidaan valita useiden erilaisten substituenttien joukosta, erityisesti halo-, edullisesti kloori- tai bromi-, aryylisulfonyylioksi-, edullisesti p-tolueenisulfonyylioksi-, alkaanisulfonyylioksi- tai aryylialkyyli sulfonyylioksidiradikaalien

15 joukosta. Vaihtoehtoisesti voi Z edustaa jotakin trialkyyliammoniumkationia, esimerkiksi trimetyyliammoniumkationia, yhdessä sopivan anionin kanssa. Reaktio suoritetaan edullisesti jonkin happoakseptorin, esimerkiksi jonkin alkalimetallialkoksidin, kuten natriummetoksidin tai kalium-tert-

20 butoksidin, läsnäollessa, yleensä jossakin liuotinväliaineessa, esimerkiksi jossakin alkanolissa tai N,N-dimetyyli-formamidissa. Joissakin tapauksissa voi olla edullista suorittaa reaktio jonkin kruunueetterin, esimerkiksi 18-kruunu-6:n, läsnäollessa, edullisesti jossakin eetteriliuot-

25 messa. Kun Z on halo, reaktio voidaan suorittaa kuparikatalysaattorin läsnäollessa, esimerkiksi kuten Ullman-reaktiossa. Lähtevä ryhmä Z voidaan sekin muodostaa in situ vastaavasta alkanolista ($Z = OH$) reaktiolla jonkin vetyhalogenidihapon kanssa (esimerkiksi kloorivetyhapon tai jon-

30 kin Lewis-hapon, kuten alumiinikloridin: katso JP-patentti Kokai nro 131577/77) ja antaa tuloksena saatavan aineen, jolla on kaava (III), reagoida suoraan imidatsolin kanssa eristämättä sitä etukäteen.

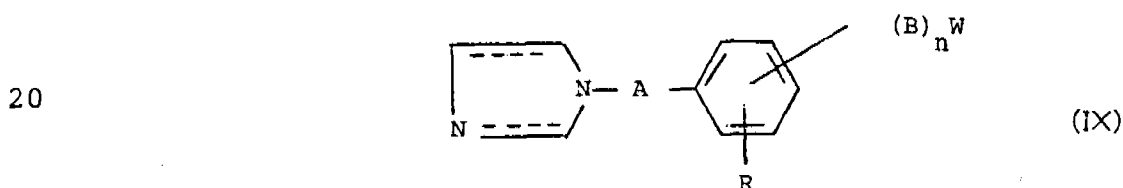
Vaihtoehtoisesti voidaan alkanolin ($Z = OH$) antaa

35 reagoida suoraan imidatsolin kanssa kuumentamalla jonkin dehydratoivan aineen läsnäollessa, kuten fosforihapon tai

jonkin fosfaatin (katso JP-patenttijulksi nro 51 105 060), rikkihapon tai sulfaattien (katso JP-patenttijulkaisu nro 51 105 061).

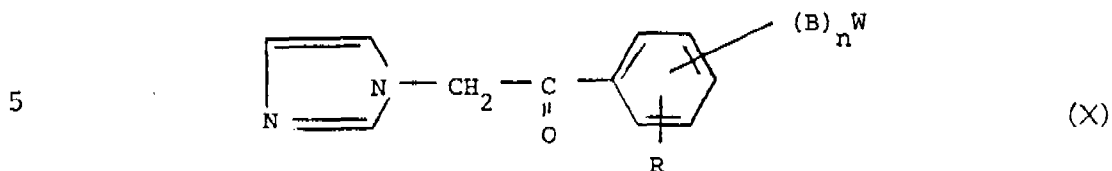
Menettelyssä (b) symbolit Q^1 , Q^2 ja Q^3 voivat olla sellaisia, jotka ovat poistettavissa esimerkiksi pelkistyksellä tai hapetuksella ja valittuja esimerkiksi tion (-SH), C_{1-4} -alkyyliation tai halon, edullisesti kloorin tai bromin, joukosta. Reaktio-olosuhteet valitaan radikaalien Q^1 , Q^2 ja Q^3 luonteen mukaisesti. Desulfurisaatio voidaan suorittaa hapettavin tai pelkistävin menettelyin käyttäen esimerkiksi typpihappoa tai Raney-nikkeliä ja pelkistävä dehalogenaatio käyttäen sinkkiä ja etikkahappoa tai Raney-nikkeliä tai muita reagensseja, jotka tunnetaan alalla tai joita kuvataan kirjallisuudessa.

Menettelyssä (c) esimerkiksi jokin imidatsoliini, jolla on kaava



missä yksi symboleista ----- edustaa ylimääräistä sidosta ja A, B, n ja Hal ovat sellaiset kuin on määriteltä kaavassa (I), voidaan dehydrogenoida vastaavaksi imidatsoliiksi jonkin katalysaattorin läsnäollessa, esimerkiksi kuumentamalla 250°C :seen palladiumin, nikkelin tai platinan läsnäollessa paineessa tai kuumentamalla yhdessä jonkin dehydrogenoivan aineen kanssa, kuten seleenin tai kuparioksidin kanssa. 1-pyratsolihydristeitä voidaan käsitellä ultraviolettisäteilyllä, valinnanvaraisesti jossakin inertissä atmosfäärissä (esimerkiksi argonissa) esimerkiksi 1,2-dimetoksietaanissa huoneen- tai korotetussa lämpötilassa (katso esimerkiksi "Ring Transformations of Heterocycles", toimittanut van der Plas, Academic Press, 1973, s. 261).

Vaihtoehtoisesti menettelyssä (c) esimerkiksi jonkin yhdiste, jolla on kaava



missä B, n, W ja R ovat sellaiset kuin on määritelty kaavassa (I), voidaan pelkistää ketoryhmän kohdalta $-\text{CH}_2-$ ryhmäksi, esimerkiksi Clemmensen-pelkistyksellä.

10 Mitä menettelyyn (d) tulee, hapetus voidaan tehdä esimerkiksi käyttäen kaliumpermanganaattia, edullisesti bentseenissä tai natriumhypokloriitilla, edullisesti asetonitriilissä.

15 Mitä menettelyyn (e) tulee, reaktio voidaan suorittaa käyttäen esimerkiksi jotakin Wittigin reagenssia, jolla on kaava



(missä R_1 on jokin C_{1-4} -alkyyli-ryhmä, n on 1, B on jokin alkyleeniryhmä ja W on sellainen kuin edellä on määritelty). Muita vaihtoehtoisia Wittigin reagensseja voidaan käyttää, 25 mukaan lukien ne, joita kuvataan esimerkiksi teoksessa Principles of Organic Synthesis, toimittaja R.O.C. Norman (2. painos), J. Wiley & Sons, s. 484.

Mitä menettelyyn (f) tulee, reaktio suoritetaan edullisesti siten, että läsnä on jokin siirtymämetallikatalyysaattori, kuten palladium tai tällaisen jonkin kompleksin 30 jonkin aryyli-ryhmän, kuten trifenyylifosfiinin kanssa, edullisesti jonkin emäksen, esimerkiksi trietyyliamiinin tai tri-n-butyyliamiinin, läsnäollessa. Reaktio ylipaineessa voi olla edullinen.

35 Valinnanvaraisessa vaiheessa (i) edellä muutos voidaan aikaansaada esimerkiksi katalyyttisellä vedytyksellä,

edullisesti jonkin siirtymämatellikatalysaattorin, esimerkiksi palladiumin, läsnäollessa.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, missä ainakin yksi joukosta W ja W¹ edustaa karboksyyliiryhmää, voidaan valmistaa hydrolysoimalla jotakin vastaavaa yhdistettä, jolla on kaava (I), missä ainakin yksi joukosta W ja W¹ edustaa jotakin ester- tai nitriiliiryhmää. Hydrolyysi voidaan tehdä esimerkiksi jossakin happamassa väliaineessa, esimerkiksi HCl:n läsnäollessa tai jossakin emäksisessä väliaineessa, 10 esimerkiksi natriumhydroksidin läsnäollessa.

Mitä edellä olevaan valinnanvaraiseen vaiheeseen (iii) tulee, tämä voidaan aikaansaada esimerkiksi käsittelemällä lähtöyhdistettä jollakin sopivalla amiinilla.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, missä ainakin toinen substituentista W ja W¹ edustaa tetratsolyyliryhmää, voidaan valmistaa esimerkiksi jostakin vastaavasti nitriiliyhdisteestä reaktiolla jonkin atsidin, esimerkiksi natriumatsidin, kanssa ammoniumkloridin läsnäollessa. 15

Edellä kuvatuissa reaktioissa käytettävät välituotteet voidaan myös tehdä tavanomaisilla menetelmillä, jotka ovat alalla tunnettuja. 20

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden fysiologisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat voidaan valmistaa millä hyvänsä alalla tunnetulla menetelmällä. Erityisesti ne voidaan valmistaa käsittelemällä lähtökohtana olevaa imidatsolia asianmukaisella hapolla tai anioninvaihdon avulla. 25

Kaavan (I) mukaisia imidatsoleja voidaan käyttää yhdessä jonkin fosfodiesteri-inhibiittorin, esimerkiksi teofylliinin tai dipyridamolin, kanssa, mikä tuottaa synergistisen lisäkasvun tehoon, sillä se vaikuttaa verihituleiden aggregaatiota vastaan eri reitin kautta. 30

Aktiiviset yhdisteet ovat erityisen käyttökelpoisia trombo-embolisten häiriöiden hoidossa ja/tai ennaltaehkäisyssä nisäkkäillä, mukaan lukien ihmisellä. Ymmärrettäköön, 35 että termiin "trombo-emboliset häiriöt" kuuluvat ne häiriöt, joiden etiologia liittyy verihituleiden aggregaatioon.

Tämän keksinnön yhden puolen mukaisesti tarjotaan siitä syystä aktiivinen yhdiste (sitä kuin on edellä määriteltä) käytettäväksi trombo-embolisten häiriöiden hoitoon tai ennaltaehkäisyyn jollakin nisäkkäällä, esimerkiksi ihmisellä.

Aktiiviset yhdisteet ovat käyttökelpoisia milloin hyvänsä, kun halutaan inhiboida verihiutaleiden aggregaatiota ja/tai vähentää verihiutaleiden adhesiivista taipumusta ja tämän mukaisesti hoitaa tai estää trombien muodostusta nisäkkäillä, mukaan lukien ihmisellä. Esimerkiksi ovat yhdisteet käyttökelpoisia myokardiaalisten infarktien, cerebro-vaskulaarisen tromboosin ja iskeemisen perifeerilisen vaskulaarisen taudin hoidossa ja ehkäisyssä, leikkauksen jälkeisen tromboosin hoidossa ja ehkäisyssä ja vaskulaaristen siirrännäisten toimivuuden edistämiseksi leikkauksen jälkeen. Aktiiviset yhdisteet ovat myös käyttökelpoisia lisättäviksi vereen, verituotteisiin, veren korvikkeisiin ja muihin nesteisiin, joita käytetään keuhkoissa kehon ulkopuolisessa verenkiertossa ja eristettyjen kehon osien, esimerkiksi jäsenten ja elinten, perfuusiosta, olkootpa nämä kiinnittyneinä alkuperäiseen kehoon, erillään olevia ja säilytettävänä tai valmisteltavana siirtoa varten tai kiinnittyneinä uuteen kehoon. Niitä voidaan myös käyttää koe-eläimille, esimerkiksi kissoille, koirille, kaniineille, apinoille ja rotille, näitä tarkoituksia varten, uusien menetelmien ja menettelyjen kehittämiseksi elinten ja jäsenten siirtoja varten.

Aktiivisilla yhdisteillä voi myös olla jonkin veran vasodilaattorivaikutusta verisuoniin ja tästä syystä ne ovat käyttökelpoisia antihypertensiivisinä aineina korkean verenpaineen hoidossa nisäkkäillä, mukaan lukien ihmisellä.

Aktiivisia yhdisteitä voidaan myös käyttää angina pectoris'in estämisessä, hoidossa tai ennaltaehkäisyssä ja shokin syntymisen estämisessä tai viivyttämisessä. Aktiivisia yhdisteitä voidaan myös käyttää migreenin tai astman hoidossa.

Terapeuttista tai profylaktista vaikutusta varten tarvittava aktiivisen yhdisteen määrä vaihtelee antamis-
 reitin ja hoidon kohteena olevan tilan luonteen mukaan.
 Yleensä aktiivisen yhdisteen sopiva annos jollekin nisäk-
 5 källe, mukaan lukien ihmiselle, on vaihteluvälillä 0,1 -
 300 mg kehon painon kg kohti, erityisesti 0,5 - 10 mg ke-
 hon painon kg kohti, esimerkiksi 8 mg/kg. Sopiva yksittäi-
 nen oraalinen annos aikuiselle ihmiselle on vaihteluvälillä
 50 - 1 800 mg, edullisesti 200-900 mg, erityisesti 300-
 10 700 mg, esimerkiksi 550 mg, annettuna vaikkapa kolme kertaa
 päivässä.

Vaikkakin on mahdollista antaa aktiivinen yhdiste
 per se, on edullista antaa se jonakin farmaseuttisena for-
 mulaationa. Sekä eläinten että ihmisten lääkitsemiseen
 15 käytettäviksi tarkoitettut tämän keksinnön formulaatiot kä-
 sittävät jotakin sellaista aktiivista yhdistettä kuin edel-
 lä on määritelty, yhdessä yhden tai useamman hyväksyttävän
 kantaja-aineensa ja valinnanvaraisesti muiden terapeuttis-
 ten aineosien kanssa. Kantaja-aineen (-aineiden) täytyy ol-
 20 la "hyväksyttäviä" siinä mielessä, että ne ovat yhteenso-
 pivia formulaation muiden aineosien kanssa eivätkä ole va-
 hingollisia niitä saavalle. Formulaation yksikköannokset
 voivat sisältää 60 mg - 1,5 g jotakin aktiivista yhdistettä.

Formulaatioihin kuuluvat ne, jotka ovat sopivia
 25 annettaviksi oraalisesti, rektaalisesti, vaginaalisesti tai
 parenteraalisesti (mukaan lukien subkutaanisti, intramuskula-
 laarisesti ja intraveenisesti). Edullisiin formulaatioihin
 kuuluvat tabletit, kapselit, eliksiirit ja injektoitavat
 suspensiot tai liuokset.

30 Formulaatiot voidaan mukavasti tehdä yksikköannos-
 telumuotoon ja ne voidaan valmistaa tavanomaisella tavalla,
 esimerkiksi saattamalla aktiiviset aineosat (emäksen muo-
 dossa tai jonkin fysiologisesti hyväksyttävän suolan muo-
 dossa) yhteen kantajan kanssa, joka saattaa käsittää yhden
 35 tai useampia apuaineosia. Yleensä formulaatiot valmistetaan
 saattamalla tasaisesti ja perinpohjaisesti yhteen aktiivinen

yhdiste nestemäisten kantaja-aineiden tai hienoksi jauhet-
tujen kiinteiden kantaja-aineiden tai molempien kanssa ja
sitten, jos tarpeellista, muotoilemalla tuote haluttuun
formulaatioon.

- 5 Seuraavat esimerkit havainnollistavat tätä keksin-
töä. Kaikki lämpötilat annetaan Celsius-asteina.

Esimerkki 1

1-(4-karboksi-2-klooribentsyyli)imidatsoli

(a) 4-bromimetyyli-3-klooribentsonitriili

- 10 Seosta, jossa oli 3-kloori-4-metyylibentsonitriiliä
(5,0 g, 0,033 mol) N-bromisukkinimidiä (5,87 g, 0,033 mol)
ja 2,2'-atsobis(2-metyylipropionitriiliä) (0,08 g) kuivas-
sa hiilitetrakloridissa (40 ml), sekoitettiin ja säteily-
tettiin volframilampulla kahden tunnin ajan, jonka ajan
15 reaktioseos kiehui tasaisesti palautuksella.

- Reaktioseos suodatettiin kuumana ja suodos konsentroi-
ttiin alipaineessa, jolloin saatiin ruskea öljy, joka jäh-
mettyi jäähtyessään. Kiinteän aineen uudelleenkiteytys pet-
rolieetteri (kiehumispiste 40-60°C)/eetteri-seoksesta tuot-
20 ti 4-bromimetyyli-3-klooribentsonitriiliä keltaisena kitei-
senä kiinteänä aineena, sulamispiste 80-83°.

(b) 1-(2-kloori-4-syanobentsyyli)imidatsoli

- Imidatsolia (0,08 g, 1,18 mmol) lisättiin sekoitet-
tuun seokseen, jossa oli 1,4,7,10,13,16-heksaoksasyklo-ok-
25 tadekaania (18-kruunu-6; 0,04 g, 0,15 mmol) ja kalium-tert-
butoksidia (0,15 g, 1,34 mmol) kuivassa eetterissä (5 ml).
Sen jälkeen, kun tätä seosta oli sekoitettu 0,33 tuntia,
lisättiin tipoittain 4-bromimetyyli-3-klooribentsonitriiliä
(0,03 g, 1,3 mmol) kuivassa eetterissä (5 ml). Lisäyksen
30 jälkeen reaktioseosta sekoitettiin kolmen tunnin ajan huo-
neen lämmössä ja se siirrettiin sitten sivuun yön ajaksi.

- Seuraavana päivänä reaktioseokseen lisättiin vettä
(8 ml) ja orgaaninen faasi erotettiin. Vesikerrosta uutet-
tiin eetterillä (3 x 15 ml) ja orgaaniset liuokset yhdis-
35 tettiin, pestiin kyllästetyllä suolavedellä (10 ml) ja kui-
vattiin sitten (MgSO₄), jolloin saatiin ruskea kiinteä aine.

Kiinteä aine puhdistettiin käyttäen silikageelipylvästä ja eluoimalla kloroformi/metanolilla (9:1). Tuotefraktioiden konsentrointi tuotti tuotteen haalean keltaisena kiinteänä aineena.

5 (c) 1-(4-karboksi-2-klooribentsyyli)imidatsolihydro-
kloridi

Seosta, jossa oli 1-(2-kloori-4-syanobentsyyli)imidatsolia (0,2 g, 0,92 mmol) ja kloorivetyhappoa (6M, 3 ml), sekoitettiin ja keitettiin kolmen tunnin ajan. Sen jälkeen,
10 kun oli jäähdytetty, reaktioseos konsentroititiin alipaineessa, jolloin saatiin valkea kiinteä aine.

Sen jälkeen, kun kiinteän aineen joukkoon oli lisätty etanolia (10 ml) ja oli konsentroituu alipaineessa (tämä menettely toistettiin kolme kertaa), saatu kiinteä aine ki-
15 teytettiin uudelleen etyyliasetaatti/petrolieetteri (kiehumpiste 40-60°C)-seoksesta, jolloin saatiin 1-(4-karboksi-2-klooribentsyyli)imidatsolihydrokloridia valkeina levyinä, sulamispiste 265-269°C.

Esimerkki 2

20 Etyyli-3-[3-kloori-4-(imidatsol-1-ylmetyyli)fenyyli]prop-2-enoaatti

(a) Kuprospanidi

Mekaanisesti sekoitettu liuos, jossa oli kuparisulfaattipentahydraattia (1 080,0 g, 4,33 mol) vedessä
25 (3 000 ml), kuumennettiin 60°C:seen samalla, kun lisättiin tipoittain kloorivetyhappoa (2M), kunnes liuos oli hapan kongopunaisen mukaan tarkastellen. Liuos, jossa oli natriummetabisulfiittia (276,15 g, 1,453 mol) vedessä (870 ml), lisättiin sitten kuparisulfaattiliuokseen 50-60°C:ssa. Toi-
30 nen liuos, jossa oli kaliumsyanidia (302,4 g, 4,64 mol) vedessä (870 ml), kuumennettiin sitten 60°C:seen ja lisättiin kiiwaasti sekoitettuun reaktioseokseen.

Lisäyksen jälkeen reaktioseosta sekoitettiin 60°C:ssa 0,5 tuntia, suodatettiin ja jäännös pestiin kuumalla vedel-
35 lä hyvin.

(b) 3-kloori-4-metyylibentsonitriili

Seosta, jossa oli 3-kloori-4-metyylianiiliini (515,01 g, 3,64 mol), väkevää kloorivetyhappoa (930 ml) ja vettä (930 ml), sekoitettiin ja jäähdytettiin 0°C:seen, jolloin lisättiin tipoittain natriumnitriitin (259,77 g, 3,765 mol) liuos vedessä (540 ml) lämpötilassa 0-5°C.

Kohdassa (a) valmistettu kuprosyanidi liuotettiin sitten natriumsyanidiliuokseen [natriumsyanidia (421,98 g, 8,6 mol) vedessä, 1 350 ml] ja tätä liuosta kuumennettiin 70°C:ssa, kun kylmä diatsoniumsuolaliuos lisättiin tipot-
 10 tain nopeasti sekoitettuun kuprosyanidiliuokseen lämpötilassa 60-70°C. Lisäyksen jälkeen reaktioseosta sekoitettiin 70°C:ssa 0,5 tuntia.

Reaktioseokseen lisättiin sitten eetteriä (3 000 ml) ja tämä seos suodatettiin sitten. Eetterikerros erotettiin ja pestiin sitten kloorivetyhapolla (1 500 ml, 2 M) ja sitten vedellä (1 500 ml). Eetteriliuos kuivattiin sitten (MgSO₄) ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin tumman ruskea kiinteä aine. Kiinteän aineen tislauksessa
 20 tuotti 3-kloori-4-metyylibentsonitriiliä keltaisena kiinteänä aineena, kiehumispiste 120-126°/16 mmHg. Kun kiinteä aine kiteytettiin uudelleen vedellisestä etanolista, saatiin tuote hienona valkoisena kiteisenä kiinteänä aineena, sulamispiste 46,5 - 47,5°C.

25 (c) 3-kloori-4-metyylibentsaldehydi

Seosta, jossa oli 3-kloori-4-metyylibentsonitriiliä (4,0 g, 26,39 mmol), muurahais- (72 ml, 75 % v/v) ja nikkeli-alumiinilejeerinkiä (50/50, 4,8 g) sekoitettiin ja kuumennettiin palautuksella kaksi tuntia. Reaktioseos suodatettiin sitten kuumana Hyflo'n läpi ja jäännös pestiin
 30 kuumalla etanolilla hyvin. Suodos väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin tahmea kiinteä aine. Tämän kiinteän aineen tislauksessa tuotti 3-kloori-4-metyylibentsaldehydiä värittömänä öljynä, kiehumispiste 73-74°/0,8 mmHg.

(d) Etyyli-3-(3-kloori-4-metyylifenyyli)prop-2-
enoaatti

Seosta, jota sekoitettiin ja jossa oli natriumhydri-
diä (50 % dispersio öljyssä; 0,93 g, 19,35 mmol) kuivassa
5 1,2-dimetoksietaanissa (30 ml) kuivassa typpiatmosfäärissä,
käsiteltiin huoneen lämmössä tipoittain liuoksella, jossa
oli trietyylifosfonasettaattia (4,35 g, 19,4 mmol) kuivassa
1,2-dimetoksietaanissa (10 ml). Lisäyksen jälkeen reaktio-
seosta sekoitettiin huoneen lämmössä yksi tunti.

10 Liuos, jossa oli 3-kloori-4-metyyllibentsaldehydiä
(3,0 g, 19,41 mmol) kuivassa 1,2-dimetoksietaanissa (10 ml),
lisättiin sitten tipoittain ja reaktioseosta sekoitettiin
sitten huoneen lämmössä 1,5 tuntia.

Reaktioseos kaadettiin jää/vesi-seokseen (50 ml),
15 tuloksena saatu öljy erotettiin ja vesiliuosta uutettiin
etyyliasetaatilla (3 x 50 ml) ja orgaaniset liuokset yhdis-
tettiin ja kuivattiin (MgSO_4). Orgaanisen liuoksen väkevöin-
ti alipaineessa tuotti ruskean öljyn, joka tislattiin, jol-
loin saatiin etyyli-3-(3-kloori-4-metyylifenyyli)prop-2-
20 enoaattia värittömänä öljynä, kiehumispiste $98-104^\circ$ /
0,5 mmHg.

(e) Etyyli-3-(4-bromimetyyli-3-kloorifenyyli)prop-
2-enoaatti

Seosta, jossa oli etyyli-3-(3-kloori-4-metyylifenyy-
25 li)prop-2-enoaattia (10,0 g, 44,5 mmol), N-bromisukkinimi-
diä (31,7 g, 178,1 mmol) ja 2,2'-atso-bis-(2-metyyllipro-
pionitriiliä) (0,1 g) kuivassa hiilitetrakloridissa (100 ml),
sekoitettiin ja säteilytettiin volframilampulla viisi tun-
tia, minkä aikana seos kiehui kevyesti palautuksella. Tämän
30 ajan kuluttua lisättiin vielä erä 2,2'-atso-bis-(2-metyyli-
propionitriiliä) (1,0 g) ja seosta säteilytettiin volfra-
mivalolla vielä 6,5 tuntia. Reaktioseos suodatettiin kuu-
mana ja suodos väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin
tummanruskea öljy (25,7 g).

35 Öljy puhdistettiin käyttäen silikageelipylvästä ja
eluoimalla petrolieetteri/kloroformi-seoksella (7:3),

jolloin saatiin etyyli-3-(4-bromimetyyli-3-kloorifenyyli)-prop-2-enoaattia värittömänä kiinteänä aineena, sulamispiste 263-265°C.

(f) Etyyli-(E)-3- β -kloori-4-(imidatsol-1-ylmetyyli)-prop-2-enoaatti

Imidatsolia (0,078 g, 1,14 mol) lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli 18-kruunu-6 (0,03 g, 1,14 mmol) ja kalium-t-butoksidia (0,15 g, 1,34 mmol) kuivassa eetterissä (5,0 ml). Reaktioseosta sekoitettiin sitten huoneen lämmössä 1,0 tuntia. Etyyli-(E)-3-(4-bromimetyyli-3-kloorifenyyli)prop-2-enoaattia (0,4 g, 1,32 mmol) kuivassa eetterissä (3,0 ml) lisättiin sitten tipoittain reaktioseokseen, jota sekoitettiin ja reaktioseosta sekoitettiin sitten yli yön huoneen lämmössä.

Vettä (4,0 ml) lisättiin sitten, orgaaninen kerros erotettiin ja vesikerrosta uutettiin eetterillä (3 x 5 ml). Orgaaniset liuokset yhdistettiin, pestiin kyllästetyllä suolavedellä (10 ml) ja kuivattiin (MgSO₄). Orgaanisen liuoksen väkevöinti tuotti keltaisen kiteisen kiinteän aineen, joka kiteytettiin uudelleen vedellisestä etanolista, jolloin saatiin tuote haaleankeltaisena kiinteänä aineena, sulamispiste 112-114°C.

Esimerkki 3

(E)-3- β -kloori-4-(imidatsol-1-ylmetyyli)fenyyli]-prop-2-eenihapon hydrokloridi

Seosta, jossa oli etyyli-(E)-3- β -kloori-4-(1H-imidatsolyylimetyyli)fenyyli]-pro-2-enoaattia (0,1 g, 0,31 mmol) ja kloorivetyhappoa (6M, 2,0 ml), sekoitettiin ja keitettiin kaksi tuntia. Reaktioseos väkevöitiin sitten alipaineessa, jolloin lisättiin etanolia (4,0 ml) ja reaktioseos väkevöitiin jälleen.

Menettely toistettiin neljä kertaa, jolloin saatiin valkea kiinteä aine. Kun kiinteä aine kiteytettiin uudelleen etanoli/petrolieetteri (kp. 40-60°C)-seoksesta, saatiin

(E)-3- β -kloori-4-(imidatsol-1-ylmetyyli)fenyyli]-prop-2-

eenihapon hydrokloridia valkeana kiinteänä aineena, sp.
218-220°C.

Esimerkki 4

3-/3-kloori-4-(imidatsol-1-ylmetyyli)fenyyli/propaa-
5 nihapon hydrokloridi

Seosta, jossa oli (E)-3-/3-kloori-4-(imidatsol-1-ylmetyyli)fenyyli/prop-2-eenihapon hydrokloridia (0,07 g) ja 5-%:ista palladiumia bariumsulfaatilla (0,01 g) etanolissa, sekoitettiin vetyatmosfäärissä, kunnes teoreettinen
10 määrä vetyä oli kulunut. Katalysaattori suodatettiin sitten pois (Hyflo) ja reaktioseos väkevöitiin, jolloin saatiin väritön öljy. Tuotteen NMR-spektroskopia osoitti, että se oli yhdenmukainen esitetyn rakenteen kanssa.

Esimerkki 5

15 Etyyli-3-/3-bromi-4-(imidatsol-1-ylmetyyli)fenyyli/prop-2-enoaatti

(a) 3-bromi-4-metyylibentsaldehydi

Tämä yhdiste valmistettiin Eizember'in ja Ammons'in menetelmän mukaisesti, Organic Preparations and Procedures
20 Int. 1974, 6(5), 251. Tuote saatiin beigen värisenä kiteisenä kiinteänä aineena, sp. 47-49°C.

(b) Etyyli-3-(3-bromi-4-metyylifenyyli)prop-2-enoaatti

Seokseen, jota sekoitettiin ja jossa oli natrium-
25 hydridiä (50 % dispersio öljyssä, 10,84 g, 0,226 mol) kuivassa 1,2-dimetoksietaanissa (240 ml) kuivassa typpiatmosfäärissä, lisättiin tipoittain trietyylifosfonasettaattia (50,6 g, 0,226 mmol) kuivassa 1,2-dimetoksietaanissa (60 ml). Lisäyksen jälkeen reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yksi tunti. Liuos, jossa oli 3-bromi-4-metyylibentsaldehydiä (45,0 g, 0,226 mol) kuivassa 1,2-dimetoksietaanissa (60 ml), lisättiin sitten tipoittain 1,5 tunnin aikana, ja reaktioseosta sekoitettiin sitten huoneen lämmössä yön yli.

35 Seuraavana päivänä reaktioseosta sekoitettiin ja kuumennettiin palautuksella 1,5 tunnin ajan, minkä jälkeen se

jäähdytettiin. Seos kaadettiin sekoitettuun jää/vesi-seokseen ja tuloksena saatua öljyä uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 300 ml). Etyyliasetaattiuutteet yhdistettiin, kuivatettiin (MgSO_4) ja väkevöitiin sitten, jolloin saatiin keltainen öljy. Öljyn tislauksella tuotettiin etyyli-3-(3-bromi-4-metyylifenyyli)prop-2-enoaattia valkeana kiinteänä aineena, $\text{kp. } 124-126^\circ/0,15 \text{ mmHg}$.

(c) Etyyli-3-(3-bromi-4-bromimetyylifenyyli)prop-2-enoaatti

10 Seosta, jossa oli etyyli-3-(3-bromi-4-metyylifenyyli)prop-2-enoaattia (4,0 g, 0,015 mol), N-bromisukkinimidiä (5,34 g, 0,03 mol) ja 2,2'-atsobis-(2-metyylipropionitriiliä) (0,2 g) kuivassa hiilitetrakloridissa (25 ml), sekoitettiin ja säteilytettiin volframilampulla 14 tuntia ja
15 pantiin sitten syrjään huoneen lämmössä yön yli. Seuraavana päivänä reaktioseos kuumennettiin uudelleen kiehuvaan suodatettiin kuumana ja suodos konsentroidtiin alipaineessa, jolloin saatiin ruskea öljy.

Öljy puhdistettiin flash-kromatografialla käyttäen
20 kloroformi/metanolia (9:1) eluenttina, jolloin saatiin etyyli-3-(3-bromi-4-bromimetyylifenyyli)prop-2-enoaattia valkeana kiinteänä aineena.

(d) Seosta, jossa oli imidatsolia (0,25 g, 3,67 mmol) kalium-tert-butoksidia (0,42 g, 3,75 mmol), etyyli-3-(3-bromi-4-bromimetyylifenyyli)prop-2-enoaattia (1,29 g, 3,7
25 mmol) ja 18-kruunu-6:ta (0,1 g) kuivassa eetterissä, sekoitettiin huoneen lämmössä 72 tunnin ajan. Sitten lisättiin vettä (5 ml), ja vesikerrosta uutettiin eetterillä (3 x 50 ml). Eetteriliuokset yhdistettiin, kuivatettiin
30 (MgSO_4) ja väkevöitiin sitten, jolloin saatiin haalean keltainen öljy. Öljylle tehtiin flash-kromatografia käyttäen kloroformi/metanolia (9:1) eluenttina. Tuotefraktiot yhdistettiin, kuivatettiin (MgSO_4) ja väkevöitiin, jolloin saatiin etyyli-3-(3-bromi(imidatsol-1-ylmetyyli)fenyyli)prop-2-enoaattia valkeana kiinteänä aineena. NMR-arvot osoittivat, että kysymyksessä oli mainittu yhdiste.
35

Esimerkki 6

3- β -bromi-4-(imidatsol-1-ylmetyyli)fenyyli/prop-2-
eenihapon hydrokloridi

Seosta, jossa oli etyyli-3- β -bromi-4-(imidatsol-1-ylmetyyli)fenyyli/prop-2-enoaattia (0,12 g) kloorivetyhappossa (2 ml, 6M), sekoitettiin ja kuumennettiin palautuksella kahden tunnin ajan. Reaktioseos väkevöitiin alipaineessa ja tolueenia (5 ml) lisättiin ja reaktioseos väkevöitiin taas, jolloin saatiin valkea kiinteä aine. Kiinteän aineen uudelleenkiteytys etanoli/eetteristä tuotti 3- β -bromi-4-(imidatsol-1-ylmetyyli)fenyyli/prop-2-eenihapon hydrokloridia valkeana kiinteänä aineena, sp. 247-249^o.

Esimerkki 7

Etyyli-3- β -syano-4-(imidatsol-1-ylmetyyli)fenyyli/prop-2-enoaatti

Seosta, jossa oli etyyli-3- β -bromi-4-(imidatsol-1-ylmetyyli)fenyyli/prop-2-enoaattia (0,2 g) ja kuprosyaniidia (0,07 g) kuivassa N,N-dimetyyliformamidissa (1 ml), sekoitettiin ja kuumennettiin palautuksella kahdeksan tuntia. Kuuma reaktioseos kaadettiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli 1,2-diaminoetaania (0,3 ml) ja vettä (1,5 ml). Reaktioseos suodätettiin ja jäännös pestiin kuumalla bentseenillä, 2 x 8 ml. Orgaaninen kerros erotettiin ja jäännös pestiin lisämäärällä kuumaa bentseeniä (10 ml). Bentseeniliuokset yhdistettiin, kuivattiin (MgSO₄) ja väkevöitiin, jolloin saatiin ruskea öljy. Öljy puhdistettiin käyttäen flash-kromatografiaa ja eluenttina kloroformi/metanolia (9:1). Tuotefraktiot yhdistettiin ja väkevöitiin, jolloin saatiin etyyli-3- β -syano-4-(imidatsol-1-ylmetyyli)fenyyli/prop-2-enoaattia ruskeana öljynä. IR (CHCl₃-kalvo): $\nu_{C \equiv N}$: 2230 cm⁻¹.

Esimerkki 8

3- β -karboksi-4-(imidatsol-1-ylmetyyli)fenyyli/prop-2-eenihappo, hydrokloridin hydraatti

Seosta, jossa oli etyyli-3- β -syano-4-(imidatsol-1-ylmetyyli)fenyyli/prop-2-enoaattia (0,06 g) kloorivetyhappossa

(2 ml, 6 M), sekoitettiin ja keitettiin kolmen tunnin ajan. Reaktioseos väkevöitiin alipaineessa ja tolueenia (10 ml) lisättiin ja reaktioseos väkevöitiin uudelleen.

Tolueeni/väkevöinti-menettelyn toistaminen neljä
5 kertaa tuotti kiinteän aineen, joka kiteytettiin uudelleen etanoli/eetteristä, jolloin saatiin 3-[3-karboksi-4-(imidatsol-1-ylmetyyli)fenyyli]prop-2-eenihapon hydrokloridin hydraattia.

Esimerkki 9

10 1-[3-(3-kloori-4-etoksikarbonyylifenyyli)prop-2-enyyli]imidatsoli

(a) Etyyli-2-kloori-4-jodibentsoaatti

Mekaanisesti sekoitettu seos, jossa oli etyyli-4-amino-2-klooribentsoaattia (3,6 g, 18,03 mmol) väkevässä
15 kloorivetyhapossa (10 ml) ja vedessä (10 ml), jäähdytettiin 0°C:seen, jolloin lisättiin tipoittain liuos, jossa oli natriumnitriittiä (1,35 g, 19,57 mmol) vedessä (10 ml), lämpötilassa 0-5°C. Lisäyksen jälkeen reaktioseosta sekoitettiin lämpötilassa 0°C 0,5 tunnin ajan.

20 Sitten lisättiin tipoittain kaliumjodidin (3,17 g, 19,1 mmol) liuos vedessä (10 ml) lämpötilassa 5-10°C ja reaktioseosta sekoitettiin sitten lämpötilassa 5-10°C yhden tunnin ajan, pantiin syrjään 72 tunnin ajaksi huoneen lämmössä ja sitten sekoitettiin ja keitettiin 0,5 tunnin
25 ajan.

Tuotetta uutettiin eetterillä (3 x 10 ml) ja eetteriliuokset yhdistettiin ja pestiin kloorivetyhapolla (10 ml, 2M), natriummetabisulfiitilla (2 x 10 ml kyllästettyä liuosta) ja vedellä (10 ml). Eetteriliuos kuivattiin
30 (MgSO₄) ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin ruskea öljy (5,23 g), joka puhdistettiin flash-kromatografialla.

(b) Seosta, jossa oli etyyli-2-kloori-4-jodibentsoaattia (0,92 g, 2,96 mmol), trifenyylifosfiinia (0,014 g,
35 0,0534 mmol), trietyyliamiinia (0,58 g, 5,73 mmol), 1-allyyli-imidatsolia (1,2 g, 11,1 mmol) ja palladiumasetaatia

(0,007 g) asetonitriilissä (0,6 ml), sekoitettiin ja kuumennettiin 120°C:ssa kuuden tunnin ajan teräspommissa. Reaktioseos jäädytettiin ja väkevöitiin, jolloin saatiin öljyinen kiinteä aine. Kiinteä aine puhdistettiin flash-kromatografialla, jolloin saatiin 1-/3-(3-kloori-4-etoksikarbonyylifenyyli)prop-2-enyyli/imidatsolia valkeana kiinteänä aineena.

Esimerkki 10

1-/[3-(4-karboksi-3-kloorifenyyli)prop-2-enyyli]/imidatsolin hydrokloridin hemihydraatti

Seosta, jossa oli 1-/3-(3-kloori-4-etoksikarbonyylifenyyli)prop-2-enyyli/imidatsolia (0,09 g) kloorivetyhapossa (3 ml, 6M), sekoitettiin ja kuumennettiin palautuksella kolmen tunnin ajan. Reaktioseos väkevöitiin alipaineessa ja tolueenia (10 ml) lisättiin ja reaktioseos väkevöitiin uudelleen. Tolueneeni/väkevöinti-menettelyn toistaminen kolme kertaa tuotti valkean kiinteän aineen, joka kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatti/etanoli/eetteristä, jolloin saatiin 1-/3-(4-karboksi-3-kloorifenyyli)prop-2-enyyli/imidatsolin hydrokloridin hemihydraattia valkeana kiinteänä aineena, sp. 247-249°.

Esimerkki 11

3-kloori-4-(imidatsol-1-yl)-N-metyylikanelihappoamidi

Liuosta, jossa oli etyyli-(E)-3-/3-kloori-4-(imidatsol-1-ylmetyyli)fenyyli/prop-2-enoaattia (0,4 g) etanolissa metyyliamiinissa (10 ml, 33 %), seisotettiin huoneen lämmössä 24 tuntia. Reaktioseos väkevöitiin ja tuloksena saatu öljy puhdistettiin flash-kromatografialla käyttäen eluenttina kloroformi/metanolia (9:1). Tuotefraktiot yhdistettiin ja konsentroitiin ja tuloksena saatu kiinteä aine kiteytettiin uudelleen etanoli/eetteristä, jolloin saatiin 3-kloori-4-(imidatsol-1-yl)-N-metyylikanelihappoamidia, sp. 161-163°.

Esimerkki 12

3-/3-kloori-4-(imidatsol-1-ylmetyyli)fenyyli]pro-2-
eenihappo

(a) Etyyli-3-/3-kloori-4-(2,2-bismetoksietyyliamino-
5 metyyli)fenyyli]prop-2-enoaatti

Seosta, jossa oli 2,2-dimetoksietyyliamiinia (0,21 g),
etyyli-3-(4-bromimetyyli-3-kloorifenyyli)prop-2-enoaattia
(0,61 g), trietyyliamiinia (0,75 ml) ja 4-dimetyyliamino-
pyridiiniä (0,03 g) dikloorimetaanissa (5 ml), sekoitet-
10 tiin huoneen lämmössä 72 tuntia. Vettä (5 ml) lisättiin ja
orgaaninen kerros erotettiin. Vesikerros pestiin eetteril-
lä (2 x 10 ml), orgaaniset liuokset yhdistettiin, kuivat-
tiin (MgSO_4) ja väkevöitiin, jolloin saatiin ruskea öljy.
Öljy puhdistettiin flash-kromatografialla käyttäen kloro-
15 formi/metanolia (9:1) eluenttina.

Tuotefraktiot yhdistettiin ja väkevöitiin, jolloin
saatiin etyyli-3-/3-kloori-4-(2,2-bismetoksietyyliamino-
metyyli)fenyyli]prop-2-enoaattia, jota käytettiin ilman li-
säpuhdistusta.

20 (b) Seosta, jossa oli etyyli-3-/3-kloori-4-(2,2-bis-
metoksietyyliaminometyyli)fenyyli]prop-2-enoaattia (0,31 g)
ja kaliumtiosyanaattia (0,097 g) vedessä (5 ml) ja etanolis-
sa (5 ml), käsiteltiin väkevällä kloorivetyhapolla (1 tip-
pa, 12M) ja tätä seosta kuumennettiin sitten 100°C:ssa
25 16 tunnin ajan, etanolia (5 ml) ja vettä (5 ml) lisättiin
peräkkäin. Ammoniakkiliuosta (40 ml, ominaispaino 0,88)
lisättiin reaktioseokseen ja seos väkevöitiin alipaineessa.
Asetonia (100 ml) lisättiin ja seosta sekoitettiin 0,25 tun-
nin ajan ja sitten suodatettiin. Suodos väkevöitiin, jol-
30 loin saatiin liimamainen aine, joka puhdistettiin flash-
kromatografialla, jolloin saatiin etyyli-3-/3-kloori-4-
(2-tio^o/imidatsol-1-ylmetyyli)fenyyli]prop-2-enoaattia, jota
käytettiin ilman lisäpuhdistusta.

(c) Seosta, jossa oli etyyli-3-/3-kloori-4-(2-tio-
35 imidatsol-1-ylmetyyli)fenyyli]prop-2-enoaattia (0,05 g) ve-
dessä (10 ml) ja etanolissa (10 ml), käsiteltiin ammoniak-

kiliuoksella (2 ml, ominaispaino 0,88) ja Raney-nikkelillä ($\approx 0,5$ g, W2). Reaktioseosta sekoitettiin ja kuumennettiin palautuksella kahden tunnin ajan ja suodatettiin sitten. Jäännös pestiin kuumalla etanolilla ja yhdistetyt suodokset väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin liimamainen aine. Liimamaisen aineen triturointi etanolilla tuotti kiinteän aineen, joka kiteytettiin uudelleen etanoli/petrolista, jolloin saatiin etyyli-3-/3-kloori-4-(imidatsol-1-ylmetyyli)fenyyli/prop-2-enoaattia, sp. 111-113°C.

10 Esimerkki 13

3-/3-kloori-4-(imidatsol-1-ylmetyyli)fenyyli/prop-2-eenihappo

Seosta, jossa oli etyyli-3-/3-kloori-4-(imidatsol-1-ylmetyyli)fenyyli/prop-2-enoaattia (0,5 g) ja natriumhydrosidia (0,25 g) vedessä (10 ml), sekoitettiin ja kuumennettiin palautuksella kolme tuntia. Tuloksena saatu hapon natriumsuolan liuos tehtiin happameksi pH 6:een jääetikal-
 15 la ja seos haihdutettiin kuiviin. Etanolia (10 ml) lisättiin jäännökseen ja seosta keitettiin ja suodatettiin. Suodoksen väkevöinti tuotti jäännöksen, joka kiteytettiin uudelleen etanoli/eetteristä, jolloin saatiin 3-/3-kloori-4-(imidatsol-1-ylmetyyli)fenyyli/prop-2-eenihappoa, sp. 227-229°C.

Formulaatioesimerkkejä

25 Esimerkki A

Tablettiformulaatio

Kaavan (I) mukainen imidatsoli kiinteänä aineen-

na tai jonakin kiinteänä suolanaan 150 mg

Tärkkelys 25 mg

30 Polyvinyylipyrrolidoni 2 mg

Magnesiumstearaatti 3 mg

Imidatsoli tai suola jauhetaan hienoksi jauheeksi, sekoitetaan tärkkelyksen kanssa ja sitten seos rakeistetaan polyvinyylipyrrolidonin jonkin vesiliuoksen avulla. Rakeet
 35 seulotaan, 1 000 μ , kuivataan, seulotaan uudelleen ja lisätään magnesiumstearaatti. Sitten seos puristetaan tableteiksi.

Esimerkki B

Tablettiformulaatio

Edellisessä esimerkissä kuvatut imidatsolien tai suolajen tabletit (150 mg) valmistetaan samalla tavalla seuraavista aineosista:

Imidatsolihdydiste (sellaisenaan tai jonakin suolana)		150 mg
Laktoosi		100 mg
Tärkkelys		30 mg
10	Polyvinyyli pyrrolidoni	2 mg
	Magnesiumstearaatti	3 mg

Esimerkki C

Tablettiformulaatio

Esimerkin A imidatsolin tai suolajen tabletit (100 mg) valmistetaan samalla tavalla seuraavista aineosista:

Imidatsolihdydiste (sellaisenaan tai jonakin suolana)		100 mg
Natriumtärkkelysglykolaatti		10 mg
Polyvinyyli pyrrolidoni		2 mg
20	Magnesiumstearaatti	3 mg

Esimerkki D

Tablettiformulaatio

Esimerkin A imidatsolin tai suolajen tabletit (150 mg) valmistetaan samalla tavalla seuraavista aineosista, lukuun ottamatta sitä, että tärkkelys, esigeelitetty tärkkelys ja imidatsolihdydiste kaikki sekoitetaan yhteen ennen rakeistusta:

Imidatsolihdydiste (sellaisenaan tai jonakin suolana)		150 mg
30	Tärkkelys	25 mg
Esigeelitetty tärkkelys		5 mg
Magnesiumstearaatti		3 mg

Esimerkki E

Injisoitava formulaatio

Kaavan (I) mukainen imidatsolijyhdiste (tai suola)

15,0 g

5 Maitohappo B.P.

q.s. pH 3,0:aan

Injektioita varten tarkoitettu vesi B.P. 100,0 ml:aan

Suspendoi yhdiste 3/4:aan käytettävästä veden määrästä. Lisää riittävästi maitohappoa yhdisteen liuottamiseksi ja pH:n alentamiseksi 3,0:aan. Laimenna määrätilavuuteen injektioita varten tarkoitettulla vedellä.

10 Steriloi liuos johtamalla se membraanisuolettimen läpi, huokoskoko 0,22 μ m.

Jaottele liuos aseptisia varomenettelyjä käyttäen steriloituihin ampulleihin, 1 ml ampullia kohti. Sulje su-

15 lattamalla lasi umpeen.

Kussakin 1 ml:n ampullissa on 150 mg imidatsolijyhdistettä.

Esimerkki F

Injisoitava formulaatio

20 Kaavan (I) mukainen imidatsolijyhdiste tai suola 15,0 g

Sitruunahappo B.P.

q.s. pH 3,0:aan

Kloorikresoli

0,1 g

Injektioita varten tarkoitettua vettä 100,0 ml:aan

25 Suspendoi yhdiste 1/2:aan lopullisesta injektioita varten tarkoitettua veden määrästä. Lisää riittävästi sitruunahappoa 10-%:isena liuoksena injektioita varten tarkoitettussa vedessä yhdisteen liuottamiseksi ja pH:n alentamiseksi 3,0:aan. Laimenna määrätilavuuteen injektioita varten tarkoitettulla vedellä. Steriloi liuos johtamalla se membraanisuolettimen läpi, huokoskoko 0,22 μ m.

30

Jaottele liuos aseptisia varomenettelyjä käyttäen steriloituihin astioihin, 25 ml kuhunkin astiaan. Sulje steriileillä kumikorkeilla ja sinetöi alumiinihatsuilla.

Kukin 1 ml liuosta tarjoaa 150 mg yhdistettä.

Tromboksaani A_2 -syntetaasia inhiboivan aktiivisuuden määrittäminen

Aktiivinen yhdiste liuotettiin sopivaan liuottimeen konsentraatioon 5 mg/ml ja 20 μ l lisättiin 0,8 ml:aan
 5 100mM tris-puskuria (pH 7,5).

5 ml:sta hevosen PRP:tä peräisin olevat verihiuta-
 leet sentrifugoitiin ja suspendoitiin uudelleen 100 μ l:aan
 tris-puskuria. Sonikoimalla tai jäädytys-sulatuksella teh-
 dyn lyysauksen jälkeen verihiutalesuspensio lisättiin ak-
 10 tiivisen yhdisteen liuokseen ja annettiin tasapainottua
 viisi minuuttia huoneen lämmössä. Sitten lisättiin 300 ng
 (50 nCi) $[1-^{14}C]$ -arakidonihappoa liuotettuna 100 μ l:aan
 tris-puskuria ja seosta inkuboitiin kolme minuuttia
 37°C:ssa.

15 Reaktio pysäytettiin 50 μ l:lla 2N HCl:ää ja tuot-
 teet uutettiin 1,5 tilavuusosalla etyyliasetaattia sekoit-
 tamalla 30 sekuntia. Vesifaasiin lisättiin 1 ml kyllästet-
 tyä NaCl emulsion muodostuksen estämiseksi. Orgaaninen ker-
 ros otettiin erilleen, kuivattiin N_2 :ssä ja tuotteet liuo-
 20 tettiin uudelleen 50 μ l:aan kloroformi/metanoli-seosta
 siirrettäviksi kvantitatiivisesti täpläksi TLC-levylle ja
 sitten analysoitaviksi.

Levy kehitettiin käyttäen kloroformia, metanolia,
 etikkahappoa, vettä (90:8:1:0,8), kuivattiin ja sitten vi-
 25 sualisoiitiin autoradiografialla 2-3 päivän ajan.

Kehittämisen jälkeen autoradiogrammeja tarkasteltiin
 ja jos aktiivisella yhdistellä oli selektiivistä inhibi-
 torista aktiivisuutta, radioaktiiviset TXB_2 -, PGD_2 -, PGE_2 -
 ja PGF_2 -vyöhykkeet raaputettiin irti ja radioaktiivisuus
 30 arvioitiin tuikelaskijalla.

Aktiivisen yhdisteen konsentraatio (ED_{50}), joka
 tarvittiin pienentämään entsyymin aktiivisuutta 50 %:lla,
 määritettiin. Tulokset esitetään taulukossa A.

	<u>Taulukko A</u>	<u>ED₅₀ (µg/ml)</u>
	1	6,6
	2	0,5
	3	0,05
5	4	0,08
	6	0,015
	10	0,35

Tromboksaani A₂ -syntetaasin inhibiittoreiden vaikutuksen kesto in vivo

- 10 Koiraspuolisia N.Z.-kaniineja, jotka painavat 2,5 kg, nukutetaan natriumpentobarbitonilla ja kloraloosilla ja yksi kaulavaltimo kanyloidaan. Verinäytteet (1 ml) otetaan inkubointia varten, kaksi kontrolleiksi ja yksi, johon lisätään 10 µg indometasiinia, nollanäytteeksi. Sen jälkeen
- 15 kun kukin näyte on otettu, kanyyli huuhdotaan saliinilla.

Aktiivinen yhdiste annetaan sitten oraalisesti ja otetaan lisää näytteitä puolen tunnin välein 4-8 tunnin ajan.

- Kontrollien ja aktiivisen yhdisteen verinäytteitä
- 20 inkuboidaan lasiputkissa 45 minuutin ajan 37°C:ssa veren hyydyttämiseksi. Lisätään indometasiinia ja putket sentrifugoidaan seerumin erottamiseksi, joka pipetoidaan erilliseen RIA-analyysiä varten tromboksaani A₂:n konsentraation määrittämiseksi.

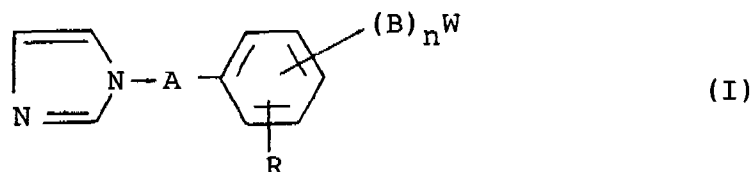
- 25 Se ajanjakso, jonka ajan inhibiittori alensi tromboksaani A₂:n konsentraatiota kontrolleihin verrattuna, määritetään sitten.

- Tässä testissä havaittiin esimerkin 1 yhdisteellä annoksena 160 mg/kg olevan vaikutuksen kesto aika, joka oli
- 30 vähintään viisi tuntia, kun taas esimerkin 3 yhdisteellä oli vaikutusaika, joka oli vähintään seitsemän tuntia, kun annos oli 2 mg/kg.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava (I)

5



10 jossa R on $(\text{Hal})_m$, jossa Hal on halogeeniatomi ja m on 1 tai 2, (tai R on $-(\text{B}^1)_{n^1}\text{W}^1$, jossa B^1 , n^1 ja W^1 ovat seuraavassa määritellyt,)

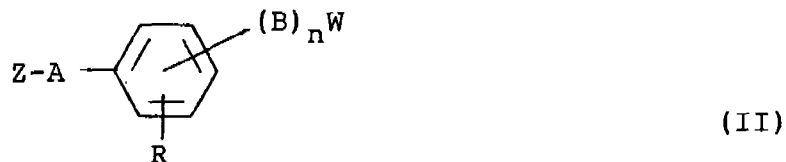
W ja W^1 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, tarkoittavat karboksyyli-ryhmää, esteröityä karboksyyli-ryhmää tai

15 amidi-, N-(C_{1-4} -alkyyli)amido-, N,N-di-(C_{1-4} -alkyyli)amido-, syaani-, aldehydi-, amino-, hydroksimetyyli- tai tetrasolyyli-ryhmää,

n ja n^1 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kumpikin 0 tai 1 ja

20 A, B ja B^1 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, tarkoittavat, haarautumatonta tai haarautunutta C_{1-3} -alkyleeni- tai C_{2-3} -alkenyleeni-ryhmää, ja niiden fysiologisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

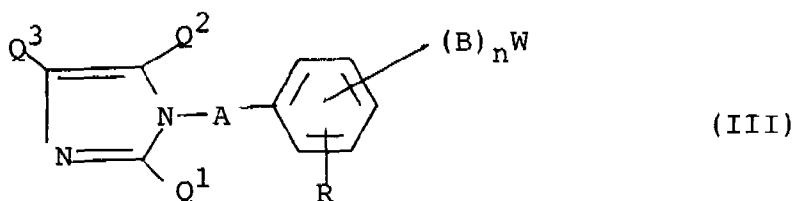
25 a) imidatsoli tai sen suola saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (II)



30

jossa A, B, n, R ja W ovat edellä määritellyt ja Z on poistuva ryhmä;

b) yhdiste, jolla on kaava (III)



5 jossa A, B, n, R ja W ovat edellä määritellyt, ja Q^1 , Q^2 ja Q^3 ovat samat tai erilaiset, niin että niistä ainakin yksi on radikaali, joka voidaan poistaa selektiivisesti, ja kaksi muuta ovat muista riippumatta vety tai radikaali, joka voidaan poistaa samalla tai eri tavalla kuin ensin mainittu radikaali, saatetaan reagoimaan sellaisissa olo-

10 suhteissa, joissa mainittu radikaali (mainitut radikaalit) poistuvat,

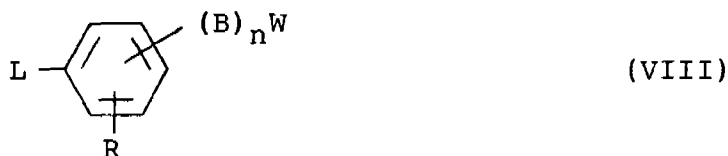
c) yhdiste, jolla on kaava (VII)

15



jossa M on C_{2-3} -alkenyyliryhmä, saatetaan reagoimaan yh-

20 disteen kanssa, jolla on kaava (VIII)



25 jossa R, B, n ja W ovat edellä määritellyt ja L on ryhmä, joka pystyy reagoimaan kaavassa (VII) olevan ryhmän M kanssa, vastaavan kaavan (I) mukaisen yhdisteen muodostamiseksi, jossa A on C_{2-3} -alkenyyliryhmä, ja mahdollisesti tehdään yksi tai useampia seuraavista muu-

30 toksista missä tahansa halutussa järjestyksessä:

- i) kun ainakin yksi joukosta A, B ja B^1 on C_{2-3} -alkenyleeniryhmä, tämä ryhmä muutetaan C_{2-3} -alkyleeniryhmäksi,
- ii) kun ainakin toinen radikaaleista W ja W^1 on muu kuin karboksyyli-ryhmä, tämä ryhmä muutetaan karboksyyli-ryh-

35 mäksi,

iii) kun ainakin toinen radikaaleista W ja W^1 on karboksyyli-ryhmä tai esteröity karboksyyli-ryhmä, tämä ryhmä muutetaan amido-, N-(C₁₋₄-alkyyli)amido- tai N,N-di-(C₁₋₄-alkyyli)amidoryhmäksi.

5 2. Patenttivaatimuksen 1a) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Z on halogeeniatomi.

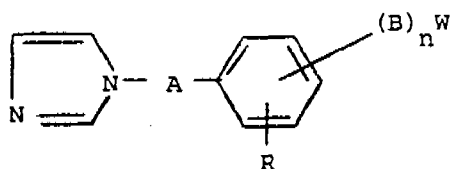
3. Patenttivaatimuksen 1b) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yksi joukosta Q¹, Q² ja Q³ on merkaptoryhmä (-SH) ja muut kumpikin ovat vetyjä.

10 4. Patenttivaatimuksen 1c) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan siirtymä-metallikatalysaattorin läsnäollessa.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan (E)-3-[3-kloori-4-
15 (imidatsol-1-yyli)metyyli]fenyyli]prop-2-eenihappo.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av föreningar med formeln

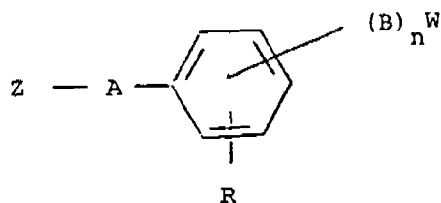


10

(vari R är $(\text{Hal})_m$, varvid Hal betecknar en halogenatom och m är 1 eller 2, eller R är $-(B^1)_n W^1$, vari B^1 , n^1 och W^1 är som nedan definieras;

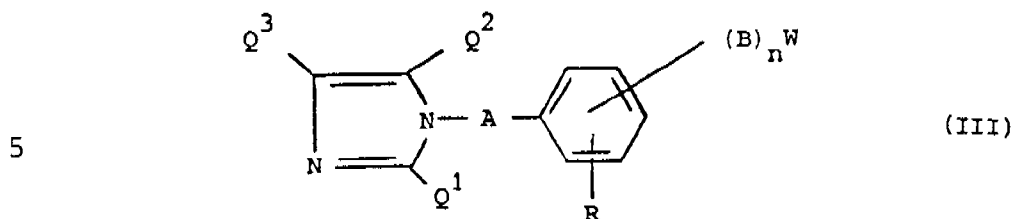
W och (då närvarande) W^1 , vilka kan vara lika eller olika, betecknar vardera en karboxyl-, förestrad karboxyl-, amid-, N- C_{1-4} -alkylamid-, N,N-di- C_{1-4} -alkylamid-, nitril-, aldehyd-, amino-, hydroximetyl- eller tetrazolyl- grupp; n och (då närvarande) n^1 , vilka kan vara lika eller olika, är vardera 0 eller 1; och A; B och (då närvarande) B^1 , vilka kan vara lika eller olika, betecknar var och en rakkedjad eller förgrenad C_{1-3} -alkylen- eller C_{2-3} -alkenylengrupp) och fysiologiskt fördragbara salt därav, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man

(a) reagerar imidazol eller ett salt därav, med en förening med formeln



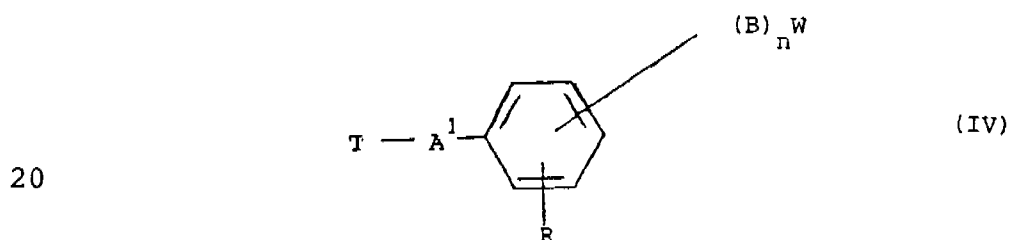
(vari A, B, n, R och W är som definierats i patentkravet 1 och Z är en avgående grupp);

(b) reagerar en förening



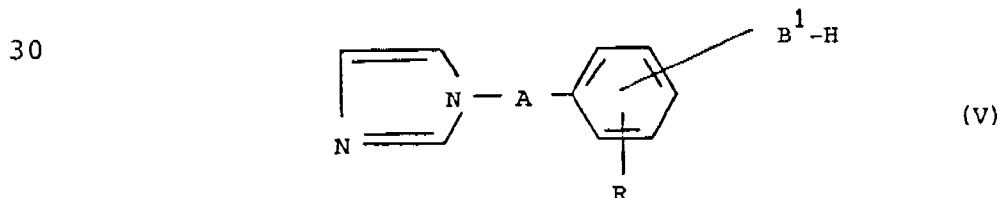
(vari A, B, n, R, och W är som ovan definierats och Q^1 , Q^2 och Q^3 är lika eller olika och åtminstone en av dem är en
10 radikal som selektivt kan avlägsnas och återstoden valts bland väte och radikaler, vilka kan avlägsnas på samma eller ett annat sätt än den förstnämnda radikalen) under förhållanden som förmår avlägsna den eller de nämnda radikaler;
15

(c) omvandlar en förening med formeln



vari R, B, n och W är som här tidigare definierats, T är 1-imidazolin, 1-pyrazol eller en 1-imidazolgrupp och A^1 är
25 en rak eller förgrenad C_{2-3} -alkylengrupp, vilken innehåller en oxogrupp eller (med villkor att T är en 1-imidazolin- eller 1-pyrazolgrupp) A^1 är som ovan definierats för A;

(d) oxiderar en förening med formeln

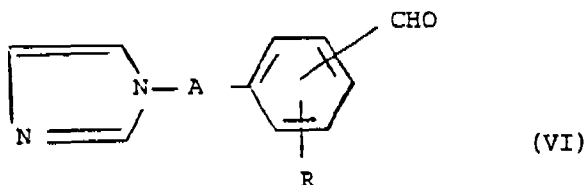


35 (vari A och R är som ovan definierats och B^1 är en C_{1-4} -alkylengrupp eller en C_{2-4} -alkenylengrupp) för bildande av

en motsvarande förening med formeln (I), vari n är 1, B är som ovan definierats och W betecknar en karboxylgrupp;

(e) reagerar en förening med formeln

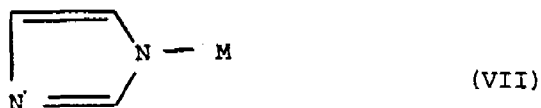
5



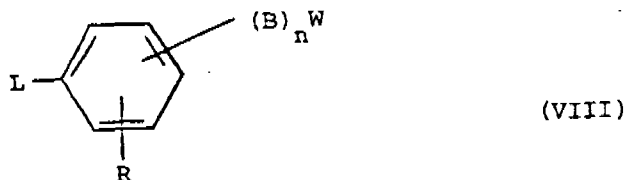
10 (vari A och R är som ovan definierats) via en Wittig-reaktion för bildande av en motsvarande förening med formeln (I), vari n är 1 och B är en C_{2-3} -alkenylengrupp;

(f) reagerar en förening med formeln

15



20 (vari M är en C_{2-3} -alkenylgrupp) med en förening med formeln



25

(vari R, B, n och W är som ovan definierats och L är en grupp, vilken förmår reagera med gruppen M i formeln (VII) för bildande av en motsvarande förening med formeln (I),
30 vari A är en C_{2-3} -alkenylengrupp, och eventuellt utför någon eller flera av de nedanstående omformningarna i vilken ordning som helst:

(i) då åtminstone någon av A, B och B^1 betecknar en C_{2-3} -alkenylengrupp, omvandlar den nämnda gruppen till en
35 C_{2-3} -alkylengrupp;

(ii) då åtminstone någondera av W och W^1 betecknar en grupp enligt specifikationen i patentkravet 1 (annan än en karboxylgrupp), omvandlar den nämnda gruppen till en karboxylgrupp;

5 (iii) då åtminstone någondera av W och W^1 betecknar en karboxyl- eller förestrad karboxylgrupp, omvandlar den nämnda gruppen till en amid-, $N-C_{1-4}$ -alkylamid- eller N,N -di- C_{1-4} -alkylamidgrupp;

10 (iv) då åtminstone någondera av W och W^1 betecknar en karboxylgrupp, omvandlar den nämnda gruppen till en förestrad karboxyl- eller karboxilatsaltgrupp;

 (v) då åtminstone någondera av W och W^1 betecknar en nitrilgrupp, omvandlar den nämnda gruppen till en tetrazolylgrupp.

15 2. Förfarande enligt patentkravet 1(a), k ä n - n e t e c k n a t därav, att Z är en halogenatom.

 3. Förfarande enligt patentkravet 1(b), k ä n - n e t e c k n a t därav, att någon av Q^1 , Q^2 och Q^3 är en merkaptogrupp (SH) och att de två andra vardera är
20 väte.

 4. Förfarande enligt patentkravet 1(d), k ä n - n e t e c k n a t därav, att oxidationen utföres med kaliumpermanganat.

25 5. Förfarande enligt patentkravet 1(f), k ä n - n e t e c k n a t därav, att reaktionen utföres i närvaro av en övergångsmetallkatalysator.

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 4 226 878 (C07 D 233/60)

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

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

*Journal of Medicinal Chemistry, vol. 24(10), 1981,
s. 1139-1148*

TVK

Allekirjoitus