(19)

SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 923392 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 923392

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D233/61

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **27.07.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **27.07.1992**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **31.01.1993**

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

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

30.07.1991 GB 9116470

(71) Hakija - Sökande - Applicant

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

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Cozzi, Paolo,** Italia, ITALIA, (IT)
2 • **Menichincheri, Maria,** Italia, ITALIA, (IT)
3 • **Rossi, Arsenia,** Italy, ITALIA, (IT)
4 • **Ferti, Corrado,** Italia, ITALIA, (IT)
5 • **Salvati, Patricia,** Italia, ITALIA, (IT)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

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

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

Menetelmä 2-(imidatsol-1-yyli)-2-bentsyylietylideeni-aminoksialkaanihappojohdannaisten valmistamiseksi

Förfarande för framställning av 2-(imidazol-1-yl)-2-bensyletylidenaminoxialkansyraderivat

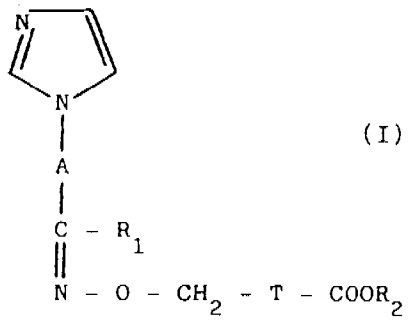
Menetelmä 2-(imidatsol-1-yyli)-2-bentsyylietylideeniaminoksialkaanihappojohdannaisten valmistamiseksi

Kansainvälisessä patenttihakemuksessa PCT/EP91/00351 on kuvattu uusia 1-(alkoksi-iminoalkyyli)imidatsolijohdannaisia, joilla on arvokkaat biologiset ominaisuudet.

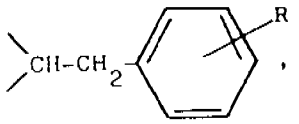
Nyt me olemme havainneet, että uudet yhdisteet, jotka läheisesti muistuttavat näitä 1-(alkoksi-iminoalkyyli)-imidatsolijohdannaisia ja valittu joukko yhdisteitä, jotka on aikaisemmin esitetty edellä mainitussa patenttihakemuksessa, omaavat yllättäen korkeamman biologisen aktiivisuuden.

Näin ollen keksintö koskee menetelmää tässä määritellyn kaavan I mukaisten 2-(imidatsol-1-yyli)-2-bentsyylietylideeniaminoksialkaanihappojohdannaisten valmistamiseksi, niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, niitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia ja niiden käyttöä terapeuttisina aineina.

Keksintö koskee yhdisteitä, joilla on yleinen kaava I



(I)

jossa A on kaavan  mukainen kaksiarvoinen ryhmä, jossa R on vety, halogeeni, CF_3, C_1-C_4-alkoksi, C_1-C_4-alkyylisulfonyyli tai syano, R_1 on a) fenyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu halogeenilla, C_1-C_4-alkoksilla, CF_3:lla tai C_1-C_4-alkyylisulfonyylillä, b) sykloheksyyli tai c) suora tai haarautunut C_1-C_6-

alkyyliryhmä, T on haarautunut tai suora C_3-C_5-alkyleeniketju, R_2 on vety tai C_1-C_4-alkyyli, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden suoloja, joissa A, T, R_1 ja R_2 tarkoittavat edellä esitettyä ja R on C_1-C_4-alkoksi, syano tai C_1-C_4-alkyylisulfonyyli, ei ole koskaan aikaisemmin esitetty. Muut, kaavan I mukaiset yhdisteet muodostavat, kuten edellä mainittiin, valitu joukon yhdisteitä, jotka kuvataan edellä mainituissa GB-patenttihakemuksissa, kuitenkaan yhtäkään näistä yhdisteitä ei ole niissä spesifisesti mainittu.

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

Erityisesti kaavan I mukaiset yhdisteet esiintyvät joko E- tai Z-isomeereina oksiimikaksoissidoksen suhteen. Kaavan I mukaisten yhdisteiden sekä yksittäiset E- että Z-isomeerit ja niiden seokset kuuluvat myös keksinnön piiriin.

C_1-C_6-ryhmä on mieluimmin C_1-C_4-alkyyliryhmä. C_1-C_4-alkyyliryhmä on esim. metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli tai tert.-butyyli, vielä mieluummin se on metyyli tai butyyli.

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

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

C_1-C_4-alkyylisulfonyyliryhmä on mieluimmin metyyli- tai etyylisulfonyyli-, erityisesti se on metyylisulfonyyliryhmä.

T on mieluimmin kaksiarvoinen ryhmä, joka on $-CH_2-CH_2-$

CH_2-, $-CH_2-CH_2-\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{C}}-$ tai $-CH_2-\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{C}}-CH_2-$.

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

Kuten edellä esitettiin, keksinnön piiriin kuuluvat myös kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät bio-prekursorit (tunnetaan myös "pro-drugs"-nimellä), t.s. yhdisteet, joilla on erilainen kaava kuin edellä esitetty kaava I, mutta jotka siitä huolimatta ihmiselle suoritetun annostuksen jälkeen muuttuvat suoraan tai epäsuoraan in vivo kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi.

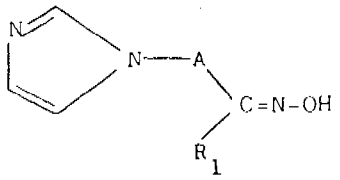
Esimerkkejä erityisistä keksinnön mukaisista yhdisteistä ovat seuraavat yhdisteet joko Z- tai E-isomeereina tai mainittujen isomeerien Z,E-seoksina:
(±)-5-[1-fenyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-fluoribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo;

(±)-5-[1-fenyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-klooribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo;
(±)-5-[1-sykloheksyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(3-fluoribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo;
(±)-5-[1-sykloheksyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-metoksibentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo;
(±)-5-[1-sykloheksyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-trifluorimetyylibentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo;
(±)-5-[1-sykloheksyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(3-klooribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo;
(±)-5-[1-(4-fluorifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(3-klooribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo;
(±)-5-[1-(3-trifluorimetyylifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-fluoribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo;
(±)-5-[1-(3-metyylisulfonyylifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(3-fluoribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo;
(±)-5-[1-(4-metyylisulfonyylifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-fluoribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo;
(±)-5-[1-sykloheksyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-bentsyylietylideeni]-2,2-dimetyyliaminoksipentaanihappo;
(±)-5-[1-sykloheksyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-bentsyylietylideeni]-3,3-dimetyyliaminoksipentaanihappo;
(±)-5-[1-sykloheksyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-metyylisulfonyylibentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo;
(±)-5-[1-(4-fluorifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-metyylisulfonyylibentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo;
(±)-5-[1-fenyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-bentsyylietylideeni]-3,3-dimetyyliaminoksipentaanihappo;
(±)-5-[1-(3-trifluorimetyylifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)-2-bentsyylietylideeni]aminoksipentaanihappo;
(±)-5-[1-fenyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-bentsyylietylideeni]-2,2-dimetyyliaminoksipentaanihappo;

(±)-5-[1-(4-metoksifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-fluoribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo;
(±)-5-[1-n-heksyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-bentsyylietylideeni]aminoksipentaanihappo;
(±)-5-[1-metyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-bentsyylietylideeni]aminoksipentaanihappo;
(±)-5-[1-metyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-fluoribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo;
(±)-5-[1-etyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-bentsyylietylideeni]aminoksipentaanihappo;
(±)-5-[1-propyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-bentsyylietylideeni]aminoksipentaanihappo;
(±)-5-[1-(4-kloorifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-fluoribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo; ja
näiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Keksinnön mukaiset yhdisteet ja niiden suolat voidaan valmistaa menetelmällä, jossa:

a) kaavan II mukainen oksiimi tai sen suola



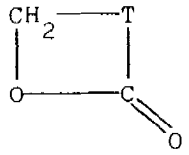
(II)

jossa A ja R_1 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa

$$Y - CH_2 - T \text{——} COR_2 \quad (III)$$

jossa T ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä ja Y on poistoryhmä, tai

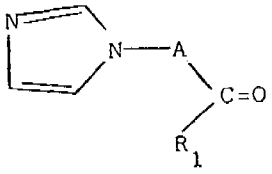
b) kaavan II mukainen oksiimi, joka edellä määriteltiin, tai sen suola saatetaan reagoimaan kaavan IV mukaisen laktonin kanssa



(IV)

jossa T tarkoittaa samaa kuin edellä, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_2 on -OH, tai

c) kaavan V mukainen yhdiste



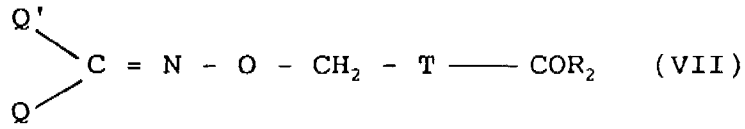
(V)

jossa A ja R_1 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan kaavan VI mukaisen yhdisteen kanssa

$$H_2N - O - CH_2 - T \text{——} COR_2 \quad (VI)$$

jossa T ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

d) kaavan V mukainen yhdiste, joka edellä määriteltiin, saatetaan reagoimaan kaavan VII mukaisen yhdisteen kanssa



(VII)

jossa T ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä ja kumpikin tähteistä Q ja Q' on toisistaan riippumatta vety, alempialkyyli tai fenyyli, ja kaavan I mukainen yhdiste muutetaan haluttaessa toiseksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi ja/tai kaavan I mukainen yhdiste muutetaan haluttaessa

sen suolaksi ja/tai kaavan I mukaisen yhdisteen suola muutetaan haluttaessa vapaaksi yhdisteeksi ja/tai kaavan I mukaisen yhdisteen isomeerien seos erotetaan haluttaessa yksittäisiksi isomeereiksi ja/tai kaavan I mukaisen yhdisteen E- ja Z-isomeerien suhdetta seoksessa muutetaan haluttaessa isomeroimalla oksiimikaksoissidosta niin, että saadaan näiden isomeerien erilainen suhde ja/tai kaavan I mukaisen yhdisteen puhdas E-isomeeri muutetaan haluttaessa joko yhdisteen puhtaaksi Z-isomeeriksi tai yhdisteen E- ja Z-isomeerien seokseksi isomeroimalla oksiimikaksoissidosta ja/tai kaavan I mukaisen yhdisteen puhdas Z-isomeeri muutetaan haluttaessa joko yhdisteen puhtaaksi E-isomeeriksi tai yhdisteen E- ja Z-isomeerien seokseksi isomeroimalla oksiimikaksoissidosta.

Kaavan II mukaisen yhdisteen suola on esimerkiksi alkalimetallisuola, erityisesti natrium- tai litiumsuola. Kaavan II mukaisen yhdisteen suola voidaan saada tunnetuilla menetelmillä, esimerkiksi kaavan II mukainen yhdiste voidaan saattaa reagoimaan alkalimetallihydridin, mieluimmin NaH:n, kanssa inertissä, orgaanisessa liuottimessa, esim. dimetyyliformamidissa.

Poistoryhmä Y kaavan III mukaisessa yhdisteessä on esimerkiksi halogeeniryhmä, erityisesti kloori- tai bromiryhmä, tai aktiivisen esteriryhmän tähde, erityisesti mesyyli tai tosyyli.

Kaavan II mukaisen yhdisteen tai sen suolan reaktio kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa voidaan suorittaa tunnettujen menetelmien mukaisesti, esimerkiksi reaktiolle inertin, orgaanisen liuottimen, esim. dimetyyliformamidin, dimetyylisulfoksidin, tert.-butanolin tai bentseenin, läsnäollessa ja sopivaa emäksistä ainetta, esim. alkalimetallikarbonaattia, erityisesti natriumkarbonaattia, tai natriumhydridiä tai kalium-tert.-butylaattia,

lisäten lämpötilassa, joka vaihtelee noin 0 °C:sta - palautuslämpötilaan.

Edellä määritellyn kaavan II mukaisen yhdisteen tai sen suolan reaktio kaavan IV mukaisen yhdisteen kanssa voidaan suorittaa tunnettujen menetelmien mukaisesti. Esimerkiksi tällainen reaktio voidaan suorittaa noudattaen samoja reaktio-olosuhteita, jotka kuvattiin kaavan II mukaisen yhdisteen tai sen suolan reaktiolle kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa.

Kaavan V mukaisen karbonyyliyhdisteen reaktio kaavan VI mukaisen amino-oksijohdannaisen kanssa voidaan suorittaa esimerkiksi liuottamalla karbonyyliyhdiste reaktiolle inerttiin liuottimeen, esim. veteen, alempialkanoliin, erityisesti etanoliin, dioksaniin, tetrahydrofuraaniin, aromaattiseen hiilivetyyn, erityisesti bentseeniin, tolueeniin tai ksyleeniin, tai tällaisten liuottimien seoksiin, ja lisäämällä sopivaa emäksistä ainetta, esimerkiksi alkalimetallihydroksidia, erityisesti natrium- tai kaliumhydroksidia, -karbonaattia tai -vetykarbonaattia, erityisesti natrium- tai kaliumyhdisteitä, tai orgaanista emäksistä ainetta, esim. tertiääristä amiinia tai pyridiiniä.

Kun toinen tai molemmat tähteistä Q ja Q' kaavan VII mukaisessa yhdisteessä on alempialkyyli, se on esimerkiksi C_1-C_4-alkyyli, erityisesti metyyli tai etyyli.

Kaavan V mukaisen yhdisteen reaktio kaavan VII mukaisen yhdisteen kanssa voidaan myös suorittaa tunnettujen menetelmien mukaisesti. Esimerkiksi tällainen reaktio voidaan suorittaa reaktiolle inertissä liuottimessa, esim. asetonitriilissä tai etikkahapossa, ja tarvittaessa mukana käytetään mineraalihappoa, esim. rikki- tai kloorivetyhappoa, lämpötiloissa, jotka vaihtelevat huoneen lämpötilasta palautuslämpötilaan.

Kaavan I mukaisen yhdisteen muuttaminen toiseksi, kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi voidaan suorittaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä. Esimerkiksi kaavan I mukainen yhdiste, joka sisältää esteröidyn karboksiryhmän, voidaan muuttaa vastaavaksi vapaaksi karboksyylihapoksi tunnetuilla menetelmillä.

Kaavan I mukainen yhdiste, joka sisältää vapaan karboksiryhmän, voidaan muuttaa vastaavaksi esteröidyksi karboksijohdannaiseksi.

Tällainen esteröintireaktio voidaan suorittaa tunnettujen menetelmien mukaisesti, mieluimmin karboksyylihapon reaktiokykyisen, välituotteena muodostuvan johdannaisen kautta, joka voidaan eristää tai olla eristämättä, saattamalla reagoimaan sopivan C_1-C_4-alkanolin kanssa. Reaktio voidaan suorittaa tavanomaisessa liuottimessa, esim. bentseenissä tai tolueenissa, tai käyttäen ylimäärin itse alkanolia.

Reaktiolämpötila voi vaihdella noin 10 °C:sta - noin 50 °C:seen. Karboksyylihapon reaktiokykyiset, välituotteena muodostuvat johdannaiset voivat olla esimerkiksi happohalogenideja, esim. kloridi, seka-anhydridejä, esim. etoksikarbonyyli- tai tert.-butyylioksianhydridejä, tai sopiva, reaktiokykyinen välituote saadaan in situ esim. reaktiolla di-imidin, esim. disykloheksyylikarbodi-imidin, tai karbonyylidi-imidatsolin, kanssa.

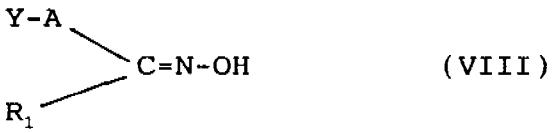
Kaavan I mukaisen yhdisteen mahdollinen suolanmuodostus sekä päinvastoin suolan muuttaminen vapaaksi yhdisteeksi ja isomeerien seoksen erottaminen yksittäisiksi isomeereiksi voidaan suorittaa tavanomaisilla menetelmillä.

Esimerkiksi geometristen isomeerien, esim. Z- ja E-isomeerien, seoksen erottaminen voidaan tehdä jakokiteyttämällä sopivasta liuottimesta tai kromatografoimalla joko

pylväskromatografisesti tai korkeapaine-nestekromatografisesti.

Mahdollinen isomerointi, joka on tasapainoreaktio, kaavan I mukaisen yhdisteen oksiimikaksoissidoksessa voidaan suorittaa tunnettujen menetelmien mukaan, mieluimmin käyttäen mineraalihappoa, esim. kloorivetyhappoa ja/tai kuumentamalla.

Kaavan II mukaiset oksiimit voidaan saada tunnettujen menetelmien mukaisesti. Esimerkiksi a') saattamalla edellä määritelty, kaavan V mukainen yhdiste reagoimaan hydroksyyliamiinin tai sen happoadditiosuolan, esim. natrium- tai kaliumsuolan, kanssa tai b') saattamalla kaavan VIII mukainen oksiimi



(VIII)

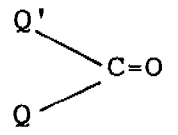
jossa Y, A ja R_1 tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan imidatsolin, C_1-C_4-alkyyli-imidatsolin tai sen suolan kanssa esim. menetelmän mukaan, joka on esitetty julkaisussa Arzneim.Forsch./Drug Res., 29(II), 1510-1513, (1979).

Oksiimikaksoissidoksen kannalta katsottuna myös kaavan II mukainen oksiimi voidaan saada joko puhtaana Z- tai E-isomeerina tai niiden seoksena. Myös kaavan II mukainen oksiimi voidaan haluttaessa saattaa alttiiksi samoille isomeroitumisilla oksiimikaksoissidoksessa kuin edellä kuvattiin kaavan I mukaiselle yhdisteelle, käyttäen tunnettuja menetelmiä. Samalla tavalla kaavan II mukaisen oksiimin Z- ja E-isomeerit voidaan erottaa yksittäisiksi isomeereiksi noudattaen tavanomaisia menetelmiä.

Kaavan III, IV ja V mukaiset yhdisteet ovat joko tunnettuja yhdisteitä tai ne voidaan saada tunnetuilla menetelmillä tunnetuista yhdisteistä. Myös kaavan VI mukaiset

yhdisteet ovat joko tunnettuja yhdisteitä tai ne voidaan saada tunnetuista yhdisteistä noudattamalla tunnettuja menetelmiä, esim. sellaisia, jotka kuvataan julkaisussa Tetrahedron (1967), 23, 4441, tai yleisesti kuvataan julkaisussa Organic Functional Group Preparation, S.R.Sandler ja W.Karo, Vol. III, luku X, Academic Press, (1972).

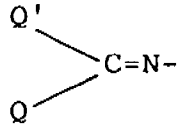
Kaavan VII mukaiset yhdisteet voidaan saada saattamalla tunnettu, kaavan IX mukainen yhdiste



(IX)

jossa Q ja Q' tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan edellä määritetyn kaavan VI mukaisen yhdisteen kanssa noudattamalla samoja reaktiomenetelmiä kuin edellä kuvattiin menetelmän c) yhteydessä.

Vaihtoehtoisesti kaavan VII mukainen yhdiste voidaan saada kaavan IX mukaisesta yhdisteestä vastaavan, kaavan X mukaisen oksiimin kautta



(X)

jossa Q ja Q' tarkoittavat samaa kuin edellä, joko reaktiolla kaavan III tai kaavan IV mukaisen yhdisteen kanssa noudattamalla reaktio-olosuhteita, jotka edellä kuvattiin menetelmissä a) ja b).

Kun keksinnön mukaisissa yhdisteissä ja niiden välituotteena saatavissa tuotteissa esiintyy ryhmiä, jotka tarvitsevat suojausta edellä esitettyjen reaktioiden aikana, ryhmät voidaan suojata tavanomaiseen tapaan ennen reaktion suorittamista ja suojaryhmät poistetaan reaktion jälkeen hyvin tunnettujen menetelmien mukaisesti.

Farmakologia

Olemme havainneet, että kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ovat tromboksaani A_2 (TxA_2)-synteesin selektiivisiä inhibiittoreita ja ovat siitä johtuen käyttökelpoisia hoidettaessa sairauksia, jotka johtuvat erityisesti TxA_2-synteesin lisääntymisestä imettäväisillä, mukaan lukien ihmiset.

Kaavan I mukaisista yhdisteistä testattiin esimerkiksi niiden kykyä inhiboida TxA_2-syntaasi-aktiivisuutta (jota heijastaa TxB_2, joka muodostuu kokoveressä hyytymisen aikana tai eristetyissä munuaiskeräsissä) in vitro rotalla.

In vitro-kokeet suoritettiin seuraavalla tavalla: Yhdisteiden vaikutus TxA_2-synteesiin arvioitiin seerumissa. Veri otettiin eläinten vatsa-aortasta kevyessä eetterinukutuksessa. Veri jaettiin välittömästi 0,5 ml:n annoksiin ja laitettiin lasiputkiin, joista jokainen sisälsi tietyn konsentraation testattavaa yhdistettä tai vertailuyhdisteitä, t.s. datsoksibeenia, joka on tromboksaani-syntaasi-inhibiittori (Randall et al. - Thromb.Res. 23, 145, 1981), ja asetyylisalisyylihappoa (ASA), joka on syklo-oksygenaasi-inhibiittori.

Näytteiden annettiin hyytyä 1 tunti 37 °C:ssa, sentrifugoitiin 3000 kierr./min 10 minuutin ajan, seerumi kerättiin ja varastoitiin -20 °C:ssa kunnes se testattiin. TxB_2-pitoisuudet määritettiin RIA:lla aikaisemmin kuvattujen menetelmien mukaisesti [Patrono et al. - Thromb.Res. 17, 3/4, 317, 1980], käyttäen erittäin spesifistä vasta-ainetta.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä havaittiin huomattava aktiivisuus edellä esitetyissä testeissä.

Erityisesti esimerkiksi keksinnön mukaisen yhdisteen (±)-(E)-5-[1-fenyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-fluoribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihapon (sisäinen koodi FCE 27317) todettiin TxA_2-synteesissä omaavan huomattavan inhibiittoriaktiivisuuden, sen ollessa merkittävästi tehokkaampi kuin vertailuyhdisteet, jotka olivat datsoksibeeni ja ASA.

Tulokset on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1 - In vitro-vaikutukset TxB_2-tuotantoon rotan kokoveressä [Tulokset on esitetty IC_{50}-arvoina (M) ja raja-arvot p = 0,95]

Yhdiste	Kokoveri (n=8)
FCE 27317	$3,9 \times 10^{-7}$ ($2,24 - 8,47 \times 10^{-7}$)
Datsoksibeeni	$1,2 \times 10^{-6}$ ($0,70 - 1,9 \times 10^{-6}$)
ASA	$4,2 \times 10^{-5}$ ($3,1 - 5,6 \times 10^{-5}$)

Taulukossa n on toistojen lukumäärä.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä, koska ne pystyvät inhiboimaan selektiivisesti TxA_2:n muodostumisen, voidaan käyttää verisuonia laajentavina ja kasautumista estävinä aineina, esimerkiksi kaikissa verisuonitukoksissa, perifeerisissa verenkiertosairauksissa ja sepelvaltimosairaudessa. Itse asiassa TxA_2-tuotannon inhibitio alentaa verisuonitukosten muodostumisen ja verisuontensupistumisen mahdollisuutta, mihin liittyy iskeemisiä tapahtumia ja koska PGI_2-tuotanto pysyy muuttumattomana (tai se lisääntyminen), se parantaa verisuonten laajenemista, ku-

dosverenkierto lisääntyy ja se suojaa verisuonten seinämiä.

Lisäksi keksinnön mukaiset yhdisteet testattiin TxA_2-antagonismin suhteen sitoutumistestillä, jossa käytettiin ihmisen pestyjä verihiutaleita ja radioleimattua ligandia [^{3}H]-SQ 29,548. Kokeet suoritettiin seuraavalla tavalla: Terveiltä luovuttajilta, jotka olivat kumpaakin sukupuolta eivätkä olleet ottaneet mitään lääkettä viimeisen 10 päivän aikana, otettiin verta putkiin, joissa oli hapanta sitraattidekstroosia 1/10 tilavuudesta ja jotka sisälsivät indometasiinia (28 µM). Verihiutalerikas plasma (platelet rich plasma = PRP), joka saatiin sentrifugoimalla veri 200 x g 20 minuutin ajan, pestiin kaksi kertaa (1000 x g 10 minuuttia). Sen jälkeen verihiutaleet suspendoitiin uudestaan Tyrode-Hepes-puskuriin (pH 7,4) lopulliseen konsentraatioon, joka oli 5 - 10 x 10^{-8} solua/ml, ja inkuboitiin 0 - 60 minuuttia 25 °C:ssa yhdessä [^{3}H]-SQ 29,548:n kanssa (5 nM). Korvautumiskokeita varten lisättiin erilaiset konsentraatiot (10^{-9} - 10^{-4} M) kilpailevia ligandeja ja inkuboitiin 30 minuuttia 25 °C:ssa. Ei-spesifinen sitoutuminen määritettiin 50 µM:n U46619:ää läsnäollessa ja se oli noin 5 % [^{3}H]-SQ 29,548:n kokonaissitoutumisesta. Inkuboinnin jälkeen lisättiin jokaiseen putkeen 4 ml jääkylmää TRIS-HCl-puskuria (10 mM, pH 7,4) ja reaktioseos imusuodatettiin välittömästi Whatman GF/C-lasisuodatinkiekon lävitse, joka oli pesty 2 kertaa jääkylmällä TRIS-HCl:llä (4 ml), ja radioaktiivisuus laskettiin Packarb β-laskimella.

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

Taulukossa II on esimerkiksi tulos, joka saatiin tämän keksinnön tyypillisellä yhdisteellä, joka oli (±)-(E)-5-[1-fenyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-fluoribentsyyli)ety-

lideeni]aminoksipentaanihappo, sitoutumistestissä verrattuna tulokseen, joka saatiin vertailuun käytetyllä standardiyhdisteellä, joka oli sulotrobaani (BM 13177) [DE-A-2,809,377].

Nämä tulokset osoittavat, että keksinnön mukainen yhdiste FCE 27109 paitsi, että se on aktiivinen TxA_2-syntaasi-inhibiittorina, omaa myös hyvän affiniteetin reseptorille ollen parempi kuin tunnettu yhdiste sulotrobaani (BM 13177), jolla toisaalta ei ole TxA_2-syntaasi-inhibiittoriaktiivisuutta.

Taulukko II - [^{3}H]-SQ 29,548:n sitoutumisen korvautuminen (ihmisen pestyt verihiutaleet) IC_{50} (M)

BM 13177	$7,3 \times 10^{-6}$
FCE 27317	$3,87 \times 10^{-8}$ (±0,30)

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

Keksinnön mukaisten yhdisteiden eräs toinen käyttö on migreenin hoito. Kuten on tunnettua esimerkiksi migreenissä on osoitettu verihiutaleiden TxA_2-ylituotannon indusoima yleinen verisuontensupistuminen [J.Clin.Pathol. (1971), 24, 250; J.Headache (1977), 17, 101]. TxA_2:n verihiutaleylituotanto ja MDA (malonidialdehydi) diabeteksessä on osoitettu ja ne korreloivat sairauden mikrove-

renkiertovajaukseen [Metabolism (1979), 28, 394; Eu.J. Clin.Invest. (1979), 9, 223; Thrombosis Haemost. (1979), 42, 983; J.Lab.Clin.Med. (1981), 97, 87]. Tästä syystä keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää hoidettaessa diabetesta, erityisesti diabeettista mikroangiopatiaa.

Lisäksi keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää anti-inflammatorisina aineina. Tiedetään esimerkiksi, että karrageenin indusoimasta granuloomasta saatu neste muuttaa arakidonihapon TxA_2:ksi *in vitro* ja TxA_2-pitoisuudet ovat kohonneet nivelreumapotilaiden nivelvoidenesteessä ja rotilla karrageenilla indusoidussa tulehdusnesteessä [Prostaglands (1977), 13, 17; Scand. J.Rheum. (1977) 6, 151]. Viime aikoina on myös osoitettu, että TxA_2:n ylituotanto liittyy kohonneen verenpaineen syntymiseen ja että TxA_2-tuotannon spesifistä inhibiittoria voidaan käyttää kohonneessa verenpaineessa (Eu.J.Pharmacol. (1981), 70, 247). Itse asiassa keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää verenpainetta alentavina aineina.

Esimerkiksi lisääntynyt TxA_2-synteesi ja alentunut prostasykliini-synteesi on raportoitu raskauden indusoimassa kohonneessa verenpaineessa [Am.J.Obstet.Gynecol. (1987), 157, 325; Hypertension (1988), 11, 550]. Tästä syystä hoito tromboksaani-syntaasi-inhibiittorilla on käyttökelpoinen tässä taudissa. Lisäksi on osoitettu se, mikä rooli TxA_2:lla on mahan haavoja muodostavien sairauksien syntymisissä sen voimakkaan mahaverisuonia supistavan aktiivisuuden takia, joten myös tässä TxA_2-inhibiittori on käyttökelpoinen [Nature (1981), 202, 472]. Itse asiassa keksinnön mukaiset yhdisteet ovat indikatiiviset peptisten haavaumien hoitamiseksi. Keksinnön mukaiset yhdisteet voivat myös olla kasvaimia estäviä aineita. Tiedetään esimerkiksi, että TxA_2-synteesin selektiivisen inhibiittorin on osoitettu alentavan keuhkoetäpesäkkeiden lukumäärää ja hidastavan kasvaimen kasvua [Nature (1982), 295, 188].

Viime aikoina eräät kirjoittajat ovat esittäneet sen vastaavuuden perusteella, mikä valitsee TxA_2-synteesin ja kalsiumin kuljetuksen välillä, että spesifisiä TxA_2-syntetaasi-inhibiittoreita, kuten keksinnön mukaisia, voidaan käyttää myös hoidettaessa osteoporoosia, esim. vaihdevuosien jälkeistä (post-menopausal) osteoporoosia [Prostaglandins (1981), 21, 401].

Lisäksi keksinnön mukaisten yhdisteiden on osoitettu sopivan rasitusrintakivun (angina pectoris) ja sydämen toiminnanvajavuuden hoitoon. Tässä suhteessa tiedetään esimerkiksi, että TxB_2:n korkeita pitoisuuksia on havaittu potilailla, joilla on Prinzmetal'in angina [Prostaglandins and Med. (1979), 2, 243] ja potilailla, joilla on toistuvia rasitusrintakipukohtauksia [Sixth Intern.Congress on Thrombosis, Monte Carlo Lokakuu, 1980 Abs N° 140]. Keksinnön mukaisten yhdisteiden verihiutaleiden kasautumista estävä aktiivisuus arvioitiin in vitro ja in vivo esimerkiksi Born'in [Born G.V.R., Nature 194, 927 (1962)] ja Silver'in [Silver M.J., Science 183, 1085 (1974)] esittämien muunnettujen menetelmien mukaisesti.

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden havaittiin in vitro omaavan inhibiittoriaktiivisuuden kollageenilla tai ADP:llä (adenosiini-5'-difosfaatti) indusoidussa verihiutaleiden kasautumisessa marsun verihiutalerikkaassa plasmassa [Dunkin Hantley Iva: PDH (SPF) Ivanovas GmbH, Saksa].

Tästä syystä keksinnön mukaiset yhdisteet voivat olla käyttökelpoisia estettäessä tai alennettaessa verihiutaleiden menetystä kehon ulkopuolisessa verenkierrossa, esimerkiksi sepelvaltimon ohitusleikkauksessa ja siirreleikkauksissa tai munuaisdialyysin aikana. Lisäksi on osoitettu, että verenkiertoshokkiin, esimerkiksi endotoksiseen ja verenvuotoshokkiin, liittyy TxA_2-synteesin lisääntyminen niin, että keksinnön mukaiset yhdisteet voi-

vat olla käyttökelpoiset näissä taudeissa. Lisäksi tämän keksinnön mukaiset yhdisteet voivat myös olla käyttökelpoiset bronkiaalisen hyperreaktiivisuuden hoidossa astmaterapiassa.

TxA_2:n rooli astmassa voidaan osoittaa sen keuhkoputken kuristumisaktiivisuuden perusteella kokeellisissa eläinmalleissa [Br.J.Pharmacol. (1984), 82 (3), 565]. Verihiutaleita aktivoivan tekijän (Platelet Activating Factor = PAF) indusoiman keuhkoputken kouristuksen inhibitorinen aktiivisuus rotilla on myös esitetty, esim. TxA_2-syntetaasi-inhibiittoreille, jotka kuvataan julkaisussa GB-B-2205494.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää myös hoidettaessa munuaissairauksia, esim. munuaiskerästulehdusta, diabeettistä munuaistautia tai systeemisestä punahukasta (systemic lupus erithematous = SLE) sekundäärisesti johtuvia munuaissairauksia ja ehkäistäessä ja/tai hoidettaessa syklosporiini A:n indusoimaa nefroosia.

Näin ollen tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää myös ehkäistäessä ja/tai hoidettaessa raskauden aikaista toksemiaa, tyypillisesti pre-eklampsiaa, eklampsiaa ja pre-eklamptista (eklamptista, eklamtogeenista) toksemiaa.

Viime aikoina on osoitettu positiivinen korrelaatio TxA_2:n kohonneen intrarenaalisen synteesin ja kroonisen munuaiskerässairauden etenemisen välillä erilaisissa eläinmalleissa, joissa käytetään immuuni- ja ei-immuuni-renaalivauriota, ja ihmisillä [J.Clin.Invest. (1985) 75, 94; J. Clin.Invest. (1985), 76, 1011].

Näin ollen TxA_2-syntaasi-inhibiittoreiden on viime aikoina kuvattu esim. julkaisussa GB-B-2205240 olevan aktiivisia alentaen valkuaisvirtsaisuuden ja kreatiniinin pitoisuuk-

sia seerumissa doksorubisiinilla indusoidussa munuaistaudissa rotilla ja alentaen valkuaisvirtsaisuutta ja lisäten munuaiskeräsen suodatusnopeutta (glomerular filtration rate = GFR) spontaanissa munuaiskeräsen pesäkekovettumassa Milan normotensiivisella rottakannalla (MNS).

Erityisesti hoidettaessa munuaisen vajaatoimintaa keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää yhdessä angiotensiinia muuttavan entsyymi-inhibiittorin (angiotensin converting enzyme inhibitor = ACEI) kanssa sekä erikseen että olennaisesti yhdessä annostettuna. Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää myös ehkäistäessä tai hoidettaessa syklosporiini A:n indusoimaa munuaistautia imettäväisillä.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää myös estämään munuais- tai sydänsiirrännäisen hylkimistä. Itse asiassa sekä ihmisellä että rotilla on raportoitu olevan elimen siirron jälkeen kohonnut TxB_2:n erittyminen virtsassa tai kohonnut TxA_2:n synteesi kokoveressä [Lancet (1981), ii, 431; Transplantation (1987), 43, 346].

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden eräs toinen käyttö on munuaistautisyndroomasta sekundäärisesti johtuvan veren runsasrasvaisuuden (hyperlipidaemia), nimittäin veren liiallisen kolesterolipitoisuuden ja veren liiallisen triglyseridipitoisuuden, hoito.

Veren runsasrasvaisuus on munuaissyndroomaan yleisesti liittyvä piirre ihmisellä [New Engl.J.Med. (1983), 312 (24), 1544] ja lisäksi kohonneet triglyseridi- ja kolesterolipitoisuudet on esitetty eläinmalleissa, kuten doksorubisiinilla indusoidussa munuaissyndroomassa [Expt. Mol.Pathology (1983), 39, 282]; virtsan kohonneen albumiinierittymisen on esitetty olevan tautia synnyttävä mekanismi [Kidney International (1987), 32, 813]. Myös TxA_2-syntaasi-inhibiittoreiden, jotka äskettäin kuvattiin jul-

kaisussa GB-B-2205240, on esimerkiksi osoitettu olevan aktiivisia alentaen kolesterolia ja triglyseridejä ikääntyneillä Milan normotensiivisilla rottakannoilla ja alentaen triglyseridejä doksorubisiinilla käsitellyillä rotilla.

On myös osoitettu, että kolesterolilla syötetyllä kaniinilla, eläinmalli ruokavalion indusoimalle valtimon haurauskovetustaudille, arakidonihappometabolia on tärkeä tekijä vaurion varhaisessa kehitysvaiheessa. Erityisesti siirtyminen metaboliassa TxA_2:sta PGE_2:teen voi pysäyttää vaurion kehittymisen (t.s. haurastunut plakki) veren runsaskolesterolisuudessa. Tästä johtuen keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää tässä taudissa.

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

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

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

Keksinnön mukaisten yhdisteiden korkean aktiivisuuden ja vähäisen myrkyllisyyden perusteella niitä voidaan käyttää turvallisesti lääkeaineissa. Terapeuttinen hoito erilaisten kliinisten oireiden ollessa kyseessä täytyy sovittaa sairauden tyyppiin, huomioonottaen, kuten on tavallista, myös annostamistapa, muoto, jossa yhdiste annostetaan, ja hoidettavan potilaan ikä, paino ja olotila.

Yleensä kaikissa olotiloissa, jotka vaativat näitä yhdisteitä, käytetään oraalista annostusta. Akuuttien, patologisten tilojen hoitoon on edullista käyttää intravenoosia injektiota tai infuusiota. Useimmissa hoidoissa oraalinen tai parenteraalinen, esim. intramuskulaarinen, annostus on edullinen.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden, esim. (±)(E)-5-[1-fenyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-fluoribentsyyli)etylideeni]-aminoksipentaanihapon, annospitoisuus, joka on sopiva annostettavaksi oraalisesti aikaihmisille, voi vaihdella noin 50 mg:sta - noin 300 mg:aan per annos 1-3 kertaa päivässä. Tietysti näitä annostusohjeita voidaan muuttaa optimaalisen, terapeuttisen vasteen saavuttamiseksi.

Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä, yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävien kantoaineiden tai laimennusaineiden kanssa, sisältävien farmaseuttisten koostumusten luonne riippuu tietysti halutusta annostustavasta. Koostumukset voidaan valmistaa tavanomaiseen tapaan, käyttäen tavallisia aineosia. Esimerkiksi keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan annostaa vesipitoisina tai öljymäisinä liuoksina tai suspensioina, tabletteina, pillereinä, liivatekapseleina, siirappeina, tippoina tai suppositorioina.

Näin ollen oraaliseen annostukseen sopivia farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältää tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä, ovat mieluimmin tabletit, pillerit tai liivatekapselit, jotka sisältävät aktiiviaineen yhdessä laimen-

nusaineiden, kuten laktoosin, dekstroosin, sakkaroosin, mannitolin, sorbitolin, selluloosan, voiteluaineiden, esimerkiksi piihapon, talkin, stearііnihapon, magnesium- tai kalsiumstearaatin ja/tai polyetyleeniglykolien, kanssa, tai ne voivat myös sisältää sideaineita, kuten tärkkelyksiä, liivatetta, metyyliselluloosaa, karboksimetyyliselluloosaa, arabikumia, traganttia, polyvinyylipyrrolidonia, hajottavia aineita, kuten tärkkelyksiä, algiinihappoa, alginaatteja, natriumtärkkelysglykolaattia, kuohuseoksia, väriaineita, makeutusaineita, kostuttavia aineita, kuten lesitiiniä, polysorbaatteja, lauryylisulfaatteja ja yleensä myrkyttömiä ja farmakologisesti inaktiivisia aineita, joita käytetään farmaseuttisissa koostumuksissa. Mainitut farmaseuttiset valmisteet voidaan valmistaa tunnetulla tavalla, esimerkiksi sekoitus-, granulointi-, tabletointi-, sokeri-päällystys- tai kalvopäällystysmenetelmillä. Nestemäiset dispersiot oraaliseen annostukseen voivat olla esim. siirappeja, emulsioita ja suspensioita.

Siirapit voivat sisältää kantoaineena esimerkiksi sakkaroosin tai sakkaroosin yhdessä glyserolin ja/tai mannitolin ja/tai sorbitolin kanssa. Suspensiot ja emulsiot voivat sisältää kantoaineena esimerkiksi luonnollisen kumin, agarin, natriumalginaatin, pektiinin, metyyliselluloosan, karboksimetyyliselluloosan tai polyvinyylialkoholin.

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

Liuokset intravenoosiin injektioon tai infuusioon voivat sisältää kantoaineena esimerkiksi steriiliä vettä tai

mieluimmin ne voivat olla steriilien, vesipitoisten, isotonisten suolaliuosten muodossa.

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

Seuraavat esimerkit kuvaavat mutta eivät rajoita keksintöä.

Esimerkki 1

Liuokseen, jota sekoitetaan ja jossa on 3,08 g (0,01 moolia) (±)(E+Z)-1-fenyyli-2-imidatsoli-1-yyli)-2-(4-fluoribentsyyli)etanonioksiimia ja 10 ml dimetyyliformamidia, lisätään annoksittain huoneen lämpötilassa 0,44 g (0,01 moolia) natriumhydridin 55%:ista dispersiota. Sen jälkeen, kun lisäys on kokonaan suoritettu, sekoittamista jatketaan kunnes vedyn kehittyminen loppuu. Sitten lisätään huoneen lämpötilassa 2,09 g (0,01 moolia) etyyli-5-bromipentanonaattia ja sekoittamista jatketaan 6 tuntia. Reaktioseos laimennetaan vedellä ja uutetaan kaksi kertaa etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestään vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan vedettömällä Na_2SO_4:llä ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös puhdistetaan pylväskromatografisesti piihappogeelillä (eluointiaineena: dikloorimetaani/metanoli = 190/10), saadaan 4,13 g (94 %) etyyli-(±)(E+Z)-5-[1-fenyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-fluoribentsyyli)etylideeni]aminoksipentanoaattia.

Mikroanalyysi kaavalle $C_{25}H_{28}FN_3O_3$:

Saatu: C 67,26; H 6,31; N 9,38; F 4,25;

Laskettu: C 68,63; H 6,45; N 9,60; F 4,34.

NMR ($CDCl_3$):

5,06 (1H,dd, CH-N=, E-isomeeri)

6,02 (1H,t, CH-N, Z-isomeeri).

Esimerkki 2

Liuokseen, jota sekoitetaan ja jossa on 2 g (0,00457 moolia) etyyli-(±)(E+Z)-5-[1-fenyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-fluoribentsyyli)etylideeni]aminoksipentanoaattia 50 ml:ssa etanolia, lisätään 20 ml vesipitoista 1 N hydroksidia huoneen lämpötilassa. Sekoittamista jatketaan 4 tuntia huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen etanoli poistetaan tyhjössä. Vesipitoinen liuos hapotetaan etikkahapolla pH-arvoon 5, samalla ulkoisesti jäähdyttäen, ja uu-

tetaan kolme kertaa etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestään vedellä, kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan vedettömällä Na_2SO_4:llä ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös puhdistetaan pylväskromatografisesti piihappogeelillä (eluointiaineena: kloroformi/metanoli = 185/15), saadaan 1,02 g (±)(E)-5-[1-fenyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-fluoribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappoa ja 0,48 g vastaavaa "Z"-isomeeria.

(±)(E)-5-[1-fenyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-fluoribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo: sul.p. 132-133 °C (liuotin: di-isopropyylieetteri).

(±)(Z)-5-[1-fenyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-fluoribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo: sul.p. 94-96 °C (liuotin: di-isopropyylieetteri).

Mikroanalyysi kaavalle $C_{23}H_{24}FN_3O_3$:

Saatu: C 67,64; H 6,02; N 10,37; F 4,54;

Laskettu: C 67,47; H 5,91; N 10,26; F 4,64.

Samalla menetelmällä lähtemällä vastaavasta (±)(E+Z)-etyyliaminoksipentanoaatista voidaan valmistaa seuraavat yhdisteet:

(±)(E)-5-[1-fenyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-klooribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo: sul.p. 110-112 C.

Mikroanalyysi kaavalle $C_{23}H_{24}ClN_3O_3$:

Saatu: C 64,45; H 5,68; N 9,90; Cl 8,45;

Laskettu: C 64,86; H 5,68; N 9,86; Cl 8,32.

(±)(Z)-5-[1-fenyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-klooribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo: sul.p. 112-115 C.

Mikroanalyysi kaavalle $C_{23}H_{24}ClN_3O_3$:

Saatu: C 64,70; H 5,64; N 10,02; Cl 8,39;

Laskettu: C 64,86; H 5,68; N 9,86; Cl 8,32.

(±)(E)-5-[1-sykloheksyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(3-fluoribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo:
Mikroanalyysi kaavalle $C_{23}H_{30}FN_3O_3$:
Saatu: C 66,18; H 7,58; N 9,89; F 4,21;
Laskettu: C 66,49; H 7,28; N 10,11; F 4,57.
NMR ($CDCl_3$):
4,8 (1H,dd, -CH-N=).

(±)(Z)-5-[1-sykloheksyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(3-fluoribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo:
Mikroanalyysi kaavalle $C_{23}H_{30}FN_3O_3$:
Saatu: C 65,66; H 7,48; N 8,55;
Laskettu: C 66,49; H 7,28; N 10,11.
NMR ($CDCl_3$):
5,55 (1H,m, -CH-N=).

(±)(E)-5-[1-sykloheksyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-metoksibentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo:
Sul.p. 153-155 °C.
Mikroanalyysi kaavalle $C_{24}H_{33}N_3O_4$:
Saatu: C 67,00; H 7,76; N 9,69;
Laskettu: C 67,42; H 7,78; N 9,83.

(±)(Z)-5-[1-sykloheksyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-metoksibentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo:
Sul.p. 124-127 °C.
Mikroanalyysi kaavalle $C_{24}H_{33}N_3O_4$:
Saatu: C 67,06; H 7,86; N 9,61;
Laskettu: C 67,42; H 7,78; N 9,89.

(±)(E)-5-[1-sykloheksyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(bentsyylietylideeni)-2,2-dimetyyliaminoksi]pentaanihappo:
Mikroanalyysi kaavalle $C_{25}H_{35}N_3O_3$:
Saatu: C 69,85; H 8,16; N 9,77;
Laskettu: C 70,56; H 8,29; N 9,87.
NMR ($CDCl_3$):
1,1-1,9 (20H,m,-O-CH_2-$\underline{CH_2}$-$\underline{CH_2}$- + $\underline{CH_2}$ sykloheksyylirenkaan asemissa 2, 3, 4, 5 ja 6 + -CH_2-C-($\underline{CH_3}$)$_2$-(COOH)
2,95-3,4 (3H,m,Ph-$\underline{CH_2}$ + CH sykloheksyylirenkaan asemassa 1)
4,15 (2H,m,-O-$\underline{CH_2}$-CH_2)
4,85 (1H,dd,-$\underline{CH}$-N=)
6,9-7,2 (7H,m,fenyylirengas + $\underline{CH}$ imidatsolirenkaan asemissa 4 ja 5)
7,58 (1H,leveä s, N=$\underline{CH}$-N-).

(±)(Z)-5-[1-fenyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-bentsyylietylideeni]-3,3-dimetyyliaminoksipentaanihappo:
Mikroanalyysi kaavalle $C_{25}H_{29}N_3O_3$:
Saatu: C 71,65; H 7,07; N 9,96;
Laskettu: C 71,57; H 6,97; N 10,01.
NMR ($CDCl_3$):
5,85 (1H,leveä t, -CH-N=).

(±)(E)-5-[1-fenyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-bentsyylietylideeni]-3,3-dimetyyliaminoksipentaanihappo:
Sul.p. 122-124 °C.
Mikroanalyysi kaavalle $C_{25}H_{29}N_3O_3$:
Saatu: C 70,44; H 7,32; N 9,25;
Laskettu: C 71,57; H 6,97; N 10,01.

(±)(Z)-5-[1-fenyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-bentsyylietylideeni]-2,2-dimetyyliaminoksipentaanihappo:
Sul.p. 158-159 °C.
Mikroanalyysi kaavalle $C_{25}H_{29}N_3O_3$:
Saatu: C 70,68; H 7,04; N 9,65;
Laskettu: C 71,57; H 6,97; N 10,0.

(±)(E)-5-[1-fenyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-bentsyylietylideeni]-2,2-dimetyyliaminoksipentaanihappo:
Sul.p. 138-140 °C.
Mikroanalyysi kaavalle $C_{25}H_{29}N_3O_3$:
Saatu: C 71,34; H 7,03; N 9,77;
Laskettu: C 71,57; H 6,97; N 10,01.

(±)(Z)-5-[1-sykloheksyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-metyylisulfonyylibentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo:
Sul.p. 72-76 °C.
Mikroanalyysi kaavalle $C_{24}H_{33}N_3O_5S$:
Saatu: C 59,94; H 7,03; N 8,55; S 6,3;
Laskettu: C 60,61; H 6,99; N 8,83; S 6,74.

(±)(E)-5-[1-sykloheksyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-metyylisulfonyylibentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo:
Sul.p. 78-83 °C.
Mikroanalyysi kaavalle $C_{24}H_{33}N_3O_5S$
Saatu: C 60,02; H 6,99; N 8,83; S 6,74;
Laskettu: C 60,61; H 6,99; N 8,83; S 6,74.

(±)(Z)-5-[1-(3-trifluorimetyylifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)-2-bentsyylietylideeni]aminoksipentaanihappo:
Mikroanalyysi kaavalle $C_{24}H_{24}F_3N_3O_3$:
Saatu: C 62,40; H 5,42; N 8,58;
Laskettu: C 62,74; H 5,26; N 9,25.
NMR ($CDCl_3$):
6,00 (1H,t,-CH-N=).

(±)(E)-5-[1-(3-trifluorimetyylifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)-2-bentsyylietylideeni]aminoksipentaanihappo:
Sul.p. 114-116 °C.
Mikroanalyysi kaavalle $C_{24}H_{24}F_3N_3O_3$:
Saatu: C 62,75; H 5,36; N 8,93;
Laskettu: C 62,74; H 5,26; N 9,25.

(±)(Z)-5-[1-(4-metoksifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-fluorifenyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo:
Mikroanalyysi kaavalle $C_{24}H_{26}FN_3O_4$:
Saatu: C 64,63; H 6,12; N 9,78; F 4,42;
Laskettu: C 65,59; H 5,96; N 9,56; F 4,32.
NMR ($CDCl_3$):
5,95 (1H,dd, -CH-N=).

(±)(E)-5-[1-(4-metoksifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-fluorifenyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo:
Mikroanalyysi kaavalle $C_{24}H_{26}FN_3O_4$:
Saatu: C 64,63; H 6,12; N 9,78; F 4,24;
Laskettu: C 65,59; H 5,96; N 9,56; F 4,32
NMR ($CDCl_3$):
5,05 (1H,dd, -CH-N=).

(±)(Z)-5-[1-sykloheksyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(3-klooribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo:
Mikroanalyysi kaavalle $C_{23}H_{30}ClN_3O_3$:
Saatu: C 63,01; H 6,80; N 9,15; Cl 8,54;
Laskettu: C 63,95; H 7,00; N 9,73; Cl 8,21.
NMR ($CDCl_3$):
5,55 (1H,dd, -CH-N=).

(±)(E)-5-[1-sykloheksyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(3-klooribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo:
Mikroanalyysi kaavalle $C_{23}H_{30}ClN_3O_3$:
Saatu: C 63,47; H 6,95; N 9,42; Cl 8,38;
Laskettu: C 63,95; H 7,00; N 9,73; Cl 8,21.
NMR ($CDCl_3$):
4,80 (1H,dd, -CH-N=).

(±)(E)-5-[1-sykloheksyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-trifluorimetyylibentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo:
Mikroanalyysi kaavalle $C_{24}H_{30}F_3N_3O_3$:
Saatu: C 61,42; H 6,65; N 8,82; F 12,53;
Laskettu: C 61,92; H 6,40; N 9,02; F 12,26.
NMR ($CDCl_3$):
4,85 (1H,dd, -CH-N=).

(±)(E)-5-[1-(4-kloorifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-fluoribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo:
Mikroanalyysi kaavalle $C_{23}H_{23}ClFN_3O_3$:
Saatu: C 61,15; H 5,32; N 9,83; Cl 7,92;
Laskettu: C 62,23; H 5,22; N 9,46; Cl 7,98.
NMR ($CDCl_3$):
5,05 (1H,dd, -CH-N=).

(±)(E)-5-[1-sykloheksyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-bentsyylietylideeni]-3,3-dimetyyliaminoksipentaanihappo:
Sul.p. 116-118 °C.
Mikroanalyysi kaavalle $C_{25}H_{35}N_3O_3$:
Saatu: C 69,84; H 8,26; N 9,71;
Laskettu: C 70,55; H 8,29; N 9,87.

(±)(Z)-5-[1-sykloheksyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-bentsyylietylideeni]-3,3-dimetyyliaminoksipentaanihapon hydrokloridi:
Mikroanalyysi kaavalle $C_{25}H_{36}ClN_3O_3$:
Saatu: C 64,52; H 7,80; N 8,82;
Laskettu: C 64,44; H 7,85; N 9,09.
NMR ($CDCl_3$):
5,35 (1H,dd, -CH-N=).

(±)(E)-5-[1-n-heksyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-bentsyylietylideeni]aminoksipentaanihappo:
Mikroanalyysi kaavalle $C_{23}H_{33}N_3O_3$:
Saatu: C 69,28; H 8,30; N 10,42;
Laskettu: C 69,14; H 8,32; N 10,52.
NMR ($CDCl_3$):
4,8 (1H,dd, -CH-N=).

(±)(E)-5-[1-metyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-bentsyylideeni]aminoksipentaanihappo:
Mikroanalyysi kaavalle $C_{18}H_{23}N_3O_3$:
Saatu: C 65,02; H 6,99; N 12,59;
Laskettu: C 65,63; H 7,03; N 12,75.
NMR ($CDCl_3$):
4,85 (1H,dd, -CH-N=).

(±)(E)-5-[1-metyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-fluoribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo:
Mikroanalyysi kaavalle $C_{18}H_{22}FN_3O_3$:
Saatu: C 62,02; H 6,31; N 11,98; F 5,27;
Laskettu: C 62,23; H 6,38; N 12,09; F 5,47.
NMR ($CDCl_3$):
4,9 (1H,dd, -CH-N=).

Ja vastaavalla tavalla:
(±)(Z)-5-[1-sykloheksyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(3-fluoribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo;
(±)(Z)-5-[1-sykloheksyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-trifluoribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo;
(±)(E)-5-[1-(4-fluorifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(3-klooribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo;
(±)(Z)-5-[1-(4-fluorifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(3-klooribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo;
(±)(E)-5-[1-(3-trifluorimetyylifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-fluoribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo;

(±)(Z)-5-[1-(3-trifluorimetyylifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-fluoribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo;
(±)(E)-5-[1-(3-metyylisulfonyylifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(3-fluoribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo;
(±)(Z)-5-[1-(3-metyylisulfonyylifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(3-fluoribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo;
(±)(E)-5-[1-(4-metyylisulfonyylifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-fluoribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo;
(±)(Z)-5-[1-(4-metyylisulfonyylifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-fluoribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo;
(±)(Z)-5-[1-sykloheksyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-bentsyylietylideeni]-2,2-dimetyyliaminoksipentaanihappo;
(±)(E)-5-[1-(4-fluorifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-metyylisulfonyylibentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo;
(±)(Z)-5-[1-(4-fluorifenyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-metyylisulfonyylibentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo;
(±)(Z)-5-[1-n-heksyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-bentsyylietylideeni]aminoksipentaanihappo;
(±)(Z)-5-[1-metyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-bentsyylietylideeni]aminoksipentaanihappo;
(±)(Z)-5-[1-metyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-fluoribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo;
(±)(E)-5-[1-etyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-bentsyylietylideeni]aminoksipentaanihappo;
(±)(Z)-5-[1-etyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-bentsyylietylideeni]aminoksipentaanihappo;
(±)(E)-5-[1-propyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-bentsyylietylideeni]aminoksipentaanihappo ja
(±)(Z)-5-[1-propyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-bentsyylietylideeni]aminoksipentaanihappo.

Esimerkki 3

Liuokseen, jota sekoitetaan ja jossa on 0,169 g (0,00055 moolia) [1-sykloheksyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-metoksibentsyyli)etanonia] 15 ml:ssa pyridiiniä, lisätään huoneen lämpötilassa 0,21 g (0,00135 moolia) 5-aminoksipentaanihapon hydrokloridia. Sekoittamista jatketaan 12 tuntia. Reaktioseos haihdutetaan tyhjössä, laimennetaan vedellä ja hapotetaan etikkahapolla, kunnes pH on 5. Vesipitoinen liuos uutetaan metyleenikloridilla, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös puhdistetaan pylväskromatografisesti piihappogeelillä (eluointiaineena: metyleenikloridi/etanoli, 95/5).

Puhtaat fraktiot kerätään ja haihdutetaan, saadaan 0,102 g (±)(E)-5-[1-sykloheksyyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-metoksibentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappoa ja 0,036 g vastaavaa "Z"-isomeeria.

(±)(E)-5-[1-sykloheksyyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-metoksibentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo:
Sul.p. 154-155 °C.
Mikroanalyysi kaavalle $C_{24}H_{33}N_3O_4$:
Saatu: C 67,14; H 7,70; N 9,49;
laskettu C 67,42; H 7,78; N 9,83.

(±)(Z)-5-[1-sykloheksyyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-metoksibentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo:
Sul.p. 125-126 °C.
Mikroanalyysi kaavalle $C_{24}H_{33}N_3O_4$:
Saatu: C 67,09; H 7,66; N 9,73;
laskettu C 67,42; H 7,78; N 9,83.

Samalla menetelmällä voidaan valmistaa seuraavat yhdisteet:

(±)(E)-5-[1-sykloheksyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(3-fluoribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo;

(±)(Z)-5-[1-sykloheksyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(3-fluoribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo;

(±)(E)-5-[1-fenyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-kloori-bentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo;
(±)(Z)-5-[1-fenyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-kloori-bentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo;
(±)(E)-5-[1-sykloheksyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-trifluorimetyylibentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo ja (±)(Z)-5-[1-sykloheksyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-trifluorimetyylibentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo.

Esimerkki 4

Liuokseen, jota sekoitetaan ja jossa on 1 g (0.0005 moolia) (±)(E)-5-[1-fenyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-fluoribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappoa 10 ml:ssa metanolia, lisätään 820 mg (0,015 moolia) natriummetoksidiliuosta metanolissa. Reaktioseos haihdutetaan ja saostunut tuote suodatetaan ja kuivataan, saadaan 970 mg (60 %) natrium-(±)(E)-5-[1-fenyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-fluoribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappoa.

Esimerkki 5

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

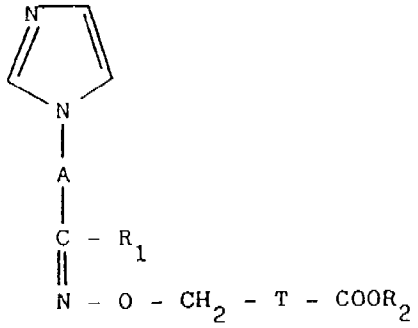
(±)(E)-5-[1-fenyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-fluoribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo	500 g
Laktoosi	710 g
Maissitärkkelys	237,5 g
Talkkijauhe	37,5 g
Magnesiumstearaatti	15 g

(±)(E)-5-[1-fenyyli-2-(imidatsol-1-yyli)-2-(4-fluoribentsyyli)etylideeni]aminoksipentaanihappo, laktoosi ja puolet maissitärkkelyksestä sekoitetaan, jonka jälkeen seos painetaan seulan läpi, jonka silmäkoko on 0,5 mm. Mais-

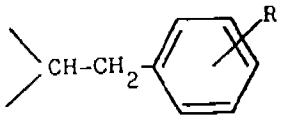
sitärkkelystä (18 mg) suspendoidaan lämpimään veteen (180 ml). Muodostunutta tahnaa käytetään jauheen granuloimiseksi. Granulaatit kuivataan, seulotaan seulalla, jonka silmäkoko on 1,4 mm, jäljellä oleva tärkkelys, talkki ja magnesium lisätään ja sekoitetaan varovasti ja valmistetaan tableteiksi käyttäen meistimiä, jotka ovat halkaisijaltaan 8 mm.

Patenttivaatimukset

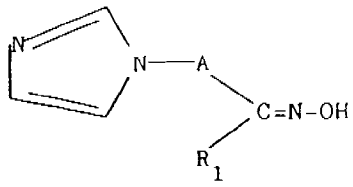
1. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava I on



(I)

jossa A on kaavan  mukainen kaksiarvoinen ryhmä, jossa R on vety, halogeeni, CF_3, C_1-C_4-alkoksi, C_1-C_4-alkyylisulfonyyli tai syano, R_1 on a) fenyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu halogeenilla, C_1-C_4-alkoksilla, CF_3:lla tai C_1-C_4-alkyylisulfonyylillä, b) sykloheksyyli tai c) suora tai haarautunut C_1-C_6-alkyyliryhmä, T on haarautunut tai suora C_3-C_5-alkyleeniketju, R_2 on vety tai C_1-C_4-alkyyli, ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, **tunnettu** siitä, että

a) kaavan II mukainen oksiimi tai sen suola



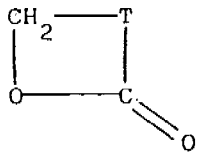
(II)

jossa A ja R_1 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa

$$Y - CH_2 - T \text{——} COR_2 \quad (III)$$

jossa T ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä ja Y on poistoryhmä, tai

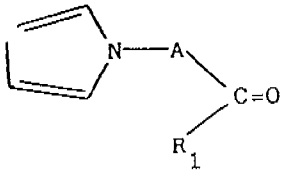
b) kaavan II mukainen oksiimi, joka edellä määriteltiin, tai sen suola saatetaan reagoimaan kaavan IV mukaisen laktonin kanssa



(IV)

jossa T tarkoittaa samaa kuin edellä, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_2 on -OH, tai

c) kaavan V mukainen yhdiste



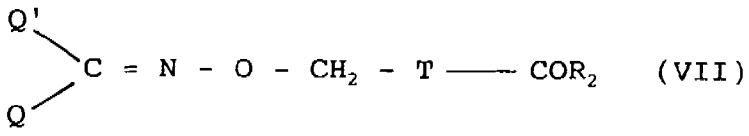
(V)

jossa A ja R_1 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan kaavan VI mukainen yhdisteen kanssa

$$H_2N - O - CH_2 - T \text{——} COR_2 \quad (VI)$$

jossa T ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

d) kaavan V mukainen yhdiste, joka edellä määriteltiin, saatetaan reagoimaan kaavan VII mukaisen yhdisteen kanssa



(VII)

jossa T ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä ja kumpikin tähteistä Q ja Q' on toisistaan riippumatta vety, alempialkyyli tai fenyyli, ja kaavan I mukainen yhdiste muutetaan haluttaessa toiseksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi ja/tai kaavan I mukainen yhdiste muutetaan haluttaessa

sen suolaksi ja/tai kaavan I mukaisen yhdisteen suola muutetaan haluttaessa vapaaksi yhdisteeksi ja/tai kaavan I mukaisen yhdisteen isomeerien seos erotetaan haluttaessa yksittäisiksi isomeereiksi ja/tai kaavan I mukaisen yhdisteen E- ja Z-isomeerien suhdetta seoksessa muutetaan haluttaessa isomeroimalla oksiimikaksoissidosta niin, että saadaan näiden isomeerien erilainen suhde ja/tai kaavan I mukaisen yhdisteen puhdas E-isomeeri muutetaan haluttaessa joko yhdisteen puhtaaksi Z-isomeeriksi tai yhdisteen E- ja Z-isomeerien seokseksi isomeroimalla oksiimikaksoissidosta ja/tai kaavan I mukaisen yhdisteen puhdas Z-isomeeri muutetaan haluttaessa joko yhdisteen puhtaaksi E-isomeeriksi tai yhdisteen E- ja Z-isomeerien seokseksi isomeroimalla oksiimikaksoissidosta.