

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 955103 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **955103**

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

C07D 317/50 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 9/08 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 13/02 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **26.04.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **26.10.1995**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **26.10.1995**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - **26.04.1994 PCT/US1994/004603**
Internationell ansökan - International
application

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

27.04.1993 US 066818 P

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •SmithKline Beecham Corporation, One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, PA 19102,
AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Cousins, Russell Donovan, Oxford, PA 19363, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Elliott, John Duncan, Wayne, PA 19087, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 •Lago, Maria Amparo, Audobon, PA 19403, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

4 •Leber, Jack Dale, Doylestown, PA 18901, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

5 •Peishoff, Catherine Elizabeth, West Chester, PA 19380, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Endoteliinireseptorin antagonistija

Endotelinreseptorantagonister

Endoteliinireseptorin antagonistteja

Keksinnön ala

5 Tämä keksintö koskee uusia indaani- ja indeenijohdannaissia, näitä yhdisteitä sisältäviä koostumuksia ja niiden käyttöä endoteliinireseptorin antagonistteina.

Endoteliini (ET) on hyvin tehokas verisuonia supistava peptidi, jota syntetisoi ja vapauttaa vaskulaarinen endoteeli. Endoteliini esiintyy kolmena isomuotona, ET-1, 10 ET-2 ja ET-3. [Ellei toisin ilmaista, "endoteliini" tarkoittaa mitä tahansa tai kaikkia endoteliini-isomuotoja]. Endoteliinilla on syvällekyviä vaikutuksia kardiovaskulaariseen järjestelmään, ja erityisesti koronaari-, munuais- ja aivoverenkiertoon. Endoteliinin kohonnut tai 15 epänormaali vapautuminen liittyy sileän lihaksen supistumiseen, jolla on osuutta patogeneesiin kardiovaskulaarissa, aivojen verenkierron, hengityselinten ja munuaisten patofysiologiassa. Endoteliinin kohonneita tasoja on raportoitu selllaisten potilaiden plasmassa, joilla on essen- 20 tielli hypertensio, akuutti sydäninfarkti, lukinkalvon alainen verenvuoto, ateroskleroosi, ja uremiapotilailla, jotka ovat dialyysissä.

In vivo endoteliinilla on selviä vaikutuksia verenväpaineeseen ja sydämen minuuttivolyymiin. Laskimonsisäinen 25 kerta-annosinjektio ET:tä (0,1 - 3 nmol/kg) saa aikaan rotissa lyhytkestoisen, annosriippuvaisen painetta alentavan vasteen (kestää 0,5 - 2 minuuttia), jota seuraa pitkäkestoinen, annosriippuvainen nousu valtimoverenväpaineessa, joka voi pysyä kohonneena 2 - 3 tuntia antamisen jälkeen. Yli 3 nmol/kg annokset rotilla osoittautuvat usein 30 tappaviksi.

Endoteliini näyttää etusijassa tuottavan vaikutuksen munuaisen suonistoon. Se tuottaa selvän, pitkäkestoisen alenemisen munuaisen verenvirtauksessa, jota seuraa 35 merkittävä aleneminen GFR:ssä, virtsan tilavuudessa, nat-

riumini ja kaliumin erittymisessä virtsaan. Endoteliini saa aikaan pitkäkestoisen antinatriureettisen vaikutuksen, sydämen eteisestä erittyvän natriureettisen peptidin määrän merkittävistä kohoamisista huolimatta. Endoteliini stimuloi myös plasman reniiniaktiivisuutta. Nämä löydökset viittaavat siihen, että ET on osallisena munuaisen toiminnan säätelyssä ja se on osallisena monissa eri munuaissairauksissa, mukaan lukien akuutti munuaisen vajaatoiminta, syklosporiinin nefrotoksisuus, röntgenvarjoaineen indusoima munuaisen vajaatoiminta ja krooninen munuaisen vajaatoiminta.

Tutkimukset ovat osoittaneet, että in vivo aivojen suonisto on hyvin herkkä endoteliinin sekä verisuonia laajentaville että supistaville vaikutuksille. Niinpä ET voi olla tärkeä välittäjäaine aivojen vasospasmiin, joka on yleinen ja usein kohtalokas seuraus lukinkalvon alaisesta verenvuodosta.

ET:llä on myös suoria vaikutuksia keskushermostoon, kuten vakava hengityskatko ja iskeemiset leesiot, mikä viittaa siihen että ET:llä voi olla osuutta aivoinfarktien kehittymiseen ja neuronien kuolemaan.

ET:llä on ajateltu myös olevan osuutta sydänlihaksen iskemiaan (Nichols ym., Br. J. Pharm. 99: 497-601, 1989 ja Clozel ja Clozel, Circ. Res., 65: 1193-1200, 1989), koronaarivasospasmiin (Fukuda ym., Eur. J. Pharm. 165: 301-304, 1989 ja Lüscher, Circ. 83: 701, 1991), sydämen vajaatoimintaan, suonten sileiden lihassolujen liisäntymiseen (Takagi, Biochem. & Biophys. Res. Commun.; 168: 537-543, 1990, Bobek ym., Am. J. Physiol. 258:408-C415, 1990) ja ateroskleroosiin (Nakaki ym., Biochem. & Biophys. Res. Commun. 158: 880-881, 1989, ja Lerman ym., New Eng. J. of Med., 325, 997-1001, 1991). Endoteliinin kohonneita tasoja on osoitettu sepelvaltimon pallolaajennusangioplastian jälkeen (Kadel ym., No. 2491 Circ. 82: 627, 1990).

Lisäksi endoteliinin on osoitettu olevan tehokas supistaja eristetyille nisäkkään hengitystiekudoksille, mukaan lukien ihmisen keuhkoputki (Uchida ym., Eur. J. of Pharm. 154, 227-228, 1988, LaGente Clin. Exp. Allergy 20: 343-348, 1990, ja Springall ym., Lancet, 337: 697-701, 1991). Endoteliinilla voi olla myös rooli interstitiaalisen keuhkofibroosin ja tähän liittyvän pulmonaarihypertension, Glard ym., Third International Conference on Endothelin, 1993, s. 34 ja ARDS:n (aikuisten hengitysvaikeusoireyhtymän) patogeneesissa, Sanai ym., em. teos s. 112.

Endoteliini on assosioitu vatsan limakalvon verenvuoto- ja nekroosivaurion induktioon (Whittle ym., Br. J. Pharm. 95: 1011-1013, 1988), Raynaud'n ilmiöön, Cinniniello ym., Lancet 337: 114-115, 1991), Crohnin tautiin ja haavaiseen paksunsuolentulehdukseen, Munch ym., Lancet, vol. 339, s. 381, migreeniin (Edmeads, Headache, helmikuu 1991, s. 127), sepsikseen (Weitzberg ym., Circ. Shock 33: 222-227, 1991, Pittet ym., Ann. Surg. 213: 262-264, 1991), syklosporiinin indusoimaan munuaisen vajaatoimintaan tai kohonneeseen verenpaineeseen (Eur. J. Pharmacol. 180: 191-192, 1990, Kidney Int. 37: 1487-1491, 1990) ja endotoksiinisiin ja muihin endotoksiinin indusoimiin tauteihin (Biochem. Biophys. Res. Commun. 161: 1220-1227, 1989, Acta Physiol. Scand. 137: 317-318, 1989) ja tulehduksellisiin ihotauteihin. (Clin Res. 41: 451 ja 484, 1993).

Endoteliinilla on ajateltu myös olevan osuutta raskauden pre-eklampsiaassa. Clark ym., Am. J. Obstet. Gynecol. maaliskuu 1992, s. 962-968, Kamor ym., N. Eng. J. of Med., 22. marraskuuta, 1990, s. 1486-1487, Dekker ym., Eur. J. Ob. and Gyn. and Rep. Bio, 40 (1991) 215-220, Schiff ym., Am. J. Obstet. Gynecol. helmikuu 1992, s. 624-628, sokeritaudissa, Takahashi ym., Diabetologia (1990) 33: 306-310; ja munuaissiirtoa seuraavassa akuutissa vas-

kulaarisessa hyljinnässä, Watschinger ym., Transplantation vol. 52, nro 4, s. 743-746.

5 Endoteliini stimuloi sekä luun resorptiota että anaboliaa ja sillä voi olla liittävä rooli luun uudistumisessa. Tatrai ym., Endocrinology, vol. 131, s. 603-607.

Endoteliinin on raportoitu stimuloivan siittiöiden kulkeutumista kohtuontelossa, Casey ym., J. Clin. Endo and Metabolism, vol. 74, nro 1, s. 223-225, siksi endoteliinin antagonistit voivat olla hyödyllisiä ehkäisylääkkeitä miehille. Endoteliini moduloi munasarja/kuukautiskiertoa. Kenegsberg, J. of Clin. Endo. and Met. vol. 74, nro 1, s. 12, ja sillä voi olla myös rooli siittimen vaskulaaritonuksen säätelyssä ihmisellä, Lau ym., Asia Pacific J. of Pharm., 1991, 6: 287-292 ja Tejada ym., J. Amer. Physio. Soc. 1991, H1078-H1085. Endoteliini välittää myös ihmisen eturauhasen sileän lihaksen voimakasta supistumista, Langenstroer ym., J. Urology, vol. 149, s. 495-499.

10
15

Niinpä endoteliinireseptorin antagonistit tarjoaisivat ainutlaatuisen lähestymistavan kohonneen verenpaineen, munuaisten vajaatoiminnan, iskemian indusoiman munuaisten vajaatoiminnan, sepsiksen/endotoksiinin indusoiman munuaisten vajaatoiminnan farmakologiselle hoidolle, röntgenvarjoaineen indusoiman munuaisten vajaatoiminnan ja syklosporiinin indusoiman akuutin ja kroonisen munuaisten vajaatoiminnan, aivoverisuonten tautien, sydänlihaksen iskemian, angina pectoriksen, sydämen vajaatoiminnan, astman, ateroskleroosin, Raynaud'n ilmiön, haavaumien, sepsiksen, migreenin, glaukooman, endotoksiinishokin, endotoksiinin indusoiman useiden elinten vajaatoiminnan tai disseminoituneen intravaskulaarisen koagulaation, syklosporiinin indusoiman munuaisten vajaatoiminnan ehkäisyyn ja/tai hoitoon, ja liitännäishoitona angioplastiassa restenoosin estämiseksi, diabeteksessa, raskauden pre-eklampsiaassa, luun uudistumisessa, munuaissiirroissa, miesten

20
25
30

ehkäisimissä, hedelmättömyydessä ja priapismissa ja eturauhasen hyvänlaatuisessa liikakasvussa.

Keksinnön yhteenveto

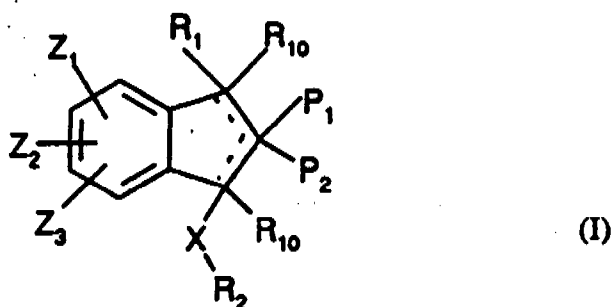
Tämä keksintö käsittää indaani- ja indeenijohdannaiset joilla on kaava I, ja näitä yhdisteitä sisältävät farmaseuttiset koostumukset, ja niiden käytön endoteliinireseptorin antagonisteina, jotka ovat hyödyllisiä monien eri sydänverisuoni- ja munuaistautien hoitoon, mukaan lukien, näihin rajoittumatta:

kohonnut verenpaine, akuutti ja krooninen munuaisten vajaatoiminta, syklosporiinin indusoima nefrotoksisuus, aivohalvaus, aivoverisuonten vasospasmi, sydänlihaksen iskemia, angina pectoris, sydämen vajaatoiminta, ateroskleroosi, ja liitännäishoitona angioplastiassa restenoosin estämiseksi.

Tämä keksintö käsittää lisäksi menetelmän endoteliinireseptorien antagonisoimiseksi eläimessä, mukaan lukien ihmiset, joka käsittää sen että sen tarpeessa olevalle eläimelle annetaan tehokas määrä kaavan I mukaista yhdistettä.

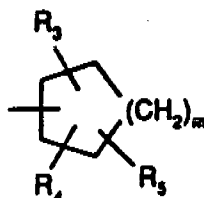
Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

Tämän keksinnön mukaisilla yhdisteillä on kaava I:



jossa:

R_1 on $-X(CH_2)_nAr$ tai $-X(CH_2)_nR_8$ tai



R_2 on vety, Ar, C_{1-4} -alkyyli tai (c),

P_1 on $-X(CH_2)_nR_8$,

P_2 on $-X(CH_2)_nR_8$ tai $-X-R_9-Y$,

5 R_3 ja R_5 ovat toisistaan riippumatta vety, R_{11} , OH, C_{1-8} -alkoksi, $S(O)_qR_{11}$, $N(R_6)_2$, Br, F, I, Cl, CF_3 , $NHCOR_6$, $R_{11}CO_2R_7$, $-X-R_9-Y$, tai $-X(CH_2)_nR_8$ joissa kukin metyleeniryhmä $-X(CH_2)_nR_8$:ssa voi olla substituomaton tai substituoitu yhdellä tai kahdella $-(CH_2)_nAr$ -ryhmällä,

10 R_4 on vety, R_{11} , OH, C_{1-5} -alkoksi, $S(O)_qR_{11}$, $N(R_6)_2$, $-X(R_{11})$, Br, F, I, Cl tai $NHCOR_6$, joissa C_{1-5} -alkoksi voi olla substituomaton tai substituoitu OH:lla, metoksilla tai halogeenilla,

R_6 on toisista riippumatta vety tai C_{1-4} -alkyyli,

15 R_7 on toisista riippumatta vety, C_{1-10} -alkyyli, C_{2-10} -alkenylyli tai C_{2-8} -alkynylyli, jotka kaikki voivat olla substituomattomia tai substituoituja yhdellä tai useammalla seuraavista: OH, $N(R_6)_2$, CO_2R_{12} , halogeeni tai XC_{1-5} -alkyyli, tai R_7 on $(CH_2)_nAr$,

20 R_8 on vety, R_{11} , CO_2R_7 , $CO_2C(R_{11})_2O(CO)XR_7$, $PO_3(R_7)_2$, $SO_2NR_7R_{11}$, $NR_7SO_2R_{11}$, $CONR_7SO_2R_{11}$, SO_3R_7 , SO_2R_7 , $P(O)(OR_7)R_7$, CN, $-CO_2(CH_2)_mC(O)N(R_6)_2$, $C(R_{11})_2N(R_7)_2$, $C(O)N(R_6)_2$, tetratsoli tai OR_6 ,

25 R_9 on $(CH_2)_n$, divalentti C_{1-10} -alkyyli, divalentti C_{2-10} -alkenylyli tai fenyyli, jotka kaikki voivat olla substituomattomia tai substituoituja yhdellä tai useammalla OH:lla, $N(R_6)_2$:lla, COOH:lla, halogeenilla, tai R_9 voi olla C=O tai XC_{1-5} -alkyyli,

R_{10} on R_3 tai R_4 ,

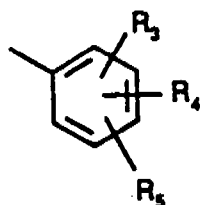
30 R_{11} on vety, Ar, C_{1-8} -alkyyli, C_{2-8} -alkenylyli, C_{2-8} -alkynylyli, jotka kaikki voivat olla substituomattomia tai substituoituja yhdellä tai useammalla OH:lla, CH_2OH :lla, $N(R_6)_2$:lla tai halogeenilla,

R_{12} on vety, C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -alkenylyli tai C_{2-7} -alkynylyli,

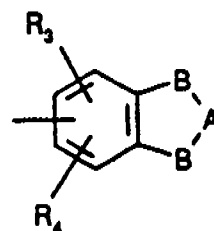
35 X on $(CH_2)_n$, O, NR_6 tai $S(O)_q$,

Y on CH_3 tai $\text{X}(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$,

Ar on:



(a)



(b)

naftyyli, indolyyli, pyridyyli, tienyyli, oksatsolidinyyli, oksatsolyyli, tiatsolyyli, isotiatsolyyli, pyratsolyyli, triatsolyyli, tetratsolyyli, imidatsolyyli, imidatsolidinyyli, tiatsolidinyyli, isoksatsolyyli, oksadiatsolyyli, tiadiatsolyyli, morfolinyyli, piperidinyyli, piperatsinyyli, pyrrolyyli tai pyrimidyli, jotka kaikki voivat olla substituomattomia tai substituoituja yhdellä tai useammalla R_3 - tai R_4 -ryhmällä,

A on $\text{C}=\text{O}$ tai $[\text{C}(\text{R}_6)_2]_m$,

B on $-\text{CH}_2-$ tai $-\text{O}-$,

Z_1 ja Z_2 ovat toisistaan riippumatta vety, C_{1-8} -alkyyli, C_{2-8} -alkenyyli, C_{2-8} -alkynyyli, OH , C_{1-8} -alkoksi, $\text{S}(\text{O})_q\text{C}_{1-8}$ -alkyyli, $\text{N}(\text{R}_6)_2$, Br , F , I , Cl , NHCOR_6 , $-\text{X}-\text{R}_9-\text{Y}$, $-\text{X}(\text{CH}_2)_n\text{R}_8$, fenyyli, bentsyyli tai C_{3-6} -sykloalkyyli, joissa C_{1-8} -alkyyli, C_{2-8} -alkenyyli tai C_{2-8} -alkynyyli voivat olla mahdollisesti substituoituja COOH :lla, OH :lla, $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$:lla, $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_6)_2$:lla tai halogeenilla, tai Z_1 ja Z_2 yhdessä voivat olla $-\text{O}-\text{A}-\text{O}-$ vierekkäisissä hiilissä,

Z_3 on Z_1 tai $-\text{X}-\text{R}_9-\text{Y}$,

q on nolla, yksi tai kaksi,

n on kokonaisluku välillä 0 - 6,

m on 1, 2 tai 3,

ja pisteviiva ilmoittaa mahdollisen kaksoissidoksen läsnäolon, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, edellyttäen että

R_2 ei ole vety, kun X on $S(O)_q$,

kun läsnä on mahdollinen kaksoissidos, on vain yksi R_{10} , P_1 :tä ei ole eikä P_2 ole NR_6R_9Y ,

5 kun mahdollinen kaksoissidos on läsnä ja $X-R_2$ on kiinnittynyt kaksoissidokseen, X ei ole NR_6 ,

kun mahdollinen kaksoissidos on läsnä ja R_1 on kiinnittynyt suoraan kaksoissidokseen, R_1 ei ole NR_6AR ,

kun R_3 , R_5 , Z_1 , Z_2 tai Z_3 on $X(CH_2)_nR_8$ ja n ei ole 0, X on happi tai NR_6 , kun R_8 on OR_6 tai CO_2H ,

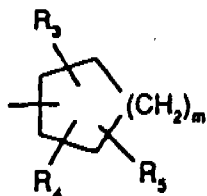
10 kun R_8 on $[CO(CR_{11})_2O(CO)XR_7]CO_2C(R_{11})_2O(CO)XR_7$, X ei ole $S(O)_q$,

kaavan I mukainen yhdiste ei ole (1RS)-1,3-difenyyli-indeeni-2-karboksyylihappo, (cis,cis)-1,3-difenyyli-indaani-2-karboksyylihappo, (1RS)-3-[3-metyyli-1-fenyyli-(1H)-ind-2-en-1-yyli]propionihappo eikä (1RS)-2[1,3-difenyyli-(1H)-ind-2-en-2-yyli]etaanihappo, 1,3-difenyyli-1-etoksi-indeeni-2-karboksyylihappo, 1,2,3-trifenyyli-indeeni, 1,3-difenyyli-indeeni, 1-(2,3-dimetyyli-2-butenyyli)-1,3-difenyyli-indeeni, 1,3-difenyyli-2-metyyli-indeeni, 1,3-difenyyli-2-metyyli-indaani, 1,3-difenyyli-indaani, 5,6-dimetoksi-1,3-dimetoksi-indeeni, 1,3-bis(4,5-dimetoksi-2-hydroksifenyyli)-5,6-dimetoksi-indaani, 1,3-bis(3,4-dimetoksifenyyli)-5,6-dimetoksi-indaani, 1,3-difenyyli-2-metoksi-indeeni, 1,3-difenyyli-2-etoksi-indeeni
20 eikä 5-fluori-2-metyyli-indeeni-3-etikkahappo,
25

ja lisäksi edellyttäen, että suljetaan pois yhdisteet, joissa

R_1 on $-X(CH_2)_nAr$ tai $-X(CH_2)_nR_8$ tai

30



(c);

35

R_2 on vety, Ar tai (c),

P_1 on $-X(CH_2)_nR_8$,

P_2 on $-X(CH_2)_nR_8$ tai $-X-R_9-Y$,

R_3 ja R_5 ovat toisistaan riippumatta vety, R_{11} , OH, C_{1-8} -alkoksi, $S(O)_qR_{11}$, $N(R_6)_2$, Br, F, I, Cl, CF_3 , $NHCOR_6$, $-X-R_9-Y$, tai $-X(CH_2)_nR_8$ jossa metyleeniryhmät $-X(CH_2)_nR_8$:ssa voivat olla substituomattomia tai substituoituja yhdellä tai useammalla $-(CH_2)_nAr$ -ryhmällä,

R_4 on vety, R_{11} , OH, C_{1-5} -alkoksi, $S(O)_qR_{11}$, $N(R_6)_2$, $-X(R_{11})$, Br, F, I, Cl tai $NHCOR_6$, jossa C_{1-5} -alkoksi voi olla substituomaton tai substituoitu OH:lla, metoksilla tai halogeenilla,

R_6 on toisista riippumatta vety tai C_{1-4} -alkyyli,

R_7 on toisista riippumatta vety, C_{1-6} -alkyyli tai $(CH_2)_nAr$,

R_8 on vety, R_{11} , CO_2H , PO_3H_2 , $P(O)(OH)R_7$ tai tetratsoli,

R_9 on C_{1-10} -alkyyli, C_{2-10} -alkenyyli tai fenyyli, jotka kaikki voivat olla substituomattomia tai substituoituja yhdellä tai useammalla OH:lla, $N(R_6)_2$:lla, $COOH$:lla, halogeenilla, tai XC_{1-5} -alkyyllillä,

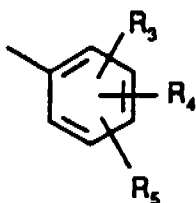
R_{10} on R_3 tai R_4 ,

R_{11} on C_{1-8} -alkyyli, C_{2-8} -alkenyyli, C_{2-8} -alkynyyli, jotka kaikki voivat olla substituomattomia tai substituoituja yhdellä tai useammalla OH:lla, CH_2OH :lla, $N(R_6)_2$:lla tai halogeenilla,

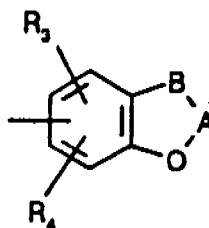
X on $(CH_2)_n$, O, NR_6 tai $S(O)_q$,

Y on CH_3 tai $-CH_2X(CH_2)_nAr$,

Ar on:



(a)



(b)

naftyyli, indolyyli, pyridyyli tai tienyyli, oksat-solidinyyli, oksatsolyyli, tiatsolyyli, isotiatsolyyli, pyratsolyyli, triatsolyyli, tetratsolyyli, imidatsolyyli, imidatsolidinyyli, tiatsolidinyyli, isoksatsolyyli, oksa-
 5 diatsolyyli, tiadiatsolyyli, morfolinyyli, piperidinyyli, piperatsinyyli, pyrrolyyli tai pyrimidyli, jotka kaikki voivat olla substituoimattomia tai substituoituja yhdellä tai useammalla R_3 - tai R_4 -ryhmällä,

A on $C=O$ tai $[C(R_6)_2]_n$,

10 B on $-CH_2-$ tai $-O-$,

Z_1 ja Z_2 ovat toisistaan riippumatta vety, C_{1-8} -alkyyli, C_{2-8} -alkenyli, C_{2-8} -alkynyli, OH, C_{1-8} -alkoksi, $S(O)_q C_{1-8}$ -alkyyli, $N(R_6)_2$, Br, F, I, Cl, $NHCOR_6$, $-X(CH_2)_n R_8$, fenyyli, bentsyyli tai C_{3-6} -sykloalkyyli, joissa C_{1-8} -alkyyli,
 15 C_{2-8} -alkenyli tai C_{2-8} -alkynyli voivat olla mahdollisesti substituoituja $COOH$:lla, OH :lla, $CO(CH_2)_n CH_3$:lla, $CO(CH_2)_n CH_2 N(R_6)_2$:lla tai halogeenilla, tai Z_1 ja Z_2 yhdessä voivat olla $-O-A-O-$ vierekkäisissä hiilissä,

Z_3 on Z_1 tai XR_9Y ,

20 q on nolla, yksi tai kaksi,

n on kokonaisluku välillä 0 - 6,

m on 1, 2 tai 3.

Keksintöön sisältyvät myös farmaseuttisesti hyväksyttävät suolakompleksit.

25 Kaikki alkyyli-, alkenyyli-, alkynyli- ja alkoksi-ryhmät voivat olla suoria tai haarautuneita. Termiä "halogeeni" käytetään tarkoittamaan jodia, fluoria, klooria tai bromia. Alkyyli-ryhmät voivat olla substituoituja yhdellä tai useammalla halogeenilla aina perhalogenointiin asti.

30 Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet voivat sisältää yhden tai useamman asymmetrisen hiiliatomin ja ne voivat esiintyä raseemisessa ja optisesti aktiivisessa muodossa. Kaikkien näiden yhdisteiden ja diastereoisomeerien ajatellaan olevan tämän keksinnön suojapiirin sisällä.

Edullisia yhdisteitä ovat ne, joissa R_1 on $X(CH_2)_nAr$, (Ar on (a) tai (b)), dihydrobentsofuranyyli, bentsodioksanyyli, sykloheksyyli, C_{1-4} -alkyyli, R_2 on (a), (b), C_{1-4} -alkyyli, indolyyli tai vety, R_3 ja R_5 ovat toisistaan riippumatta vety, OH, C_{1-5} -alkoksi, halogeeni, $-OC_{1-4}$ -alkyylifenylyyli, $R_{11}CO_2R_7$, C_{1-4} -alkyyli, $N(R_6)_2$, $NH(CO)CH_3$, $-X(CH_2)_nR_8$, $-XR_9$ -pyridyyli, fenyyli tai $S(O)_pC_{1-5}$ -alkyyli; R_4 on vety, OH, C_{1-5} -alkoksi, halogeeni, C_{1-4} -alkyyli, $N(R_6)_2$, $NH(CO)CH_3$ tai $S(O)_pC_{1-5}$ -alkyyli, Z_1 , Z_2 ja Z_3 ovat toisistaan riippumatta XR_9Y , bentsyyli, vety, OH, C_{1-5} -alkoksi, $-N(R_6)_2$, $S(O)_qC_{1-8}$ -alkyyli, $NHCOR_6$, $X(CH_2)_nR_8$ tai halogeeni, tai Z_1 ja Z_2 yhdessä voivat olla $-O-A-O$ vierekkäisissä hiiliatomeissa, P_1 ja P_2 ovat toisistaan riippumatta vety, CO_2H tai tetratsoli; Ar on (a), (b), fenyyli tai pyridyyli; X on $(CH_2)_n$ tai happi.

Edullisempia ovat yhdisteet, joissa R_3 on vety tai $-X(CH_2)_nR_8$, $R_{11}CO_2R_7$; R_4 ja R_5 ovat toisistaan riippumatta vety, OH, C_{1-5} -alkoksi, SC_{1-5} -alkyyli, F, Br, C_{1-3} -alkyyli tai NH_2 , Z_1 ja Z_3 ovat vety ja Z_2 on vety, OH, C_{1-5} -alkoksi, halogeeni, $X(CH_2)_nR_8$, NH_2 , bentsyyli, $NH(CO)CH_3$, tai Z_1 ja Z_2 yhdessä voivat olla $O-A-O$.

Edullisimpia ovat yhdisteet, joissa R_1 on (b) ja R_2 on (a) tai (b); A on CH_2 , B on $-O-$, mahdollista kaksoissidosta ei ole; R_1 ja XR_2 ovat trans-asemassa $P_1:n$ suhteen, Z_2 on OH, C_{1-5} -alkoksi, $-OCH_2CHCH_2$ tai vety, Z_1 on vety; R_3 on XAr , vety, $X(CH_2)_qCOOH$, $X(CH_2)_qCONR_7SO_2R_{11}$ tai $CH=CHCO_2H$, R_4 on vety, substituoitu fenyyli tai C_{1-2} -alkoksi; ja R_5 , R_{10} ja P_2 ovat vetyjä.

Myös seuraavat yhdisteet sisältyvät mukaan:

30 $+(1S, 2R, 3S)-3-(2\text{-karboksimetoksi-4-metoksifenyyli})-1-(3,4\text{-metyleenidioksifenyyli})-5-(\text{prop-1-yylioksi})\text{indaani-2-karboksyyliahappo,}$

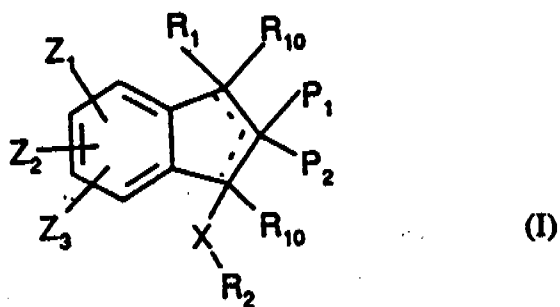
$(1RS, 2SR, 3RS)-3-[2-[(4\text{-karboksipyridin-3-yyli})\text{oksi}]-4\text{-metoksifenyyli}]-1-(3,4\text{-metyleenidioksifenyyli})-5-$

(prop-1-yylioksi)indaani-2-karboksyylihapon dinatriumsuola,

+ (1S, 2R, 3S)-3-[2-(2-hydroksiet-1-yylioksi)-4-metoksifenyyli]-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yylioksi)indaani-2-karboksyylihapon disykloheksyyliamiinisuo-

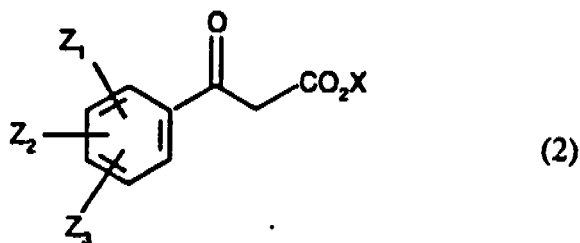
la,
(1S, 2R, 3S)-3-[(2,2-dimetyylipropanoyylioksimetoksykarbonyylimetoksi)-4-metoksifenyyli]-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yylioksi)indaani-2-karboksyylihapon natriumsuola.

Tämä keksintö tarjoaa edellä olevan kaavan I mukaisia yhdisteitä



jotka voidaan valmistaa menetelmällä, joka käsittää seuraavan:

a) saatetaan reagoimaan yhdiste, jolla on kaava 2, jossa X on C₁₋₅-alkyyli

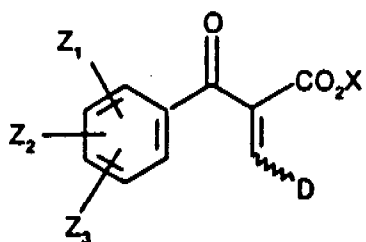


kaavan 3 mukaisen substituoidun bentsaldehydin tai aldehydin kanssa.

D-CHO

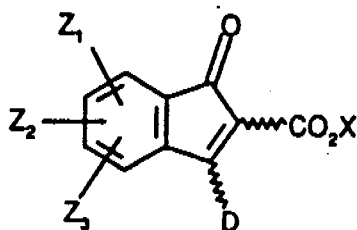
(3)

jossa D on Ar tai kaavan I mukaisesti määritelty (c), soveliaassa liuottimessa, kuten bentseenissä, sellaisen katalyysaattorin kanssa kuten piperidiniumasetatti, palautusjäähdytyksessä jolloin saadaan yhdiste, jolla on
5 kaava 4.



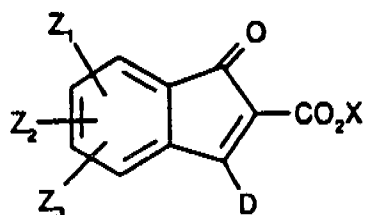
(4)

Syklisoimalla yhdiste 4 soveliaan Lewisin hapon, kuten titaanitetrakloridin tai alumiinikloridin läsnä ollessa, tai vaihtoehtoisesti $Z_1:n$ ollessa 3-OR(meta) (jossa R on C_{1-5} -alkyyli tai bentsyyli), trifluorietikkahapon läsnä ollessa, saadaan indanoni, jolla on kaava 5.



(5)

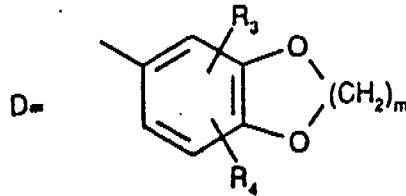
Dehydrogenaatio 2,3-dikloori-5,6-disyano-1,4-bentsokinonin läsnä ollessa soveliaassa liuottimessa, tai vaihtoehtoisesti bromausta pyridiniumhydrobromidiperbromidilla dikloorimetaanissa, jota seuraa käsittely 1,5-diatsabisyklo[4,3,0]non-5-eenillä, tuottaa indenoneja joilla on kaava 6.



(6)

b) Vaihtoehtoisesti kaavan 6 mukainen yhdiste, jossa Z_1 , Z_2 ja Z_3 ovat vety ja

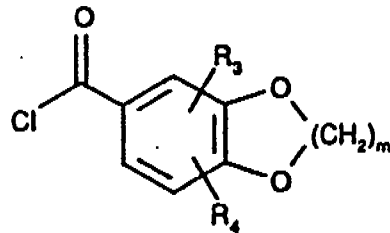
5



10

voidaan valmistaa käsittelemällä 2-bromibentsoehappoa kahdella ekvivalentilla n-butyylilitiumia sellaisessa liuottimessa kuin tetrahydrofuraani argonin alla $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$:n lämpötilassa, mitä seuraa kaavan 7 mukaisen happokloridin lisäys:

15

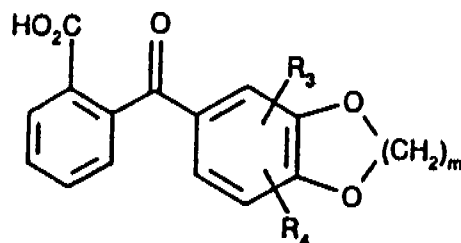


20

(7)

mikä tuottaa kaavan 8 mukaisen yhdisteen:

25

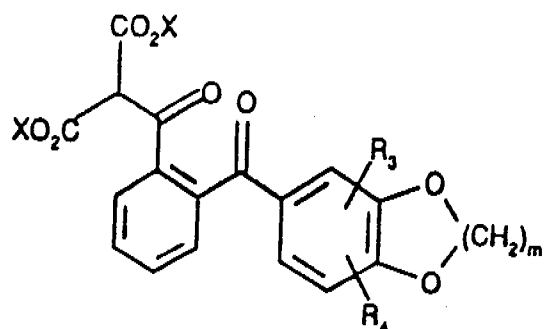


(8)

30

Yhdisteen 8 tyyppisten yhdisteiden käsittely tionyylikloridilla palautusjäähdytyksessä tuottaa happokloridin, joka voidaan eristää konsentroimalla alipaineessa. Tämä happokloridi voidaan sitten käsitellä dietyylimagnesiummalonaatilla sellaisessa liuottimessa kuten eetterissä, jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava 9:

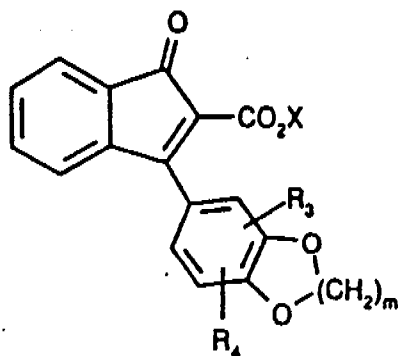
5



(9)

10 Yhdisteen 9 tyyppisen yhdisteen reaktio 5-prosent-
tisen natriumkarbonaattivesiliuoksen kanssa tuottaa yhdis-
teitä, joilla on kaava 10:

15

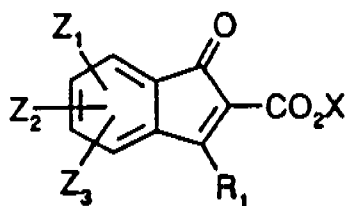


20

(10)

c) Kaavan 11 mukaisen indenonin:

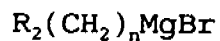
25



(11)

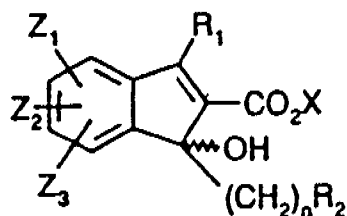
30

jossa Z_1 , Z_2 , Z_3 ja R_1 ovat kaavan I määritelmän mu-
kaisia tai ryhmä joka voidaan muuttaa niiksi, käsittely
orgaanisella magnesiumyhdisteellä, jolla on kaava 12,



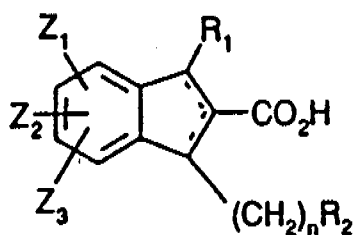
(12)

jossa R_2 on kaavan I määritelmän mukainen tai siksi muutettavissa oleva ryhmä, soveliaassa liuottimessa tuottaa kaavan 13 mukaisia yhdisteitä:



(13)

Kaavan 13 mukaisten yhdisteiden saippuointi, jossa käytetään natriumhydroksidia metanolin vesiliuoksessa, jota seuraa pelkistys trietyylisilaanilla ja booritrifluoridieteraatilla soveliaassa liuottimessa kuten dikloorimetaanissa 0 °C:n lämpötilassa, tuottaa raseemisia yhdisteitä joilla on kaava 14.

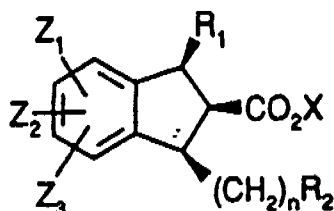


(14)

Nukleofiilien konjugaattiadditio kaavasta 14 peräisin olevaan esteriin, mitä seuraa saippuointi, tuottaa kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joilla on R_{10} :nä muu kuin vety. Kaksoissidoksen tuominen uudelleen tällaisista hapoista peräisin olevaan esteriin, mitä seuraa toisen nukleofiilimolekyyllilajin konjugaattiadditio ja tätä seuraava saippuointi, tuottaa kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa kumpikaan R_{10} -substituentti ei ole vety.

Kaavan 13 mukaisten yhdisteiden pelkistys trietyylisilaanilla ja booritrifluoridieteraatilla soveliaassa liuottimessa kuten dikloorimetaanissa 0 °C:n lämpötilassa, jota seuraa hydraus vetykaasulla noin 60 psi:n paineessa

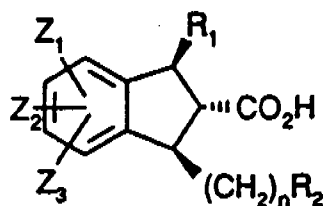
(413,28 kPa), soveliaan katalysaattorin, kuten 10-prosenttisen palladoidun hiilen, läsnäollessa tuottaa yhdisteitä, joilla on kaava 15:



(15)

Kaavasta 15 johdetun esterienolaatin alkylointi tai asylointi tuottaa yhdisteitä, joissa P_1 ja P_2 ovat kaavan I määritelmän mukaisia.

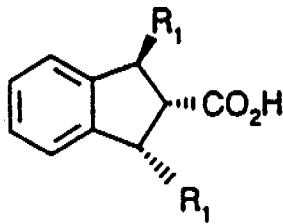
Vaihtoehtoisesti kaavan 13 mukaisten yhdisteiden hydraus vetykaasulla noin 60 psi:n paineessa (413,28 kPa) soveliaan katalysaattorin, kuten 10-prosenttisen palladoidun hiilen, läsnäollessa soveliaassa liuottimessa kuten etyyliasetaatti tai metanoli joka sisältää 1 - 5 % etikka-happoa, tuottaa kaavan 15 mukaisia yhdisteitä. Näiden yhdisteiden käsittely emäksellä, kuten natriumhydroksidilla, soveliaassa liuottimessa kuten etanolin vesiliuoksessa, tuottaa raseemisia yhdisteitä, joilla on kaava 16:



(16)

joissa Z_1 , Z_2 ja Z_3 ovat vetyjä, $R_1 = R_2$, ja n on 0.

Käsittelemällä kaavan 13 mukaisia yhdisteitä tri-etyylisilaanilla ja booritrifluoridieteraattilla soveliaassa liuottimessa kuten dikloorimetaanissa 0 °C:n lämpötilassa, mitä seuraa reaktio samarium(II)jodidin kanssa soveliaassa liuottimessa kuten tetrahydrofuraanissa ja sitten saippuointi, saadaan yhdisteitä joilla on kaava 17



(17)

Kaavan I mukaisten jäljellä olevien yhdisteiden synteesi saadaan aikaan mahdollisten kemiallisten funktio-
naalisten ryhmien soveliaalla manipuloinnilla ja suojauk-
sella, käyttämällä menetelmiä jotka ovat analogisia edellä
kuvattujen kanssa ja kokeellisessa osassa kuvattujen kans-
sa.

Jotta kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farma-
seuttisesti hyväksyttävää suolaa voitaisiin käyttää ihmis-
ten ja muiden nisäkkäiden hoidossa, se formuloidaan yleen-
sä farmaseuttisten standardikäytäntöjen mukaisesti farma-
seuttiseksi koostumukseksi.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseutti-
sesti soveliaita suoloja voidaan antaa standarditavalla
osoitettujen sairauksien hoitamiseksi, esimerkiksi suun
kautta, parenteraalisesti, kielen alaisesti, ihon läpi,
peräsuolen kautta, inhalaatiolla tai posken limakalvon
kautta antamalla.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseutti-
sesti hyväksyttävät suolat, jotka ovat aktiivisia suun
kautta annettuna, voidaan formuloida lääkesiirapeiksi,
tableteiksi, kapseleiksi ja imeskelytableteiksi. Lääkesii-
rappiformulaatio koostuu yleensä yhdisteen tai suolan sus-
pensiosta tai liuoksesta nestemäisessä kantajassa, esimer-
kiksi etanolissa, maapähkinäöljyssä, oliiviöljyssä, glyse-
riinissä tai vedessä, maku- tai väriaineen kanssa. Sil-
loin, kun koostumus on tabletin muodossa, voidaan käyttää
mitä tahansa farmaseuttista kantajaa, jota käytetään ru-
tiininomaisesti kiinteiden formulaatioiden valmistamiseen.
Esimerkkeihin tällaisista kantajista kuuluvat magnesium-

stearaatti, terra alba, talkki, gelatiini, agar, pektiini, arabikumi, steariinihappo, tärkkelys, laktoosi ja sakkarosi. Silloin, kun koostumus on kapselin muodossa, mikä tahansa rutiininomainen kapselointi on sovelias, esimerkiksi käyttäen edellä mainittuja kantajia kovan gelatiinikapselikuoren sisällä. Silloin, kun koostumus on pehmeän gelatiinikuorikapselin muodossa, voidaan harkita mitä tahansa farmaseuttista kantajaa, jota käytetään rutiininomaisesti dispersioiden tai suspensioiden valmistamiseen, esimerkiksi vesiliukoiset kumimaiset yhdisteet ("aqueous gums"), selluloosat, silikaatit tai öljyt ja ne sisällytetään pehmeään gelatiinikapselikuoreen.

Tyypilliset parenteraaliset koostumukset käsittävät yhdisteen tai suolan liuoksen tai suspension steriilissä vesipohjaisessa tai ei-vesipohjaisessa kantajassa, joka sisältää mahdollisesti parenteraalisesti hyväksyttävän öljyn, esimerkiksi polyetyleeniglykoli, polyvinyylipyrrolidoni, lesitiini, maapähkinäöljy tai seesamiöljy.

Tyypilliset inhalaatiokoostumukset ovat sellaisen liuoksen, suspension tai emulsion muodossa, joka voidaan antaa kuivana jauheena tai aerosolin muodossa käyttäen tavanomaista ponneainetta, kuten diklooridifluorimetaani tai trikloorifluorimetaani.

Tyypillinen peräpuikkomuoto käsittää kaavan 1 mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan, joka on aktiivinen tällä tavalla annettuna, sideaineen ja/tai liukuaineen kanssa, esimerkiksi polymeeriset glykolit, gelatiinit, kaakaovoit tai muut alhaisessa lämpötilassa sulavat kasvisvahat tai -rasvat tai niiden synteettiset analogit.

Tyypilliset ihon läpi annettavat formulaatiot käsittävät tavanomaisen vesipohjaisen tai ei-vesipohjaisen vehikkelin, esimerkiksi emulsiovoiteen, voiteen, nestemäisen valmisteen tai tahtaan, tai ovat lääkelaastrarin, -tarran tai -kalvon muodossa.

Koostumus on edullisesti kerta-annosmuodossa, esimerkiksi tabletti, kapseli tai säännöstelty aerosoliannos, niin että potilas voi antaa itselleen kerta-annoksen.

5 Kukin kerta-annos suun kautta antamista varten sisältää soveliaasti 0,1 - 500 mg/kg, ja edullisesti 1 - 100 mg/kg, ja kukin kerta-annos parenteraalista antamista varten sisältää soveliaasti 0,1 - 100 mg/kg kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti soveliaasta suolaa vapaana happona laskettuna. Kukin kerta-annos nenänsisäistä
10 antamista varten sisältää soveliaasti 1 - 400 mg ja edullisesti 10 - 200 mg per henkilö. Paikallinen formulaatio sisältää soveliaasti 0,01 - 1,0 % kaavan I mukaista yhdistettä.

Päiväannos suun kautta antamista varten on soveliaasti noin 0,01 - 40 mg/kg kaavan I mukaista yhdistettä
15 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa vapaana happona laskettuna. Päivittäinen annostus parenteraalista antamista varten on soveliaasti noin 0,001 - 40 mg/kg kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa vapaana happona laskettuna. Päivittäinen
20 annostus nenänsisäistä antamista varten tai suun kautta hengittämistä varten on soveliaasti noin 10 - noin 500 mg/henkilö. Vaikuttava aine voidaan antaa 1 - 6 kertaa päivässä, riittävästi halutun vaikutuksen ilmenemiseksi.

25 Mitään ei-hyväksyttäviä toksikologisia vaikutuksia ei ole odotettavissa, kun keksinnön mukaisia yhdisteitä annetaan tämän keksinnön mukaisesti.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden biologinen aktiivisuus osoitetaan seuraavilla kokeilla:

30 I. Sitoutumismääritys

A) Membraanin valmistus

Rotan pikkuaivot tai munuaisen kuorikerros dissektoitiin nopeasti ja pakastettiin heti nestetyyppeen tai käytettiin tuoreena. Kudokset, 1 - 2 g pikkuaivojen ja 3 -
35 5 g munuaiskuoren tapauksessa, homogenisoitiin 15 ml:ssa

puskuria joka oli 20 mM Tris-HCl:n ja 5 mM EDTA:n suhteen, pH 7,5, 4 °C:n lämpötilassa moottorikäyttöisellä homogenisattorilla. Homogenaatit suodatettiin juustoliinan läpi ja sentrifugoitiin 20 000 g:n kiihtyvyydellä 10 minuutin ajan 4 °C:n lämpötilassa. Supernatantti poistettiin ja sentrifugoitiin 40 000 g:n kiihtyvyydellä 30 minuuttia 4 °C:n lämpötilassa. Tuloksena oleva sakka resuspendoitiin pieneen tilavuuteen puskuria, joka oli 50 mM Tris:n ja 10 mM MgCl₂:n suhteen, pH 7,5, jaettiin pieniin ampulleihin ja pakastettiin nestetyppeen. Membraanit laimennettiin niin, että sitoutumismääritykseen kuhunkin putkeen saatiin 1 ja 5 mg proteiinia pikkuaivoista ja munuaisen kuorikerroksesta.

Vasta eristetty rotan suolilievevaltimo ja kollate-raalisuonisto pestiin jääkylmässä suolaliuoksessa (jäillä) ja imusolmukkeet poistettiin pääsuonen vierestä. Sitten kudokset homogenoitiin polytronia käyttäen puskurissa, joka oli 20 mM Tris:n ja 5 mM EDTA:n suhteen, pH 7,5, 4 °C:n lämpötilassa, 15 ml:n tilavuudessa noin 6 mg:n määrää suolilievesuonistoa kohti. Homogenaatti suodatettiin juustoliinan läpi ja sentrifugoitiin 2 000 g:n kiihtyvyydellä 10 minuuttia 4 °C:n lämpötilassa. Supernatantti poistettiin ja sentrifugoitiin 40 000 g:n kiihtyvyydellä 30 minuuttia 4 °C:n lämpötilassa. Tuloksena oleva sakka resuspendoitiin kuten edellä kuvattiin pikkuaivojen ja munuaisen kuorikerroksen kohdalla. Noin 10 mg membraaniproteiinia käytettiin kutakin putkea kohti sitoutumiskokeissa.

B) [¹²⁵I]ET-1-sitoutumismenetelmä

[¹²⁵I]ET-1:n sitoutuminen rotan pikkuaivoista (2 - 5 mg proteiinia/määrityspotki) tai munuaisen kuorikerroksesta (3 - 8 mg proteiinia/määrityspotki) peräisin oleviin membraaneihin määritettiin sen jälkeen, kun oli inkuboitu 60 minuuttia 30 °C:n lämpötilassa 50 mM Tris-HCl-puskurissa, joka oli 10 mM MgCl₂:n, 0,05 % BSA:n suhteen, pH 7,5, 100 ml:n kokonaistilavuudessa. Membraaniproteiini lisät-

tiin putkiin, jotka sisälsivät joko puskurin tai ilmoitetun konsentraation yhdisteitä. [^{125}I]ET-1 (2 200 Ci/mmol) laimennettiin samaan BSA:ta sisältävään puskuriin niin, että saatiin lopulliseksi pitoisuudeksi 0,2 - 0,5 nM ET-1.

5 Kokonaissitoutuminen ja epäspesifinen sitoutuminen mitattiin niin että 100 nM leimaamatonta ET-1:tä puuttui tai oli mukana. Inkubaation jälkeen reaktiot pysäytettiin 3,0 ml:lla kylmää puskuria, joka oli 50 mM Tris:n ja 10 mM MgCl_2 :n suhteen, pH 7,5. Membraaniin sitoutunut radioaktiivisuus erotettiin vapaasta ligandista suodattamalla Whatmanin GF/C-suodatinpaperin läpi ja pesemällä suodattimet 5 kertaa 3 ml:lla kylmää puskuria Brandelin solunkerääjää käyttäen. Suodatinpaperit laskettiin gammalaskurilla, jonka laskentatehokkuus oli 75 %. Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden IC_{50} -arvot ovat välillä 0,1 nM - 50 nM.

10 15

II. Vaskulaarisen sileän lihaksen aktiivisuus in vitro

Rotan aortta puhdistetaan sidekudoksesta ja siihen tarttuneesta rasvasta ja leikataan rengasmaisiksi segmentteiksi, jotka ovat noin 3 - 4 mm pitkiä. Vaskulaariset renkaat ripustetaan elinhaudekammioihin (10 ml), jotka sisältävät Krebsin bikarbonaattiliuosta, jonka koostumus on seuraava (mM): NaCl, 112,0; KCl, 4,7; KH_2PO_4 , 1,2; MgSO_4 , 1,2; CaCl_2 , 2,5; NaHCO_3 , 25,0; ja dekstroosi, 11,0. Kudoshaudeliuoksia pidetään 37 °C:n lämpötilassa ja niitä ilmastetaan jatkuvasti (95 % O_2 /5 % CO_2). Aortan lepojännitys pidetään 1 g:ssa ja sen annetaan tasapainottua 2 tunnin ajan, minä aikana haudeliuos vaihdetaan 15 - 20 minuutin välein. Isometriset jännitykset mitataan Beckman R-611 -dynografeilla joissa on Grass FT03 -venymäliuska-anturi.

20 25 30 35

Agonistin asteittaista lisäystä käyttävällä menetelmällä muodostetaan kumulatiiviset konsentraatiovasteikäyrät ET-1:lle tai muulle supistumisen agonistille. ET-1:n konsentraatioita nostetaan vasta sen jälkeen, kun aikaisempi konsentraatio tuottaa vakaan supistusvasteen. Kullakin kudok-

sella hankitaan vain yksi konsentraatiovasteikäyrä ET-1:lle. ET-reseptorin antagonistit lisätään parikudoksille 30 minuuttia ennen kuin aloitetaan konsentraatiovaste supistumisen agonisteille.

- 5 ET-1:n indusoimat suonen supistumiset ilmaistaan prosenttiosuutena siitä vasteesta, jonka 60 mM KCl sai aikaan kullekin yksittäiselle kudokselle, joka määritetään kunkin kokeen alussa. Tulokset ilmaistaan keskiarvona $\pm$ keskiarvon keskivirhe. Kompetitiivisten antagonistien dis-
- 10 sosiaatiovakiot (K_b) määritettiin Arunlakshanan ja Schildin standardimenetelmällä. Tämän keksinnön mukaisille yhdisteille tehoalue on välillä 0,1 nM - 50 mM.

Seuraavat esimerkit ovat kuvaavia eivätkä ole rajoittavia tämän keksinnön mukaisille yhdisteille.

15 **Esimerkki 1**

(+)(1S,2R,3S)-3-(2-karboksimetoksi-4-metoksifenyyli)-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yylioksi)indaani-2-karboksyylihappo

a) 3-(prop-1-yylioksi)asetofenoni

- 20 NaH-lietteeseen (13,84 g, 0,58 mol) kuivassa DMF:ssä (50 ml) 0 °C:n lämpötilassa lisättiin 3-hydroksi-asetofenoniliuos (50 g, 0,37 mol). 30 minuutin sekoituksen jälkeen lisättiin 1-jodipropaani (70 ml, 0,72 mol) ja seosta sekoitettiin yli yön huoneenlämpötilassa. Seos laimennettiin kuivalla DMF:llä (50 ml) ja lisättiin vielä
- 25 NaH:ta (2,77 g, 0,12 mol) ja sen jälkeen 1-jodipropaania (23 ml, 0,24 mol). 1 tunnin jälkeen TLC osoitti, että reaktio oli mennyt loppuun, ja tuote sammutettiin varovasti 6 M HCl:llä ja uutettiin EtOAc:lla. EtOAc-uutos pestiin
- 30 peräjälkeen H₂O:lla, 10 % NaOH-vesiliuoksella ja sitten suolavedellä. Kuivatuksen jälkeen (MgSO₄) suodatus ja haihdutus tuotti otsikon mukaisen yhdisteen (65 g, 98 %) vaaleankeltaisena öljynä, jota käytettiin ilman jatkopuhdistusta. Laskettu analyysi C₁₁H₁₄O₂:lle: C, 74,13; H, 7,89.
- 35 Havaittu: C, 73,85; H, 7,86.

b) Metyyli-3-(prop-1-yylioksi)bentsoyyliasetaat

NaH-suspensioon (12 g, 0,5 mol) kuivassa dimetyyli-
karbonaatissa (50 ml) lisättiin hitaasti 3-(prop-1-yyliok-
si)asetofenonin (65 g, 0,37 mol) liuos kuivassa dimetyyli-
5 karbonaatissa (100 ml). Lisäyksen aikana reaktion eksoter-
misyyssai aikaan palautusjäähdytyksen. Lisäyksen jälkeen
seosta sekoitettiin mekaanisesti yli yön ja sitten se sam-
mutettiin varovasti 3 M HCl:llä ja uutettiin EtOAc:lla.
EtOAc-uutos pestiin peräjälkeen H₂O:lla, 5 % NaHCO₃-vesi-
10 liuoksella, H₂O:lla ja suolavedellä. Kuivatuksen jälkeen
(MgSO₄) suodatus ja haihdutus tuotti keltaisen öljyn (82 g,
kvantitatiivinen), joka käytettiin ilman jatkopuhdistusta.

c) Metyyli-3-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-2-[3-(prop-1-yylioksi)-bentsoyyli]propenoaatti

15 Metyyli-3-(prop-1-yylioksi)bentsoyyliasetaatin
(10 g, 4,2 mmol) liuokseen bentseenissä (50 ml) lisättiin
3,4-metyleenidioksibentsaldehydi (6,36 g, 4,2 mmol), ja
sen jälkeen piperidiini (0,42 ml, 0,42 mmol) ja jääetikka
(noin 8 tippaa). Seosta palautusjäähdytettiin 2 tuntia ja
20 haihtuvat aineet poistettiin *in vacuo*, jolloin saatiin
metyyli-3-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-2-[3-(prop-1-yyli-
oksi)-bentsoyyli]propenoaatti (7,4 g, 48 %) harmahtavana
kiinteänä aineena metanolin kanssa trituroinnin jälkeen
(sp. 122 - 123 °C). Laskettu analyysi C₂₁H₂₀O₆:lle: C,
25 68,47; H, 5,47. Havaittu: C, 68,81; H, 5,49.

d) Metyyli(1RS,2SR)-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yylioksi)-3-oksoindaani-2-karboksylaatti

Metyyli-3-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-2-[3-(prop-
1-yylioksi)-bentsoyyli]propenoaatti (7,4 g, 2,0 mmol) liu-
30 otettiin trifluorietikkahappoon (50 ml) 0 °C:n lämpötilas-
sa ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 20 minuut-
tia. Trifluorietikkahappo poistettiin *in vacuo*, jolloin
saatiin otsikon mukainen yhdiste (6,4 g, 87 %) valkoisena
kiinteänä aineena lämpimässä isopropanolissa trituroinnin

jälkeen, sp. 106 - 108 °C. Laskettu analyysi $C_{21}H_{20}O_6$:lle: C, 68,47; H, 5,47. Havaittu: C, 68,12; H, 5,41.

e) Metyyli-3-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-6-(prop-1-yylioksi)-1-oksoindeeni-2-karboksylaatti

5 Metyyli(1RS,2SR)-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yylioksi)-3-oksoindaani-2-karboksylaatti (26,2 g, 71 mmol) liuotettiin tolueeniin (250 ml) ja DDQ (diklooridisyanokinoni) (16,5 g, 71 mmol) lisättiin. Seos kuumentettiin 80 °C:n lämpötilaan 2 tunniksi, sitten jäähdytettiin, suodatettiin ja liuotin poistettiin *in vacuo*. Tuote puhdistettiin flash-piidioksidipylväskromatografialla (ajoliuos: EtOAc/heksaani, 20:80), jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste oranssina kiinteänä aineena (11,3 g, 44 %); sp. 125 - 126 °C. Laskettu analyysi $C_{21}H_{18}O_6$:lle: C, 68,85; H, 4,95. Havaittu: C, 68,45; H, 4,97.

f) Metyyli(1RS)-1-hydroksi-1-(4-metoksi-2-metoksi-metoksifenyyli)-3-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-6-(prop-1-yylioksi)indeeni-2-karboksylaatti

Kuiville magnesiumlastuille (1,7 g, 69 mmol) lisättiin argonilmakehän alla eriin jaettuna 1-bromi-4-metoksi-2-metoksimetoksibentseenin (16,8 g, 68 mmol) liuos 5 % THF/eetterissä (120 ml). Tuloksena oleva 4-metoksi-2-metoksimetoksifenyylimagnesiumbromidi lisättiin metyyli-3-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-6-(prop-1-yylioksi)-1-oksoindeeni-2-karboksylaatin (18,5 g, 51 mmol) THF-liuokseen (400 ml) argonilmakehän alla 0 °C:n lämpötilassa. Tuloksena olevan seoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan ja sitä sekoitettiin 10 minuutin ajan. Seos partitioitiin 3 M HCl:n ja EtOAc:n välillä. Orgaaninen uutos pestiin peräjälkeen H_2O :lla, $NaHCO_3$:n vesiliuoksella, H_2O :lla ja kyllästetyllä $NaCl$:n vesiliuoksella, ja kuivattiin (Na_2SO_4). Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännös puhdistettiin flash-piidioksidigeelikromatografiassa (ajoliuos: EtOAc/heksaani, 10 - 20 %), jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste keltaisena öljynä (24,5 g, 91 %). Lasket-

tu analyysi $C_{30}H_{30}O_9$:lle: C, 67,41; H, 5,66; Havaittu: C, 67,21; H, 5,66.

Erottaminen

(+)- ja (-)-metyyli-(1RS)-1-hydroksi-1-(4-metoksi-
 5 2-metoksimetoksifenyyli)-3-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-6-
 (prop-1-yylioksi)indeeni-2-karboksylaatti erotettiin pyl-
 väällä, jossa oli piidioksidigeelille päällystettyä sellu-
 loosatris(3,4-dimetyylifenyylikarbamaattia) (Daicel
 Chiralcel OD); retentioaika (+):lle 8,8 minuuttia,
 10 $[\alpha]^{25}_D = +87,5^\circ$ (c = 0,24, CH_3OH). Retentioaika (-):lle 14,5
 minuuttia, $[\alpha]^{25}_D = +85,9^\circ$ (c = 0,21, CH_3OH)

HPLC:n tiedot: pylväs Chiralcel OD (DAICEL) sisäi-
 nen halkaisija 21,2 mm, 250 mm:n pituus; liuotin etanoli:
 heksaani 60:40; virtausnopeus 10 ml/min; injektio: 1 g
 15 rasemaattia; UV-detektio 405 nm.

g) (+)-metyyli(1S,2S,3S)-3-(4-metoksi-2-metoksime-
 toksifenyyli)-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-
 yloksi)indaani-2-karboksylaatti

Parrin astiaan pantiin (+)-metyyli(1RS)-1-hydroksi-
 20 1-(4-metoksi-2-metoksimetoksifenyyli)-3-(3,4-metyleenidi-
 oksifenyyli)-6-(prop-1-yloksi)indeeni-2-karboksylaatti
 (1 g, 1,8 mmol), joka oli liuotettu pieneen tilavuuteen
 EtOAc:ia (25 ml), ja 10-prosenttinen palladoitu hiili
 (93 mg). Tuloksena olevaa liuosta sekoitettiin vetyilma-
 25 kehän alla 120 tuntia ja suodatettiin. Suodos konsentroi-
 tiin alipaineessa ja tuote puhdistettiin piidioksidipyl-
 väskromatografialla (ajoliuos: EtOAc/hekkaani, 5 - 10 %),
 jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste valkoisena vaah-
 tona (0,80 g, 83 %). $[\alpha]^{25}_D = +105,4^\circ$ (c = 0,13, CH_3OH).
 30 Laskettu analyysi $C_{30}H_{32}O_8$:lle: C, 69,22; H, 6,20. Havaittu:
 C, 68,95; H, 6,11.

h) (+)-metyyli(1S,2S,3S)-3-(2-hydroksi-4-metoksifenyyli)-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)-indaani-2-karboksylaatti

5 Metyyli(1S,2S,3S)-3-(4-metoksi-2-metoksimetoksifenyyli)-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)-indaani-2-karboksylaatin (0,7 g, 1,3 mmol) liuokseen metanolissa (10 ml) lisättiin väkevää HCl:ää (0,1 ml) ja sitten se kuumennettiin palautusjäähdytykseen 2 tunniksi. Liuotin poistettiin sitten alipaineessa ja jäännös puhdistettiin piidioksidipylväskromatografialla (ajoliuos: EtOAc/heksaani, 10 - 20 %), jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste värittömänä lasina (0,50 g, 78 %). $[\alpha]^{25}_D = +116,0^\circ$ (c = 0,18, CH₃OH).

10 Laskettu analyysi C₂₈H₂₈O₇·1/2H₂O:lle: C, 69,27; H, 6,02. Havaittu: C, 69,59; H, 5,99.

i) (+)-metyyli(1S,2S,3S)-3-(2-karboetoksimetoksi-4-metoksifenyyli)-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksylaatti

20 Metyyli(1S,2S,3S)-3-(2-hydroksi-4-metoksifenyyli)-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksylaatin (0,1 g, 0,2 mmol) liuos kuivassa DMF:ssä (2 ml) lisättiin NaH:iin (6 mg, 0,24 mmol) pienessä tilavuudessa kuivaa DMF:ää 0 °C:n lämpötilassa. Seosta sekoitettiin 0 °C:n lämpötilassa 15 minuuttia ja sitten lisättiin kuiva etyylibromiasetaatti (42 mg, 0,25 mmol). Tuloksena olevaa seosta sekoitettiin 0 °C:n lämpötilassa 1 tunnin ajan. Reaktio sammutettiin sitten laimealla HCl:llä ja uutettiin EtOAc:lla. EtOAc-uute pestiin vedellä, sitten suolavedellä, kuivattiin (MgSO₄), suodatettiin ja haihdu-
30 tettiin. Tuote puhdistettiin pylväskromatografialla piidioksidigeelissä (ajoliuos: EtOAc/heksaani, 10 - 15 %), jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste lasimaisena kiinteänä aineena (82 mg, 68 %). $[\alpha]^{25}_D = +116,0^\circ$ (c = 0,45, CH₃OH). Laskettu analyysi C₃₂H₃₄O₉:lle: C, 68,32; H, 6,09.
35 Havaittu: C, 67,98; H, 6,09.

j) (+)(1S,2R,3S)-3-(2-karboksimetoksi-4-metoksifenyyli)-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksylihappo

5 Metyyli(1S,2S,3S)-3-(2-karboetoksimetoksi-4-metoksifenyyli)-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksylaatin (20 mg, 0,04 mmol) liuokseen dioksaanissa (1 ml) lisättiin 3 M NaOH-liuos (0,3 ml, 1 mmol). Reaktioseos kuumennettiin palautusjäähdytykseen 4 tunniksi ja jäähdytyksen jälkeen liuotin poistettiin alipaineessa, liuotettiin veteen ja happamoitettiin 3 N HCl:llä. Tuloksena oleva sakka kerättiin suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin valkoinen kiinteä aine (15 mg, 81 %); sp. 99 - 102 °C $[\alpha]_D^{25} = +38,1^\circ$ (c = 0,22, CH₃OH). Laskettu analyysi C₂₉H₂₈O₉:lle: C, 66,92; H, 5,42. Havaittu: 10 C, 67,37; H, 5,32.

Esimerkki 1A

1-bromi-4-metoksi-2-metoksimetoksibentseenin valmistus

a) 1-bromi-2-hydroksi-4-metoksibentseeni

20 3-bromi-2-hydroksi-6-metoksibentsoehappo [T. de Paulis ym. J. Med. Chem. (1985), 28, 1263-1269] (5 g, 0,02 mol) kuumennettiin kinoliinissa (200 ml) 160 °C:n lämpötilaan 1 tunniksi. Jäähdytettäessä tuote partitiotiin Et₂O:n ja 3 M HCl:n välillä. Orgaaninen uutosto pestiin 25 vedellä ja suolavedellä, sitten kuivattiin (MgSO₄), suodattettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste, joka jälleenkiteytettiin 5 % etyyliasetaatti/hek-
saanista (4 g, 97 %); sp. 40 - 42 °C. Laskettu analyysi C₇H₇BrO₂:lle: C, 41,41; H, 3,48. Havaittu: 30 C, 41,39; H, 3,37.

b) 1-bromi-4-metoksi-2-metoksimetoksibentseeni

NaH-suspensioon (2,5 g, 0,06 mol) kuivassa DMF:ssä (100 ml) 0 °C:n lämpötilassa lisättiin 1-bromi-2-hydroksi-4-metoksibentseenin liuos (10,6 g, 0,05 mol). Kun oli se-
koitettu 0 °C:n lämpötilassa 30 minuutin ajan, lisättiin 35

tipoittain bromimetyylimetyylieetteri (7,8 g, 0,06 mmol). Seos lämmitettiin huoneenlämpötilaan 20 minuutin ajan, ja sitten sekoitettiin 2 tunnin ajan, sitten se sammutettiin varovasti lisäämällä kylmää laimeaa HCl:ää ja uutettiin EtOAc:lla. EtOAc-uute pestiin peräjäälkeen H₂O:lla, 5-prosenttisella NaHCO₃:n vesiliuoksella, H₂O:lla ja lopuksi suolavedellä. Kuivatuksen (MgSO₄) jälkeen suodatus ja haihdutus tuotti nesteen. Tuote puhdistettiin tislaamalla (85 °C, 0,2 mm Hg (26,76 Pa), jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste värittömänä öljynä (13,7 g, 97 %).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,40 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 6,46 (dd, 1H, J = 8,9, 2,8 Hz), 5,23 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,52 (s, 3H).

Esimerkki 2

(1RS,2SR,3RS)-3-[2-(2-hydroksiet-1-yloksi)-4-metoksifenyyli]-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksyylihappo, disykloheksyyliamiinisuo-

la
sp. 182 - 184 °C.

Laskettu analyysi C₄₁H₅₃NO₈:lle: C, 71,59; H, 7,77; N, 2,04. Havaittu: C, 71,67; H, 7,66; N, 2,42.

Esimerkki 2A

(+)(1S,2R,3S)-3-[2-(2-hydroksiet-1-yloksi)-4-metoksifenyyli]-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksyylihappo

a) (+)-metyyli-(1S,2R,3S)-3-[2-(2-*t*-butyylidimetyyllisiloksiet-1-yloksi)-4-metoksifenyyli]-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksylaatti

Metyyli-(1S,2S,3S)-3-(2-hydroksi-4-metoksifenyyli)-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksylaatin (3 g, 6 mmol) liuos kuivassa DMF:ssä (30 ml) lisättiin NaH:iin (230 mg, 7 mmol, 80 %) pienessä tilavuudessa kuivaa DMF:ää 0 °C:n lämpötilassa. Seosta sekoitettiin 0 °C:n lämpötilassa 15 minuuttia, ja sitten 2-*t*-butyylidimetyyllisiloksietylibromidi lisättiin tipoit-

tain (1,65 g, 8 mmol). Tuloksena olevaa seosta sekoitettiin 0 °C:n lämpötilassa 3 tuntia. Sitten reaktio sammutettiin laimealla HCl:llä ja uutettiin EtOAc:lla. EtOAc-uute pestiin vedellä, sitten suolavedellä, kuivattiin (MgSO₄), suodatettiin ja haihdutettiin. Tuote puhdistettiin pylväskromatografialla piidioksidigeelissä (ajoliuos: EtOAc/heksaani, 5 - 10 %), jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste värittömänä öljynä (520 mg, 18 % epimeroidun lähtömateriaalin perusteella).

10 b) Metyyli-(+)-(1S,2R,3S)-3-[2-(2-hydroksiet-1-yl-oksi)-4-metoksifenyyli]-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksylaatti

 (+)-metyyli-(1S, 2R, 3S)-3-[2-(2-t-butyylidimetyyllisiloksiet-1-yloksi)-4-metoksifenyyli]-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksylaatin (0,520 g, 0,74 mmol) huoneenlämpöiseen liuokseen THF:ssä (10 ml) lisättiin 1 M liuos tetra-n-butyyliammoniumfluoridia THF:ssä (2,5 ml). Reaktioliuosta sekoitettiin RT:ssä 1 tunnin ajan. In vacuo konsentroinnin jälkeen jäännös partitioitiin eetteri/etyyliasetaatin ja veden välillä. Orgaaninen kerros pestiin suolavedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja konsentroitiin. Jäännös puhdistettiin flash-pylväskromatografialla piidioksidigeelissä (ajoliuos: 20 - 30 % etyyliasetaatin/heksaani), jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste värittömänä vaahtona (0,35 g, 82 %).

25 c) (+)(1S,2R,3S)-3-[2-(2-hydroksiet-1-yloksi)-4-metoksifenyyli]-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksyylihappo

 Metyyli-(1S,2R,3S)-3-[2-(2-hydroksiet-1-yloksi)-4-metoksifenyyli]-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksylaatin (0,35 g, 0,67 mmol) liuokseen metanoli/THF:ssä ½ (15 ml) lisättiin 0,5 M LiOH-liuosta (5 ml). Reaktioliuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yli yön. Liuotin poistettiin in vacuo, tuote liuotettiin veteen ja happamoitettiin 3 N HCl:llä. Tuloksena

oleva sakka kerättiin suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin valkoinen kiinteä aine (0,31 mg, 91 %), sp. 94 - 98 °C. $[\alpha]_D^{23} = +73,16^\circ$ (c = 0,19, CH₃OH). Laskettu analyysi C₂₉H₂₉O₈Na·11/8H₂O:lle: C, 63,47; H, 5,74. Havaittu: C, 63,39; H, 5,66.

Esimerkki 3

(1RS,2SR,3RS)-3-[2-[(4-karboksipyridin-3-yyli)oksi]-4-metoksifenyyli]-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksylihapon dinatriumsuola

10 a) Metyyli(1RS,2SR,3RS)-3-[2-[(4-formyyliipyridiini-3-yyli)oksi]-4-metoksifenyyli]-1(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksylaatti

Metyyli(1RS,2SR,3RS)-3-(2-hydroksi-4-metoksifenyyli)-1(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksylaatin (300 mg, 0,63 mmol) liuokseen DMF:ssä (4 ml) lisättiin K₂CO₃ (109 mg, 0,79 mmol) ja 3-fluoro-4-formyyliipyridiini (150 mg, 1,2 mmol). Reaktioseos kuumentettiin palautusjäähdytykseen argonin alla 2 tunnin ajan. Huoneenlämpöön jäähdyttämisen jälkeen se partitioitiin 3 N HCl:n ja etyyliasetaatin välillä. Etyyliasetaattiuutos pestiin vedellä, NaHCO₃:n vesiliuoksella ja suolavedellä ja kuivattiin (MgSO₄). Liuotin poistettiin *in vacuo* ja jäännös puhdistettiin flash-pylväskromatografiolla (piidioksidi-geeli, gradienttieluutio 10 - 20 % etyyliasetaatti/heksaanit), jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (128 mg, 42 %).

b) Metyyli-(1RS,2SR,3RS)-3-[2-[(4-karboksipyridiini-3-yyli)oksi]-4-metoksifenyyli]-1(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksylaatti

30 Metyyli-(1RS,2SR,3RS)-3-[2-[(4-formyyliipyridiini-3-yyli)oksi]-4-metoksifenyyli]-1(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksylaatin (128 mg, 0,24 mmol) liuokseen t-BuOH:ssa (10 ml) lisättiin NaClO₂:n (34 mg, 0,28 mmol) ja NH₂SO₃H:n (40 mg, 0,42 mmol) liuos vedessä (6 ml). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpöti-

lassa 2 tunnin ajan ja partitioitiin veden ja etyyliasettaatin välillä. Etyyliasettaattiuutos pestiin vedellä ja suolavedellä ja kuivattiin (MgSO_4). Liuotin poistettiin *in vacuo*, jäännös puhdistettiin flash-pylväskromatografialla (piidioksidigeeli, 25 % etyyliasettaatti/heksaanit, joka on 5 % etikkahapon suhteen), jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (90 mg, 69 %).

C) (1RS,2SR,3RS)-3-[2-[(4-karboksipyridiini-3-yyli)oksi]-4-metoksifenyyli]-1(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksyylilihapon dinatriumsuola

Metyyli(1RS,2SR,3RS)-3-[2-[(4-karboksipyridiini-3-yyli)oksi]-4-metoksifenyyli]-1(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksylaatin (90, 0,15 mmol) liuokseen isopropanolissa (2 ml) lisättiin 1 M NaOH-vesiliuos (0,3 ml, 0,3 mmol). Tuloksena olevaa seosta kuumennettiin palautusjäähdytykseen 12 tunnin ajan, sitten konsentroitiin alipaineessa. Jäännös partitioitiin laimean HCl:n ja etyyliasettaatin välillä. Etyyliasettaattiuutos pestiin vedellä ja kuivattiin (MgSO_4). Liuotin poistettiin *in vacuo*, jäännös puhdistettiin flash-pylväskromatografialla (piidioksidigeeli, 30 % etyyliasettaatti/heksaanit, joka on 5 % etikkahapon suhteen), jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (65 mg, 74 %), sp. 220 - 222 °C (haj.) (dinatriumsuola).

25 Esimerkki 4

2,2-dimetyylipropanoyylioksimetyyli-(1RS,2SR,3RS)-3-(2-karboksimetoksi-4-metoksifenyyli)-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksylaatin natriumsuola

30 a) 2,2-dimetyylipropanoyylioksimetyyli(1RS,2SR,3RS)-3-(2-hydroksi-4-metoksifenyyli)-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksylaatti

(1RS,2SR,3RS)-3-(2-hydroksi-4-metoksifenyyli)-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksyylilihapon kaliumsuola (125 mg, 0,54 mmol) (hankittu

käsittelemällä vastaava happo KHCO_3 :lla) (54 mg, 0,54 mmol)) liuotettiin DMF:ään (3 ml) ja pivaloyylioksimetyylijodidi (0,54 mmol) (valmistettu pivaloyylioksimetyylikloridista (73 mg, 0,54 mmol) ja ylimäärin olevasta natriumjodidista asetonissa) lisättiin. Reaktioseosta sekoitettiin yli yön ja partitioitiin sitten laimean HCl :n ja etyyliasetaatin välillä. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja suolavedellä, sitten kuivattiin (vedetön MgSO_4), suodatettiin ja haihdutettiin. Tuote puhdistettiin pylväskromatografialla, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (120 mg, 77 %) värittömänä öljynä.

b) 2,2-dimetyyllipropanoyylioksimetyyli(1RS,2SR,-3RS)-3-(2-karbobentsyylioksimetoksi-4-metoksifenyyli)-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksylaatti

2,2-dimetyyllipropanoyylioksimetyyli(1RS,2SR,3RS)-3-(2-hydroksi-4-metoksifenyyli)-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksylaatti (280 mg, 0,5 mmol) kuivassa DMF:ssä (3 ml) lisättiin NaH :hon (18 mg, 0,6 mmol) pienessä tilavuudessa kuivaa DMF:ää. Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 20 minuuttia, sitten lisättiin bentsyylibromiasetaatti (137 mg, 0,6 mmol). Sen jälkeen kun oli sekoitettu 1,5 tuntia, tuote partitioitiin 3 M HCl -vesiliuoksen ja etyyliasetaatin välillä. Orgaaninen kerros pestiin vedellä, sitten suolavedellä, kuivattiin (vedetön MgSO_4), suodatettiin ja haihdutettiin jolloin saatiin öljy. Tuote puhdistettiin pylväskromatografialla, jolloin saatiin otsikon yhdiste (240 mg, 66 %) värittömänä öljynä.

c) 2,2-dimetyyllipropanoyylioksimetyyli(1RS,2SR,3RS)-3-(2-karboksimetoksi-4-metoksifenyyli)-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksyylihapo

2,2-dimetyyllipropanoyylioksimetyyli(1RS,2SR,3RS)-3-(2-karbobentsyylioksimetoksi-4-metoksifenyyli)-1-(3,4-me-

tyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksy-
laatti (240 mg, 0,3 mmol) liuotettiin etyyliasetaatin ja
etanolin 2:1-seokseen (3 ml) ja sitten lisättiin 50 mg
10 % Pd/C:tä. Seosta sekoitettiin huoneenlämmössä H₂-ilma-
kehän alla 3 tuntia. Sitten katalysaattori suodatettiin,
liuotin konsentroitiin *in vacuo* ja jäljelle jäänyt öljy
puhdistettiin flash-pylväskromatografialla. Otsikon yhdis-
te saatiin (180 mg, 86 %) värittömänä öljynä.

MS (tarkka massa) (M+Na)⁺. : 647,2335 (natriumsuo-
la)

(D = -2,3. mDa C₃₃H₃₈O₁₁Na:lle)

sp. 190 - 195 °C (haj., natriumsuola)

Esimerkki 5

(1S,2R,3S)-3-[2-[karbo-(1RS)-1-(2-metoksi-2-metyy-
lipropionylioksi)et-1-yylioksimetoksi]-4-metoksifenyyli-
1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-prop-1-yloksi)indaani-2-
karboksyylihapon natriumsuola

a) Allyyli-(1S,2R,3S)-3-(4-metoksi-2-metoksimetok-
sifenyyli)-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-ylok-
si)indaani-2-karboksy-laatti

(1S,2R,3S)-3-(4-metoksi-2-metoksimetoksifenyyli)-1-
(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-
karboksyylihappo (4,8 g, 9,5 mmol) liuotettiin kuivaan
asetonitriiliin (30 ml) ja DBU (1,7 ml, 11,4 mmol) lisät-
tiin, jota seurasi allyylibromidi (3,4 g, 28. mmol). Kun
oli sekoitettu 0,5 tuntia, tuote partitioitiin 3 M HCl-
vesiliuoksen ja etyyliasetaatin välillä. Orgaaninen kerros
pestiin vedellä ja suolavedellä, sitten kuivattiin (vede-
tön MgSO₄), suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin
öljy. Tuote puhdistettiin pylväskromatografialla, jolloin
saatiin otsikon mukainen yhdiste vaaleankeltaisena öljynä
(5,7 g, kvantitatiivinen).

b) Allyyli(1S,2R,3S)-3-(2-hydroksi-4-metoksifenyyli)-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksylaatti

Allyyli(1S,2R,3S)-3-(4-metoksi-2-metoksimetoksifenyyli)-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksylaatti (1,7 g, 3,11 mmol) liuotettiin allylialkoholiin (20 ml) ja sitten lisättiin 15 tippaa väkevää HCl:ää. Tuloksena olevaa liuosta sekoitettiin 65 °C:n lämpötilassa 2 tuntia. Liuottimen poiston jälkeen jäännös partitioitiin veden ja etyyliasetaatin välillä. Orgaaniset kerrokset pestiin vedellä, 5 % NaHCO₃-vesiliuoksella ja suolavedellä, sitten kuivattiin (vedetön MgSO₄), suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin öljy. Tuote puhdistettiin pylväskromatografialla, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste vaaleankeltaisena öljynä (1,26 g, 81 %).

c) Allyyli(1S,2R,3S)-3-(2-karbo-1-tert-butoksimetoksi-4-metoksifenyyli)-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksylaatti

Allyyli(1S,2R,3S)-3-(2-hydroksi-4-metoksifenyyli)-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksylaatti (1,0 g, 2 mmol) kuivassa DMF:ssä (4 ml) lisättiin NaH:hon (57 mg, 2,4 mmol) pienessä tilavuudessa kuivaa DMF:ää. Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 20 minuuttia, sitten lisättiin tert-butylibromiasetaatti (974 mg, 5 mmol). Sen jälkeen kun oli sekoitettu 0,5 tuntia, tuote partitioitiin 3 M HCl-vesiliuoksen ja etyyliasetaatin välillä. Orgaaninen kerros pestiin vedellä, suolavedellä, sitten kuivattiin (vedetön MgSO₄), suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin öljy. Tuote puhdistettiin pylväskromatografialla, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste vaaleankeltaisena öljynä (1,1 g, 93 %).

d) Allyyli(1S,2R,3S)-3-(2-karboksimetoksi-4-metoksifenyyli)-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksylaatti

5 Allyyli(1S,2R,3S)-3-(2-karbo-*tert*-butoksimetoksi-4-metoksifenyyli)-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksylaatti (765 mg, 1,24 mmol) liuotettiin TFA:han (5 ml), joka sisälsi joitakin tippoja anisolia. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 20 minuuttia. Liuotin poistettiin, jäännös laimennettiin etyyliasetaatilla, pestiin vedellä, suolavedellä ja kuivatettiin (vedetön MgSO_4), suodatettiin ja haihdutettiin. 10 Tuote puhdistettiin pylväskromatografialla, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (575 mg, 83 %) värittömänä öljynä.

15 e) Allyyli(1S,2R,3S)-3-[2-[karbo-(1RS)-1-(2-metoksi-2-metyyllipropionylioksi)et-1-yloksimetoksi]-4-metoksifenyyli)-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)-indaani-2-karboksyylihapon natriumsuola

20 Allyyli(1S,2R,3S)-3-(2-karboksimetoksi-4-metoksifenyyli)-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)-indaani-2-karboksylaatti (287 mg, 0,5 mmol) liuotettiin DMF:ään (5 ml) ja Cs_2CO_3 (333 mg, 1 mmol) lisättiin, jota seurasi (1S)-1-bromietyyli-2-metoksi-2-metyyllipropionaatti (225 mg, 1 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä yli yön, sitten partitioitiin veden ja etyyliasetaatin välillä, pestiin laimealla HCl :llä ja vedellä, kuivatettiin (vedetön MgSO_4), suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin öljy. Tuote puhdistettiin pylväskromatografialla, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (260 mg, 74 %) värittömänä öljynä. 30

f) (1S,2R,3S)-3-[2-[karbo-(1RS)-1-(2-metoksi-2-metyylipropionyylioksi)et-1-yloksimetoksi]-4-metoksifenyyli]-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksyylihapon natriumsuola

5 Allyyli(1S,2R,3S)-3-[2-karbo-(1RS)-1-(2-metoksi-2-metyylipropionyylioksi)et-1-yloksimetoksi]-4-metoksifenyyli]-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksyylaatti (260 mg, 0,37 mmol) liuotettiin CH₂Cl₂:een (2 ml) ja tetrakis(trifenyylifosfiini)pal-
10 ladium(0) (36 mg, 0,037 mmol) lisättiin, jota seurasi trin-butyyilitinahydridi (0,11 ml, 0,4 mol). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3 tuntia, sitten sammutettiin 3 N HCl:llä ja sekoitettiin 20 minuutin ajan. Orgaaninen kerros laimennettiin etyyliasetaatilla, pestiin
15 vedellä, sitten suolavedellä, kuivattiin (vedetön MgSO₄), suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin öljy. Tuote puhdistettiin pylväskromatografialla, jolloin saatiin ot-
sikon mukainen yhdiste (210 mg, 85 %) värittömänä öljynä.

MS (tarkka massa) (M+Na)⁺: 687,2415 (natriumsuola)
20 (D = +0,3 mDa C₃₆H₄₀O₁₂Na:lle)

Edellä annetuilla menetelmillä tehtiin seuraavat yhdisteet.

(1RS,2SR,3RS)-3-[2-[(3-karboksipyridiini-2-yyli)oksi]4-metoksifenyyli]-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-
25 (prop-1-yloksi)indaani-2-karboksyylihappo.

sp. 152 - 155 °C

(1RS,2SR,3RS)-3-[2-[karbo(N,N-dietyylikarbamoyyli)-metoksi]metoksi-4-metoksifenyyli]-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksyylihappo.

30 sp. 181 - 182 °C,

Trans.trans-1,3-bis(4-metoksifenyyli)indaani-2-karboksamidi.

sp. 223 - 225 °C,

(1RS,2SR,3SR)-3-[4-metoksi-2-[2-(metyylifosfinyyli)et-1-yyli]fenyyli]-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksyylihapon dinatriumsuola,
 (tarkka massa) M^+Na : 619,1462 ($\Delta = -1,2$ mDa
 5 $C_{30}H_{31}O_8PNa_3 \cdot 11e$)

Esimerkit 6 - 30

Indan-5-yyli(1RS,2SR,3RS)-3-(2-karboksimetoksi-4-metoksifenyyli)-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksylaatin natriumsuola.

10 sp. 181 - 183 °C, haj.

3,5-dimetoksifenyyli(1RS,2SR,3RS)-3-(2-karboksime-
 toksi-4-metoksifenyyli)-1-(3,4-metyleenidioksife-
 nylyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksylaatin
 natriumsuola.

15 sp. 185 - 189 °C, haj.

(1RS)-1-(2-metoksi-2-metyylipropionyylioksi)et-1-
 yyli(1RS,2SR,3RS)-3-(2-karboksimetoksi-4-metoksifenyyli)-
 1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-
 karboksylaatin natriumsuola

20 sp. 178 - 181 °C, haj.

N,N-dimetyylikarbamoyylimetyyli(1RS,2SR,3RS)-3-(2-
 karboksimetoksi-4-metoksifenyyli)-1-(3,4-metyleenidioksi-
 fenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksylaatin natriu-
 msuola

25 sp. 170 - 174 °C, haj.

Etoksikarboksimetyyli-(1RS,2SR,3RS)-3-(2-karboksi-
 metoksi-4-metoksifenyyli)-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-
 5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksylaatin natriumsuola

MS (tarkka massa) $(M+Na)^+$: 645,1959 (natriumsuola)

30 ($D = -1,1$ mDa $C_{33}H_{34}O_{12}Na \cdot 11e$)

Bentsoyylioksimetyyli(1RS,2SR,3RS)-3-(2-karboksi-
 metoksi-4-metoksifenyyli)-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-
 5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksylaatin natriumsuola.

MS m/e: 672 ($M + NH_4$)⁺

Sykloheksyylioksidikarboksimetyyli(1RS,2SR,3RS)-3-(2-karboksimetoksi-4-metoksifenyyli)-1-(3,4-metyleenidioksisifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksylaatin natriumsuola

5 MS (tarkka massa) (M+Na)⁺: 699,2453 (natriumsuola)
(D = -3,5 mDa C₃₇H₄₀O₁₂Na:lle)

Etyyli-(1RS,2SR,3RS)-3-(2-karboksimetoksi-4-metoksifenyyli)-1-(3,4-metyleenidioksisifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksylaatin natriumsuola.

10 MS (tarkka massa) M⁺: 548,2040 (vapaa happo)
(D = +0,6 mDa C₃₁H₃₂O₉:lle)

(1S,2R,3S)-3-[2-[karbo-(2',6'-dimetyyllifenoksi)metoksi]-4-metoksifenyyli]-1-(3,4-metyleenidioksisifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksylihapon natriumsuola.

15 MS (tarkka massa) (M+Na)⁺: 647,2264 (natriumsuola)
(D = -0,7 mDa C₃₇H₃₆O₉Na:lle)

(1S,2R,3S)-3-[2-(karbosyklopentyylioksimetoksi)-4-metoksifenyyli]-1-(3,4-metyleenidioksisifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksylihapon natriumsuola.

20 MS (tarkka massa) (M+Na)⁺: 611,2282 (natriumsuola)
(D = -2,5 mDa C₃₄H₃₆O₉Na:lle)

(1S,2R,3S)-3-[2-[karbo(indan-5-yloksi)metoksi]-4-metoksifenyyli]-1-(3,4-metyleenidioksisifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksylihapon natriumsuola

25 MS (tarkka massa) (M+Na)⁺: 659,2281 (natriumsuola)
(D = -2,4 mDa C₃₈H₃₆O₉Na:lle)

(1S,2R,3S)-3-[2-karbo(et-1-yloksi)metoksi]-4-metoksifenyyli]-1-(3,4-metyleenidioksisifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksylihapon natriumsuola

30 MS (tarkka massa) (M+2Na-H)⁺: 593,1769 (natriumsuola)

(D = -0,6 mDa C₃₁H₃₁O₉Na₂:lle)

- (1RS, 2SR, 3RS)-3-(2-karboetoksimetoksi-4-metoksifenyyli)-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksyyliahappo
sp. 148 - 149 °C.
- 5 (1RS, 2SR, 3RS)-2-trifluorimetyylisulfonamidometyyli-3-(2-karboksimetoksi-4-metoksifenyyli)-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani
sp. 184 - 186 °C
Indaani-5-yyli(1S, 2R, 3S)-3-(2-karboksimetoksi-4-metoksifenyyli)-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksyylaatin natriumsuola
- 10 Syklopentyyli(1S, 2R, 3S)-3-(2-karboksimetoksi-4-metoksifenyyli)-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksyylaatin natriumsuola
- 15 Etoksikarboksimetyyli(1S, 2R, 3S)-3-(2-karboksimetoksi-4-metoksifenyyli)-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksyylaatin natriumsuola
(1RS)-1-(1-metyylietoksikarboksi)et-1-yyli(1RS, 2SR, 3RS)-3-(2-karboksimetoksi-4-metoksifenyyli)-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksyylaatin natriumsuola
- 20 sp. 151 - 155 °C.
Etyyli(1S, 2R, 3S)-3-(2-karboksimetoksi-4-metoksifenyyli)-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksyylaatin natriumsuola
- 25 (1S, 2R, 3S)-3-[2-karbometoksimetoksi-4-metoksifenyyli]-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksyyliahapon natriumsuola
(1S, 2R, 3S)-3-[2-[karbobentsoyylioksimetoksimetoksi]-4-metoksifenyyli]-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksyyliahapon natriumsuola
- 30 (1S, 2R, 3S)-3-[2-karboetoksikarboksyyliaoksimetoksimetoksi-4-metoksifenyyli]-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksyyliahapon natriumsuola

(1S,2R,3S)-3-[2-(karboasetoksimetoksimetoksi)-4-metoksifenyyli]-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksyylihapon natriumsuola

5 (1S,2R,3S)-3-[2-[karboftalidyylimetoksi)-4-metoksifenyyli]-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)-indaani-2-karboksyylihapon natriumsuola

10 (1S,2R,3S)-3-[2-karbo-(2-metoksi-2-metyyllipropionyylioksimetoksimetoksi)-4-metoksifenyyli]-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksyylihapon natriumsuola

Esimerkki 31

15 (1S,2R,3S)-3-[2-karbo(2,2-dimetyyllipropanoyylioksimetoksimetoksi)-4-metoksifenyyli]-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksyylihapon natriumsuola

20 (1S,2R,3S)-3-[2-karboksimetoksimetoksi-4-metoksifenyyli]-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)-indaani-2-karboksyylihapon monokaliumsuolan (170 mg, 0,3 mmol) (hankittu käsittelemällä vastaava dihapo (156 mg, 0,3 mmol) yhdellä ekvivalentilla KHCO_3 :ea (30 mg, 0,3 mmol)) liuokseen DMF:ssä (4 ml) lisättiin pivaloyylioksimetyyllijodidia (74 mg, 0,3 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 0,5 tuntia ja sitten lisättiin vielä pivaloyylioksimetyyllijodidia (20 mg, 0,08 mmol) ja
25 sitten sekoitettiin vielä 0,5 tuntia. Reaktioseos partitionoitiin laimean HCl-vesiliuoksen ja etyyliasetaatin välillä. Etyyliasetattiutos pestiin vedellä ja suolavedellä ja kuivattiin (vedetön MgSO_4). Liuotin poistettiin *in vacuo* ja jäännös puhdistettiin flash-pylväskromatografialla
30 (piidioksidigeeli, etyyliasetaatti/heksaani/ HOAc 30/65/5), jolloin saatiin haluttu yhdiste valkoisena vaahtona (140 mg, 73 %) vapaana happona, joka muutettiin natriumsuolakseen. sp. 128 - 133 °C.

35 MS (tarkka massa) $\text{M}^+ + \text{Na}$: 679,2116 (natriumsuola)
(D = +1,2 mDa $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{O}_{11}\text{Na}_2$:lle)

Esimerkki 32

Farmaseuttista käyttöä varten tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä sisältäviä formulaatioita voidaan valmistaa eri muodoissa ja eri apuaineiden kanssa. Jäljempänä annetaan esimerkkejä sellaisista formulaatioista.

Inhaloitava formulaatio

Kaavan I mukainen yhdiste (1 mg - 100 mg) saatetaan aerosoliksi inhalaattorilla, jolloin saadaan haluttu määrä lääkettä per käyttökerta.

10

Tabletteja/ainesosia	Per tabletti
1. Vaikuttava aine (kaavan I mukainen yhdiste)	40 mg
2. Maissitärkkelys	20 mg
15 3. Alginiinihappo	20 mg
4. Natriumalginaatti	20 mg
5. Mg-stearaatti	1,3 mg 2,3 mg

20

Menetelmä tableteille:

Vaihe 1. Sekoita ainesosat 1, 2, 3 ja 4 yhdessä sopivassa sekoittimessa.

Vaihe 2. Lisää riittävästi vettä annoksittain vaiheesta 1 peräisin olevaan seokseen sekoittaen huolella kunkin lisäyksen jälkeen. Tee tällaiset veden lisäykset ja sekoitukset, kunnes massa on koostumukseltaan sellaista että on mahdollista muuttaa se kosteiksi rakeiksi.

Vaihe 3. Kosteaa massa muutetaan rakeiksi panemalla se oskilloivan rakeistimen läpi käyttämällä nro 8 mesh-seulaa (2,38 mm)

30

Vaihe 4. Kosteet rakeet kuivataan sitten kuiviksi uunissa 140 °F:n (60 °C) lämpötilassa.

Vaihe 5. Kuivat rakeet voidellaan ainesosalla nro 5.

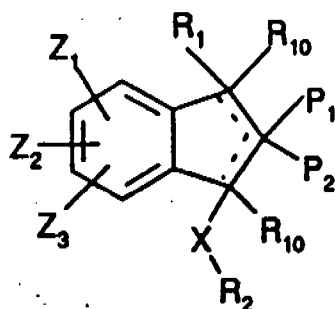
Vaihe 6. Voidellut rakeet puristetaan soveliaalla tablettipuristimella.

Parenteraalinen formulaatio

Farmaseuttinen koostumus parenteraalista antamista
5 varten valmistetaan liuottamalla sovelias määrä kaavan I
mukaista yhdistettä polyetyleeniglykoliin lämmittäen. Tämä
liuos laimennetaan sitten vedellä injektioita varten Ph.
Eur. (100 ml). Liuos steriloidaan sitten suodattamalla se
0,22 mikronin membraanisuodattimen läpi ja suljetaan tii-
10 viisti steriileihin säiliöihin.

Patenttivaatimukset:

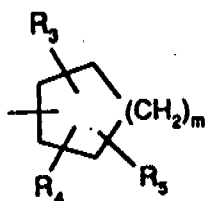
1. Yhdiste, jolla on kaava I:



(I)

t u n n e t t u siitä, että:

R_1 on $-X(CH_2)_nAr$ tai $-X(CH_2)_nR_8$ tai



(c) ;

R_2 on vety, Ar, C_{1-4} -alkyyli tai (c),

P_1 on $-X(CH_2)_nR_8$,

P_2 on $-X(CH_2)_nR_8$ tai $-X-R_9-Y$,

R_3 ja R_5 ovat toisistaan riippumatta vety, R_{11} , OH, C_{1-8} -alkoksi, $S(O)_qR_{11}$, $N(R_6)_2$, Br, F, I, Cl, CF_3 , $NHCOR_6$, $R_{11}CO_2R_7$, $-X-R_9-Y$, tai $-X(CH_2)_nR_8$ joissa kukin metyleeniryhmä $-X(CH_2)_nR_8$:ssa voi olla substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai kahdella $-(CH_2)_nAr$ -ryhmällä,

R_4 on vety, R_{11} , OH, C_{1-5} -alkoksi, $S(O)_qR_{11}$, $N(R_6)_2$, $-X(R_{11})$, Br, F, I, Cl tai $NHCOR_6$, joissa C_{1-5} -alkoksi voi olla substituoimaton tai substituoitu OH:lla, metoksilla tai halogeenilla,

R_6 on toisista riippumatta vety tai C_{1-4} -alkyyli,

R_7 on toisista riippumatta vety, C_{1-10} -alkyyli, C_{2-10} -alkenyylit tai C_{2-8} -alkynyylit, jotka kaikki voivat olla subs-

tituoimattomia tai substituoituja yhdellä tai useammalla seuraavista: OH, $N(R_6)_2$, CO_2R_{12} , halogeeni tai XC_{1-5} -alkyyli, tai R_7 on $(CH_2)_nAr$,

R_8 on vety, R_{11} , CO_2R_7 , $CO_2C(R_{11})_2O(CO)XR_7$, $PO_3(R_7)_2$, $SO_2NR_7R_{11}$, $CONR_7SO_2R_{11}$, SO_3R_7 , SO_2R_7 , $P(O)(OR_7)R_7$, CN, $C(O)N(R_6)_2$, $-CO_2(CH_2)_mC(O)N(R_6)_2$, $C(R_{11})_2N(R_7)_2$, tetratsoli tai OR_6 ,

R_9 on $(CH_2)_n$, divalentti C_{1-10} -alkyyli, divalentti C_{2-10} -alkenylyli tai fenyyli, jotka kaikki voivat olla substituimattomia tai substituoituja yhdellä tai useammalla OH:lla, $N(R_6)_2$:lla, $COOH$:lla, halogeenilla, tai voi olla $C=O$ tai XC_{1-5} -alkyyli,

R_{10} on R_3 tai R_4 ,

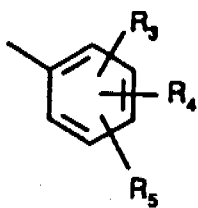
R_{11} on vety, Ar, C_{1-8} -alkyyli, C_{2-8} -alkenylyli, C_{2-8} -alkynylyli, jotka kaikki voivat olla substituimattomia tai substituoituja yhdellä tai useammalla OH:lla, CH_2OH :lla, $N(R_6)_2$:lla tai halogeenilla,

R_{12} on vety, C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -alkenylyli tai C_{2-7} -alkynylyli,

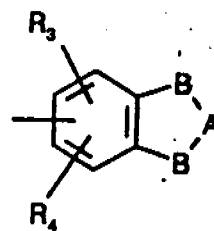
X on $(CH_2)_n$, O, NR_6 tai $S(O)_q$,

Y on CH_3 tai $X(CH_2)_nAr$,

Ar on:



(a)



(b)

naftyyli, indolylyli, pyridyyli, tienyyli, oksatsolidinylyli, oksatsolylyli, tiatsolylyli, isotiatsolylyli, pyratsolylyli, triatsolylyli, tetratsolylyli, imidatsolylyli, imidatsolidinylyli, tiatsolidinylyli, isoksatsolylyli, oksadiatsolylyli, tiadiatsolylyli, morfolinylyli, piperidinylyli, piperatsinylyli, pyrrolylyli tai pyrimidylyli, jotka kaikki

voivat olla substituoimattomia tai substituoituja yhdellä tai useammalla R_3 - tai R_4 -ryhmällä,

A on $C=O$ tai $[C(R_6)_2]_m$,

B on $-CH_2-$ tai $-O-$,

Z_1 ja Z_2 ovat toisistaan riippumatta vety, C_{1-8} -alkyyli, C_{2-8} -alkenylyli, C_{2-8} -alkynylyli, OH, C_{1-8} -alkoksi, $S(O)_q C_{1-8}$ -alkyyli, $N(R_6)_2$, Br, F, I, Cl, $NHCOR_6$, $-X-R_9-Y$, $-X(CH_2)_n R_8$, fenyyli, bentsyyli tai C_{3-6} -sykloalkyyli, joissa C_{1-8} -alkyyli, C_{2-8} -alkenylyli tai C_{2-8} -alkynylyli voivat olla mahdollisesti substituoituja $COOH$:lla, OH :lla, $CO(CH_2)_n CH_3$:lla, $CO(CH_2)_n CH_2 N(R_6)_2$:lla tai halogeenilla, tai Z_1 ja Z_2 yhdessä voivat olla $-O-A-O-$ vierekkäisissä hiilissä,

Z_3 on Z_1 tai $-X-R_9-Y$,

q on nolla, yksi tai kaksi,

n on kokonaisluku välillä 0 - 6,

m on 1, 2 tai 3,

ja pisteviiva ilmoittaa mahdollisen kaksoissidoksen läsnäolon, tai sen farmaseuttisesti sovelias suola, edellyttäen että

R_2 ei ole vety, kun X on $S(O)_q$,

R_{11} ja R_7 eivät ole vety kun q on 1 tai 2 $S(O)_q R_{11}$:ssa tai $S(O)_q R_7$:ssa,

kun läsnä on mahdollinen kaksoissidos, on vain yksi R_{10} , P_1 :tä ei ole, eikä P_2 ole $NR_6 R_9 Y$,

kun mahdollinen kaksoissidos on läsnä kaavassa I ja $X-R_2$ on kiinnittynyt kaksoissidokseen, X ei ole NR_6 ,

kun mahdollinen kaksoissidos on läsnä ja R_1 on kiinnittynyt suoraan kaksoissidokseen, R_1 ei ole $NR_6 AR$,

kun R_3 , R_5 , Z_1 , Z_2 tai Z_3 on $X(CH_2)_n R_8$ ja n ei ole 0, X on happi tai NR_6 , kun R_8 on OR_6 tai CO_2H ,

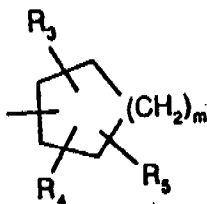
kun R_8 on $CO_2 C(R_{11})_2 O(CO)XR_7$, X ei ole $S(O)_q$,

kaavan I mukainen yhdiste ei ole (1RS)-1,3-difenyyli-indeeni-2-karboksyylimahappo, (cis,cis)-(1RS,3SR)-1,3-difenyyli-indaani-2-karboksyylimahappo, (1RS)-3-[3-metyyli-1-fenyyli-(1H)-ind-2-en-1-yyli]propionihappo eikä (1RS)-

2[1,3-difenyyli-(1H)-ind-2-en-2-yyli]etaanihappo, 1,3-difenyyli-1-etoksi-indeeni-2-karboksyyliahappo, 1,2,3-trifenyyli-indeeni, 1,3-difenyyli-indeeni, 1-(2,3-dimetyyli-2-buten-yyli)-1,3-difenyyli-indeeni, 1,3-difenyyli-2-metyyli-indeeni, 1,3-difenyyli-2-metyyli-indaani, 1,3-difenyyli-indaani, 5,6-dimetoksi-1,3-dimetoksi-indeeni, 1,3-bis-(4,5-dimetoksi-2-hydroksifenyyli)-5,6-dimetoksi-indaani, 1,3-bis(3,4-dimetoksifenyyli)-5,6-dimetoksi-indaani, 1,3-difenyyli-2-metoksi-indeeni, 1,3-difenyyli-2-etoksi-indeeni, tai 5-fluori-2-metyyli-indeeni-3-etikkahappo eikä metyyli-1,3-difenyyli-indeeni-2-karboksylaatti,

ja lisäksi edellyttäen, että suljetaan pois yhdisteet, joissa

R_1 on $-X(CH_2)_nAr$ tai $-X(CH_2)_nR_8$ tai



(c);

R_2 on vety, Ar tai (c),

P_1 on $-X(CH_2)_nR_8$,

P_2 on $-X(CH_2)_nR_8$ tai $-XR_9Y$,

R_3 ja R_5 ovat toisistaan riippumatta vety, R_{11} , OH, C_{1-8} -alkoksi, $S(O)_qR_{11}$, $N(R_6)_2$, Br, F, I, Cl, CF_3 , $NHCOR_6$, $-XR_9-Y$, tai $-X(CH_2)_nR_8$ jossa metyleeniryhmät $-X(CH_2)_nR_8$:ssa voivat olla substituomattomia tai substituoituja yhdellä tai useammalla $-(CH_2)_nAr$ -ryhmällä,

R_4 on vety, R_{11} , OH, C_{1-5} -alkoksi, $S(O)_qR_{11}$, $N(R_6)_2$, $-X(R_{11})$, Br, F, I, Cl tai $NHCOR_6$, jossa C_{1-5} -alkoksi voi olla substituomaton tai substituoitu OH:lla, metoksilla tai halogeenilla,

R_6 on toisista riippumatta vety tai C_{1-4} -alkyyli,

R_7 on toisista riippumatta vety, C_{1-6} -alkyyli tai $(CH_2)_nAr$,

R_8 on vety, R_{11} , CO_2H , PO_3H_2 , $\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{R}$, tai tetratsoli,

R_9 on C_{1-10} -alkyyli, C_{2-10} -alkenyyli tai fenyyli, jotka kaikki voivat olla substituomattomia tai substituoituja yhdellä tai useammalla OH :lla, $\text{N}(\text{R}_6)_2$:lla, COOH :lla, halogeenilla tai XC_{1-5} -alkyyllillä,

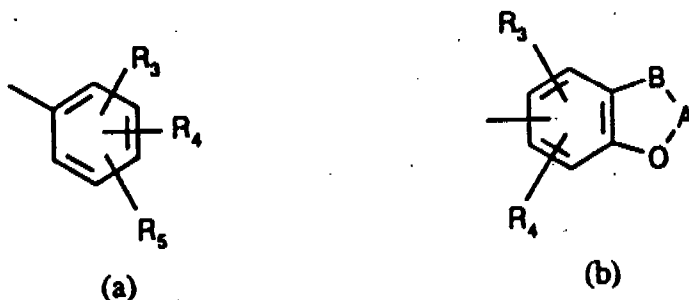
R_{10} on R_3 tai R_4 ,

R_{11} on C_{1-8} -alkyyli, C_{2-8} -alkenyyli, C_{2-8} -alkynyyli, jotka kaikki voivat olla substituomattomia tai substituoituja yhdellä tai useammalla OH :lla, CH_2OH :lla, $\text{N}(\text{R}_6)_2$:lla tai halogeenilla,

X on $(\text{CH}_2)_n$, O , NR_6 tai $\text{S}(\text{O})_q$,

Y on CH_3 tai $-\text{CH}_2\text{X}(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$,

Ar on:



naftyyli, indolyyli, pyridyyli tai tienyyli, oksatsolidinyyli, oksatsolyyli, tiatsolyyli, isotiatsolyyli, pyratsolyyli, triatsolyyli, tetratsolyyli, imidatsolyyli, imidatsolidinyyli, tiatsolidinyyli, isoksatsolyyli, oksadiatsolyyli, tiadiatsolyyli, morfolinyyli, piperidinyyli, piperatsinyyli, pyrrolyyli tai pyrimidyyli, jotka kaikki voivat olla substituomattomia tai substituoituja yhdellä tai useammalla R_3 - tai R_4 -ryhmällä,

A on $\text{C}=\text{O}$ tai $[\text{C}(\text{R}_6)_2]_m$,

B on $-\text{CH}_2-$ tai $-\text{O}-$,

Z_1 ja Z_2 ovat toisistaan riippumatta vety, C_{1-8} -alkyyli, C_{2-8} -alkenyyli, C_{2-8} -alkynyyli, OH , C_{1-8} -alkoksi, $\text{S}(\text{O})_q\text{C}_{1-8}$ -alkyyli, $\text{N}(\text{R}_6)_2$, Br , F , I , Cl , NHCOR_6 , $-\text{X}(\text{CH}_2)_n\text{R}_8$,

fenyyli, bentsyyli tai C_{3-6} -sykloalkyyli, joissa C_{1-8} -alkyyli, C_{2-8} -alkenyylit tai C_{2-8} -alkynyylit voivat olla mahdollisesti substituoituja $COOH$:lla, OH :lla, $CO(CH_2)_nCH_3$:lla, $CO(CH_2)_nCH_2N(R_6)_2$:lla tai halogeenilla, tai Z_1 ja Z_2 yhdessä voivat olla $-O-A-O-$ vierekkäisissä hiilissä,

Z_3 on Z_1 tai XR_9Y ,

q on nolla, yksi tai kaksi,

n on kokonaisluku välillä 0 - 6,

m on 1, 2 tai 3.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, $t u n - n e t t u$ siitä, että R_1 on $X(CH_2)_nAr$, dihydrobentsofuranyyli, bentsodioksanyyli, sykloheksyyli, tai C_{1-4} -alkyyli, R_2 on kaavan a) tai b) osa, C_{1-4} -alkyyli, indolyyli tai vety, R_3 ja R_5 ovat toisistaan riippumatta vety, OH , C_{1-5} -alkoksi, halogeeni, $-OC_{1-4}$ -alkyylifenyyli, $R_{11}CO_2R_7$, C_{1-4} -alkyyli, $N(R_6)_2$, $NH(CO)CH_3$, $-X(CH_2)_nR_8$, $-X-R_9-Y$, pyridyyli, fenyyli tai $S(O)_qC_{1-5}$ -alkyyli, R_4 on vety, OH , C_{1-5} -alkoksi, halogeeni, C_{1-4} -alkyyli, $N(R_6)_2$, $NH(CO)CH_3$ tai $S(O)_qC_{1-5}$ -alkyyli; Z_1 , Z_2 ja Z_3 ovat toisistaan riippumatta $X-R_9-Y$, bentsyyli, vety, OH , C_{1-5} -alkoksi, $-N(R_6)_2$, $S(O)_qC_{1-8}$ -alkyyli, $NHCO_2R_6$, $X(CH_2)_nR_8$ tai halogeeni, tai Z_1 ja Z_2 yhdessä voivat olla $O-A-O$ vierekkäisissä hiiliatomeissa; P_1 ja P_2 ovat toisistaan riippumatta vety, CO_2H tai tetratsoli; Ar on kaavan a) tai b) osa, fenyyli tai pyridyyli ja X on $(CH_2)_n$ tai happi.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, $t u n - n e t t u$ siitä, että R_3 on vety, $-X(CH_2)_nR_8$ tai $R_{11}CO_2R_7$; R_4 ja R_5 ovat toisistaan riippumatta vety, OH , C_{1-5} -alkoksi, SC_{1-5} -alkyyli, substituoitu fenyyli, F , Br , C_{1-3} -alkyyli tai NH_2 ; Z_1 ja Z_3 ovat vety ja Z_2 on vety, OH , C_{1-5} -alkoksi, halogeeni, $X(CH_2)_nR_8$, NH_2 , bentsyyli tai $NH(CO)CH_3$, tai Z_1 ja Z_2 yhdessä voivat olla $O-A-O$ vierekkäisissä hiiliatomeissa.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, $t u n - n e t t u$ siitä, että R_1 on kaavan b) osa ja R_2 on kaavan a) tai b) osa; A on CH_2 , B on $-O-$; mahdollista kaksoisidosta ei ole, R_1 ja XR_2 ovat trans-asemassa P_1 :een nähden;

Z_2 on OH, C_{1-5} -alkoksi, $-OCH_2CH_2CH_3$ tai vety, Z_1 on vety, R_3 on vety, XAr, $X(CH_2)_qCO_2H$, $X(CH_2)_qCONR_7SO_2R_{11}$, tai $CH=CHCO_2H$, R_4 on vety, substituoitu fenyyli tai C_{1-2} -alkoksi, ja R_5 , R_{10} ja P_2 ovat vetyjä.

5. Yhdiste, joka voi olla:

(+)(1RS,2SR,3SR)-3-(2-karboksimetoksi-4-metoksifenyyli)-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksyylihappo,

(+)(1RS,2RS,3SR)-3-[2-(2-hydroksiet-1-yloksi)-4-metoksifenyyli]-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksyylihappo, tai

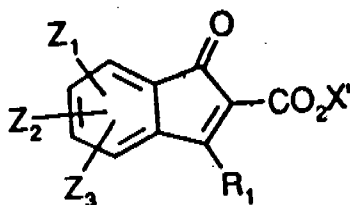
(1RS,2RS,3SR)-3-[2-[(4-karboksiipyridiini-3-yyli)oksi]-4-metoksifenyyli]-1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5-(prop-1-yloksi)indaani-2-karboksyylihapon dinatrium.

6. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se käsittää patenttivaatimuksen 1 tai patenttivaatimuksen 5 mukaisen suolan, ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan.

7. Menetelmä, jolla voidaan antagonisoida endoteeliinireseptoreita, t u n n e t t u siitä, että sen tarpeessa olevalle kohteelle annetaan endoteeliinireseptoreiden antagonisoimista varten tehokas määrä patenttivaatimuksen 1 tai patenttivaatimuksen 5 mukaista yhdistettä.

8. Liiallisen verenpaineen, munuaisen vajaatoiminnan tai aivoverisuonten tautien hoitomenetelmä, t u n n e t t u siitä, että sen tarpeessa olevalle kohteelle annetaan tehokas määrä patenttivaatimuksen 1 tai patenttivaatimuksen 5 mukaista yhdistettä.

9. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 kaavan I tai patenttivaatimuksen 5 mukaisen yhdisteen farmaseuttisen suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että menetelmä käsittää sen että yhdiste, jolla on kaava II

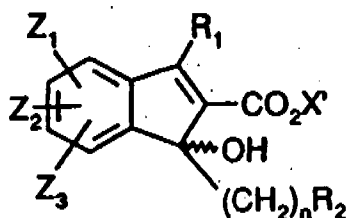


(II)

jossa Z_1 , Z_2 , Z_3 ja R_1 ovat patenttivaatimuksen 1 kuvauksen mukaisia tai siksi muutettavissa oleva ryhmä, ja X on alkyyli, saatetaan reagoimaan kaavan III mukaisen orgaanisen magnesiumyhdisteen kanssa,



jossa R_2 on patenttivaatimuksen 1 kuvauksen mukainen, tai siksi muutettavissa oleva ryhmä, soveliaassa liuottimessa jolloin saadaan kaavan IV mukainen yhdiste,



(IV)

joka pelkistetään, ja tämän jälkeen haluttaessa tai tarvittaessa, sille tehdään

a) $R_1:n$ tuominen (kun se on muu kuin vety) konjugaattiaddition kautta, ja/tai

b) alkylointi tai asylointi, jolloin saadaan yhdisteitä, joissa P_1 ja P_2 ovat muuta kuin CO_2H , ja/tai

c) $R_1:n$, $R_2:n$, $Z_1:n$, $Z_2:n$ ja $Z_3:n$ muuttaminen, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

942059 , 942059

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

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Koelsch, C.F., *Journal of Organic Chemistry*,
1961, vol. 25, no 12, s. 2088-2091

Yamamura, K. et al., *Bulletin of the
Chemical Society of Japan*, 1986, vol. 59,
s. 3699-3701

Chemical Abstracts 88 (1978) 190677

Ch
Allekirjoitus