



F1000093834B



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen(B) (11) KUULUTUSJULKAISU  
UTLAGGNINGSSKRIFT

93834

C (15) Patentti myönnetty  
Patent meddelat 12 06 1995

(51) Kv.1k.6 - Int.cl.6

C 07D 401/06, 403/06, 405/06, 409/06, 413/06, 417/06

|  |                |
|--|----------------|
| (21) Patentihakemus - Patentansökning  | 903626         |
| (22) Hakemispäivä - Ansökningsdag  | 18.07.90       |
| (24) Alkupäivä - Löpdag  | 19.01.88       |
| (41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig  | 18.07.90       |
| (44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. -<br>Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad | 28.02.95       |
| (86) Kv. hakemus - Int. ansökan  | PCT/US88/00110 |

(71) Hakija - Sökande

1. Pfizer Inc., Delaware, 235 East 42nd Street, New York, N.Y. 10017, USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Mylari, Banavara Lakshmana, 6 Quinley Way, Waterford, Conn. 06385, USA, (US)  
2. Zembrowski, William James, 1315 Route 163, Oakdale, Conn. 06370, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen 1H-indatsoli-3-etikkahapojohdannaisen valmistamiseksi  
Förfarande för framställning av ett terapeutiskt användbart 1H-indazol-3-ättiksydraderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

EP A 222576 (C 07D 413/14), EP A 295051 (C 07D 417/12)

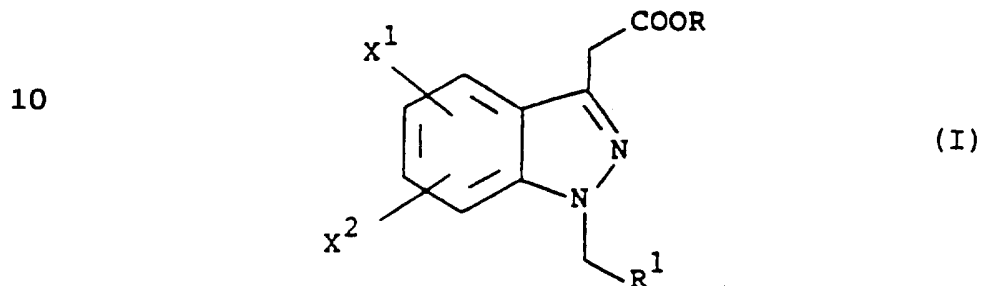
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Tietyt 1H-indatsoli-3-etikkahapojohdannaiset ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät esterit ja suolat ovat aldoosireduktaasientsyymien inhibiittoreita ja ovat siten käyttökelpoisia sokeritautiin liittyvien komplikaatioiden hoidossa.

Vissa 1H-indazol-3-ättiksydraderivat och deras farmaceutiskt godtagbara estrar och salt bildar inhibitorer mot aldosreduktasenzymet och är därigenom användbara vid behandlingen av diabeteskomplikationer.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen 1H-indatsoli-3-etikkahappojohdannaisen valmistamiseksi

Keksinnön kohteena on menetelmä terapeuttisesti  
5 käyttökelpoisen 1H-indatsoli-3-etikkahappojohdannaisen  
valmistamiseksi, jolla on kaava I

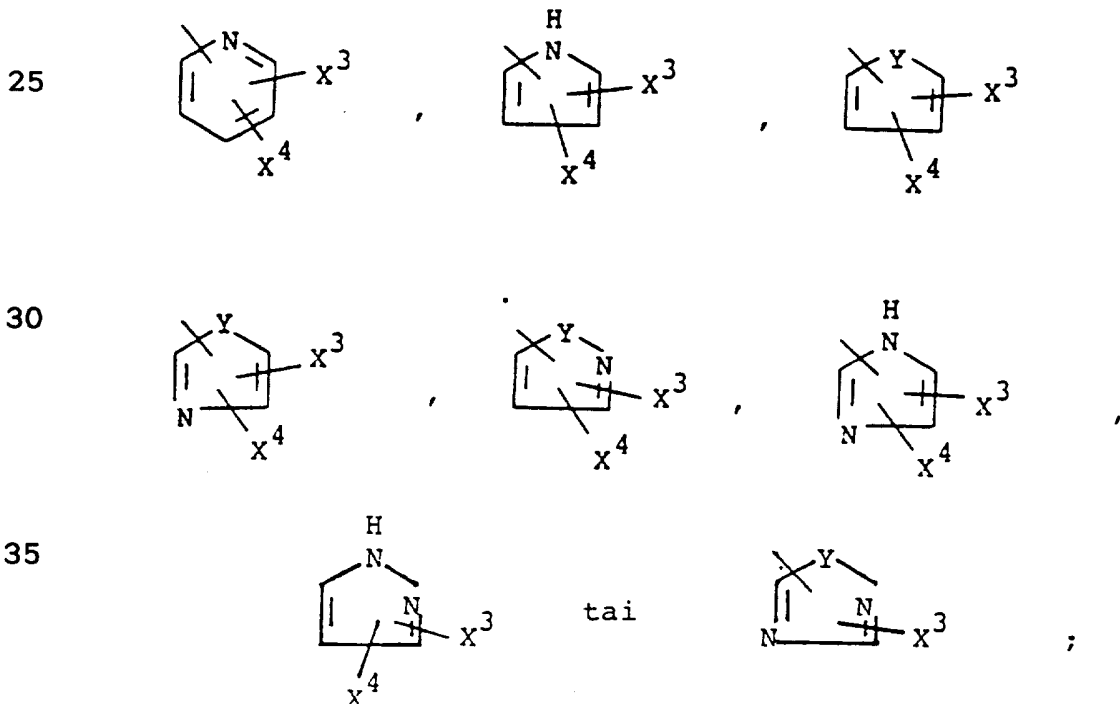


15 jossa

$X^1$  ja  $X^2$  ovat toisistaan riippumatta vety, fluori, kloori, bromi, trifluorimetyyli,  $(C_{1-3})$ -alkyyli tai  $(C_{1-3})$ -alkoksi;

20 R on vety tai tavanomaisen, fysiologisissa olosuhteissa hydrolysoitavissa olevan esterin muodostava radiikaaliryhmä;

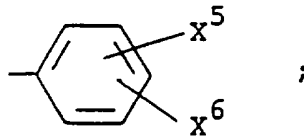
$R^1$  on



Y on rikki tai happi;

X<sup>3</sup> on erillisenä vety, fluori, kloori, bromi, trifluorimetyyli, (C<sub>1-3</sub>)-alkyyli, (C<sub>1-3</sub>)-alkoksi tai

5



10 X<sup>4</sup> erillisenä, X<sup>5</sup> ja X<sup>6</sup> ovat toisistaan riippumatta vety, fluori, kloori, bromi, trifluorimetyyli, (C<sub>1-3</sub>)-alkyyli tai (C<sub>1-3</sub>)-alkoksi; ja

X<sup>3</sup> ja X<sup>4</sup> voivat yhdessä viereisten, sitomiensa hiiliatomien kanssa muodostaa X<sup>5</sup>:llä ja X<sup>6</sup>:lla substituoidun bentseenirenkaan; tai

15 sen farmaseuttisesti hyväksyttävän kationisuolan valmistamiseksi R:n ollessa vety; tai

sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan valmistamiseksi.

20 Aldoosireduktaasientsyymiä inhiboivina nämä keksinnön mukaisesti saatavat yhdisteet ovat hyödyllisiä sokeritautiin liittyvien komplikaatioiden hoidossa.

25 Sellaiset yhdisteet, kuten sorbiniili (S-6-fluorispiron[kromaani-4,4'-imidatsoliini]-2',5'-dioni; Sarges, US-patenttijulkaisu nro 4 130 714), jotka inhiboivat aldoosireduktaasia, ovat arvokkaita pyrittäessä kontrolloimaan tiettyjä, kroonisia sokeritaudin aiheuttamia komplikaatioita (esim. sokeritaudin aiheuttamat kaihi- ja hermosairaudet).

30 Muita yhdisteitä kuin hydantoiinijohdannaiset, joiden on aiemmin ilmoitettu inhiboivan aldoosireduktaasia, ovat 1H-bents[d,e]isokinoliini-1,3(2H)-dioni-2-etikkahappojohdannaiset, Sestanj et al., US-patenttijulkaisu nro 3 821 383; halogeenisubstituoidut kromaani-4-karboksyylit hapot ja kromaani-4-etikkahapot, Belletire, US-patenttijulkaisu nro 4 210 663; spiro-[kromaani-4,5'-oksatsoli-

35

diini]-2',3'-dionit, Schnur, US-patenttijulkaisu nro 4 200 642; sekä erilaiset substituoidut ftalatsin-1(2H)-oni-4-etikkahapot, Larson et al., EP-hakemusjulkaisu nro 222 576.

5 Erilaisten substituoitujen 1-bentsyyli-1H-indatso-  
li-3-karboksyylihappojen ja erityisesti 1-(p-klooribent-  
syyli)-1H-3-etikkahapon on ilmoitettu olevan hyödyllisiä  
siemennesteentuottoa ehkäisevinä aineina, Corsi et al., J.  
Med. Chem. 19 (1976) 778 - 783.

10 Happamien farmaseuttisten yhdisteiden (kuten peni-  
silliinien ja ei-steroidisten tulehdusvastaisten aineiden)  
esterit, jotka hydrolysoituvat fysiologisissa olosuhteissa  
(ja joita toisinaan kutsutaan esilääke-estereiksi), ovat  
15 farmasian alalla saamassa sijaa farmaseuttisesti hyväksyt-  
tävinä suoloina. Tämän keksinnön yhteydessä erityisen ar-  
vokkaita ovat ne esterit, joissa R on:

1H-furan-5-on-1-yyli;  
1H-isobentsofuran-3-on-1-yyli;  
gamma-butyrolakton-4-yyli;  
20 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>;  
-CHR<sup>4</sup>OCOR<sup>5</sup>; tai  
-CHR<sup>4</sup>OCOOR<sup>6</sup>;

joissa

25 R<sup>2</sup> ja R<sup>3</sup> erillisinä ovat toisistaan riippumatta kum-  
pikin tahollaan (C<sub>1-4</sub>)-alkyyli; tai voivat yhdessä sitomansa  
typpiatomin kanssa muodostaa pyrrolidiini-, piperidiini-  
tai morfoliinirenkaan;

R<sup>4</sup> on vety tai metyyli;

30 R<sup>5</sup> on (C<sub>1-6</sub>)-alkyyli, (C<sub>1-6</sub>)-karboksialkyyli, karbok-  
sisykloheksyyli tai karboksifenyyli; ja

R<sup>6</sup> on (C<sub>1-6</sub>)-alkyyli.

Ilmaisulla "farmaseuttisesti hyväksyttävä happoad-  
ditiosuola" tarkoitetaan additiosuoloja, jotka on muodos-  
tettu esimerkiksi sellaisten epäorgaanisten ja orgaanisten  
35 happojen kanssa kuten kloorivetyhappo (HCl), typpihappo

( $\text{HNO}_3$ ), rikkihappo ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), fosforihappo ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ ), metaani-  
sulfonihappo ( $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ ), metyylibentseenisulfonihappo  
( $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$ ), etikkahappo ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ ), fumaarihappo, meripih-  
kahappo ja sitruunahappo.

5           Ilmaisulla "farmaseuttisesti hyväksyttävä kationi-  
suola" tarkoitetaan karboksyyლისuoloja, joissa kationi on  
esimerkiksi natrium, kalium, kalsium, magnesium, ammonium  
tai protonoitunut bentsatiini (N,N-dibentsyylietyleenidi-  
amiini), koliini, etanoliamiini, dietanoliamiini, etylee-  
nidiamiini, meglamiini (N-metyyliglukamiini), benetamiini  
10 (N-bentsyylifenytyyliamiini), piperatsiini tai trometamii-  
ni (2-amino-2-hydroksimetyyli-1,3-propaanidioli).

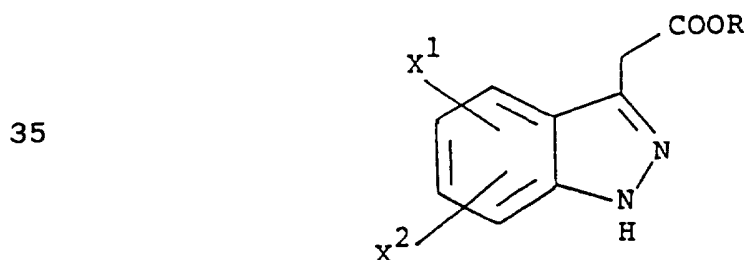
Valmistuksen helppouden sekä aldoosireduktaasia  
inhiboivan vaikutuksen ansiosta muita edullisempia ovat ne  
15 kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa  $\text{X}^1$  on vety tai 5-  
kloori,  $\text{X}^2$  on vety ja  $\text{R}^1$  on



Edullisimmissä yhdisteissä Y on rikki; ja  $\text{X}^1$  on 5-  
kloori,  $\text{X}^5$  on vety ja  $\text{X}^6$  on 5-fluori;  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^5$  ja  $\text{X}^6$  ovat ku-  
25 kin tahollaan vety;  $\text{X}^1$  on 5-kloori,  $\text{X}^5$  on vety ja  $\text{X}^6$  on 5-  
trifluorimetyyli;  $\text{X}^1$  on 5-kloori,  $\text{X}^5$  on 5-fluori ja  $\text{X}^6$  on 7-  
fluori; tai  $\text{X}^1$  on vety,  $\text{X}^5$  on 5-fluori ja  $\text{X}^6$  on 7-fluori.

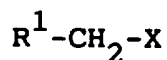
Keksinnön mukaiselle menetelmälle edellä määritel-  
tyjen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden ja niiden suolojen  
30 valmistamiseksi on tunnusomaista, että

a) yhdiste, jolla on kaava IV



(IV)

saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava



- 5 jolloin R, R<sup>1</sup>, X<sup>1</sup> ja X<sup>2</sup> merkitsevät samaa kuin edellä ja X on nukleofiiliselle korvautumiselle altis poistuva ryhmä, reaktion suhteen inertissä liuottimessa emäksen läsnä ollessa; ja haluttaessa
- 10 b) R:n ollessa vety suoritetaan kaavan (I) mukaisen ennalta muodostetun esteriyhdisteen, jossa R on muu kuin vety, tavanomainen solvolyyysi;
- c) R:n ollessa muu kuin vety suoritetaan kaavan (I) mukaisen ennalta muodostuneen happoyhdisteen, jossa R on vety, tavanomainen esteröinti;
- 15 d) R:n ollessa vety suoritetaan kaavan (I) mukaisen yhdisteen tavanomainen konversio farmaseuttisesti hyväksyttäväksi kationisuolaksi; tai
- e) suoritetaan kaavan (I) mukaisen yhdisteen tavanomainen konversio happoadditiosuolaksi.
- 20 X:n korvaus yhdisteessä R<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>X kaavan (I) mukaisen yhdisteen muodostamiseksi on tyyppillinen nukleofiilinen korvausreaktio, ja se suoritetaan yleensä reaktion suhteen inertissä liuottimessa emäksen läsnä ollessa. Esimerkiksi ryhmä X voi olla kloori, bromi, jodi, mesyyli (-SO<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>) tai
- 25 tosyyli. Parhaan tuloksen saamiseksi reaktio suoritetaan käyttäen 1H-indatsolin anionimuotoa, joka on helposti saatavissa in situ antamalla voimakkaan emäksen vaikuttaa vapaaseen indatsoliin. Jos R on H, vesipitoiset olosuhteet ovat tyydyttävät, jolloin tarkoitukseen soveltuvat jopa
- 30 kaliumhydroksidi tai natriumhydroksidi. Tässä tapauksessa emästä käytetään ainakin 2 mooliekvivalenttia (ja tavallisesti ylimäärin, esim. 3 mooliekvivalenttia) dianionin muodostumaiseksi ja typen selektiivisen reaktion valmistamiseksi. Jos kuitenkin R on esterin muodostava radikaali,
- 35 vedettömät ja (lukuunottamatta tapausta, jossa liuotin on

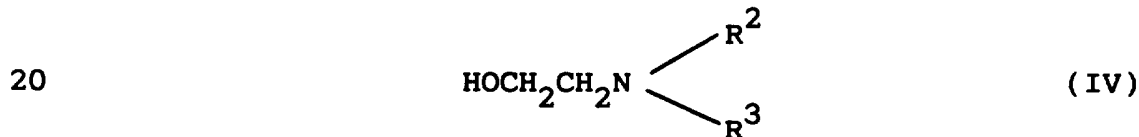
ROH) aproottiset olosuhteet ovat huomattavasti edullisemat, jotta epätoivottavat hydrolyysi- ja/tai esterivaihtoreaktiot saadaan vältetyiksi. Täten viime mainitussa tapauksessa natriumhydridi (tai milloin tarkoituksenmukais-  
5 ta, RONA) on edullinen emäs edeltävän anionin muodostamiseksi. Tällöin emästä tarvitaan vain yksi mooliekvivalentti, jolloin yleensä käytetään korkeintaan kohtuullista ylimäärää (esim. 0,1 mooliekvivalentti). Liuottimen luonne ei ole tässä nukleofiilisessä korvausreaktiossa keskeinen  
10 tekijä lukuunottamatta, että muita proottisia liuottimia kuin ROH (esim. vesipitoiset liuottimet ovat täysin tyydyttäviä, jos R on H; metanolipohjaiset liuottimet ovat tyydyttäviä, jos R on CH<sub>3</sub> jne.) tulee yleensä ottaen välttää. Joka tapauksessa liuottimen tulisi olla huomattavasti  
15 vähemmän hapan, kuin mitä indatsoli on, viime mainitun pitämiseksi anionimuodossa. Lämpötilakaan ei ole keskeinen tekijä, esim. lämpötilat 0 - 100 °C ovat yleensä tyydyttäviä, jolloin käytännöllisimpiä ovat ympäristön lämpötila ja sitä lähellä olevat lämpötilat. Esimerkiksi X:n ollessa  
20 bromi korvausreaktio etenee yleensä päätökseensä 15 - 30 minuutissa käytettäessä orgaanista bromidia kohtuullinen mooliekvivalenttiylimäärä reaktion loppuun saattamiseksi. X:n ollessa kloori vaaditaan luonnollisesti pidempi reaktioaika, kun taas X:n ollessa jodi lyhyempi reaktioaika on  
25 riittävä. X:n ollessa muu kuin jodi korvausreaktiota voidaan haluttaessa katalysoida käyttämällä yhtä moolia tai suurempaa määrää jodidisuolaa (esim. natriumjodidi, kaliumjodidi).

Tässä tekstissä käytettynä "reaktion suhteen inertillä liuottimella" tarkoitetaan liuotinta, joka ei ole lähtöaineen, reagenssien, välituotteiden tai halutun tuotteen kanssa sellaisessa vuorovaikutuksessa, joka vaikuttaa haitallisesti halutun tuotteen saantoon.

R:n vastatessa edellä määritellyn mukaista R:ää  
35 korvausreaktiossa muodostuu tietysti suoraan haluttu kaa-

van (I) mukainen tuote. Toisaalta R:n ollessa (C<sub>1-4</sub>)-alkyyli, fenyyli tai bentsyyli saatu esteri hydrolysoidaan seuraavassa vaiheessa tavanomaiseen tapaan kaavan (I) mukaisen yhdisteen muodostamiseksi, jossa R on vety. Edullisiksi katsotaan emäksiset olosuhteet, jolloin käytetään esimerkiksi ainakin yksi mooliekvivalentti (ja tavallisesti ylimäärä) alkalimetallihydroksidin vesiliuosta, yleensä reaktion suhteen inertin, veteen sekoittuvan orgaanisen liuottimen läsnä ollessa kyseisen esterin liukenemisen edesauttamiseksi.

Kun on kyseessä kaavan (I) mukainen tuote, jossa R on vety, ja halutaan valmistaa fysiologisissa olosuhteissa hydrolysoituva esteri, nämä esteritkin valmistetaan tavanomaisten menetelmien mukaan. Täten R:n ollessa -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> kyseiset esterit valmistetaan kätevästi saattamalla hapon aktivoitu muoto reagoimaan 2-(substituoitu amino)etanolin kanssa, jolla on kaava (IV)

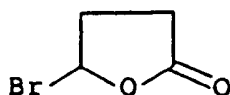
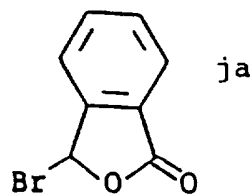
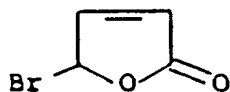


Tällaisissa valmistuksissa hapon aktivoituiksi muodoiksi soveltuvat hyvin seka-anhydridit. Yleensä hapot muutetaan ensin in situ tertiääriseksi amiinisuolaksi 1 - 1,1 mooliekvivalenttiylimäärän kyseistä amiinia läsnä ollessa. Tähän tarkoitukseen soveltuvia tertiäärisiä amiineja on lukuisia. Esimerkkejä ovat trietyyliamiini, N-metyylipiperidiini, N-metyylimorfoliini, dimetyylianiiliini ja kinoliini. Sopivia inerttejä liuottimia ovat metyleenikloridi, kloroformi, dimetyyliformamidi ja dimetyyliasetamidi. Edullisesti happo liukenee tertiäärinen amiiniylimäärään täydellisesti, mikä saattaa vaatia sekoitusjakson sekä tarvittaessa kevyttä lämmittämistä. Amiinisuolan käsittävä liuos saatetaan sitten reagoimaan ekvivalenttisen määrän



alkyyli- (esim. etyyli-), bentsyyli- tai fenyylidikloroformaattia kanssa noin  $-40 - +25$  °C:een lämpötilassa, edullisesti noin  $-10 - +10$  °C:ssa, seka-anhydridin muodostamiseksi liuokseen. Sitä eristämättä seka-anhydridi saatetaan suoraan edelleen reagoimaan tarkoituksenmukaisen kaavan (IV) mukaisen alkoholin kanssa, jolloin saadaan haluttu esteri. Reaktio käynnistetään yleensä kylmässä reaktioseoksessa (kuten  $-40 - +15$  °C:eisessä), mutta seoksen annetaan lämmitä korkeampaan lämpötilaan (kuten  $+15 - +40$  °C:eiseksi) reaktion viemiseksi päätökseen. Vaihtoehtoisesti tällaiset esterit valmistetaan esterivaihdon kautta, mistä alla esitetään nimenomaisia esimerkkejä. Täten kaavan (I) mukainen välituote-esteri, jossa R on ( $C_{1-4}$ )-alkyyli, fenyylili tai bentsyyli, saatetaan reagoimaan ylimäärän aminoalkoholin (IV) natriumsuolaa kanssa. Viime mainittu muodostetaan yleensä in situ aminoalkoholin ja natriumhydridin välisessä reaktiossa reaktion suhteen inertissä liuottimessa kuten toluenissa tavallisesti noin  $15 - 85$  °C:een lämpötilassa.

Ne esterit, joissa R on tavanomainen, fysiologisissa olosuhteissa hydrolysoituvan esterin muodostava radikaali, valmistetaan tavallisemmin saattamalla hapon suola (I, R = H; edullisesti tetrabutyyliammoniumsuola) reagoimaan sopivan yhdisteen kanssa, joka sisältää korvautuvan halogenidin (jodidi, bromidi tai kloridi; jotka ovat yleensä ottaen, milloin saatavilla, edullisia mainitussa järjestyksessä) tai muun, nukleofiilisessä korvausreaktiossa kyseeseen tulevan ryhmän. Esimerkkejä ovat ryhmät  $CH_3OSO_2CH_3$ ,  $C_2H_5Br$ ,  $CH_3CH_2CH_2I$ ,  $ICHR^4OCOR^5$ ,  $ICHR^4OCOOR^6$ ,



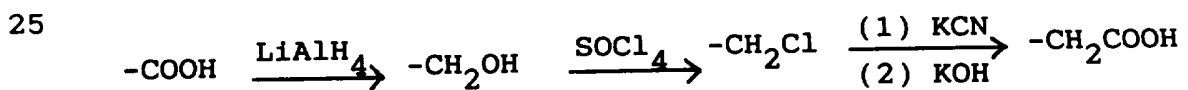
Tarvittava suola voi olla eristetyssä muodossa tai kätevämmän, se voidaan muodostaa in situ kyseisestä haposta ainakin yhtä ekvivalenttia emästä käyttämällä. Reaktio suoritetaan reaktion suhteen inertissä liuottimessa, edullisesti oleellisesti vedettömässä liuottimessa. Erityisen kätevässä reaktiojärjestelyssä käytetään emäksenä ylimäärää kaliumkarbonaattia asetonissa liuottimena. Jos kyseessä on kloori- tai bromihalogenidit, lisätään haluttaessa reaktion nopeuttamiseksi kolme ekvivalenttia, tai enemmän, kidevedetöntä natriumjodidia. Halogenidireagenssiylimäärä ei ole reaktion kannalta keskeinen tekijä, mutta tällaista ylimäärää käytetään tavallisesti reaktion saattamiseksi päätökseen lyhyemmässä ajassa. Reaktionopeus riippuu samoin suuresti kyseisestä halogenidista (esim.  $I > Br > Cl$ ) sekä radikaaliryhmän R luonteesta (esim.  $ICH_2OCOCH_3$ :een verrattuna haarautuneempi  $ICHCH_3OCOCH_3$  reagoi ensin mainittua hitaammin). Reaktiolämpötila ei ole keskeinen tekijä, ja yleensä lämpötila  $0 - 100^\circ C$  on tyydyttävä, joskin edullisia ovat ympäristön lämpötila ja lähellä sitä olevat lämpötilat. Toisen edullisen menetelmän mukaan vapaa happomuoto muutetaan tetrabutyyliammoniumsuolaksi, joka muodostetaan vedessä ja uutetaan sitten orgaaniseen liuottimeen kuten kloroformiin, minkä jälkeen se saatetaan reagoimaan kyseisen orgaanisen halogenidin kanssa. Alla esitetään esimerkki tyyppillisestä, jälkimmäistä menetelmää käyttävästä menettelystä.

Tavanomaiseen tapaan modifioidun eristysmenettelyn avulla kaavan (I) mukaiset yhdisteet eristetään vaihtoehtoisesti farmaseuttisesti hyväksyttävänä happoadditiosuoloinaan, joka käsite määriteltiin edellä. Tällaisia suoloja valmistetaan niinikään yksinkertaisesti eristetyistä vapaista emäsmuodoista vakiomenetelmien mukaan. Esimerkiksi vapaaseen emäkseen yhdistetään yksi mooliekvivalentti kloorivetyhappoa, bromivetyhappoa, typpihappoa tai meripihkahappoa tai puolikas mooliekvivalentti rikkihappoa tai

meripihkahappoa, orgaanisessa tai vesipohjaisessa liuottimessa kloorivety-, bromivety- tai typpihapposuolan tai vastaavasti puolisuokkinaanatti-, bisulfaatti- tai sukkinat-  
 5 tisuolan muodostamiseksi. Suola eristetään konsentroimalla ja/tai lisäämällä epäliuotinta.

Vastaavalla tavalla eristysmenettelyä modifioimalla kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R on vety, eristetään vaihtoehtoisesti farmaseuttisesti hyväksyttävän kationisuolan muodossa, joka käsite määriteltiin edellä.  
 10 Tällaisia suoloja valmistetaan niinikään helposti eristetyistä happomuodoista vakiomenetelmien avulla. Esimerkiksi ekvivalentti vastaavan kationin hydroksidia, karbonaattia tai bikarbonaattia tai amiinia, yhdistetään kyseiseen karboksyylihappoon orgaanisessa tai vesipohjaisessa liuottimessa. Suola eristetään konsentroimalla ja/tai lisäämällä  
 15 epäliuotinta.

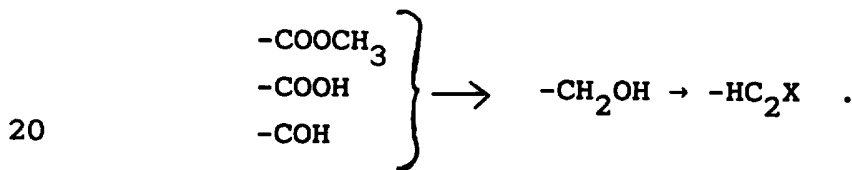
1H-indatsoli-3-etikkahapot, joita yleensä tarvitaan kyseisen keksinnön mukaisten yhdisteiden synteisien lähtö-  
 aineiksi, ovat helposti saatavissa alan kirjallisuuden  
 20 mukaisilla menetelmillä, esimerkiksi joidenkin laajasta valikoimasta edellä mainitussa viitteessä Corsi et al. kuvattuja 1H-indatsoli-3-karboksyylihappoja ketjunpidennysreaktioilla samassa lähteessä kuvattua menetelmää käyttäen:



Vastaavat (C<sub>1-4</sub>)-alkyyli-, bentsyyli- tai fenyyli-1H-indatsoli-3-asetattiesterit valmistetaan parhaiten tavanomaisen happokatalysoidun esteröintireaktion avulla, mistä  
 30 alla kuvatuissa valmistuksissa annetaan esimerkkejä. Vastaavaa voidaan soveltaa kaavan (IV) mukaisten aminoetanolin 1H-indatsoli-3-asetattiesterien valmistukseen, jolloin nämä valmistetaan vaihtoehtoisesti esterivaihtomenetelmän avulla, josta alla annetaan esimerkkejä. Alan am-  
 35

mattilaiselle on ilmeistä, että mikä tahansa tällainen esterivalmistus, jossa käytetään hapon aktivoituja väli-  
muotoja, tai nukleofiilistä korvausta, edellyttää yleensä  
imidatsolityypin suojaamista, esim. bentsyylioksidikarbonyy-  
liryhmällä, joka on poistettavissa hydrogenolyysin avulla,  
5 sitten kun esteriryhmä on sijoitettu paikoillaan. Käytän-  
nön näkökohtana on tämän vuoksi yleensä edullista liittää  
tällaiset esteriryhmät vasta sitten, kun bentsyyli- tai  
heteroaryylimetyyliryhmä on jo paikoillaan.

10 Eri tavoin substituoidut bentsyylihalogenidit ja  
heteroaryylimetyylihalogenidit, joita niinkään tarvitaan  
lähtöaineina, on samoin helposti saatavissa, monessa ta-  
pauksessa kaupallisina tuotteina, ja joka tapauksessa ta-  
vanomaisten menetelmien mukaan valmistamalla, esimerkiksi  
15 vastaavista karboksylaattiestereistä, karboksyylihapoista,  
aldehydeistä ja karbinoleista, esim.



Kyseisiä kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, erityises-  
ti happo- tai suolamuotoinaan, testataan in vitro niiden  
kyvyn suhteen alentaa tai estää aldoosireduktaasiensyymi-  
25 aktiivisuutta US-patenttijulkaisussa nro 3 821 383 kuva-  
tun menettelyn mukaan, joka perustuu Haymanin et al., J.  
Biol. Chem. 240 (1965) 877, menettelyyn. Substraattina  
käytetään osittain puhdistettua aldoosireduktaasiensyymiä,  
joka on saatu ihmisen istukasta. Kullakin yhdisteellä  
30 pitoisuutena  $10^{-5}$  M, tai alemmalla pitoisuudella, saadut  
tulokset ilmaistaan entsyymiaktiivisuuden prosentuaalisena  
inhiboitumisena, tai mikäli kyseistä yhdistettä on testat-  
tu useassa pitoisuudessa,  $\text{IC}_{50}$ -arvona, joka on laskemalla  
saatu, entsyymiaktiivisuudesta 50 % inhiboiva pitoisuus.

35 Kyseisiä kaavan (I) mukaisia yhdisteitä testataan  
in vivo niiden kyvyn suhteen alentaa tai estää sorbitolin

kerääntymistä streptotsotosinoitujen (eli sokeritautia  
potevien) rottien iskiashermoon menettelyn mukaan, joka  
oleellisesti on kuvattu US-patenttijulkaisussa nro 3 821  
383. Nyt kyseessä olevassa tutkimuksessa iskiashermoon  
5 kerääntyneen sorbitolin määrä mitattiin 27 tunnin kuluttua  
sokeritaudin indusoinnista. Yhdisteet annetaan yleensä  
suun kautta annoksena 2,5 - 100 mg/kg 4, 8 ja 24 tunnin  
kuluttua streptotsosiinin annosta. Tällä tavalla saadut  
tulokset ilmaistaan testiyhdisteellä saatuna prosentuaali-  
10 sena inhibitiona verrattuna tilanteeseen, jossa yhdistettä  
ei olisi annettu (eli ei-käsiteltyyn koe-eläimeen, jossa  
sorbitolitasot kohoavat normaalisti noin 50 -100 mM:sta  
kudosgrammaa kohden jopa pitoisuuteen 400 mM kudosgrammas-  
sa koejakson aikana). Tässä kokeessa alle 20 %:n jäävät  
15 arvot eivät aina ole kokeen puitteissa tai tilastollisesti  
merkitseviä. Kaikki keksinnön mukaisesti saatavat yhdis-  
teet eivät osoita aktiivisuutta in vivo tässä annostusta  
suun kautta käyttävässä kokeessa. Näille yhdisteille löy-  
tyy käyttöä ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti tai paikal-  
20 lisesti annosteltuina, kuten alla kuvataan.

Kaikki keksinnön mukaisesti saatavat yhdisteet so-  
veltuvat hyvin terapeuttiseen käyttöön aldoosireduktaasi-  
inhibiittoreina kroonisten, sokeritautiin liittyvien komp-  
likaatioiden kurissa pitämiseksi nisäkkäissä. Ne annetaan  
25 joko suun kautta tai ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti,  
tai paikallisesti, kuten silmätippoina, ja niiden annos-  
tukset ovat noin 0,1 - 10 mg painokiloa kohden päivässä  
yhtenä yksittäisenä annoksena tai jaettuina annoksina.  
Luonnollisesti erikoistilanteissa voidaan hoitavan lääkä-  
30 rin harkinnan mukaan käyttää tämän vaihtelualueen ulkopuo-  
lella olevia annoksia.

Keksinnön mukaisesti saatavia yhdisteitä voidaan  
antaa lukuisissa eri annostusmuodoissa, eli ne voidaan  
yhdistää erilaisiin farmaseuttisesti hyväksyttäviin inert-  
35 teihin kantajiin tableteiksi, kapseleiksi, pastilleiksi,  
imeskeltäviksi tableteiksi, "nekuiksi", jauheiksi, suih-

keiksi, eliksiireiksi, siirapeiksi, ruiskeena annettaviksi liuoksiksi tai silmätippaliuoksiksi ja muiksi vastaaviksi. Tällaisia kantajia ovat kiinteät laimentimet tai täyteaineet, steriilit vesipohjaiset kantajat sekä erilaiset ei-  
5 myrkylliset orgaaniset liuottimet.

Suun kautta annettavina valmisteina käytetään tabletteja, jotka sisältävät erilaisia indifferenttisiä lääke-  
10 täyteaineita kuten natriumsitraatti, kalsiumkarbonaatti ja kalsiumfosfaatti, ja näiden ohella erilaisia hajottavia aineita kuten tärkkelys, edullisesti peruna- tai tapioka-  
tärkkelys, algiinihappo sekä tietyt kompleksiset silikaatit, sekä sideaineita kuten polyvinyylipyrrolidoni, sukroosi, gelatiini ja arabikumi. Lisäksi voiteluaineet kuten  
15 magnesiumstearaatti, natriumlauryylisulfaatti ja kaikki ovat usein erittäin käyttökelpoisia tabletoinnissa. Samantapaisia kiinteitä kokoonpanoja käytetään samoin pehmeitten tai kovien gelatiinikapselien täytteinä; edullisia materiaaleja tässä yhteydessä ovat myös laktoosi eli maitosokeri sekä korkean molekyylipainon omaavat polyetyleeniglykoleit.  
20 Haluttaessa käyttää suun kautta annettavia vesisuspensioita ja/tai -eliksiirejä niiden oleellinen vaikuttava aineosa voidaan yhdistää erilaisiin makeutusaineisiin, flavoriaineisiin, väriaineisiin, emulgaattoreihin ja/tai suspendoimisaineisiin sekä laimentimiin kuten vesi,  
25 etanoli, propyleeniglykoli, glyseriini ja niiden erilaiset vastaavat yhdistelmät.

Lääkkeenantoa ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti silmälläpitäen voidaan käyttää liuoksia seesaminsiemennä tai maapähkinäöljyssä, tai propyleeniglykolin vesiliuoksessa, sekä samoin steriloituja, vastaavista vesiliuokoi-  
30 sista aiemmin luetelluista alkalimetalli- tai maa-alkalimetallisuoloista saatuja vesiliuoksia. Tällaiset vesiliuokset tulisi tarvittaessa puskuroida sopivasti, minkä ohella nestemäinen laimennin tulisi ensin tehdä isotooniseksi lisäämällä riittävästi keittosuolaa tai glukoosia.  
35 Nämä nimenomaiset vesiliuokset soveltuvat erityisen hyvin

annettaviksi laskimonsisäisenä, lihaksensisäisenä, ihonalaisena tai vatsaontelon sisäisenä ruiskeena. Kaikki tässä yhteydessä käytetyt steriilit vesipohjaiset kantajat ovat helposti saatavissa alan ammattilaisten hyvin tuntemien vakiomenettelyiden avulla.

Paikallista lääkkeenantoa silmälläpitäen laimeat, steriloidut, vesipohjaiset liuokset (joissa pitoisuus on tavallisesti noin 0,1 - 5 %), jotka kaikkiaan ovat samankaltaisia kuin edeltävät ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti annettavat liuokset, valmistetaan lääkepurkkeihin, jotka soveltuvat lääkkeen antamiseen tiputtamalla silmään.

Kyseistä keksintöä havainnollistetaan seuraavien esimerkkien avulla.

Esimerkki 1

1-[(bentsotiatsol-2-yyli)metyyli]-1H-indatsoli-3-etikkahappo

Kiivaasti sekoitettuun liuokseen, jossa oli 1H-indatsoli-3-etikkahappoa (0,88 g) natriumhydroksidipitoisessa (0,60 g) vedessä (100 ml), lisättiin 2-(bromimetyyli)-bentsotiatsolia (1,25 g) ja saatua seosta kuumennettiin 80 °C:ssa 2,5 tunnin ajan. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, minkä jälkeen sitä uutettiin eetterillä (2 x 25 ml). Vesifaasi erotettiin ja tehtiin happamaksi pH:hon noin 4 lisäämällä konsentroitua kloorivetyhappoa, minkä jälkeen sitä uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 20 ml). Muodostuneet orgaaniset faasit erotettiin, yhdistettiin, kuivattiin sekä haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin keltainen kiinteä aine (saanto: 0,67 g), joka kietytettiin bentseenistä (sp. 164 - 165 °C).

Korvaten 1H-indatsoli-3-etikkahappo 1 mooliekvivalentilla 5-kloori-1H-indatsoli-3-etikkahappoa saman menetelmän mukaan valmistettiin:

1-(bentsotiatsol-2-yyli)metyyli-5-kloori-1H-indatsoli-3-etikkahappo (sp. 213 °C).

Korvaten edelleen 2-(bromimetyyli)bentsotiatsoli 1 mooliekvivalentilla 3-(bromimetyyli)bentso[d]isotiatso-

lia, 2-(bromimetyyli)bentsoksatsolia tai 2-bromimetyyli-kinoliinia saman menetelmän mukaan valmistettiin:

1-[(bentso[d]isotiatsol-3-yyli)metyyli]-5-kloori-1H-indatsoli-3-etikkahappo (sp. 204 - 205 °C);

5 1-[(bentsoksatsol-2-yyli)metyyli]-5-kloori-1H-indatsoli-3-etikkahappo (sp. 194 - 195 °C); ja

1-[(2-kinolyyli)metyyli]-5-kloori-1H-indatsoli-3-etikkahappo (sp. 201 - 202 °C).

Esimerkki 2

10 Metyyli-1-(4-bromi-2-fluoribentsyyli)-1H-indatsoli-3-asettaatti

Metyyli-1H-indatsoli-3-asettaattia (0,45 g) sisältävään dimetyyliformamidiin (3 ml) lisättiin natriumhydridiä (0,14 grammaa; 50 %:inen w/w dispersio mineraaliöljyssä), ja saatuun liuokseen lisättiin 4-bromi-2-fluoribentsyylibromidia (0,70 g). Kun oli kulunut 15 minuuttia, reaktioseos kaadettiin jääveteen (20 ml). Lisättiin riittävä määrä 10 %:ista kloorivetyhappoa pH:n säätämiseksi noin 4,0:aan, minkä jälkeen seosta uutettiin etyyliasetaattilla (2 x 20 ml). Orgaaniset faasit erotettiin, yhdistettiin ja pestiin vedellä (2 x 10 ml), minkä jälkeen ne kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännöstä puhdistettiin kromatografisesti silikageelin avulla [saanto: 0,31 g; <sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>): 3,6 (s, 3H), 4,0 (s, 2H), 5,4 (s, 2H), 6,8-7,2 (m, 6H), 7,6 (m, 1H)].

30 Korvaten 4-bromi-2-fluoribentsyylibromidi 1 mooli-ekvivalentilla 2-(bromimetyyli)-5-(trifluorimetyyli)bentsotiatsolia, 2-(bromimetyyli)-5-fluoribentsotiatsolia, 2-(bromimetyyli)bentsotiofeenia, 2-(bromimetyyli)-5-(trifluorimetyyli)bentsoksatsolia tai vastaavasti 2-(bromimetyyli)-5,7-difluoribentstiatsolia saman menetelmän mukaan valmistettiin:

35 metyyli-1-[(5-(trifluorimetyyli)bentsotiatsol-2-yyli)metyyli]-1H-indatsoli-3-asettaatti [<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz): 3,65 (s, 3H), 4,0 (s, 2H), 5,9 (s, 2H), 7,0-8,2 (m, 7H)];



metyyli-1-[(5-fluoribentsotiatsol-2-yyli)metyyli]-1H-indatsoli-3-asettaatti [ $^1\text{H}$ -nmr ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz): 3,6 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 5,9 (s, 2H), 6,9-7,9 (m, 7H)];

5 metyyli-1-[(bentsotien-2-yyli)metyyli]-1H-indatsoli-3-asettaatti [ $^1\text{H}$ -nmr ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz): 3,65 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 7,0-7,8 (m, 9H);

10 metyyli-1-[(5-(trifluorimetyyli)bentsoksatsol-2-yyli)metyyli]-1H-indatsoli-3-asettaatti [ $^1\text{H}$ -nmr ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz): 3,50 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 4,8 (s, 2H), 7,0-7,9 (m, 7H)]; ja

metyyli-1-[(5,7-difluoribentsotiatsol-2-yyli)metyyli]-1H-indatsoli-3-asettaatti [ $^1\text{H}$ -nmr ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz): 1,3 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 3H), 4,0 (s, 2H), 4,15 (q,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 5,9 (s, 2H), 6,9 (m, 1H), 7,2-7,7 (m, 5H).

15 Korvaten edelleen metyyli-1H-indatsoli-3-asettaatti 1 mooliekvivalentilla vastaavaa etyyliesteriä sekä 4-bromi-2-fluoribentsyylibromidi 1 mooliekvivalentilla 2-(bromimetyyli)-6-bromibentsotiatsolia, 2-(bromimetyyli-5-klooribentsoksatsolia tai vastaavasti 5-(bromimetyyli)-3-20 (2-bromifenyyli)-1,2,4-oksadiatsolia saman menetelmän mukaan valmistettiin:

25 etyyli-1-[(6-bromibentsotiatsol-2-yyli)metyyli]-1H-indatsoli-3-asettaatti [ $^1\text{H}$ -nmr ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz): 1,25 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 3H), 4,05 (s, 2H), 4,2 (q,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 5,9 (s, 2H), 7,1-7,9 (m, 7H);

etyyli-1-[(5-klooribentsoksatsol-2-yyli)metyyli]-1H-indatsoli-3-asettaatti [ $^1\text{H}$ -nmr ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz): 1,2 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 3H), 4,0 (s, 2H), 4,1 (q,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 5,8 (s, 2H), 7,0-7,8 (m, 7H)]; ja

30 etyyli-1-[(3-(2-bromifenyyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)metyyli]-1H-indatsoli-3-asettaatti [ $^1\text{H}$ -nmr ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz): 1,2 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 3H), 4,0 (s, 2H), 4,2 (q,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 5,8 (s, 2H), 7,1-7,7 (m, 8H)].

35 Korvaten edelleen metyyli-1H-indatsoli-3-asettaatti 1 mooliekvivalentilla etyyli-5-kloori-1H-indatsoli-3-asettaattia sekä 4-bromi-2-fluoribentsyylibromidi 2-(bromime-

tyyli)-5-bromibentsotiatsolilla, 2-(bromimetyyli)-5-klooribentsoksatsolilla, 2-(bromimetyyli)-5-fluoribentsotiatsolilla ja vastaavasti 2-(bromimetyyli)-5-(trifluorimetyyli)bentsotiatsolilla saman menetelmän mukaan valmistettiin:

5 etyyli-1-[(5-bromibentsotiatsol-2-yyli)metyyli]-5-kloori-1H-indatsoli-3-asetatti [ $^1\text{H}$ -nmr ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz): 1,30 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 3H), 4,0 (s, 2H), 4,2 (q,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 5,85 (s, 2H), 7,1 (m, 4H), 7,6 (kaksois-d,  $J=2,7\text{Hz}$ , 1H), 8,05 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H)];

10 etyyli-1-[(5-klooribentsoksatsol-2-yyli)metyyli]-5-kloori-1H-indatsoli-3-asetatti [ $^1\text{H}$ -nmr ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz): 1,25 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 3H), 3,95 (s, 2H), 4,1 (q,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 5,65 (s, 2H), 7,1 (m, 5H), 7,5 (m, 2H)];

15 etyyli-1-[(5-fluoribentsotiatsol-2-yyli)metyyli]-5-kloori-1H-indatsoli-3-asetatti [ $^1\text{H}$ -nmr ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz): 1,3 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 3H), 4,1 (s, 2H), 4,2 (q,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 5,95 (s, 2H), 7,1-7,9 (m, 6H)]; ja

20 etyyli-1-[(5-trifluorimetyyli)bentsotiatsol-2-yyli)metyyli]-5-kloori-1H-indatsoli-3-asetatti [ $^1\text{H}$ -nmr ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz): 1,25 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 3H), 4,05 (s, 2H), 4,2 (q,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 5,9 (s, 2H), 7,1-8,2 (m, 6H)].

25 Korvaten edelleen metyyli-1H-indatsoli-3-asetatti 1 mooliekvivalentilla metyyli-5-kloori-1H-indatsoli-3-asetattia sekä 4-bromi-2-fluoribentsyylibromidi 2-(bromimetyyli)-5,7-difluoribentsotiatsolilla saman menetelmän mukaan valmistettiin:

30 metyyli-5-kloori-1-[(5,7-difluoribentsotiatsol-2-yyli)metyyli]-1H-indatsoli-3-asetatti (sp. 109 - 112 °C).

### Esimerkki 3

#### 1-(4-bromi-2-fluoribentsyyli)-1H-indatsoli-3-etikahappo

35 Liuosta, jossa oli metyyli-1-(4-bromi-2-fluoribentsyyli)-1H-indatsoli-3-asetattia (0,30 g) kaliumhydroksidin 10 %:ista vesiliuosta (1 ml) sisältävässä metanolissa (5 ml), sekoitettiin huoneenlämpötilassa 16 tunnin ajan.

Sitten liuos konsentroidiin pieneen tilavuuteen, minkä jälkeen sitä laimennettiin etyyliasetaatilla (10 ml) ja lisättiin riittävä määrä 10 %:ista kloorivetyhappoliuosta pH:n säätämiseksi noin 4,0:aan. Etyyliasetaatifaasi erotettiin ja pestiin vedellä (5 ml), kuivattiin ja haihdutettiin sitten kuiviin, jolloin saatiin valkea kiinteä aine (saanto: 0,21 g; sp. 167 - 168 °C).

Saman menetelmän avulla muut edellisen esimerkin metyyli- ja etyyliesterit muutettiin seuraaviksi yhdisteiksi:

- 1-[(5-trifluorimetyyli)bentsotiatsol-2-yyli]metyyli]-1H-indatsoli-3-etikkahappo (sp. 168 - 169 °C);
- 1-[(5-fluoribentsotiatsol-2-yyli)metyyli]-1H-indatsoli-3-etikkahappo (sp. 173 - 174 °C);
- 1-[(bentsotien-2-yyli)metyyli]-1H-indatsoli-3-etikkahappo (sp. 164 - 165 °C);
- 1-[(5-(trifluorimetyyli)bentsoksatsol-2-yyli)metyyli]-1H-indatsoli-3-etikkahappo (sp. 204 - 205 °C);
- 1-[(5,7-difluoribentsotiatsol-2-yyli)metyyli]-1H-indatsoli-3-etikkahappo (sp. 168 - 169 °C);
- 1-[(6-bromibentsotiatsol-2-yyli)metyyli]-1H-indatsoli-3-etikkahappo (sp. 186 - 189 °C);
- 1-[(5-klooribentsoksatsol-2-yyli)metyyli]-1H-indatsoli-3-etikkahappo (sp. 197 - 198 °C);
- 1-[(3-(2-bromifenyyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)metyyli]-1H-indatsoli-3-etikkahappo (sp. 208 - 209 °C);
- 1-[(5-bromibentsotiatsol-2-yyli)metyyli]-5-kloori-1H-indatsoli-3-etikkahappo (sp. 210 - 211 °C);
- 1-[(5-klooribentsoksatsol-2-yyli)metyyli]-5-kloori-1H-indatsoli-3-etikkahappo (sp. 227 - 228 °C);
- 1-[(5-fluoribentsotiatsol-2-yyli)metyyli]-5-kloori-1H-indatsoli-3-etikkahappo (sp. 186 - 188 °C);
- 1-[(5-(trifluorimetyyli)bentsotiatsol-2-yyli)metyyli]-5-kloori-1H-indatsoli-3-etikkahappo (sp. 189 - 190 °C); ja

1-[(5,7-difluoribentsotiatsol-2-yyli)metyyli]-5-kloori-1H-indatsoli-3-etikkahappo (sp. 196 °C).

Esimerkki 4

- Edeltävien esimerkkien 1 - 3 mukaisilla menetel-  
 millä valmistetaan vielä seuraavat yhdisteet sopivasti  
 substituoidusta 1H-indatsoli-3-etikkahaposta tai sen me-  
 tyyli- tai etyyliesteristä ja sopivasti substituoidusta  
 bentsyyli- tai (heteroaryyli)metyylihalogenidista:
- 1-[(3-pyridyyli)metyyli]-1H-indatsoli-3-etikkahap-  
 po;
- 1-[(4-metyyli-2-pyridyyli)metyyli]-1H-indatsoli-3-  
 etikkahappo;
- 1-[(2-pyrrolyyli)metyyli]-5-metoksi-1H-indatsoli-  
 3-etikkahappo;
- 1-[(5-bentsotiatsolyyli)metyyli]-5-metyyli-1H-in-  
 datsoli-3-etikkahappo;
- 1-[(5-bentsotiatsolyyli)metyyli]-5-metoksi-1H-in-  
 datsoli-3-etikkahappo;
- 1-(4-fluoribentsyyli)-1H-indatsoli-3-etikkahappo;
- 1-(3-metoksibentsyyli)-1H-indatsoli-3-etikkahappo;
- 1-(2,4-dimetyyllibentsyyli)-1H-indatsoli-3-etikka-  
 happo;
- 1-[(1-isokinolyyli)metyyli]-1H-indatsoli-3-etikka-  
 happo;
- 1-(2-tenyyli)-1H-indatsoli-3-etikkahappo;
- 1-furfuryyli-1H-indatsoli-3-etikkahappo;
- 1-[(4-tiatsolyyli)metyyli]-1H-indatsoli-3-etikka-  
 happo;
- 1-[(3-isoksatsolyyli)metyyli]-1H-indatsoli-3-etik-  
 kahappo;
- 1-[(1-isoindolyyli)metyyli]-1H-indatsoli-3-etikka-  
 happo;
- 1-[(2-indolyyli)metyyli]-1H-indatsoli-3-etikkahap-  
 po;
- 1-[(3(1H)-indatsolyyli)metyyli]-1H-indatsoli-3-  
 etikkahappo;

1-[(2-imidatsolyyli)metyyli]-1H-indatsoli-3-etikkahappo;

1-[(1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)metyyli-5-kloori-1H-indatsoli-3-etikkahappo.

5

Esimerkki 5

Pivaloyylioksimetyyli-1-[(5-(trifluorimetyyli)bentsotiatsol-2-yyli)metyyli]-5-kloori-1H-indatsoli-3-asettaatti

10 Tetrabutyyliammoniumvetysulfaattia (0,374 g, 1,1 mmol) liuotetaan 2,5 ml:aan vettä. Liuokseen lisätään NaHCO<sub>3</sub>:ea (92 mg, 1,1 mmol) pieninä erinä sellaisella nopeudella, ettei liuos kuohu. Lopuksi lisätään 1-[(5-trifluorimetyyli)bentsotiatsol-2-yyli)metyyli]-5-kloori-1H-indatsoli-3-etikkahappoa (1,1 mmol). Liuosta sekoitetaan  
15 noin 30 minuutin ajan, minkä jälkeen sitä uutetaan 4 x 5 millilitralla CHCl<sub>3</sub>:ea, saadut uutteet yhdistetään, kuivataan ja tislataan kuiviin, jolloin saadaan välituote-tetrabutyyliammoniumsuola. Tämä liuotetaan typpisuojakaasussa 2 ml:aan asetonia ja liuokseen lisätään kloorimetyylipivalaattia (0,216 ml, 1,1 mmol). 24 tunnin kuluttua asetoni  
20 tislataan eroon ja jäännös liuotetaan 5 ml:aan etyyliasettaattia, liuos pestään 3 x 5 ml:lla vettä ja 1 x 5 ml:lla suolaliuosta, kuivataan ja tislataan toistamiseen, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, jota haluttaessa puhdistetaan edelleen kromatografisesti silikageelissä.

25

Samalla menetelmällä korvaten kloorimetyylipivalaatti ekvivalenttisella moolimäärällä tarkoituksenmu-  
kaista orgaanista halogenidia valmistetaan lisäksi seuraavat esterit:

30

furan-5(1H)-on-1-yyli-1-[(5-(trifluorimetyyli)bentsotiatsol-2-yyli)metyyli]-5-kloori-1H-indatsoli-3-asettaatti;

35

isobentsofuran-3(1H)-on-1-yyli-1-[(5-trifluorimetyyli)bentsotiatsol-2-yyli)metyyli]-5-kloori-1H-indatsoli-3-asettaatti;

gamma-butyrolakton-4-yyli-1-[(5-trifluorimetyyli)-bentsotiatsol-2-yyli)metyyli]-5-kloori-1H-indatsoli-3-asettaatti;

5 1-(etoksikarbonyylioksi)etyyli-1-[(5-trifluorimetyyli)bentsotiatsol-2-yyli)metyyli]-5-kloori-1H-indatsoli-3-asettaatti.

Esimerkki 6

10 2-morfolinoetyyli-1-[(5-bromibentsotiatsol-2-yyli)-metyyli]-5-kloori-1H-indatsoli-3-asettaatti-hydrokloridi

N-(2-hydroksietyyli)morfoliinin natriumsuolaan, joka on valmistettu lisäämällä varovaisesti natriumhydriidiä (0,45 grammaa; 50-%:inen w/w dispersio mineraaliöljyssä) N-(2-hydroksietyyli)morfoliinin (1,43 ml) liuokseen 15 tolueenissa (50 ml), lisätään liuos, jossa on etyyli-1-[(5-bromibentsotiatsol-2-yyli)metyyli]-5-kloori-1H-indatsoli-3-asettaattia (1,23 g) tolueenissa (30 ml). Reaktioseosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 24 tunnin ajan ja sitten 60 °C:ssa 6 tunnin ajan, minkä jälkeen se kyllästetään 20 kuivalla HCl-kaasulla. Saostunut kiinteä aine otetaan talteen suodattamalla, kaadetaan natriumbikarbonaatin kyllästettyyn vesiliuokseen (100 millilitraa) ja uutetaan etyyliasetaatilla (3 x 100 ml). Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin, ja saatu jäännös 25 liuotetaan asetoniin (30 ml). Kyllästämällä tämä liuos kuivalla kloorivetykaasulla saadaan otsikkoyhdiste.

Esimerkki 7

2-(morfolino)etyyli-1-(4-bromi-2-fluoribentsyyli)-1H-3-asettaatti

30 Korvaamalla metyyli-1H-indatsoli-3-asettaatti valmistuksen 2 otsikkoyhdisteellä tämä otsikkoyhdiste valmistetaan esimerkin 2 mukaista menetelmää käyttäen.

Valmistus 1

Metyyli-1H-indatsoli-3-asettaatti

35 Liuosta, jossa oli 1H-indatsoli-3-etikkahappoa (1,0 g) viisi pisaraa konsentroitua rikkihappoa sisältä-

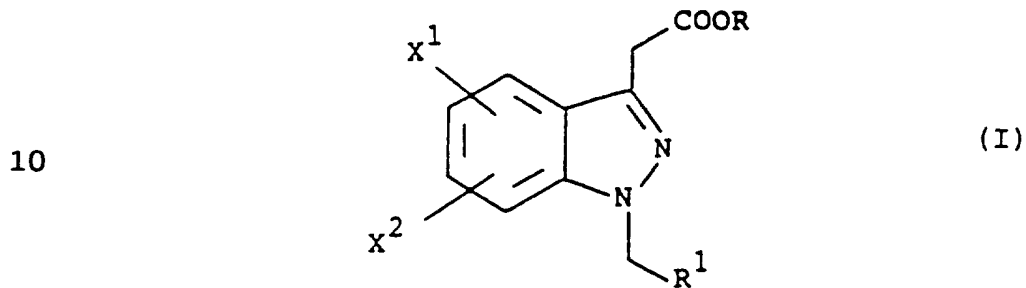
vässä metanolissa (30 ml), keitettiin palautusjäähdyttään 8 tunnin ajan. Sitten seos konsentroitiin pieneen tilavuuteen ja sitä laimennettiin etyyliasetaatilla (20 ml). Organinen faasi erotettiin ja pestiin vedellä (2 x 10 ml) sekä sitten natriumbikarbonaattiliuoksella (10 ml, 10 prosenttinen liuos). Etyyliasetaatifaasi erotettiin, minkä jälkeen se kuivaamalla saatiin otsikkoyhdiste (saanto: 0,8 g; sp. 146 °C).

Valmistus 2

10 2-(morfolino)etyyli-1H-indatsoli-3-asetatti  
Edeltävän esimerkin otsikkoyhdiste muutetaan esimerkin 6 menetelmällä kyseiseksi otsikkoyhdisteeksi.

## Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen 1H-indatsoli-3-etikkahappojohdannaisen valmistamiseksi, jolla  
5 on kaava I

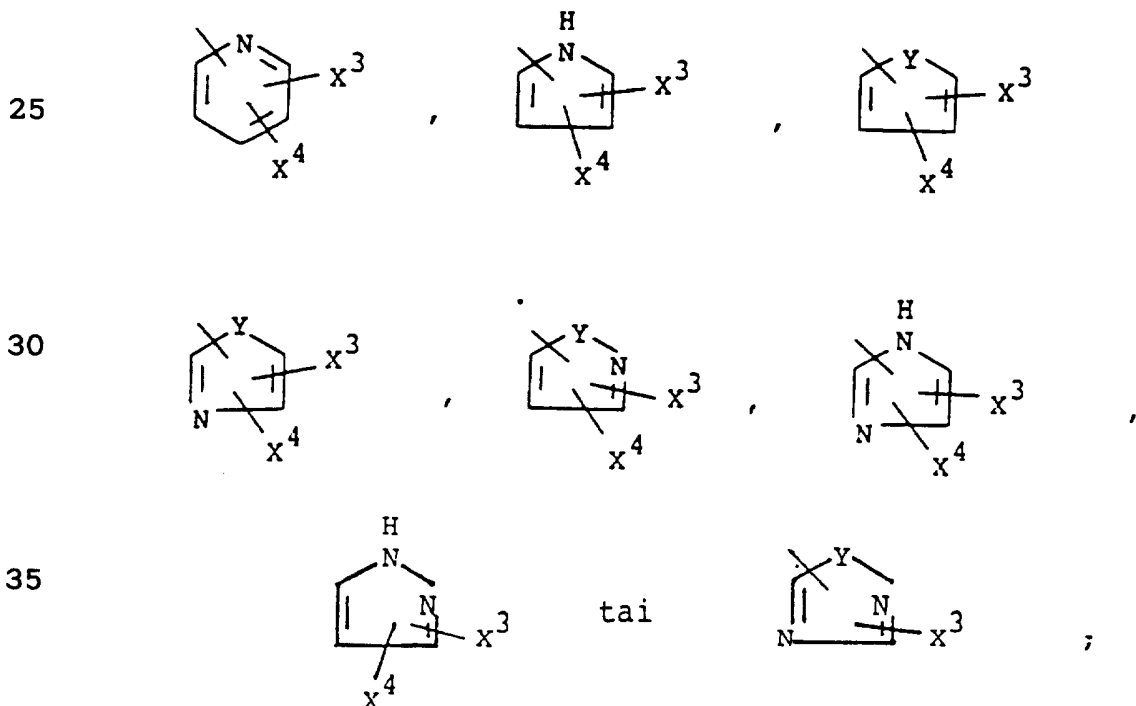


jossa

15  $X^1$  ja  $X^2$  ovat toisistaan riippumatta vety, fluori, kloori, bromi, trifluorimetyyli,  $(C_{1-3})$ -alkyyli tai  $(C_{1-3})$ -alkoksi;

R on vety tai tavanomaisen, fysiologisissa olosuhteissa hydrolysoitavissa olevan esterin muodostava radi-  
20 kaaliryhmä;

$R^1$  on

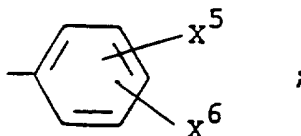




Y on rikki tai happi;

X<sup>3</sup> on erillisenä vety, fluori, kloori, bromi, trifluorimetyyli, (C<sub>1-3</sub>)-alkyyli, (C<sub>1-3</sub>)-alkoksi tai

5



10 X<sup>4</sup> erillisenä, X<sup>5</sup> ja X<sup>6</sup> ovat toisistaan riippumatta vety, fluori, kloori, bromi, trifluorimetyyli, (C<sub>1-3</sub>)-alkyyli tai (C<sub>1-3</sub>)-alkoksi; ja

X<sup>3</sup> ja X<sup>4</sup> voivat yhdessä viereisten, sitomiensa hiiliatomien kanssa muodostaa X<sup>5</sup>:llä ja X<sup>6</sup>:lla substituoidun bentseenirenkaan; tai

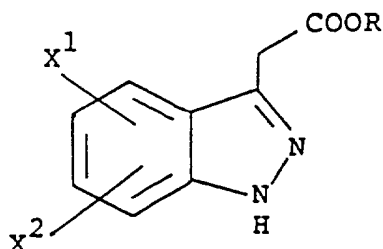
15

sen farmaseuttisesti hyväksyttävän kationisuolan valmistamiseksi R:n ollessa vety; tai

sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) yhdiste, jolla on kaava IV

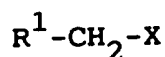
20



(IV)

25

saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava



30

jolloin R, R<sup>1</sup>, X<sup>1</sup> ja X<sup>2</sup> merkitsevät samaa kuin edellä ja X on nukleofiiliselle korvautumiselle altis poistuva ryhmä, reaktion suhteen inertissä liuottimessa emäksen läsnä ollessa; ja haluttaessa

35

b) R:n ollessa vety suoritetaan kaavan (I) mukaisen ennalta muodostetun esteriyhdisteen, jossa R on muu kuin vety, tavanomainen solvolyyysi;

c) R:n ollessa muu kuin vety suoritetaan kaavan (I) mukaisen ennalta muodostuneen happoyhdisteen, jossa R on vety, tavanomainen esteröinti;

5 d) R:n ollessa vety suoritetaan kaavan (I) mukaisen yhdisteen tavanomainen konversio farmaseuttisesti hyväksyttäväksi kationisuolaksi; tai

e) suoritetaan kaavan (I) mukaisen yhdisteen tavanomainen konversio happoadditiosuolaksi.

10 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan 1-[(bentsotiatsol-2-yyli)metyyli]-1H-indatsoli-3-etikkahappo.

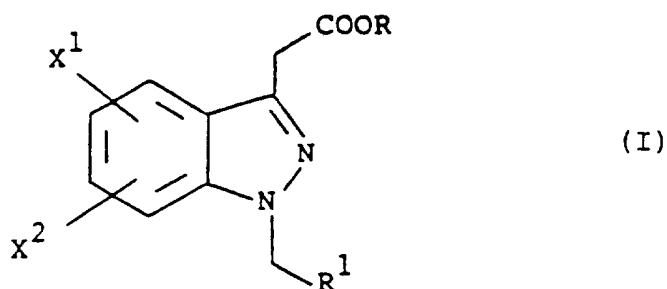
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan metyyli-1-(4-bromi-2-fluoribentsyyli)-1H-indatsoli-3-asetaatti.

## Patentkrav

1. Förfarande för framställning av ett terapeutiskt användbart 1H-indazol-3-ättiksyderivat med formeln I

5

10



vari

$X^1$  och  $X^2$  oberoende av varandra är väte, fluor, klor, brom, trifluormetyl,  $(C_{1-3})$ -alkyl eller  $(C_{1-3})$ -alkoxi;

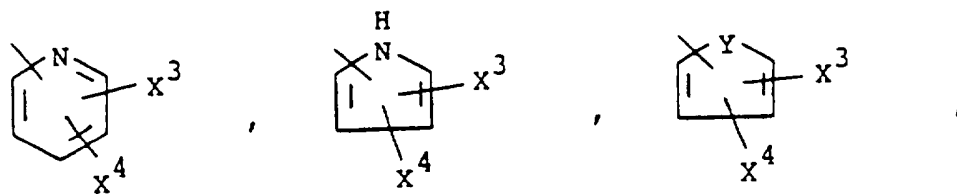
15

R är väte eller en radikalgrupp, vilken bildar en sedvanlig ester som kan hydrolyseras under fysiologiska förhållanden;

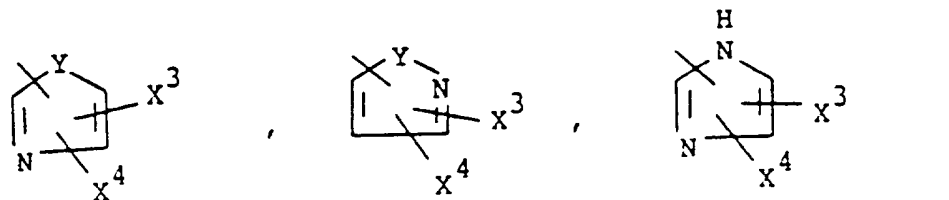
$R^1$  är

20

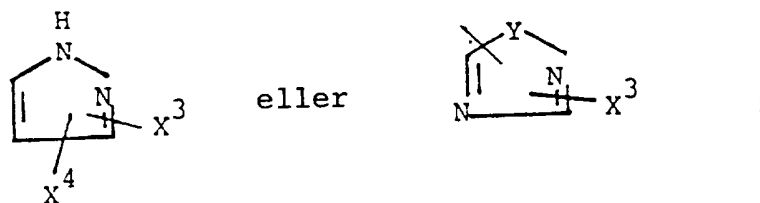
25



30



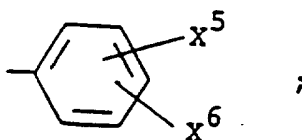
35



Y är svavel eller syre;

X<sup>3</sup> är taget för sig väte, fluor, klor, brom, trifluormetyl, (C<sub>1-3</sub>)-alkyl, (C<sub>1-3</sub>)-alkoxi eller

5



10 X<sup>4</sup> taget för sig, X<sup>5</sup> och X<sup>6</sup> är oberoende av varandra väte, fluor, klor, brom, trifluormetyl, (C<sub>1-3</sub>)-alkyl eller (C<sub>1-3</sub>)-alkoxi; och

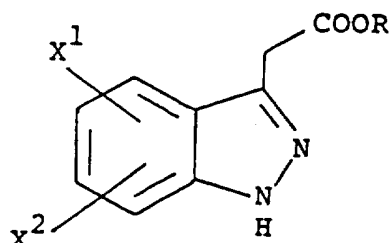
X<sup>3</sup> och X<sup>4</sup> kan tillsammans med de närliggande kolatomerna, vid vilka de är bundna, bilda en bensenring, vilken substituerats med X<sup>5</sup> och X<sup>6</sup>; eller

15 ett farmaceutiskt godtagbart katjonsalt därav, då R är väte; eller

ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) en förening med formeln IV

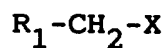
20



(IV)

25

omsätts med en förening med formeln



30

varvid R, R<sup>1</sup>, X<sup>1</sup> och X<sup>2</sup> betecknar samma som ovan och X är en avlägsnande grupp, vilken är utsatt för nukleofil substitution, i ett reaktionsinert lösningsmedel i närvaro av en bas; och ifall önskvärt,

b) då R är väte, utförs en sedvanlig solvolys av en på förhand bildad esterförening med formeln (I), vari R betecknar annat än väte;

5 c) då R betecknar annat än väte, utförs en sedvanlig förestring av en på förhand bildad syraförening med formeln (I), vari R är väte;

d) då R är väte, utförs en sedvanlig konversion av en förening med formeln (I) till ett farmaceutiskt godtagbart katjonsalt; eller

10 e) utförs en sedvanlig konversion av en förening med formeln (I) till ett syraadditionssalt.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att man framställer 1-[(bensotiazol-  
2-yl)metyl]-1H-indazol-3-ättiksyra.

15 3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att man framställer metyl-1-(4-brom-  
2-fluorbensyl)-1H-indazol-3-acetat.