

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 935043 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **935043**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D471/04
C07D473/04
C07D307/82**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **15.05.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **15.11.1993**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **15.11.1993**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - **15.05.1992 PCT/GB1992/000887**
Internationell ansökan - International
application

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

16.05.1991 GB 9110633 22.01.1992 GB 9201358
10.03.1992 GB 9205174

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, BRENTFORD MIDDLESEX TW8 9GS, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Ross, Barry Clive, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)
2 • Middlemiss, David, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)
3 • Scopes, David Ian Carter, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)
4 • Jack, Torquil Iain McLean, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)
5 • Cardwell, Kevin Stuart, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)
6 • Dowle, Michael Dennis, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)
7 • Montana, John Gary, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)
8 • Pass, Martin, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)
9 • Judd, Duncan Bruce, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

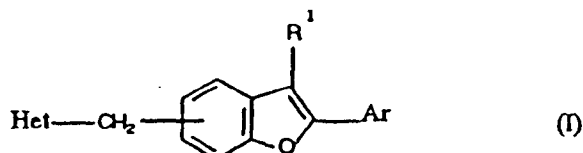
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Bentsofuraanijohdannaiset

Bensofuranderivat

Bentsofuraanijohdannaiset

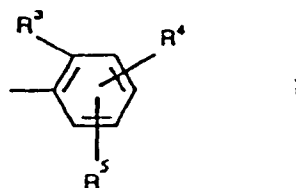
Tämän keksinnön kohteena ovat bentsofuraanijohdannaiset, menetelmät niiden valmistamiseksi ja farmaseuttiset koostumukset, jotka sisältävät niitä. Keksinnön ensimmäisenä kohteena on yhdiste, jolla on yleinen kaava (I):



tai sen fysiologisesti hyväksyttävä suola, solvaatti (esim. hydraatti) tai aineenvaihdunnallisesti labiili esteri, jossa

R^1 on vetyatomi tai halogeeniatomi tai ryhmä valittuna ryhmästä C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -alkenyyl, fluori- C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, -CHO, -CO₂H tai -COR²;

Ar on ryhmä

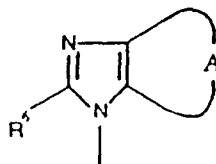


R^2 on ryhmä valittuna ryhmästä C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -alkenyyl, C_{1-6} -alkoksi tai ryhmä -NR¹⁵R¹⁶;

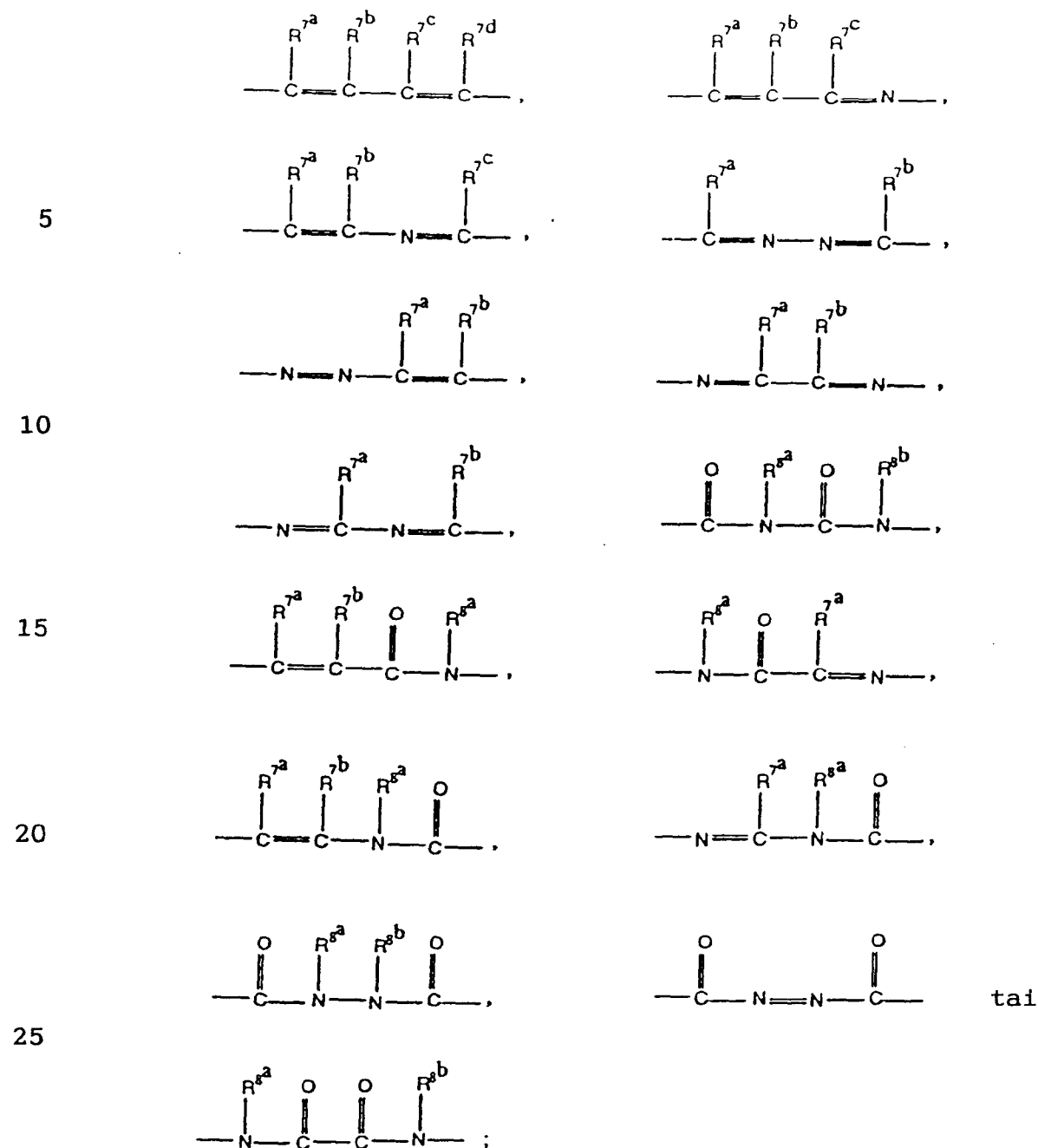
R^3 on ryhmä valittuna ryhmästä -CO₂H, -NHSO₂CF₃ tai C-sitoutunut tetratsolyyliryhmä;

R^4 ja R^5 voivat olla samanlaisia tai erilaisia kummankin ollessa riippumattomasti vetyatomi tai halogeeniatomi tai C_{1-6} -alkyyli-ryhmä;

Het on ryhmä



A, luettuna myötäpäivään tai vastapäivään, on ryhmä valittuna ryhmästä



30 R^6 on vetyatomi tai ryhmä valittuna ryhmästä C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -alkenyyl, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, C_{3-7} -sykloalkyyli tai C_{3-7} -sykloalkyyli- C_{1-4} -alkyyli;

R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} ja R^{7d} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat riippumattomasti vetyatomi tai halogeeniatomi
35 tai ryhmä valittuna ryhmästä syaani, nitro, C_{1-6} -alkyyli,

C_{2-6} -alkenyylili, C_{3-7} -sykloalkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli- C_{1-4} -alkyyli, fluori- C_{1-6} -alkyyli, $-(C_nH_{2n})R^9$, $-(CH_2)_nCOR^{10}$ tai $-(CH_2)_pNR^{11}COR^{12}$;

5 R^{8a} ja R^{8b} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kumpikin riippumattomasti vetyatomi tai ryhmä valittuna ryhmästä C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -alkenyylili, $-COR^{13}$, $-SO_2R^{13}$ tai $-(CH_2)_qR^{14}$;

R^9 on hydroksi tai C_{1-6} -alkoksiryhmä;

10 R^{10} on vetyatomi tai ryhmä valittuna ryhmästä hydroksi, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, fenyyli, fenoksi tai ryhmä $-NR^{15}R^{16}$;

R^{11} on vetyatomi tai C_{1-6} -alkyyli-ryhmä;

R^{12} on vetyatomi tai ryhmä valittuna ryhmästä C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, fenyyli, fenoksi tai $-NR^{15}R^{16}$;

15 R^{13} on ryhmä valittuna ryhmästä C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -alkenyylili, C_{1-6} -alkoksi tai $-NR^{15}R^{16}$;

R^{14} on ryhmä valittuna ryhmästä hydroksi, C_{1-6} -alkoksi, $-CO_2R^{17}$ tai $-NR^{15}R^{16}$;

20 R^{15} ja R^{16} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kumpikin riippumattomasti vetyatomi tai C_{1-4} -alkyyli-ryhmä tai $-NR^{15}R^{16}$ muodostaa tyydyttyneen heterosyklisen renkaan, jossa on 5 tai 6 rengasjäsentä ja voi valinnaisesti sisältää renkaassa yhden happiatomin;

R^{17} on vetyatomi tai C_{1-6} -alkyyli-ryhmä;

25 m on kokonaisluku 1 - 6;

n on 0 tai kokonaisluku 1 - 4;

p on kokonaisluku 1 - 4; ja

q on kokonaisluku 1 - 4.

30 Kun yleisen kaavan (I) yhdiste on optisesti aktiivinen, mainitun kaavan (I) tarkoituksena on kattaa kaikki enantiomeerit, diastereoisomeerit ja niiden seokset, mukaanlukien rasemaatit. Kun tämän keksinnön yhdiste sisältää yhden tai useamman kaksoissidoksen, ne voivat esiintyä cis- tai transkonfiguraatiossa. Lisäksi, missä tällaisia

geometrisiä isomeerejä esiintyy, kaavan (I) tarkoituksena on kattaa kaikki niiden seokset.

Keksinnön piiriin kuuluvat myös solvaatit, erityisesti yleisen kaavan (I) yhdisteiden hydraatit.

5 Edeltävän määritelmän mukaisesti termi "alkyyli", "alkoksi" tai "alkyyliitio" ryhmänä tai ryhmän osana tarkoittaa, että ryhmä on haarautunut tai haarautumaton. Termi "alkenyyli" ryhmänä tai ryhmän osana tarkoittaa, että ryhmä on haarautunut tai haarautumaton ja sisältää vähin-
10 täin yhden hiili-hiili kaksoissidoksen. Lisäksi on huomattava, että kun R^{8a} tai R^{8b} on C_{3-6} -alkenyyli-ryhmä, hiili-hiili kaksoissidos ei ole konjugoituneena ryhmän Het kanssa yleisessä kaavassa (I). Termi "sykloalkyyli" ryhmänä tai ryhmän osana voi olla esimerkiksi syklopropyyli, syklobu-
15 tyyli, syklopentyyli tai sykloheksyyli.

Termi "halogeeni" on fluori-, kloori-, bromi- tai jodiatomi.

Termi "fluori- C_{1-6} -alkyyli" on C_{1-6} -alkyyli-ryhmä, jossa yksi tai useampi vetyatomi on korvattu fluoriatomilla,
20 esimerkiksi ryhmä $-CH_2CF_3$.

Termi $-(C_mH_{2m})R^9$ on haarautunut tai haarautumaton alkyyli-ryhmä, joka on substituoitu missä tahansa hiiliato-
meista tässä ryhmässä substituentilla R^9 , esimerkiksi ryhmä $-CH_2R^9$, $-CH_2CH_2R^9$, $-CH(CH_3)R^9$ tai $-C(CH_3)_2R^9$. Ryhmät, joissa R^9
25 on päätehiiliryhmäatomi, esimerkiksi $-CH_2R^9$, $-CH_2CH_2R^9$ tai $-CH_2CH_2CH_2R^9$, voidaan myös esittää tässä ryhmänä $-(CH_2)_mR^9$.

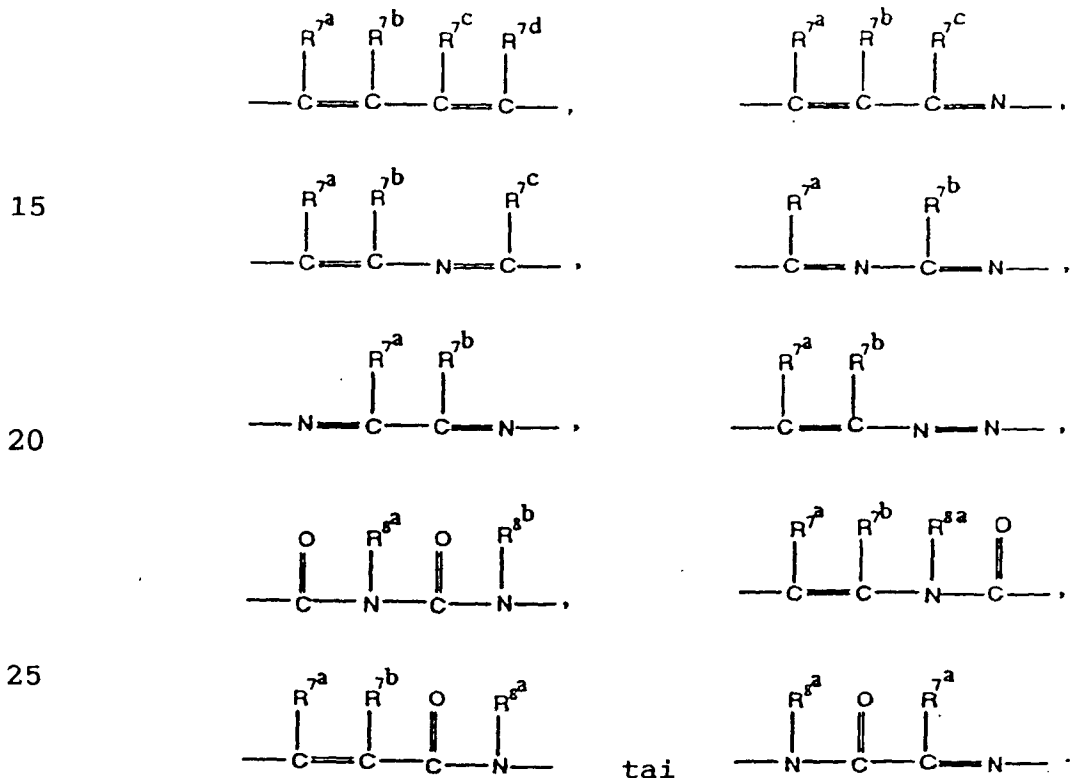
Edeltävän määritelmän mukaisesti, kun $-NR^{15}R^{16}$ on tyydyttynyt heterosyklinen rengas, tämä sisältää viisi tai kuusi rengasjäsentä, joista yksi on happiatomi. Sopivia
30 heterosyklisiä ryhmiä ovat pyrrolidino, piperidino tai morfolino.

Erityisen edullinen yleisen kaavan (I) yhdisteiden luokka on sellainen, jossa R^6 on vetyatomi tai C_{1-5} -alkyyli, C_{3-5} -alkenyyli, C_{1-5} -alkoksi, C_{3-5} -sykloalkyyli tai C_{3-5} -syklo-
35 alkyyli- C_{1-2} -alkyyli. Erityisen edullisia ovat ne yhdisteet,

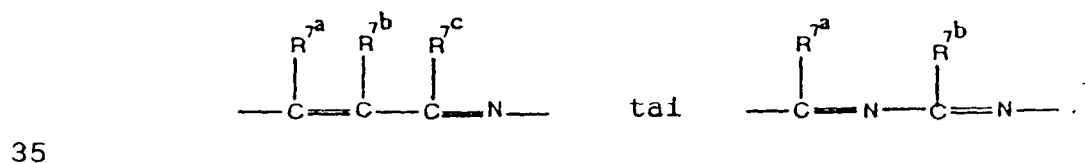
joissa R^6 on C_{2-4} -alkyyli-ryhmä (erityisesti etyyli, n-propyyli tai n-butyylili).

5 Toinen edullinen yleisen kaavan (I) yhdisteiden luokka on sellainen, jossa R^1 on vetyatomi tai halogeeniatomi tai ryhmä valittuna ryhmästä C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi tai fluori- C_{1-6} -alkyyli, erityisesti halogeeniatomi, erityisesti bromi.

10 Toinen yleisen kaavan (I) yhdisteiden edullinen luokka on sellainen, jossa A on ryhmä



30 Erityisen edullisia ovat yleisen kaavan (I) yhdisteet, joissa A on ryhmä



Edelleen edullinen yleisen kaavan (I) yhdisteiden luokka on sellainen, jossa R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} ja R^{7d} ovat kukin riippumattomasti vetyatomi tai halogeeniatomi tai ryhmä valittuna ryhmästä C_{1-6} -alkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli- C_{1-4} -alkyyli, $-(CH_2)_mR^9$ tai $-(CH_2)_nCOR^{10}$. Erityisesti R^9 on hydroksi tai C_{1-6} -alkoksi, ja edullisesti hydroksi, metoksi, etoksi, propoksi tai butoksi ja erityisesti hydroksi tai metoksi. R^{10} on erityisesti vetyatomi tai hydroksi, C_{1-6} -alkoksi tai $-NR^{15}R^{16}$ (erityisesti, kun R^{15} ja R^{16} ovat kumpikin riippumattomasti vetyatomi tai C_{1-4} -alkyyli), ja edullisesti vetyatomi tai hydroksi, metoksi, etoksi, propoksi tai butoksi ja erityisesti vetyatomi tai hydroksi tai metoksi, ja m on 1 tai 2 ja n on 0, 1 tai 2.

Tämän keksinnön erityisen edullisessa suoritusmuodossa R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} ja R^{7d} ovat kukin riippumattomasti vety- tai klooriatomi tai ryhmä valittuna ryhmästä metyyli, etyyli, syklopropyyli, syklopropyyylimetyyli, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CHO$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CONH_2$ ja $-CONHCH_3$.

Edelleen edullinen yleisen kaavan (I) yhdisteiden luokka on sellainen, jossa R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} ja R^{7d} ovat kukin riippumattomasti vety- tai klooriatomi tai ryhmä valittuna ryhmästä metyyli, etyyli, syklopropyyli, syklopropyylimeetyyli, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CHO$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CH(CH_3)OH$ tai edullisemmin $-C(CH_3)_2OH$.

Edullisesti yleisen kaavan (I) yhdisteissä ryhmä Het- CH_2 - on liittynyt bentsofuraanirenkaan 5- tai 6-asemaan ja erityisesti 5-asemaan.

Vielä edullisemmin yleisen kaavan (I) yhdisteissä R^4 ja R^5 voivat kumpikin olla riippumattomasti vetyatomi tai halogeeniatomi. Erityisesti R^4 ja R^5 ovat kumpikin vetyatomeja.

Erityisen edullisia keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat:

- 3-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentso-
furanyyli]metyyli]-2-etyyli-5,7-dimetyyli-3H-imidatso-
[4,5-b]pyridiini;
- 5 3-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentso-
furanyyli]metyyli]-2-etyyli-5-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]-
pyridiini;
- 3-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentso-
furanyyli]metyyli]-2-etyyli-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]-
pyridiini-5-karboksyyliahappo;
- 10 3-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentso-
furanyyli]metyyli]-5,7-dimetyyli-2-propyyli-3H-imidatso-
[4,5-b]pyridiini;
- 3-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentso-
furanyyli]metyyli]-7-metyyli-2-propyyli-3H-
15 imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksyyliahappo;
- 3-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentso-
furanyyli]metyyli]-2-propyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-
5-karboksyyliahappo;
- 3-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentso-
furanyyli]metyyli]-2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-
20 karboksyyliahappo;
- 3-[[3-bromi-2-[2-[[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fe-
nyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-7-metyyli-3H-
imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksyyliahappo;
- 25 3-[[3-bromi-2-[2-[[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fe-
nyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-7-metyyli-2-propyyli-3H-
imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksyyliahappo;
- 3-[[3-bromi-2-[2-[[[(trifluorietyyli)sulfonyyli]amino]fe-
nyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-propyyli-3H-imidatso-
30 [4,5-b]pyridiini-5-karboksyyliahappo;
- 3-[[3-bromi-2-[2-[[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fe-
nyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-3H-imidatso-
[4,5-b]pyridiini-5-karboksyyliahappo;

- 3-[[3-bromi-2-[2-[[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-N-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksiamidi;
- 5 3-[[3-bromi-2-[2-[[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-N,2-dietyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksiamidi;
- 3-[[3-bromi-2-[2-[[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksiamidi;
- 10 3-[[3-bromi-2-[2-[[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-N,7-dimetyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksiamidi;
- 3-[[3-bromi-2-[2-[[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-N,2-dietyyli-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksiamidi;
- 15 3-[[3-bromi-2-[2-[[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksiamidi;
- 3-[[3-bromi-2-[2-[[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-N-metyyli-2-propyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksiamidi;
- 20 3-[[3-bromi-2-[2-[[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-N-etyyli-2-propyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksiamidi;
- 25 3-[[3-bromi-2-[2-[[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-propyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksiamidi;
- 3-[[3-bromi-2-[2-[[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-N,7-dimetyyli-2-propyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksiamidi;
- 30 3-[[3-bromi-2-[2-[[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-N-etyyli-7-metyyli-2-propyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksiamidi;

3-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-7-metyyli-2-propyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksiamidi;

ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat, solvaatit
5 ja aineenvaihdunnallisesti labiilit esterit.

Edelleen tämän keksinnön edullisia yhdisteitä ovat:
3-[[3-bromi-2-(2-karboksifenyyli)-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksyylilihap-
po;

10 2-[3-bromi-5-[(2-etyyli-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridin-3-yyli)metyyli]-2-bentsofuranyyli]bentsoehappo;

N-[2-[3-bromi-5-[(2-etyyli-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridin-3-yyli)metyyli]-2-bentsofuranyyli]fenyyli]-2,2,2-trifluorimetaanisulfoniamidi;

15 3-[[3-bromi-2-(2-karboksifenyyli)-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksyylilihap-
po;

ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat, solvaatit
ja aineenvaihdunnallisesti labiilit esterit.

20 Edelleen tämän keksinnön edullisia yhdisteitä ovat lisäksi:

3-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-metanoli;

25 3-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-metanoli;

2-[3-bromi-5-[(2-etyyli-5-hydroksimetyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridin-3-yyli)metyyli]-2-bentsofuranyyli]bentsoehappo;

30 2-[3-bromi-5-[(2-etyyli-5-hydroksimetyyli-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridin-3-yyli)metyyli]-2-bentsofuranyyli]bentsoehappo;

3-[[[3-bromi-2-[2-[[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-metanoli;

5 3-[[[3-bromi-2-[2-[[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-metanoli;

ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat, solvaatit ja aineenvaihdunnallisesti labiilit esterit.

10 Kaavan (I) yhdisteiden fysiologisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat voidaan johtaa epäorgaanisista tai orgaanisista hapoista. Esimerkkejä tällaisista suoloista ovat hydrokloridit, hydrobromidit, sulfaatit, fosfaatit, bentsoaatit, metaanisulfonaatit tai trifluoriasetaatit.

15 Yhdisteet voivat myös muodostaa suoloja sopivien emästen kanssa. Esimerkkejä tällaisista suoloista ovat alkalimetalli (esim. natrium tai kalium), maa-alkalimetalli (esim. kalsium tai magnesium), ammonium ja substituoitu ammonium (esim. dimetyyliammonium, trietyyliammonium, 2-hydroksietyyli-
20 dimetyyliammonium, piperatsinium, N,N-dimetyylipiperatsinium, tetraetyyliammonium, piperidinium, etyleenidiammonium ja koliini).

On huomattava, että farmaseuttista käyttöä varten edellä viitattujen suolojen on oltava fysiologisesti hyväksyttäviä, mutta muita suoloja voidaan käyttää yleisen
25 kaavan (I) yhdisteiden ja niiden fysiologisesti hyväksyttävien suolojen valmistuksessa.

Edelleen on huomattava, että yleisen kaavan (I) yhdisteitä voidaan kemiallisesti modifioida yhdisteiden muotoon, jotka in vivo (esimerkiksi entsyymien vaikutuksen
30 alaisena) muodostavat yleisen kaavan (I) pääyhdisteitä. Tällaisia esilääkkeitä voivat olla esimerkiksi fysiologisesti hyväksyttävät aineenvaihdunnallisesti labiilit esterijohdannaiset. Näitä voidaan muodostaa esteröimällä esimerkiksi mikä tahansa karboksyylihapporyhmistä yleisen
35 kaavan (I) pääyhdisteessä aikaisemmin suojaamalla mikä

tahansa muu molekyyllissä läsnäoleva reaktiivinen ryhmä. Esimerkkejä tällaisista estereistä ovat alemmat alkyyli-
 esterit (esim. metyyli- tai etyyliesterit), alkenyyli-
 esterit (esim. vinyyli- tai allyyliesterit), alkynyylieste-
 5 rit (esim. etynyyli- tai propynyyliesterit), alkoksialkyy-
 liesterit (esim. metoksimetyyli- tai 2-metoksietyylieste-
 rit), alkyylitioalkyyliesterit (esim. metyylietioalkyylieste-
 rit), halogeenialkyyliesterit (esim. 2-jodietyyli- tai
 2,2,2-trikloorietyyliesterit), alkanoyylioksialkyylieste-
 10 rit (esim. asetoksimetyyli-, 1-asetoksietyyli- tai piva-
 loyylisimetyyliesterit), alkoksikarbonyylioksialkyylieste-
 rit (esim. 1-etoksikarbonyylioksietyyli- tai 1-metoksi-
 karbonyylioksietyyliesterit), aroyylioksialkyyliesterit
 (esim. bentsoyylisimetyyli- tai 1-bentsoyylisimetyyli-
 15 esterit), substituoidut tai substituomattomat aralkyyli-
 esterit (esim. bentsyyli- tai 4-amidobentsyyliesterit),
 substituoidut tai substituomattomat aminoalkyyliesterit
 (esim. aminoetyyli- tai 2-N,N-dimetyyliaminoetyyliesterit)
 tai hydroksialkyyliesterit (esim. 2-hydroksietyyli- tai
 20 2,3-dihydroksipropyliesterit).

Edeltävien esterijohdannaisten lisäksi tämän keksinnön yleisen kaavan (I) yhdisteiden piiriin kuuluvat muut fysiologisesti hyväksyttävät ekvivalentit, ts. fysiologisesti hyväksyttävät yhdisteet, jotka, kuten aineen-
 25 vaihdunnallisesti labiilit esterit, muuttuvat in vivo yleisen kaavan (I) pääyhdisteiksi.

Tämän keksinnön toisena kohteena on yleisen kaavan (I) yhdiste tai sen fysiologisesti hyväksyttävä suola, solvaatti tai metabolisesti labiili esteri käytettäväksi
 30 terapiassa.

Erityisesti tämän keksinnön yhdisteitä voidaan käyttää kohonneen verenpaineen (esimerkiksi varsinaisen, pahanlaatuisen tai jatkuvan, joka on aiheutunut oraalisista ehkäisylääkkeistä, aortan ahtaumasta tai munuaisten

verisuonisairaudesta) ja keuhkovaltimon korkean verenpaineen hoitoon tai ennaltaehkäisyyn.

Tämän keksinnön yhdisteitä voidaan käyttää myös kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan, akuutin tai kroonisen sydämen vajaatoiminnan, aortan tai sydämen toiminnan vajauksen hoidossa tai ennaltaehkäisyssä, sydänlihaksen infarktin jälkeen, munuaisen vajaatoiminnan (esimerkiksi, joka johtuu diabeettisesta munuaissairaudesta, munuaiskeräsen taudista, ihon kovettumataudista tai munuaiskriisistä), valkuaisaineiden esiintymisen virtsassa, Bartterin oireyhtymän, sekundaarisen hyperaldosteronismin, Reynaudin oireyhtymän, aivoverisuoniin liittyvän vajaatoiminnan, ääreisverisuonisairauden, diabeettisen verkkokalvosairauden, valtimon rasvakerrostumien ja verisuonten kimmoisuuden (compliance) hoidossa tai ennaltaehkäisyssä.

Ne ovat myös potentiaalisesti hyödyllisiä kognitiivisten häiriöiden, kuten dementian (esim. Alzheimerin taudin), ja muiden keskushermostojärjestelmään liittyvien häiriöiden, kuten ahdistushäiriöiden, skitsofrenian, masennuksen ja alkoholi- tai lääke- (esim. kokaiini-) riippuvuuden, hoidossa.

Edelleen tämän keksinnön kohteena on yleisen kaavan (I) yhdiste tai sen fysiologisesti hyväksyttävä suola, solvaatti tai aineenvaihdunnallisesti labiili esteri käytettäväksi edellä mainittujen sairauksien, erityisesti kohonneen verenpaineen, hoidossa.

Tämän keksinnön toisena kohteena on yleisen kaavan (I) yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, solvaatti tai aineenvaihdunnallisesti labiili esteri lääkkeen valmistamiseksi edellä mainittujen sairauksien, erityisesti korkean verenpaineen, hoitoa varten.

Edelleen tämän keksinnön kohteena on menetelmä edellä mainittujen sairauksien, erityisesti korkean verenpaineen, hoitamiseksi, jossa menetelmässä annetaan vaikuttava määrä yleisen kaavan (I) yhdistettä tai sen fysiolo-

gisesti hyväksyttävää suolaa, solvaattia tai aineenvaihdunnallisesti labiilia esterä potilaalle, joka tarvitsee tällaista hoitoa.

On huomattava, että yleisen kaavan (I) yhdisteitä tai niiden fysiologisesti hyväksyttävää suolaa, solvaattia tai aineenvaihdunnallisesti labiilia esterä voidaan edullisesti käyttää yhdessä yhden tai useamman terapeuttisen aineen, kuten esimerkiksi diureettien, ja/tai erilaisten korkeaa verenpainetta alentavien aineiden, kuten β -salpaajien, kalsiumantagonistien tai ACE-inhibiittien, kanssa. On myös ymmärrettävä, että tällainen yhdistelmähoito muodostaa myös osan tätä keksintöä.

Edelleen on ymmärrettävä, että tässä esitetyt viitteet hoidoksi käsittävät ennaltaehkäisyä, kuten myös havaittujen oireiden hoidon ja helpottamisen.

Vaikka on mahdollista antaa yleisen kaavan (I) yhdistettä raakana kemikaalina, on edullista antaa vaikuttava aineosa farmaseuttisena valmistemuotona.

Yleisen kaavan (I) yhdisteet ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat, solvaatit ja aineenvaihdunnallisesti labiilit esterit voidaan formuloida antamista varten millä tahansa tavallisella tavalla ja keksintö käsittää piirissään myös farmaseuttiset koostumukset, jotka sisältävät vähintään yhtä yleisen kaavan (I) yhdistettä tai sen fysiologisesti hyväksyttävää suolaa, solvaattia tai aineenvaihdunnallisesti labiilia esterä, joka on sovellettu ihmis- tai eläinlääketieteessä käytettäväksi. Tällaisia koostumuksia voidaan käyttää tavalliseen tapaan seoksina yhden tai useamman fysiologisesti hyväksyttävän kantoaineen tai täyteaineen kanssa. Kantoaineen tai -aineiden on oltava "hyväksyttäviä" niin, että ne ovat yhteensopivia valmistemuodon muiden aineosien kanssa eivätkä ole haitallisia vastaanottajalle. Täten keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan formuloida oraalista, poskensisäistä, ruoansulatuskanavan ulkopuolista tai peräsuolensisäistä

antomuotoa varten, tai muotoon, joka sopii antamista varten sisäänhengittämällä tai sisäänpuhaltamalla. Oraalinen antomuoto on edullinen.

Tabletit ja kapselit oraalista antomuotoa varten
 5 voivat sisältää tavallisia täyteaineita, kuten sideaineita, esimerkiksi tärkkelysliuosta tai polyvinyylipyrrolidonia; täyteaineita, esimerkiksi laktoosia, hienokiteistä selluloosaa tai maissitärkkelystä; voiteluaineita, esimerkiksi magnesiumstearaattia tai steariinihappoa; disinteg-
 10 rointiaaineita, esimerkiksi perunatärkkelystä, kroskarmelloosinatriumia tai natriumtärkkelysglykolaattia: tai kostuttimia, kuten natriumlauryylisulfaattia. Tabletit voidaan päällystää alalla hyvin tunnetuilla menetelmillä. Oraaliset nestevalmisteet voivat olla esimerkiksi vesipi-
 15 toisten tai öljymäisten suspensioiden, liuosten, emulsioiden, siirappien tai eliksiirien muodossa tai ne voivat olla kuiva-aineena, johon lisätään vettä tai muuta sopivaa liuotinta ennen käyttöä. Tällaiset nestevalmisteet voivat sisältää tavallisia lisäaineita, kuten suspendointiaineita,
 20 esimerkiksi sorbitolisiirappia, metyyliiselluloosaa, glukoosi/sokerisiirappia tai karboksimeytyyliiselluloosaa; emulgointiaaineita, esimerkiksi sorbitaanimono-oleaattia; ei-vesipitoisia liuottimia (jotka voivat sisältää syötäväksi kelpaavia öljyjä), esimerkiksi propyleeniglykolia tai etyylialkoholia; ja säilöntäaineita, esimerkiksi me-
 25 tyyli- tai propyyli p-hydroksibentsoaatteja tai sorbiinihappoa. Yhdisteet tai niiden suolat tai esterit voidaan myös formuloida peräpuikoiksi, jotka esim. sisältävät tavallisia peräpuikkopohjia, kuten kaakaovoita tai muita glyseridejä. Poskensisäistä antomuotoa varten koostumukset
 30 voivat olla tablettien muodossa formuloituina tavalliseen tapaan.

On huomattava, että sekä tabletit että kapselit voidaan valmistaa muotoon, joka on jatkuvasti vapauttava,

kuten niin, että aikaansaadaan keksinnön mukaisten yhdisteiden kontrolloitu jatkuva vapautuminen tuntien aikana.

Yleisen kaavan (I) yhdisteet ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat, solvaatit ja aineenvaihdunnallisesti labiilit esterit voidaan formuloida ruoansulatuskanavan ulkopuolista antomuotoa varten ampulli-injektioiksi tai jatkuvaksi infuusioksi ja voivat olla yksikköannosmuodossa ampulleissa tai moniannossäiliöissä lisätyn säilöntäaineen kanssa. Koostumukset voivat olla suspensioiden, liuosten tai emulsioiden muodossa öljymäisessä tai vesipitoisessa liuottimessa ja ne voivat sisältää muotoon vaikuttavia aineita, kuten suspendointi-, stabilointi- ja/tai dispergointiaineita. Vaihtoehtoisesti vaikuttava aineosa voi olla jauhemuodossa yhdistämistä varten sopivan liuottimen, esim. steriilin, pyrogeenivapaan veden kanssa ennen käyttöä.

Sisäänhengitettäväksi tarkoitettua antomuotoa varten keksinnön mukaiset yhdisteet ovat edullisesti aerosolisuihkeen muodossa paineistetuista pakkauksista tai sumuttimista, käyttäen sopivaa ponnekaasua, esim. diklooridifluorimetaania, trikloorifluorimetaania, diklooritetrafluorimetaania tai muita sopivia kaasuja. Paineistetun aerosolin tapauksessa yksikköannos voidaan määrittää venttiilin avulla halutun määrän antamiseksi.

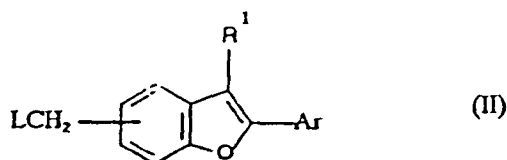
Vaihtoehtoisesti, sisäänhengitys- tai sisäänpuhalusantomuodossa, keksinnön mukaiset yhdisteet voivat olla kuiva-ainejauheen muodossa, esimerkiksi yhdisteen ja sopivan jauhe-emäksen, kuten laktoosin tai tärkkelyksen, jauheseoksena. Jauhekoostumus voi olla yksikköannosmuodossa, esimerkiksi kapsелеissa tai pakkauksissa, esim. liivatteessa tai kuplapakkauksissa (blister packs), joista jauhe voidaan antaa sisäänhengittämällä tai sisäänpuhaltamalla.

Keksinnön mukaiset farmaseuttiset valmistemuodot voivat myös sisältää muita aktiivisia aineosia, kuten antimikrobisia aineita tai säilöntäaineita.

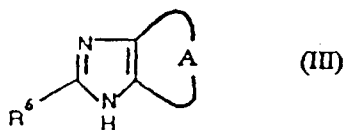
On huomattava, että tarvittava määrä yleisen kaavan (I) yhdistettä käytettäväksi hoidossa vaihtelee, ei pelkästään valitun kyseisen yhdisteen mukaan vaan myös antoreitin, hoidettavan sairauden luonteen ja potilaan iän ja
 5 kunnon mukaan ja on viime kädessä hoitavan lääkärin tai eläinlääkärin päätettävissä. Yleensä kuitenkin, kun koostumukset käsittävät yksikköannoksia, kukin yksikkö sisältää edullisesti 5 mg - 500 mg, edullisesti kun yhdisteet annetaan oraalisesti, 25 mg - 400 mg vaikuttavaa yhdistet-
 10 tä. Päivittäinen annos, käytettynä aikuisen ihmisen hoidossa, vaihtelee alueella 5 mg - 3 g, edullisimmin 25 mg - 1 g, joka voidaan antaa 1 - 4 päivittäisenä annoksena.

Keksinnön yhdisteet voidaan valmistaa monilla menetelmillä, kuten seuraavassa on kuvattu, jolloin eri ryhmät ovat kuten yleisessä kaavassa (I) on määritetty, jol-
 15 lei toisin mainita.

Täten tämän keksinnön kohteena on edelleen menetelmä (A) yleisen kaavan (I) yhdisteiden valmistamiseksi, jossa menetelmässä käsitellään yhdistettä, jolla on yleinen kaava (II)
 20



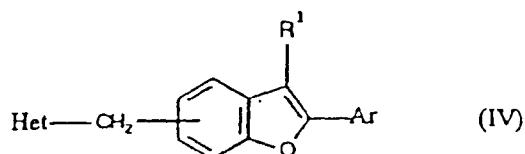
(jossa L on jättävä ryhmä, esimerkiksi halogeeniatomi, kuten kloori, bromi tai jodi, tai hydrokarbyylisulfonyyli-
 25 oksiryhmä, kuten metaanisulfonyylioksi, tai p-tolueenisulfonyylioksi ja R¹ ja Ar ovat kuten yleisessä kaavassa (I) on määritetty) imidatsolilla, jolla on kaava (III)
 30



(jossa R^6 ja A ovat kuten yleisessä kaavassa (I) on määritetty), mitä seuraa minkä tahansa suojaryhmän, mikäli läsnä, poistaminen, kuten tässä seuraavassa on kuvattu.

Reaktio toteutetaan edullisesti emäksisissä olosuhteissa, esimerkiksi natriumhydridin, kaliumkarbonaatin tai natriummetoksidin läsnä ollessa. Reaktio toteutetaan liuottimessa, kuten asetonitrilissä tai eetterissä, esim. tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa, ketonissa, esim. butanonissa tai metyyli-isobutyryliketonissa, tai substituoidussa amidissa, esim. dimetyyliformamidissa, lämpötilassa väliltä 0 °C - liuottimen palautusjähdytyslämpötila.

Toisessa yleisessä menetelmässä (B) yleisen kaavan (I) yhdiste voidaan saada poistamalla suojaus suojatusta välituotteesta, jolla on yleinen kaava (IV)



(jossa R^1 , Ar ja Het ovat kuten yleisessä kaavassa (I) on määritetty, kuitenkin niin, että ainakin yksi reaktiivinen ryhmä on suojattu suojaryhmällä).

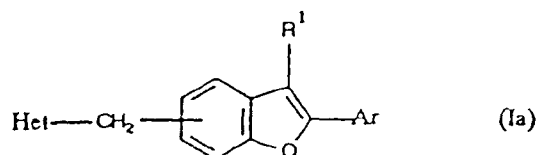
Suojaryhmiä voivat olla mitkä tahansa tavalliset suojaryhmät, joita on kuvannut, esimerkiksi julkaisussa "Protective Groups in Organic Synthesis", Theodora Greene (John Wiley & Sons Inc., 1981). Esimerkkejä karboksyyli-suojaryhmistä ovat C_{1-6} -alkyyli, kuten metyyli tai t-butyryyli, tai C_{7-10} -aralkyyli, kuten bentsyyli.

Kun R^3 on tetratsoliryhmä, tämä voidaan suojata esimerkiksi trityyliryhmällä $-C(\text{fenyyli})_3$, tai p-nitrobentsyyllillä tai 1-etoksietyyliryhmällä.

Suojauksen poisto antamaan yleisen kaavan (I) yhdiste voidaan toteuttaa käyttäen tavallisia menetelmiä. Täten esimerkiksi aralkyyli-ryhmät voidaan lohkaista hydro-

genolyysillä sopivassa orgaanisessa liuottimessa, kuten alkoholissa, esim. etanolissa, jalometallikatalyytin, kuten palladiumin tai sen oksidin läsnä ollessa, kantoaineella, kuten hiilellä, ja tavallisesti huoneenlämpötilassa ja paineessa. Karboksyyllisuojarahmät, kuten alkyyliryhmät, voidaan lohkaista hydrolyysillä käyttäen emästä, kuten alkalimetallihydroksidia, (esim. natriumhydroksidia tai kaliumhydroksidia) sopivassa liuottimessa (esim. vesipitoisessa alkoholissa, kuten metanolissa tai etanolissa) missä tahansa sopivassa lämpötilassa aina palautusjäähdytyslämpötilaan asti. Vaihtoehtoisesti, t-butyylisuojarahmien tapauksessa, nämä voidaan poistaa käsittelemällä vahvalla hapolla (esim. trifluorietikkahapolla) sopivassa liuottimessa, kuten dikloorimetaanissa. Tetratsoliryhmän suojauksen poisto, kun se on suojattu trityyliryhmällä, voidaan toteuttaa happohydrolyysillä käyttäen trifluorietikkahappoa tai mineraalihappoa, kuten vetykloridihappoa sopivassa liuottimessa, kuten etanolissa, edullisesti huoneenlämpötilassa. Vaihtoehtoisesti, mikäli mahdollista, tetratsolyyliryhmän suojauksen poisto voidaan toteuttaa katalyyttisellä hydrauksella, kuten edellä on kuvattu.

Toisessa yleisessä menetelmässä (C) yleisen kaavan (I) yhdiste, jossa substituentti R^3 ryhmässä Ar on C-sitoutunut tetratsolyyliryhmä, voidaan valmistaa yhdisteestä, jolla on yleinen kaava (Ia)



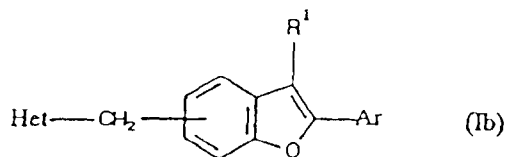
(jossa R^1 , Ar ja Het ovat kuten yleisessä kaavassa (I) on määritetty, paitsi että ryhmässä Ar R^3 on nitriliryhmä ja ryhmässä Het yksikään R^{7a} :sta, R^{7b} :stä, R^{7c} :stä ja R^{7d} :stä ei ole nitriliryhmä) saattamalla reagoimaan sopivan atsidin,

kuten natriumatsidin, ammoniumatsidin (edullisesti valmistettu in situ natriumatsidista ja ammoniumkloridista), trialkyyli- (esim, trietyyli) ammoniumatsidin (edullisesti valmistettu in situ natriumatsidista ja trialkyyliamiini-suolasta (esim. trietyyliamiinihydrokloridista)), trialkyylisilyyliatsidin (esim. trimetyylisilyyliatsidin) tai trialkyyliitina-atsidin, esim. tributyyliitina-atsidin, kanssa. Reaktio toteutetaan edullisesti liuottimessa, kuten ksyleenissä, eetterissä, esimerkiksi dimetoksietaanissa tai tetrahydrofuraanissa tai substituoidussa amidissa, esimerkiksi dimetyyliformamidissa korotetussa lämpötilassa, kuten liuottimen palautusjäähdytyslämpötilassa, 1 - 10 päivän aikana. Kun atsidi on tributyyliitina-atsidi, reaktio voidaan edullisesti toteuttaa ilman liuotinta lämpötilassa väliltä huoneenlämpötila - 180 °C. Tällainen reaktio jättää tetratsolyyliryhmän suojatuksi tributyyliitina-ryhmällä, joka voidaan helposti poistaa käyttäen vesipitoista emästä tai happoa. Kun käytetään vesipitoista emästä suojauksen poistamiseen, yhdistettä voidaan käsitellä vesipitoisella hapolla vapaan tetratsolin vapauttamiseksi.

Yleisen kaavan (Ia) yhdisteet voidaan valmistaa menetelmällä, joka on analoginen tässä kuvattujen kanssa, kaavan (IX) yhdisteestä ja vastaavasta bentsofuraani välituotteesta.

Yleisen kaavan (Ia) välituote ja sen happoadditiosuolat ovat uusia yhdisteitä ja muodostavat tämän keksinnön lisäkohteen.

Toisessa yleisessä menetelmässä (D) yleisen kaavan (I) yhdiste, jossa substituentti R^3 ryhmässä Ar on $-NHSO_2CF_3$, voidaan myös valmistaa yhdisteestä, jolla on yleinen kaava (Ib)



(jossa R^1 , Ar ja Het ovat kuten yleisessä kaavassa (I) on määritetty, paitsi että ryhmässä Ar R^3 on aminoryhmä ja ryhmässä Het ei yksikään ryhmistä R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} ja R^{7d} ole alkoholiryhmä) saattamalla reagoimaan trifluorimetaanisul-

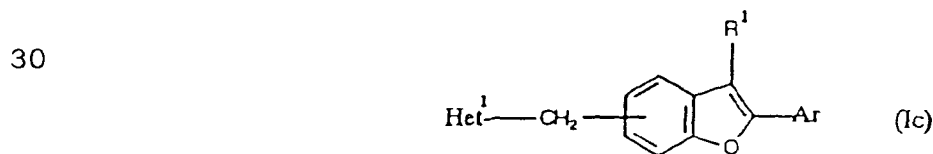
5 fonihapoanhydridin tai trifluorimetyylisulfonyylikloridin kanssa sopivassa liuottimessa, kuten halogenoidussa hiilivedyssä, esimerkiksi dikloorimetaanissa tai kloroformissa, emäksen, esim. trietyyliamiinin, läsnä ollessa.

Yleisen kaavan (Ib) yhdisteet voidaan valmistaa 10 menetelmillä, jotka ovat analogisia tässä kuvattujen kanssa kaavan (X) yhdisteestä ja vastaavasta bentsofuraani välituotteesta.

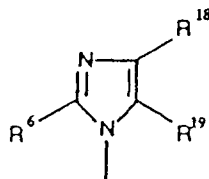
Vaihtoehtoisesti yleisen kaavan (Ib) yhdisteet voidaan valmistaa kaavan (I) yhdisteen Curtius-järjestymisellä, jossa R^3 ryhmässä Ar on $-CO_2H$ (edellyttäen, että tämä 15 on ainoa suojaamaton karboksyyli-ryhmä molekyylissä) käyttäen esimerkiksi difenyylifosforyyliatsidia emäksen, kuten trietyyliamiinin, ja liuottimen, kuten alkoholin (esim. tertbutanolin), läsnä ollessa muodostamaan karbamaatti, 20 mitä seuraa amiinin suojauksen poisto tavalliseen tapaan, esimerkiksi happohydrolyysillä käyttäen vetykloridihappoa liuottimessa, kuten etanolissa.

Yleisen kaavan (Ib) välituote ja sen happoadditio- 25 suolat ovat uusia yhdisteitä ja muodostavat tämän keksinnön lisäkohteen.

Toisessa yleisessä menetelmässä (E) yleisen kaavan (I) yhdiste voidaan saada käsittelemällä yhdistettä, jolla on kaava (Ic)



(jossa R^1 ja Ar ovat kuten yleisessä kaavassa (I) on mää- 35 ritetty ja Het¹ on ryhmä



5 jossa R⁶ on kuten yleisessä kaavassa (I) on määritetty ja R¹⁸ ja R¹⁹ ovat vastaavasti -CO₂R¹⁷ ja -NH₂; -NH₂ ja -CO₂R¹⁷; -CONH₂ ja -NH₂; -NH₂ ja -CONH₂; tai -CO₂R¹⁷ ja -CO₂R¹⁷) yhdel-

(a) R^{8a}-N=C=O;

10 (b) R^{8a}-NH-CONH₂;

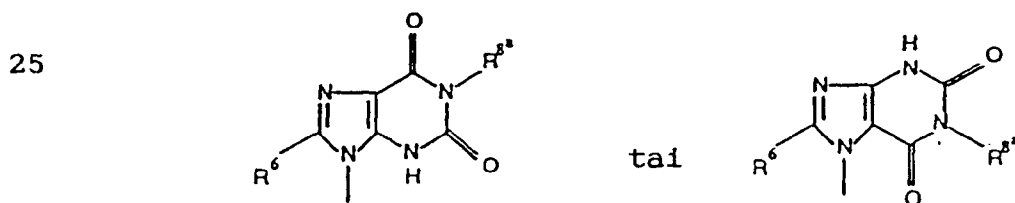
(c) R^{7a}-C(C₁₋₄-alkoksi)₃;

(d) H₂NNH₂

(jossa R^{7a} ja R^{8a} ovat kuten yleisessä kaavassa (I) on määritetty), mitä seuraa minkä tahansa suojaryhmän, mikäli
15 läsnä, poistaminen, kuten edellä on kuvattu.

Alaan perehtynyt arvostaa sitä, että substituenttien R¹⁸ ja R¹⁹ valinta kaavan (Ic) yhdisteessä yhdessä kaavassa (V) annetun rakenteen kanssa mahdollistaa monien
20 ryhmien valmistuksen, joita kuvaa A yleisessä kaavassa (I).

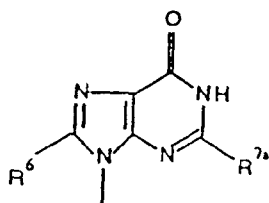
Täten, esimerkiksi yleisen kaavan (I) yhdisteet, joissa Het on



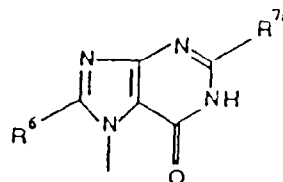
30 voidaan valmistaa saattamalla kaavan (Ic) yhdiste (jossa R¹⁸ ja R¹⁹ ovat, vastaavasti, -CO₂R¹⁷ ja -NH₂; tai -NH₂ ja -CO₂R¹⁷) reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (V(a)) tai vaihtoehtoisesti (jossa R¹⁸ ja R¹⁹ ovat, vastaavasti, -CONH₂ ja -NH₂; tai -NH₂ ja -CONH₂) yhdisteen kanssa, jolla
35 on kaava (V(b)) korotetussa lämpötilassa.

Yhdisteet, joilla on yleinen kaava (I), jossa Het on

5



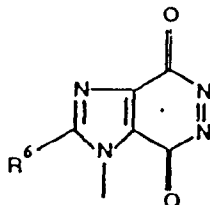
tai



10 voidaan valmistaa saattamalla kaavan (Ic) yhdiste (jossa R^{18} ja R^{19} ovat, vastaavasti, $-\text{CONH}_2$ ja $-\text{NH}_2$; tai $-\text{NH}_2$ ja $-\text{CONH}_2$) reagoimaan kaavan (V(c)) yhdisteen kanssa etikka-

happoanhydridin tai dimetyyliformamidin läsnä ollessa.

15



20 voidaan valmistaa saattamalla kaavan (Ic) yhdiste (jossa R^{18} ja R^{19} ovat kumpikin $-\text{CO}_2R^{17}$) reagoimaan kaavan (V(d)) yhdisteen kanssa, mitä seuraa hydratsovälituotteen hapettaminen käyttäen esimerkiksi NaOBr:ää tai 2,3-dikloori-5,6-disyäänikinonia (DDC).

25 Edellä kuvatuissa menetelmissä (A), (B), (C), (D) ja (E) yleisen kaavan (I) yhdisteet voidaan saada suolan muodossa, edullisesti fysiologisesti hyväksyttävän suolan muodossa. Haluttaessa tällaiset suolat voidaan muuttaa vastaaviksi vapaiksi hapoiksi tai vapaiksi emäksiksi käyttäen tavallisia menetelmiä.

30

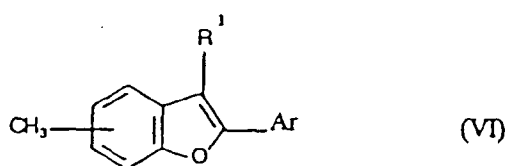
Yleisen kaavan (I) fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan valmistaa saattamalla yleisen kaavan (I) yhdiste reagoimaan tarkoituksenmukaisen hapon tai emäksen kanssa sopivan liuottimen, kuten asetoniriilin, asetonin,

kloroformin, etyyliasetaatin tai alkoholin, esim. metanolin, etanolin tai isopropanolin, läsnä ollessa.

Fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan valmistaa myös muista suoloista, mukaanlukien muut fysiologisesti hyväksyttävät suolat yleisen kaavan (I) yhdisteistä käyttäen tavallisia menetelmiä.

Yleisen kaavan (II) välituoteyhdisteet voidaan valmistaa yhdisteestä, jolla on kaava (VI):

10



käyttäen mitä tahansa sopivaa alalla hyvin tunnettua reagenssia metyylin muuttamiseksi 6-jäsenisessä renkaassa ryhmäksi $-\text{CH}_2\text{L}$ (jossa L on kuten edellä on määritetty). Täten, esimerkiksi kun L on halogeeniatomi, kaavan (VI) yhdiste voidaan muuttaa yleisen kaavan (II) yhdisteeksi käyttäen N-klooriamideja, tert-butyylihypokloriittia tai N-bromisukkiini-imidiä. Sivuketjun halogenointia voidaan katalysoida valolla, täten reaktioseosta voidaan valaista sopivalla keinotekoisella valolähteellä ja edullisesti vapaan radikaali-initiaattorin, kuten atsobisisobutyronitriilin (AIBN) tai bentsoyyliperoksidin, läsnä ollessa.

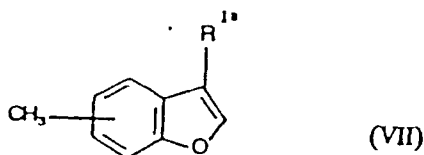
25

Kaavan (VI) yhdisteet, joissa R^1 on halogeeniatomi, esimerkiksi bromiatomi, voidaan valmistaa halogenoimalla kaavan (VI) yhdiste, jossa R^1 on vetyatomi, käyttäen esimerkiksi bromia sopivassa liuottimessa, kuten halogenoidussa hiilivedyssä, esimerkiksi hiilitetrakloridissa.

30

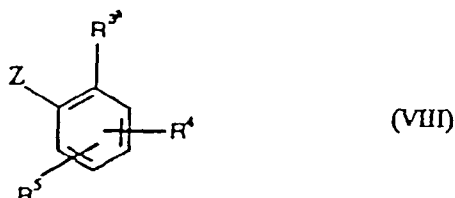
Kaavan (VI) yhdisteet voidaan valmistaa saattamalla yhdiste, jolla on kaava (VII)

35



(jossa R^{1a} on vetyatomi tai ryhmä valittuna ryhmästä C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -alkenyylitai fluori- C_{1-6} -alkyyli) reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (VIII)

5

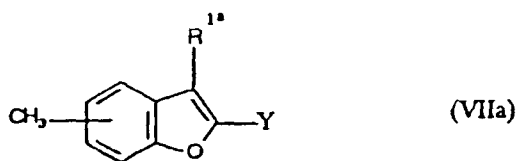


(VIII)

(jossa Z on bromi- tai jodiatomi tai ryhmä $-OSO_2CF_3$, R^4 ja R^5 ovat kuten yleisessä kaavassa (I) on määritetty ja R^{3a} on kuten R^3 :lle on määritetty yleisessä kaavassa (I) tai on sen suojattu johdannainen).

Kaavan (VII) yhdistettä käsitellään ensin alkyyllilitiumyhdisteellä, kuten n-butyylilitiumilla, alennetussa lämpötilassa, esimerkiksi lämpötilassa väliltä $-100\text{ }^\circ\text{C}$ - $0\text{ }^\circ\text{C}$, liuottimessa, kuten eetterissä (esim. tetrahydrofuraanissa). Seosta käsitellään sitten trialkyyllitinahaliidihdisteellä, kuten trietyyllitinakloridilla, antamaan kaavan (VIIa) yhdiste. Vaihtoehtoisesti litioitua prekursoria voidaan käsitellä trialkyyliboraatilla, kuten triisopropyyliboraatilla, ja lämpötila nostetaan huoneenlämpötilaksi. Tämän jälkeen vettä voidaan lisätä ja seosta käsitellään mineraalihapolla, kuten rikkihapolla muodostaen täten yhdiste, jolla on kaava (VIIa)

25



(VIIa)

(jossa Y on trialkyyllitina (esim. trimetyyllitina) tai boronihapporyhmä).

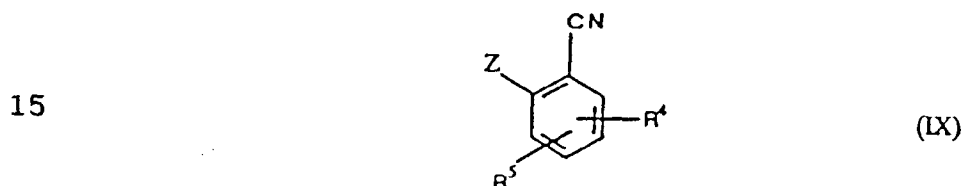
Kaavan (VIIa) välituoteyhdiste saatetaan sitten reagoimaan kaavan (VIII) yhdisteen kanssa palladium(0)yhdisteen, kuten tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0):n, läsnä ollessa liuottimessa, kuten eetterissä (esim. dime-

35

toksietaanissa), ja emäksen, kuten natriumkarbonaatin tai taliumhydroksidin, läsnä ollessa. Reaktio toteutetaan tavallisesti korotetussa lämpötilassa, kuten liuottimen palautusjäähdytyslämpötilassa.

5 Kaavan (VI) yhdisteet, joissa substituentti R^3 ryhmässä Ar on C-sitoutunut tetratsolyyliryhmä, voidaan valmistaa kaavan (VI) yhdisteen prekursorista, jossa substituentti R^3 on nitriiliryhmä, käyttäen menetelmässä (C) kuvattuja reagensseja ja olosuhteita.

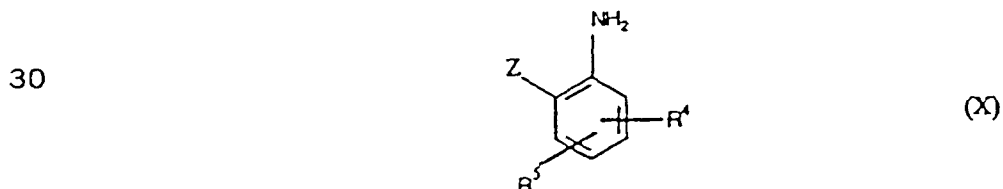
10 Vastaavasti, kaavan (VIII) välituotteet, joissa R^{3a} on C-sitoutunut tetratsolyyliryhmä, voidaan valmistaa yhdisteestä, jolla on kaava (IX)



(mitä seuraa, mikäli tarpeen, minkä tahansa reaktiivisen ryhmän suojaus), käyttäen alalla hyvin tunnettuja menetelmiä, kuten niitä, joita on kuvattu menetelmässä (C).

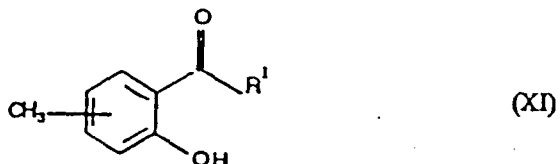
20 Kaavan (VI) yhdisteet, joissa substituentti R^3 ryhmässä Ar on $-NHSO_2CF_3$, voidaan valmistaa kaavan (VI) yhdisteen prekursorista, jossa substituentti R^3 on amiiniryhmä, käyttäen menetelmässä (D) kuvattuja reagensseja ja olosuhteita.

25 Vastaavasti, kaavan (VIII) välituotteet, joissa R^{3a} on $-NHSO_2CF_3$, voidaan valmistaa yhdisteestä, jolla on kaava (X)

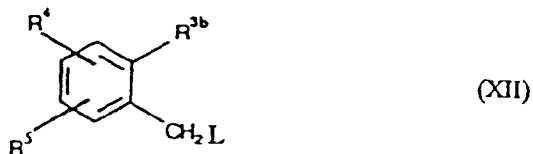


(mitä seuraa, mikäli tarpeen, minkä tahansa reaktiivisen ryhmän poisto), käyttäen menetelmiä, jotka ovat hyvin tunnettuja alalla, kuten menetelmässä (D) kuvattuja.

5 Kaavan (VI) yhdisteet voidaan myös valmistaa saatamalla yhdiste, jolla on kaava (XI)



10 (jossa R^1 on kuten edellä on määritetty, paitsi ryhmiä CHO, COR^2 , jossa R^2 on C_{1-6} -alkoksi tai $-NR^{12}R^{13}$, ja halogeeni) reagoimaan tarkoituksenmukaisesti substituoitun bentseenin kanssa, jolla on kaava (XII)



20 (jossa L on kuten edellä on määritetty ja R^{3b} on kuten on määritetty R^{3a} :lle kaavassa (VIII) paitsi koskien ryhmiä $-CO_2H$ ja $-NHSO_2CF_3$ tai on nitriiliryhmä, joka on käyttökelpoinen myöhemmässä konversiossa tetratsolyyli-ryhmäksi tai on nitro-ryhmä, joka on käyttökelpoinen konversiossa ryhmäksi $-NHSO_2CF_3$), emäksen, kuten natriumhydridin tai kaliumkarbonaatin, läsnä ollessa. Kaavan (VI) muodostaminen on kaksivaihe-reaktio, jossa tarvitaan yksi ekvivalentti emästä/vaihe. On kuitenkin huomattava, että reaktiot toteutetaan kahden ekvivalentin emästä läsnä ollessa välttämättä tarve eristää välituote. Reaktio toteutetaan edullisesti liuottimessa, kuten eetterissä, esim. tetrahydrofuraanissa, alkoholissa, esim. etanolissa tai substituoidussa amidissa, esim. dimetyyli-formamidissa, lämpötila-alueella huoneenlämpötila - liuottimen palautusjäähdytys-

35 lämpötila.

Kaavan (III) välituotteet ovat joko tunnettuja yhdisteitä tai niitä voidaan valmistaa menetelmillä, jotka ovat analogisia tunnettujen yhdisteiden valmistuksessa käytettyjen kanssa (katso esimerkiksi "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", julk. A. R. Katritzky & C. W. Rees.)

Yleisen kaavan (Ic) yhdisteet voidaan valmistaa menetelmillä, jotka ovat analogisia menetelmässä (A) kuvattujen kanssa.

On huomattava, että kaavan (VI) yhdisteet, joissa R^1 on vety- tai halogeeniatomi, voidaan myös muuttaa kaavan (VI) yhdisteiksi, joissa R^1 on metyyliryhmä (Mannich emäksen hydrogenolyysin kautta) $-CHO$ tai $-COR^2$ (jossa R^2 on kuten yleisessä kaavassa (I) on määritetty) käyttäen alalla hyvin tunnettuja menetelmiä, kuten niitä, joita ovat kuvanneet julkaisuissa "Heterocyclic Chemistry", J. A. Joule ja G. F. Smith, Van Nostrand Reinhold Company, Lontoo (1972), "Heterocyclic Chemistry", A. Albert, toinen painos, The Athlone Press, Lontoo (1968), "Heterocyclic Compounds", osa 29, A. Mustafa, John Wiley & Sons Inc., New York (1974), "Heterocyclic Compounds", osa 2, R.C. Elderfield, John Wiley & Sons Inc., New York (1951) ja "Advances in Heterocyclic Chemistry", osa 29, A. R. Katritzky ja A.J. Boulton, Academic Press, New York (1981).

Kaavojen (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI) ja (XII) välituotteet ovat joko tunnettuja yhdisteitä tai niitä voidaan valmistaa menetelmillä, jotka ovat analogisia tunnettujen yhdisteiden valmistuksen kanssa.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä. Lämpötilat ovat celsiusasteita. "Kuivattu" viittaa kuivaukseen käyttäen magnesiumsulfaattia. Ohutkerroskromatografia (t.l.c.) toteutettiin silikalla ja pylväskromatografia toteutettiin silikalla (Merck 9385, jollei toisin ilmoiteta), käyttäen yhtä seuraavista liuotinjärjestelmistä: A - eetteri:heksaani, B - eetteri:petrolieetteri, C - dikloorimetaa-

ni:etanoli:ammoniakki, D - dikloorimetaani:eetteri, E - etyyliasetaatti:etikkahappo, F - etyyliasetaatti:heksaani, G - dikloorimetaani:metanoli, H - dikloorimetaani:heksaani tai I - metanoli:etyyliasetaatti.

5 Käytetään seuraavia lyhennyksiä: THF - tetrahydrofuraani; DME - dimetoksietaani; AIBN - atsobisisobutyronitriili; DMF - dimetyyliformamidi; TMEDA - tetrametyylietyleenidiamiini; NBS - N-bromisukkiini-imidi; DMAP - 4-dimetyyliaminopyridiini; DEAD - dietyyliatsodikarboksy-

10 laatti.

Seuraavia lyhennyksiä käytetään esimerkkiosan taulukoissa: Me = metyyli; Et = etyyli; t-Bu = tert-butyyli; Tet = 1H-tetratsoli; Tet-P = 2-(trifenyylietymyyli)-2H-tetratsoli; t-Boc = N-tert-butoksikarbonyyli.

15 **Välituote 1**

5-metyyllibentsofuraani-2-boronihapo

n-butyylilitiumia (1,7 M, 35,16 ml) lisättiin ti-
poittain sekoituksenalaiseen liuokseen, jossa oli TMEDA:ta
(9,58 ml) ja 5-metyyllibentsofuraania (8,22 g) eetterissä
20 (250 ml) pitäen lämpötila alle -60 °C läpi reaktion. Liuos
lämmitettiin n. -10 °C:seen 45 minuutin aikana ja sekoitettiin tässä lämpötilassa 30 minuuttia. Sakka muodostui
lämmitettäessä. Suspensio jäähdytettiin ja tri-isopropyyliboraattia (43 ml) lisättiin pitäen lämpötila alle
25 -60 °C. Liuos lämmitettiin asteittain huoneenlämpötilaan ennen tukahduttamista 2 N HCl:llä (70 ml). Seos uutettiin eetterillä (3 x 50 ml) ja yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin 2 N HCl:llä (4 x 30 ml), vedellä (2 x 30 ml) ja kuivattiin ennen haihduttamista antamaan otsikkoyhdiste
30 oranssisena öljynä (12,75 g).

T.l.c. järjestelmä A (1:1), R_f 0,3.

Välituote 2

2-(5-metyyli-2-bentsofuranyyli)bentsonitriili

Välituotetta 1 (20 g) lisättiin sekoituksenalaiseen
35 liuokseen, jossa oli 2-bromibentsonitriiliä (10,34 g) ja

tetrakis(trifenyylifosfiini)palladiumia (0) (1,5 g), DME:ssä (200 ml) ja 8-%:ista NaHCO_3 (50 ml), palautusjäähdyttäen typen ilmakehässä. Lisää katalyyttiä (1,5 g) lisättiin ja reaktiota jatkettiin yön yli. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja laimennettiin eetterillä (200 ml). Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä (3 x 100 ml) ja kuivattiin. Suodattaminen ja haihduttaminen antoi valkoisen kiinteän aineen, joka puhdistettiin kromatografisesti eluoiden järjestelmällä A (1:9) antamaan otsikkoyhdiste (10,58 g) valkoisena kiinteänä aineena. T.l.c. järjestelmä A (1:9), $R_f = 0,45$.

Välituote 2 valmistettiin myös vaihtoehtoisella kaksivaihereaktiolla:

a) 2-hydroksi-5-metyylibentsaldehydi

p-kresolia (100 g) kuivassa THF:ssä (100 ml) lisättiin tipoitain mekaanisen sekoituksenalaiseseen, vastavalmistettuun liuokseen, jossa oli etyyylimagnesiumbromidia [magnesiumia (25,0 g) ja bromietaania (75 ml)] THF:ssä (500 ml) typen paineessa nopeudella, jolla ylläpidettiin hidas palautusjäähdyttäminen (n. 30 minuuttia). 30 minuutin kuluttua tolueenia (1,21) lisättiin, mitä seurasi 1,3-dimetyyli-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidoni (125 ml) ja paraformaldehydi (70 g). Seosta kuumennettiin sitten palautusjäähdyttäen 16 tuntia. Seos väkevöitiin tislaamalla ja vesipitoista vetykloridihappoa (2 M, 600 ml) lisättiin sitten. Vettä (600 ml) lisättiin ja seos suodatettiin "hyflon" läpi. Orgaaninen faasi erotettiin, kuivattiin, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjässä antamaan ruskea öljy. Öljy höyrytislattiin ja tuote uutettiin tisleestä eetterillä (1 l). Orgaaninen uute kuivattiin, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjässä antamaan vaaleankeltainen liete, joka jäähdytettiin $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen, trituroitiin eetterillä (esijäähdytetty $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen, 100 ml), suodatettiin pois nopeasti ja pestiin eetterillä (esijäähdytetty $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen) antamaan otsikkoyhdiste värittömänä neulasina (131,4 g). T.l.c. järjestelmä A (1:5), $R_f = 0,5$.

b) 2-(5-metyyli-2-bentsofuranyyli)bentsonitriili

Liuosta, jossa oli vaiheen (a) tuotetta (130 g) kuivassa DMF:ssä (400 ml), lisättiin tipoittain liuokseen, jossa oli natriummetoksidia (56,2 g) etanolissa (400 ml)
 5 sekoittaen mekaanisesti typen paineessa. 20 minuutin kulu-
 luttua liuos, jossa oli 2-(bromimetyyli)bentsonitriiliä (182,2 g) kuivassa DMF:ssä (400 ml) lisättiin tipoittain.
 Sitten seosta kuumennettiin 75 °C:ssa 30 minuuttia. Liuok-
 sen annettiin jäähtyä yksi tunti. Lietettä, jossa oli nat-
 10 riummetoksidia (56,2 g) kuivassa DMF:ssä (100 ml), lisät-
 tiin ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 1,5 tun-
 tia. Seos väkevöitiin tyhjässä ja kaadettiin sitten jääve-
 teen. Kiinteä aine kerättiin ja trituroitiin sitten meta-
 nolila antamaan otsikkoyhdiste (välituote 2) beesinvärise-
 15 nä kiinteänä aineena (149,4 g).

T.l.c. järjestelmä A (1:9), $R_f = 0,4$.

Välituote 3

5-[2-(5-metyyli-2-bentsofuranyyli)fenyyli]-1H-tet-
ratsoli

20 Suspensiota, jossa oli välituotetta 2 (94 g) tri-
 n-butyyylitina-atsidissa (268 g), kuumennettiin 100 -
 125 °C:ssa 1,25 tuntia typen paineessa. Saatua liuosta
 kuumennettiin sitten 155 - 160 °C:ssa kaksi tuntia typen
 paineessa, kaadettiin sitten liuokseen, jossa oli vesipi-
 25 toista natriumhydroksidia (0,8 N, 3 070 ml). Tämä liuos
 uutettiin eetterillä. Vesipitoinen faasi tehtiin happamak-
 si pH-arvoon 1 - 5 N vetykloridihapolla ja saatu sakka suo-
 datettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin tyhjässä. Kiinteä
 aine liuotettiin etyyliasetaattiin, pestiin suolaliuoksel-
 30 la ja kuivattiin. Liuotin haihdutettiin antamaan otsikko-
 yhdiste ruskeankeltaisena kiinteänä aineena (100,3 g).

T.l.c. järjestelmä A (1:1), $R_f = 0,2$.

Välituote 4

5-[2-(3-bromi-5-metyyli-2-bentsofuranyyli)fenyyli]-1H-tetratsoli

5 Liuosta, jossa oli bromia (58 g) hiilitetrakloridissa (140 ml), lisättiin tipoittain 35 minuutin aikana mekaanisen sekoituksenalaiseen liuokseen, jossa oli väli-
 10 tuotetta 3 (50 g) kuivassa dioksaanissa (2090 ml) huoneenlämpötilassa typen paineessa. Saatua liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa kolme tuntia ja sitten syklohekseniä
 15 (63 ml) lisättiin. Toinen menetelmä tuotteen valmistamiseksi toteutettiin samanaikaisesti samoilla määrillä kuin edellä ja tässä vaiheessa ne yhdistettiin. Liuotin haihdutettiin ja jäljellejäänyt ruskea öljy (260 g) jaettiin eetterin ja vesipitoisen natriumhydroksidin kesken. Emäksinen liuos tehtiin happamaksi pH-arvoon 1 vetykloridihappolla ja uutettiin sitten etyyliasetaatilla. Yhdistetyt etyyliasetaattiuutteet pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin antamaan ruskeankeltainen kiinteä aine
 20 (125 g), joka trituroitiin kuumalla tolueenilla, jäähdytettiin ja suodatettiin antamaan otsikkoyhdiste kermanvärisenä kiinteänä aineena (101,8 g).
 T.l.c. eetteri/petrolieetteri/etikkahappo (50:50:1), $R_f = 0,27$.

Välituote 5

25 5-[2-(3-bromi-5-metyyli-2-bentsofuranyyli)fenyyli]-2-(trifenyyli-metyyli)-2H-tetratsoli

30 Trietyyliamiinia (57,4 g) lisättiin mekaanisen sekoituksenalaiseen suspensioon, jossa oli välituotetta 4 (101 g) kuivassa dikloorimetaanissa (2,9 l) huoneenlämpötilassa typen paineessa. Trifenyyli-metyylikloridia (79,3 g) lisättiin, mitä seurasi DMAP (1,0 g) huoneenlämpötilassa ja seosta sekoitettiin kolme tuntia typen paineessa. Reaktioseos pestiin vedellä, sitten suolaliuoksella ja kuivattiin. Seos suodatettiin ja väkevöitiin n. 35 1,2 l:n tilavuudeksi ja pantiin sitten silikapylvääseen

(Merck 9385, pylvään halkaisija 14 cm). Eluointi dikloori-metaanilla antoi värittömän kiinteän aineen (158,4 g), joka trituroitiin eetterillä ja suodatettiin antamaan otsikkoyhdiste värittömänä kiinteänä aineena (147,9 g).

5 T.l.c. järjestelmä H (1:1), R_f = 0,28.

Välituote 6

5-[2-[3-bromi-5-(bromimetyyli)-2-bentsofuranyyli]-fenyyli]-2-(trifenyyylimetyyli)-2H-tetratsoli

Välituote 5 (74 g) liuotettiin hiilitetrakloridiin
 10 (2 050 ml) kuumentamalla suspensiota palautusjäähdyttäen. Saadun värittömän liuoksen annettiin jäähtyä 50 °C:seen ja sitten lisättiin NBS (22,1 g), mitä seurasi bentsoyyliperoksidi (1,1 g). Reaktioseosta palautusjäähdytettiin 3,25 tuntia typen paineessa ja annettiin sitten jäähtyä huoneenlämpötilaan.
 15 Reaktioseos pestiin vedellä ja sitten suolaliuoksella. Toinen menetelmä tuotteen valmistamiseksi toteutettiin samanaikaisesti samoilla määrillä kuten edellä on kuvattu ja tässä vaiheessa ne yhdistettiin ja kuivattiin. Liuotin haihdutettiin antamaan väritön kiinteä
 20 aine (168 g), joka trituroitiin eetteri/metanolissa (1:1) ja suodatettiin antamaan otsikkoyhdiste värittömänä kiinteänä aineena (160,8 g).

T.l.c. järjestelmä H (1:1) R_f = 0,15.

Välituote 7

25 **1-[[3-bromi-2-[2-[2-(trifenyyylimetyyli)-2H-tetratsol-5-yyli]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-butyli-1H-bentsimidatsoli**

Liuosta, jossa oli 2-butyli-1H-bentsimidatsolia (630 mg) DMF:ssä (50 ml), käsiteltiin natriummetoksidilla
 30 (0,2 g) ja seosta sekoitettiin 0,5 tuntia. Välituotetta 6 (2 g) lisättiin ja liuosta sekoitettiin 20 °C:ssa yön yli ja 60 °C:ssa viisi tuntia. Lisää välituotetta 6 (0,5 g) lisättiin ja liuosta sekoitettiin 60 °C:ssa kaksi tuntia. Liuos jäähdytettiin ja kaadettiin sitten veteen (300 ml).
 35 Kiinteä aine suodatettiin pois, pestiin vedellä ja liuo-

tettiin eetteriin. Kuivatun liuottimen haihduttaminen antoi valkoisen vaahdon (2 g), joka puhdistettiin pylväskromatografisesti eluoiden eetterillä antamaan otsikkoyhdiste valkoisena vaahtona (1 g).

5 T.l.c. eetteri, $R_f = 0,6$.

Välituote 8

N-(5-amino-4-pyrimidinyyli)pentaaniamidi

Seosta, jossa oli 4,5-diaminopyrimidiiniä (2,77 g) ja valeriaanahappoanhydridiä (18,84 g) palautusjäähdytettiin typen paineessa neljä tuntia. Seos kaadettiin 2 N natriumhydroksidiliuokseen (200 ml) ja tätä sekoitettiin 10 20 °C:ssa yön yli. Seos uutettiin etyyliasetaatilla (8 x 200 ml) ja yhdistetyt uutteen kuivattiin ja väkevöitiin tyhjöissä antamaan valkoinen kiinteä aine (3,74 g). Tämä 15 trituroitiin kylmällä etyyliasetaatilla antamaan otsikkoyhdiste valkoisena kiinteänä aineena (3,53 g).

T.l.c. järjestelmä C (50:8:1), $R_f = 0,46$.

Välituote 9

8-butylyli-7H-puriini

20 Välituotetta 8 (1,17 g) kuumennettiin 220 °C:ssa difenyylietterissä (15 ml) typen ilmakehässä yön yli. Musta liuos jäähdytettiin ja laimennettiin bensiinillä (200 ml) ja sakka suodatettiin ja kuivattiin antamaan otsikkoyhdiste vaaleanruskeana kiinteänä aineena (747 mg).

25 T.l.c. järjestelmä C (50:8:1), $R_f = 0,56$.

Välituote 10

7-[[3-bromi-2-[2-[2-(trifenyyylimetyyli)-2H-tetrasol-5-yyli]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-8-butylyli-7H-puriini

30 Natriummetoksidia (230 mg) lisättiin sekoituksen alaiseen liuokseen, jossa oli välituotetta 9 (500 mg) kuivassa DMF:ssä (10 ml) typen paineessa. Seoksen annettiin sekoittua 30 minuuttia ja sitten lisättiin välituotetta 6 (2,63 g) ja sekoittamista jatkettiin huoneenlämpötilassa 35 yön yli. Lisämäärä DMF (100 ml) lisättiin ja sekoittamista

jatkettiin 24 tuntia. Reaktioseos kaadettiin veteen (100 ml) ja suolaliuokseen (100 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 300 ml). Orgaaniset uutteen yhdistettiin, pestiin vedellä (100 ml) ja suolaliuoksella (100 ml), kuivattiin ja väkevöitiin tyhjöissä antamaan ruskea öljy (3,750 g). Tämä puhdistettiin lyhyen kerroksen läpi kromatografisesti antamaan otsikkoyhdiste kermanvärisenä kiinteänä aineena (74 mg).

T.l.c. järjestelmä G (15:1), $R_f = 0,51$.

10 **Välituote 11**

6-kloori-2,3-pyridiinidiamiini

Liuos, jossa oli tina(II)kloridia (21,8 g) väkeväsä vetykloridihapossa (30 ml), lisättiin jäädyttäen 6-kloori-3-amino-2-nitropyridiiniin (5 g) ja suspensiota sekoitettiin kolme tuntia huoneenlämpötilassa. pH säädettiin arvoon 12 (40-%:inen NaOH) ja liuotin poistettiin tyhjöissä. Jäännös puhdistettiin flashpylväskromatografisesti eluoiden järjestelmällä C (100:8:1) antamaan otsikkoyhdiste keltaisena kiinteänä aineena (3,29 g).

20 T.l.c. järjestelmä C (100:8:1), $R_f = 0,21$.

Välituote 12

5-kloori-2-etyyli-1H-imidatso[4,5-b]pyridiini

Seosta, jossa oli välituotetta 11 (14 g), propionihappoa (0,95 ml) ja polyfosforihappoa (350 g), sekoitettiin 130 °C:ssa 18 tuntia. Jätettiin jäähtymään, minkä jälkeen pH säädettiin pH-arvoon 9 (NH_4OH) ja saatu suspensio suodatettiin. Suodatkakku pestiin vedellä (800 ml), dikloorimetaanilla (300 ml) ja eetterillä (300 ml) jättämään otsikkoyhdiste nahanruskeana kiinteänä aineena (16,1 g).

T.l.c. etyyliasetaatilla, $R_f = 0,33$.

Samalla tavalla valmistettiin:

Välituote 13

5-kloori-2-syklopropyyli-1H-imidatso[4,5-b]pyridiini

T.l.c. etyyliasetaatti, $R_f = 0,50$

5 Seoksesta, jossa oli välituotetta 11 ja syklopropyyliformiaattia.

Välituote 14

5-bromi-2-etyyli-1H-imidatso[4,5-b]pyridiini

10 Seosta, jossa oli välituotetta 12 (3,2 g) ja vetybromidia 30-%:isena etikkahapossa (20 ml), sekoitettiin typen paineessa 100 °C:ssa 19 tuntia. Lisäannos vetybromidia 30-%:isena etikkahapossa (30 ml) lisättiin ja sekoittamasta jatkettiin 100 °C:ssa vielä 16 tuntia. Reaktioseos kaadettiin jäihin (200 ml), neutraloitiin (NH_4OH) ja
 15 uutettiin etyyliasetaattiin (5 x 100 ml). Orgaaniset ja keet yhdistettiin, kuivattiin ja liuotin poistettiin tyhjössä antamaan otsikkoyhdiste ruskeankeltaisena kiinteänä aineena (3,6 g).

T.l.c. etyyliasetaatti, $R_f = 0,32$.

20 **Välituote 15**

3-[[3-bromi-2-[2-[2-(trifenyyylimetyyli)-2H-tetrasol-5-yyli]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-5-kloori-2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini

25 Liuosta, jossa oli välituotetta 12 (150 ml) DMF:ssä (5 ml), lisättiin sekoituksenalaiseen suspensioon, jossa oli natriumhydridiä (40 mg) DMF:ssä (3 ml). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 20 minuuttia, jäähdytettiin sitten ja välituotetta 6 (660 mg) lisättiin ja reaktioseosta sekoitettiin 18 tuntia. Vettä (1 ml) lisättiin ja
 30 seos väkevöitiin tyhjössä. Jäännös jaettiin etyyliisetaatin (30 ml) ja suolaliuoksen (40 ml) kesken ja vesipitoinen kerros pestiin etyyliasetaatilla (3 x 20 ml). Yhdistetyt orgaaniset aineet kuivattiin ja liuotin poistettiin tyhjössä. Jäännös puhdistettiin flashpylväskromatografisesti

eluoiden järjestelmällä F (2:1) antamaan otsikkoyhdiste värittömänä kiinteänä aineena (280 mg).

T.l.c. järjestelmä F (2:1), $R_f = 0,47$.

Samalla tavalla valmistettiin:

5 **Välituote 16**

3-[[3-bromi-2-[2-[2-(trifenyyylimetyyli)-2H-tetratsol-5-yyli]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-5-kloori-2-syklopropyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini
T.l.c. eetteri:heksaani:dikloorimetaani (2:2:1),

10 $R_f = 0,23$.

Välituotteesta 13 ja välituotteesta 6.

Välituote 17

5-bromi-3-[[3-bromi-2-[2-[2-(trifenyyylimetyyli)-2H-tetratsol-5-yyli]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini

15

T.l.c. järjestelmä F (1:1), $R_f = 0,43$.

Välituotteesta 14 ja välituotteesta 6.

Välituote 18

5-bromi-1-[[3-bromi-2-[2-[2-(trifenyyylimetyyli)-2H-tetratsol-5-yyli]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-1H-imidatso[4,5-b]pyridiini

20

Sp. 170 - 174 °C.

Välituotteesta 6 ja välituotteesta 14.

Välituote 19

25 2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karbonitriili

Kuparisyanidia (2,035 g) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 14 (5,0 g) N-metyylipyrrolidinonissa (70 ml) ja saatua seosta sekoitettiin typen paineessa 200 °C:ssa viisi tuntia. Seos jäähdytettiin ja kaadettiin 35-%:iseen vesipitoiseen ammoniakkiin (200 ml) ja etyyliasetattiin (200 ml) ja saatua kaksifaasiseosta sekoitettiin voimakkaasti 30 minuuttia. Orgaaninen faasi poistettiin ja vesipitoinen faasi uutettiin edelleen etyyliasetaatilla (5 x 100 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen

35

pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella (100 ml), kuivattiin ja väkevöitiin antamaan raaka tuote (1,0 g). Flashpylväs-kromatografia eluoiden järjestelmällä C (98:2:1) antoi otsikkoyhdisteen keltaisena kiinteänä aineena (400 mg).

5 T.l.c. järjestelmä C (96:4:0,5), $R_f = 0,27$.

Välituote 20

3-[[3-bromi-2-[2-[2-(trifenyyylimetyyli)-2H-tetrat-
sol-5-yyli]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-
etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karbonitriili

10 Välituotteesta 6 ja välituotteesta 19 välituotteen
15 menetelmän mukaisesti.

T.l.c. järjestelmä F (1:1), $R_f = 0,30$.

Välituote 21

15 3-[[3-bromi-2-[2-[2-(trifenyyylimetyyli)-2H-tetrat-
sol-5-yyli]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-
etyyli-N-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-kar-
boksiamidi

20 Seosta, jossa oli kaliumhydroksidia (40 mg) ja vä-
lituotetta 20 (0,1 g) tert-butanolissa (8 ml), kuumennet-
tiin palautusjäähdyttään 30 minuuttia. Saatu liuos jäähdy-
tettiin ja jodimetaania (0,04 ml) lisättiin. Seosta kuu-
mennettiin uudestaan palautusjäähdyttään neljä tuntia,
jäähdytettiin ja vettä (40 ml) lisättiin. Seos uutettiin
dikloorimetaanilla (3 x 40 ml) ja yhdistetyt orgaaniset
25 utteet kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin antamaan
otsikkoyhdiste (80 mg).

T.l.c. järjestelmä C (96:4:5), $R_f = 0,3$.

Välituote 22

30 3-[[3-bromi-2-[2-[2-(trifenyyylimetyyli)-2H-tetrat-
sol-5-yyli]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-5,7-
dimetyyli-2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini

35 Välituotteesta 6 ja 5,7-dimetyyli-2-etyyli-3H-imi-
datso[4,5-b]pyridiinistä (kuvattu EP-patenttijulkaisussa
nro 0 440 974, julkaistu 5. joulukuuta 1990) välituotteen
15 menetelmän mukaisesti.

T.l.c. järjestelmä F (1:1), $R_f = 0,30$.

Välituote 23

1,1-dimetyylietyyli-2-(3-bromi-5-metyyli-2-bentsofuranyyli)bentsoaatti

Seosta, jossa oli 2-(3-bromi-5-metyyli-2-bentsofuranyyli)bentsoehappoa (kuvattu julkaisussa EP-A-0 434 249) (2,0 g), p-tolueenisulfonyylikloridia (2,5 g), tert-butanolia (10 ml) ja pyridiiniä (3 ml), sekoitettiin 0 °C:ssa ja annettiin lämmitä huoneenlämpötilaan. Sekoittamista jatkettiin 72 tuntia. Seos laimennettiin sitten eetterillä (100 ml) ja pestiin 2 M vetykloridihapolla (75 ml), mitä seurasi vesipitoinen liuos, jossa oli 1 M natriumbikarbonaattia (75 ml). Vesipitoisia liuoksia uutettiin edelleen etyyliasetaatilla (100 ml) ja yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivattiin ja haihdutettiin tyhjiössä. Puhdistaminen flashpylväskromatografisesti eluoiden dikloorimetaani:heksaanilla (3:7) antoi otsikkoyhdisteen (0,6 g) värittömänä kumina.

T.l.c. järjestelmä H (1:2), Rf = 0,3.

Välituote 24

1,1-dimetyylietyyli-2-[3-bromi-5-(bromimetyyli)-2-bentsofuranyyli]bentsoaatti

Välituotteesta 23 välituotteen 6 menetelmän mukaisesti.

T.l.c. järjestelmä A (1:10), Rf = 0,4.

Välituote 25

1,1-dimetyylietyyli-2-[3-bromi-5-[(5,7-dimetyyli-2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridin-3-yyli)metyyli]-2-bentsofuranyyli]bentsoaatti

Välituotteesta 24 ja 5,7-dimetyyli-2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiinistä (kuvattu julkaisussa EP-A-0 400 974) välituotteen 15 menetelmän mukaisesti.

T.l.c. etyyliasetaatti:petrolieetteri (1:1), Rf = 0,55.

Välituote 26

1,1-dimetyylietyyli-[2-[3-bromi-5-[(5,7-dimetyyli-2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridin-3-yyli)metyyli]-2-bentsofuranyyli]fenyyli]karbamaatti

- 5 Natriumhydridiä (0,2 g) lisättiin annoksittain viiden minuutin aikana seokseen, jossa oli 5,7-dimetyyli-2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiiniä (kuvattu julkaisussa EP-A-0400974) (1,0 g) kuivassa DMF:ssä (25 ml), ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa typen paineessa. 30 minuutin
- 10 kuluttua liuos jäähdytettiin 0 - 5 °C:seen ja 1,1-dimetyylietyyli-[2-[3-bromi-5-(bromimetyyli)-2-bentsofuranyyli]fenyyli]karbamaattia (kuvattu EP-patenttijulkaisussa nro 0 434 249A, julkaistu 26. kesäkuuta 1991) (3,45 g) lisättiin annoksittain viiden minuutin aikana. Seoksen annettiin lämmitä huoneenlämpötilaan ja sekoitettiin 18 tuntia.
- 15 Vettä (1 ml) lisättiin ja seos väkevöitiin tyhjässä. Dikloorimetaania (50 ml) lisättiin ja seos pestiin vedellä (100 ml), kuivatettiin ja väkevöitiin tyhjässä. Jäännös puhdistettiin flashpylväskromatografisesti eluoiden järjestelmällä D (10:1) antamaan otsikkoyhdiste (2,0 g) väritömänä vaahtona.
- 20

T.l.c. järjestelmä D (10:2), $R_f = 0,3$.

Välituote 27

- 25 3-[[3-bromi-2-[2-[2-(trifenyylimetyyli)-2H-tetrasol-5-yyli]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksiamidi

- Seosta, jossa oli välituotetta 20 (250 mg), tert-butanolia (20 ml) ja kaliumhydroksidia (100 mg), sekoitettiin palautusjäähdyttäen typen paineessa 40 minuuttia.
- 30 Jäähdyttämisen jälkeen lisättiin vettä (60 ml) ja seos uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 60 ml). Orgaaniset uutteen kuivatettiin ja väkevöitiin tyhjässä antamaan otsikkoyhdiste valkoisena kiinteänä aineena (150 mg).

t.l.c. järjestelmä C (96:4:0,5), $R_f = 0,33$.

Välituote 28

5-bromi-2-etyyli-3-(4-metoksifenyyli)metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini ja 5-bromi-2-etyyli-1-(4-metoksifenyyli)metyyli-1H-imidatso[4,5-b]pyridiini

5 60-%:ista natriumhydridiä (2,5 g) lisättiin sekoitusenalaiseen liuokseen, jossa oli 5-bromi-2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiiniä (11,2 g) vedettömässä DMF:ssä (150 ml). Sekoittamista jatkettiin 30 minuuttia sen jälkeen kun kuohuminen oli päättynyt ennen p-metoksibentsyylikloridin (7,5 ml) lisäämistä ja seosta sekoitettiin yön yli. 10 Vettä (200 ml) lisättiin ja seos uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 100 ml) ja kyllästetyllä suolaliuoksella (100 ml), kuivattiin ja väkevöitiin tyhjässä antamaan ruskea öljy. Triturointi järjestelmällä A (1:3) (100 ml) antoi seoksen, jossa oli otsikkoyhdistettä (regioisomeerejä) 15 vaaleanruskeana kiinteänä aineena (15,3 g).
t.l.c. eetteri, R_f = 0,33 ja 0,12.

Välituote 29

Metyyli-2-etyyli-3-(4-metoksifenyyli)metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksylaatti

20 Liuosta, jossa oli välituotteen 28 regioisomeerejä (15,3 g) vedettömässä DMF:ssä (160 ml) ja metanolissa (120 ml), kuplitettiin perusteellisesti typellä ja trietyyliamiinia (14,4 ml), palladiumdiasetaattia (3,2 g) ja bis- 25 (difenyylifosfino)propaania (5,75 g) lisättiin. Liuosta kuplitettiin neljä kertaa hiilimonoksidilla ja kuumennettiin yön yli 85 °C:ssa hiilimonoksidin ylipaineessa. Seos jäähdytettiin ja vettä (500 ml) lisättiin. Saatua seosta uutettiin etyyliasetaatilla (4 x 250 ml) ja yhdistetyt 30 uutteen pestiin vedellä (3 x 250 ml) ja kyllästetyllä suolaliuoksella (250 ml), kuivattiin ja väkevöitiin tyhjässä antamaan ruskea terva. Flashpylväskromatografia antoi otsikkoyhdisteen yksittäisenä regioisomeerinä ruskeana öljynä, joka kiteytyi antamaan vaaleanruskean jauheen 35 (11,1 g).

T.l.c. etyyliasetaatii, R_f = 0,47.

Välituote 30**Metyyli-2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksylaatti**

Seosta, jossa oli välituotetta 29 (11,0 g) trifluorietikkahapossa (30 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 36 tuntia ennen haihduttamista kuiviin. 8-%:ista paino/tilav. vesipitoista natriumvetykarbonaattia (280 ml) lisättiin ja seosta uutettiin etyyliasetaatilla (4 x 500 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella (500 ml), kuivattiin, silikageeliä (Merck 9385, 50 g) lisättiin ja seos väkevöitiin tyhjöissä. Flashpylväskromatografia eluoiden 10-%:isella etanolilla eetterissä antoi otsikkoyhdisteen valkoisena jauheena (4,2 g).
t.l.c. etyyliasetaatilla, R_f = 0,15.

Välituote 31**Etyyli-2-etyyli-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksylaatti**

Vetyperoksidia (30-%:inen paino/paino vedessä; 14 ml) lisättiin tipoittein sekoituksen ja jäähdytyksen alaiseen (-10 °C) etyylipyruvaattiin (22 ml). Tätä seosta ja liuosta, jossa oli rauta(II)sulfaattiheptahydraattia (37,5 g) vedessä (45 ml) lisättiin samanaikaisesti tipoittein sekoituksen ja jäähdytyksen alaiseen (-10 °C) liuokseen, jossa oli 2-etyyli-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiiniä (7,1 g) vedessä (23 ml) ja väkevää rikkihappoa (7,5 ml). Seos kaadettiin sitten jäihin ja trinatriumsitraatti dihydraattia (40 g) lisättiin. Seos neutraloitiin kiinteällä natriumbikarbonaatilla ja jaettiin kloroformin (x3) ja veden kesken. Orgaaniset faasit yhdistettiin, kuivattiin ja haihdutettiin. Pylväskromatografia eluoiden 10-%:isella metanolilla eetterissä antoi ruskean kiinteän aineen, joka trituroitiin eetterillä antamaan otsikkoyhdiste vaaleankeltaisena kiinteänä aineena (1,9 g), sp. 151 - 153 °C.

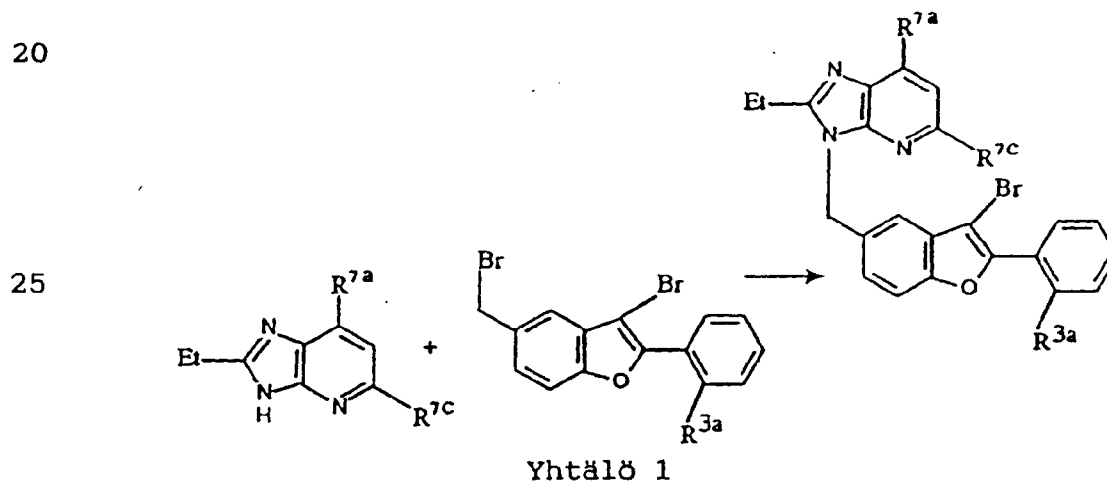
Välituote 32

Metyyli-3-[[[3-bromi-2-[2-(1,1-dimetyylietoksi)kar-
bonyylifenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyy-
li-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksylaatti

5 Seosta, jossa oli välituotetta 30 (210 mg) ja ka-
liumkarbonaattia (250 mg) vedettömässä DMF:ssä (85 ml),
sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 minuuttia ennen väli-
tuotteen 24 (0,70 g) lisäämistä ja seosta sekoitettiin
huoneenlämpötilassa 24 tuntia. Vettä (100 ml) lisättiin ja
10 seos uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 100 ml). Yhdistetyt
uutteet pestiin vedellä (3 x 100 ml), kyllästetyllä suola-
liuoksella (100 ml), kuivattiin ja väkevöitiin tyhjössä
antamaan ruskea öljy (900 mg). Flashpylväskromatografia
15 eluoiden järjestelmällä F (2:1) antoi otsikkoyhdisteen
valkoisena jauheena (300 mg).

T.l.c. järjestelmä F (2:1), $R_f = 0,41$.

Välituotteet 33 - 37 taulukossa 1 valmistettiin
välituotteen 32 menetelmän mukaisesti (yhtälö 1):



Välituote 38

3-[[3-bromi-2-[2-[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]-fenylyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksylihappo

- 5 Seosta, jossa oli kaliumhydroksidia (150 mg), välituotetta 32 (300 mg), THF (10 ml) ja vettä (4 ml), sekoitettiin voimakkaasti yön yli huoneenlämpötilassa. Kyllästettyä vesipitoista ammoniumkloridia (50 ml) lisättiin ja seos uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 50 ml). Yhdistetyt
- 10 uutteen kuivatettiin ja väkevöitiin tyhjässä antamaan otsikkoyhdiste hienojakoisena valkoisena jauheena (280 mg).
NMR (CDCl₃) δ 1,27 (s, 9H), 1,43 (t, 3H), 2,92 (q, 2H), 5,65 (s, 2H), 7,11 (dd, 1H), 7,35 - 7,77 (m, 5H), 7,94 (dd, 1H), 8,21, 8,26 (AB, 2H).

- 15 Samalla tavalla valmistettiin:

Välituote 39

3-[[3-bromi-2-[2-[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]-fenylyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksylihappo

- 20 T.l.c. järjestelmä G (10:1), R_f = 0,4.

Seoksesta, jossa oli välituotetta 36 ja kaliumhydroksidia.

Välituote 40

- 25 Metyyli-3-[[3-bromi-2-(2-aminofenylyli)-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksyylaatti

- 30 Välituotetta 33 (348 mg) käsiteltiin trifluorietikkahapolla (1 ml) dikloorimetaanissa (4 ml) sekoittaen huoneenlämpötilassa yön yli. Haihduttaminen antoi ruskean kumin, joka jaettiin dikloorimetaanin ja natriumbikarbonaattiliuoksen (8 %) kesken. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin suolaliuoksella ja kuivatettiin. Haihduttaminen antoi otsikkoyhdisteen värittömänä lasina (280 mg).

- 35 T.l.c. metanoli:eteteri (1:9), R_f = 0,50.

Samalla tavalla valmistettiin:

Välituote 41

Etyyli-3-[[2-(2-aminofenyyli)-3-bromi-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksylaatti

5 T.l.c. eetteri, Rf = 0,30.

Seoksesta, jossa oli välituotetta 35 ja trifluori-etikkahappoa.

Välituotteet 42 ja 43 valmistettiin välituotteen 15 menetelmän mukaisesti:

10 Välituote 42

1,1-dimetyylietyyli-2-[3-bromi-5-[(2-etyyli-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridin-3-yyli)metyyli]-2-bentsofuranyyli]bentsoaatti

T.l.c. järjestelmä G (20:1), Rf = 0,3.

15 Seoksesta, jossa oli välituotetta 24 ja 2-etyyli-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiiniä (kuvattu julkaisussa EP-A-0 400 974) natriumhydridin läsnä ollessa.

Välituote 43

20 3-[[3-bromi-2-[2-[2-(trifenyylimetyyli)-2H-tetrasol-5-yyli]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini

T.l.c. järjestelmä G (16:1), Rf = 0,81

25 Seoksesta, jossa oli välituotetta 6 ja 2-etyyli-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiiniä (kuvattu julkaisussa EP-A-0 400 974) natriumhydridin läsnä ollessa.

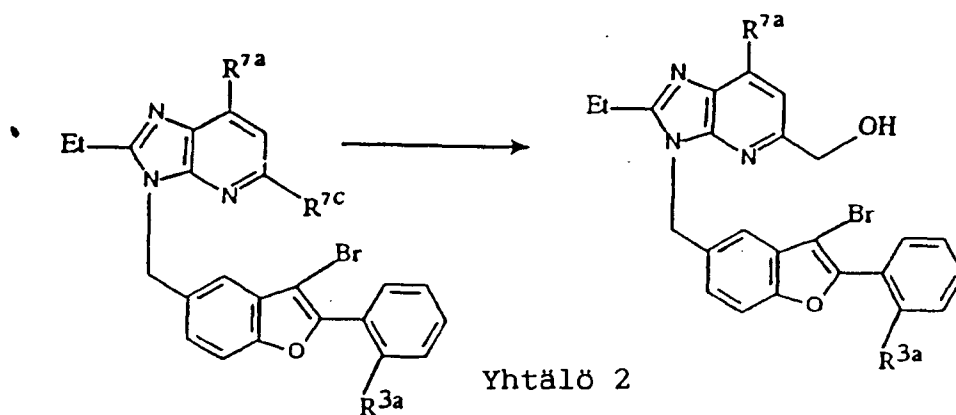
Välituote 44

30 3-[[3-bromi-2-[2-[2-(trifenyylimetyyli)-2H-tetrasol-5-yyli]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-metanoli

35 Seosta, jossa oli välituotetta 34 (200 mg), natriumboorihydridiä (30 mg), t-butanolia (5 ml) ja THF (5 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttään kahdeksan tuntia. Liuosta, jossa oli metanolia (0,5 ml) t-butanolissa (2 ml) lisättiin tipoittein (edelleen palautusjäähdyttään)

ja seos jäädytettiin ja kaadettiin veteen (50 ml). Seos uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 50 ml) ja yhdistetyt uutteen pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella (100 ml), kuivattiin ja väkevöitiin tyhjöissä antamaan vaahto. Flash-pylväskromatografia eluoiden dikloorimetaani:etanolilla (40:1) antoi otsikkoyhdisteen värittömänä öljynä (110 mg). T.l.c. eetteri, $R_f = 0,15$.

Välituotteet 45 - 47 taulukossa 2 valmistettiin välituotteen 44 menetelmän mukaisesti (yhtälö 2):



Välituote 48

1,1-dimetyylietyyli-2-[3-bromi-5-[(5-aminokarbonyyli-2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridin-3-yyli)metyyli]-2-bentsofuranyyli]bentsoaatti

N,N' -karbonyylidi-imidatsolia (93 mg) lisättiin sekoituksenalaiseen liuokseen, jossa oli välituotetta 38 (110 mg) vedettömässä THF:ssä (10 ml). Seosta sekoitettiin typen paineessa huoneenlämpötilassa kolme tuntia ennen kyllästetyn ammoniakkipitoisen THF:n (5 ml) lisäämistä ja saadun seoksen annettiin seistä yön yli huoneenlämpötilassa. Seos haihdutettiin kuiviin antamaan valkoinen vaha. Flashpylväskromatografia eluoiden järjestelmällä G (19:1) antoi otsikkoyhdisteen valkoisena jauheena (25 mg).

T.l.c. järjestelmä G (19:1), $R_f = 0,34$.

Samalla tavalla valmistettiin:

Välituote 49

1,1-dimetyylietyyli-2-[3-bromi-5-[(5-aminokarbonyyli-2-etyyli-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridin-3-yyli)metyyli]-2-bentsofuranyyli]bentsoaatti

5 T.l.c. järjestelmä G (10:1), R_f = 0,65.

Seoksesta, jossa oli N,N-karbonyylidi-imidatsolia ja välituotetta 39 vedettömässä THF:ssä.

Välituote 50

10 1-[3-[[3-bromi-2-[2-[2-(trifenyylimetyyli)-2H-tetratsol-5-yyli]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridin-5-yyli]-1-metyylietanoli

Välituote 34 (44 mg) kuivassa THF:ssä (2 ml) jäähdytettiin typen paineessa 0 °C:seen. Metyylimagnesiumbromidiliuos (1,5 M kuivassa tolueeni-THF:ssä 75:25; 100 µl) lisättiin ja seoksen lämpötilan annettiin nousta huoneenlämpötilaan. Kolmen tunnin kuumentamisen jälkeen 50 °C:ssa lisää samaa metyylimagnesiumbromidiliuosta (50 µl) lisättiin ja kuumentamista jatkettiin kaksi tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen seos tukahdutettiin kyllästetyllä ammoniumkloridiliuoksella ja jaettiin etyyliasetaatin (3x) ja veden kesken. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja puhdistettiin pylväskromatografisesti eluoiden eetterillä antamaan otsikkoyhdiste 20 (25 mg) värittömänä lasina.

25 T.l.c. eetteri, R_f = 0,22.

Välituote 51

Trimetyyli-(5-metyyli-2-bentsofuranyyli)stannaani

30 N-butyylilitiumia (1,57 M heksaanissa, 75 ml) lisättiin tipoittein sekoituksenalaiseen liuokseen, jossa oli 5-metyyllibentsofuraania (14 g) kuivassa THF:ssä (150 ml) -70 °C:ssa typen ilmakehässä 45 minuutin aikana. Liuoksen annettiin sitten lämmetä -55 °C:seen ennen liuoksen, jossa oli trimetyylitinakloridia (23 g) THF:ssä 35 (70 ml), tipoitista lisäästä. Liuoksen lämpötila nousi

-32 °C:seen. Kylmähaude poistettiin ja liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa kaksi tuntia. Liuos laimennettiin etyyliasetaatilla (250 ml) ja pestiin vedellä (200 ml). Orgaaninen kerros kuivattiin ja väkevöitiin tyhjässä antamaan keltainen liuos (32 g). Tämän liuoksen Kugelrohr tislauksen antoi otsikkoyhdisteen (23,3 g) värittömänä liuoksena, kp. 115 °C 7 millibaarissa.

Välituote 52

Metyyli-2-fluori-6-jodibentsoaatti

10 Väkevää rikkihappoa (0,5 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli 2-fluori-6-jodibentsoehappoa (1,03 g) metanolissa (35 ml). Viiden päivän sekoittamisen jälkeen palautusjäähdyttämällä kaksi lisäännosta väkevää rikkihappoa (1 ml) lisättiin yhden ja kahden päivän jälkeen, liuoksen annettiin 15 jäähtyä. Reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla (200 ml) ennen pesemistä vedellä (2 x 80 ml), 8-%:isella vesipitoisella natriumbikarbonaatilla (2 x 100 ml), kuivattiin ja väkevöitiin tyhjässä. Puhdistaminen kromatografisesti eluoiden järjestelmällä A (1:3) antoi otsikkoyhdisteen 20 (0,72 g) oranssisena öljynä. T.l.c. järjestelmä A (1:1), $R_f = 0,6$.

Välituote 53

Metyyli-2-fluori-6-(5-metyyli-2-bentsofuranyyli)-bentsoaatti

25 Tetrakis(trifenyylifosfiini)palladiumia (0) (0,19 g) lisättiin sekoituksenalaiseen liuokseen, jossa oli välituotetta 51 (1,2 g) ja välituotetta 52 (0,95 g) tolueenissa (30 ml). Sitten liuosta sekoitettiin palautusjäähdyttämällä kolme tuntia ennen jäähdyttämistä, laimennettiin 30 etyyliasetaatilla (35 ml), pestiin vedellä (1 x 50 ml), kuivattiin ja väkevöitiin tyhjässä antamaan punainen öljy (1,7 g). Puhdistaminen kromatografisesti (Merck 7734) eluoiden järjestelmällä A (1:9) antoi otsikkoyhdisteen (0,83 g) keltaisena öljynä.

35 Havaittu: C 71,9; H 4,35;
C₁₇H₁₃FO₃ tarvitsee: C 71,8; H 4,6 %

Välituote 54

Metyyli-2-(3-bromi-5-metyyli-2-bentsofuranyyli)-6-fluoribentsoaatti

5 Välituotteesta 53 välituotteen 4 menetelmän mukaisesti.

T.l.c. järjestelmä A (1:3), $R_f = 0,5$.

Välituote 55

Metyyli-2-[3-bromi-5-(bromimetyyli)-2-bentsofuranyyli]-6-fluoribentsoaatti

10 Välituotteesta 54 välituotteen 6 menetelmän mukaisesti.

T.l.c. järjestelmä A (1:3), $R_f = 0,4$.

Välituote 56

15 **Metyyli-2-[3-bromi-5-[(2-etyyli-5,7-dimetyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridin-3-yyli)metyyli]-2-bentsofuranyyli]-6-fluoribentsoaatti**

2-etyyli-5,7-dimetyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiinistä (kuvattu EP-patenttijulkaisussa nro 0 400 974-A, julkaistu 5. joulukuuta 1990) ja välituotteesta 55 välituotteen 32 menetelmän mukaisesti.

20 T.l.c. eetteri:etyyliasettaatti (1:1), $R_f = 0,4$.

Välituote 57

1,1-dimetyylietyyli-2-fluori-6-jodibentsoaatti

25 N,N-dimetyyliformamidi di-t-butyliasettaalia (3,8 ml, 3,2 g) lisättiin sekoituksenalaiseen seokseen, jossa oli 2-fluori-6-jodibentsoehappoa (1,25 g) tolueenissa (25 ml). Seosta sekoitettiin sitten 90 °C:ssa neljä tuntia, annettiin seistä huoneenlämpötilassa 16 tuntia ennen dimetyyliformamidi di-t-butyliasettaalin (1 ml, 0,25 g) lisämäärän lisäämistä ja kuumentamista jatkettiin 30 90 °C:ssa 90 minuuttia. Jäähdyttämisen jälkeen oranssinen liuos pestiin vedellä (50 ml), suolaliuoksella (50 ml), 10-%:isella vesipitoisella litiumkloridiliuoksella ja 8-%:isella vesipitoisella natriumbikarbonaattiliuoksella 35 (50 ml), kuivattiin ja väkevöitiin tyhjössä antamaan

oranssinen neste (1,9 g). Puhdistus kromatografisesti eluoiden järjestelmällä A (1:1) antoi otsikkoyhdisteen (1,37 g) oranssisena nesteenä.

Havaittu: C 41,3; H 3,8;

5 $C_{11}H_{12}FIO_2$ tarvitsee: C 41,0; H 3,8 %

Välituote 58

1,1-dimetyylietyyli-2-fluori-6-(5-metyyli-2-bentsofuranyyli)bentsoaatti

10 Tetrakis(trifenyylifosfiini)palladiumia (0) (0,1 g) lisättiin sekoituksenalaiseen seokseen, jossa oli välituotetta 51 (1,35 g) ja välituotetta 57 (1,49 g) tolueenissa (50 ml) 90 °C:ssa typen ilmakehässä. 45 minuutin sekoittamisen jälkeen 110 °C:ssa lisää tetrakis(trifenyylifosfiini)palladiumia (0) (0,2 g) lisättiin ja sekoittamista jatkettiin neljä tuntia 110 °C:ssa. Sekoittamisen jälkeen yön yli huoneenlämpötilassa liuos jaettiin etyyliasetaatin (150 ml) ja veden (150 ml) kesken. Erotettu orgaaninen faasi kuivattiin ja väkevöitiin tyhjössä antamaan oranssinen puolikiinteä aine (2,4 g). Puhdistaminen kromatografisesti eluoiden järjestelmällä A (1:19) antoi otsikkoyhdisteen (0,51 g) tahmeana kumina.

T.l.c. järjestelmä A (1:5), $R_f = 0,5$.

Välituote 59

25 **1,1-dimetyylietyyli-2-[5-(bromimetyyli)-2-bentsofuranyyli]-6-fluoribentsoaatti**

Välituotteesta 58 välituotteen 6 menetelmän mukaisesti.

T.l.c. järjestelmä A (1:4), $R_f = 0,45$.

Välituote 60

30 **1,1-dimetyylietyyli-2-[5-[(2-etyyli-5,7-dimetyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridin-3-yyli)metyyli]-2-bentsofuranyyli]-6-fluoribentsoaatti**

35 2-etyyli-5,7-dimetyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiinistä ja välituotteesta 59 välituotteen 32 menetelmän mukaisesti.

T.l.c. eetteri:etyyliasetaatti (8:1), $R_f = 0,3$.

Välituote 61

**Metyyli-2-[5-[(2-etyyli-5,7-dimetyyli-3H-imidatso-
[4,5-b]pyridin-3-yyli)metyyli]-2-bentsofuranyyli]-
6-fluoribentsoaatti**

- 5 Välituote 60 (0,42 g) liuotettiin trifluorietikka-
happoon (4 ml) 0 °C:ssa ja sekoitettiin 3 °C:ssa kaksi
tuntia. Liuos väkevöitiin tyhjässä antamaan punertava ku-
mi, joka liuotettiin dikloorimetaaniin (50 ml) ennen pese-
mistä vedellä (2 x 50 ml). Kuivaaminen ja väkevöinti tyh-
10 jössä antoi punertavan kumin (0,39 g). Liuokseen, jossa
oli tätä kumia (0,39 g) metanolissa (15 ml), lisättiin
liuos, jossa oli diatsometaania (10 mmol) eetterissä. Yli-
määrä diatsometaania hävitettiin käyttäen jääetikkahappoa
ja seos väkevöitiin tyhjässä antamaan atseotrooppisen tis-
15 lauksen jälkeen tolueenilla (40 ml) oranssinen kumi
(0,43 g). Puhdistaminen kromatografisesti eluoiden eette-
ri:etyyliasetaatilla (1:1) antoi otsikkoyhdisteen (0,25 g)
vaaleankeltaisena vaahtona.
- NMR (CDCl₃) δ 1,3 (t, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,8
20 (q, 2H), 3,62 (s, 3H), 5,55 (brs, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,92
(s, 1H), 7,1 - 7,2 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,4 - 7,6 (m,
3H).

Välituote 62

- 25 **Metyyli-2-[3-bromi-5-[(2-etyyli-5,7-dimetyyli-3H-
imidatso[4,5-b]pyridin-3-yyli)metyyli]-2-bentsofu-
ranyyli]-6-fluoribentsoaatti**

- Liuos, jossa oli bromia hiilitetrakloridissa (1 M,
0,55 ml) lisättiin sekoituksenalaiseen liuokseen, jossa
oli välituotetta 61 (0,25 g) dikloorimetaanissa (20 ml)
30 3 °C:ssa. Kolmen tunnin sekoittamisen jälkeen lisää bromia
hiilitetrakloridissa (1 M, 0,05 ml) lisättiin ja sekoit-
tamista jatkettiin huoneenlämpötilassa yön yli. Oranssinen
liuos laimennettiin dikloorimetaanilla (30 ml), pestiin
vesipitoisella natriumtiosulfaatilla (2 x 30 ml) ja
35 8-%:isella natriumbikarbonaatilla (30 ml), kuivattiin ja

väkevöitiin tyhjössä antamaan keltainen öljy (0,31 g). Puhdistaminen kromatografisesti eluoiden eetteri:etyyliasetaatilla (2:1) antoi otsikkoyhdisteen (0,145 g) valkoisena kiinteänä aineena.

5 NMR (CDCl₃) δ 1,32 (t, 3H), 2,6 - 2,85 (m, 8H), 3,92 (s, 3H), 5,5 (brs, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,1 - 7,2 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,38 - 7,61 (m, 3H).

Välituote 63

10 Metyyli-2-[3-bromi-5-[(6-bromi-2-etyyli-5,7-dimetyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridin-3-yyli)metyyli]-2-bentsofuranyyli]-6-fluoribentsoaatti

Liuos, jossa oli bromia hiilitetrakloridissa (0,1ml, 1 M), lisättiin sekoituksenalaiseen liuokseen, jossa oli välituotetta 62 (0,14 g) dikloorimetaanissa (15 ml) 3 °C:ssa. Liuoksen annettiin lämmitä huoneenlämpötilaan ja lisämääriä bromia hiilitetrakloridissa (1 M, 0,2 ml ja 0,15 ml, 1 M) lisättiin kolmen tunnin ja 16 tunnin jälkeen, vastaavasti. Viimeinen määrä bromia hiilitetrakloridissa (1 M, 0,1 ml) lisättiin ja sekoittamista jatkettiin 20 tuntia. Sitten liuos pestiin vesipitoisella natriumtiosulfaatilla (30 ml), vedellä (25 ml) ja 8-%:isella natriumbikarbonaatilla (25 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin sitten ja väkevöitiin tyhjössä antamaan otsikkoyhdiste (0,21 g) keltaisena kumina.

25 T.l.c. etyyliasetaatii:eetteri (1:1), R_f = 0,6.

Välituote 64

2-syklopropyyli-5,7-dimetyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini

30 2,3-diamino-4,6-dimetyylipyridiinistä (kuvattu EP-patenttijulkaisussa nro 0 400 974-A, julkaistu 5. joulukuuta 1990) ja syklopropanikarboksyylilhaposta välituotteen 12 mukaisella menetelmällä.

T.l.c. järjestelmä C (100:8:1), R_f = 0,28.

Välituote 65

1,1-dimetyylietyyli-2-[3-bromi-5-[(2-syklopropyyli-5,7-dimetyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridin-3-yyli)metyyli]-2-bentsofuranyyli]bentsoaatti

5 Välituotteesta 64 ja välituotteesta 24 välituotteen 32 mukaisella menetelmällä.

T.l.c. eetteri:petrolieetteri:etikkahappo (21:9:1), Rf = 0,40.

Välituote 66

10 2-(5-metyyli-2-bentsofuranyyli)bentsoehappo

Välituote 2 (10,0 g) suspendoitiin glyseroliin ja kuumennettiin 120 °C:ssa typen ilmakehässä. Kiinteää kaliumhydroksidia (12,0 g) lisättiin annoksittain ja reaktioseos kuumennettiin 170 °C:seen. Kolmen tunnin kuluttua 15 seos jäähdytettiin ja kaadettiin veteen (200 ml). 2 M vettykloridihappoa (100 ml) lisättiin tipoittain sekoittaen liuokseen. Saatu kellertävä kiinteä aine eristettiin suodattamalla ja kuivattiin tyhjöissä antamaan otsikkoyhdiste (12,05 g).

20 T.l.c. heksaani:etyyliasetaatit:etikkahappo (15:5:1), Rf = 0,43.

Välituote 67

(±)-3-kloori-5-metyylispiro[bentsofuraani-2(3H),1'-(3'H)-isobentsofuraani]-3'-oni

25 Välituote 66 (11,95 g) liuotettiin 1,4-dioksaaniin (300 ml) ja vettä (4 ml) lisättiin. Seos pantiin typen ilmakehään. N-kloorisukkiini-imidiä (7,67 g) lisättiin sekoituksenlaiseen liuokseen, jota kuumennettiin sitten palautusjäähdyttäen 1,5 tuntia. Seos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, laimennettiin etyyliasetaatilla (300 ml) ja pestiin suolaliuoksella (3 x 300 ml). Orgaaninen liuos väkevöitiin tyhjöissä antamaan kiinteä aine (20,2 g), joka trituroitiin metanolilla (350 ml) ja suodatettiin antamaan otsikkoyhdiste (7,22 g) valkoisena kiinteänä aineena.

35 T.l.c. järjestelmä F (1:3), Rf = 0,49.

Välituote 68

2-(3-fluori-5-metyyli-2-bentsofuranyyli)bentsoehappo

Välituote 67 (7,135 g) suspendoitiin tolueeniin
 5 (250 ml) ja 1,8-diatsabisyklo[5.4.0]undek-7-eeniä (4,58 g) lisättiin hitaasti viiden minuutin aikana. Suspensio lämmitettiin 45 °C:seen ja sekoitettiin kolme tuntia. Liuosta kuumennettiin sitten palautusjäähdyttään yksi tunti. Reaktioseos jäähdytettiin, laimennettiin tolueenilla (500 ml)
 10 ja ravisteltiin vetykloridihapon (250 ml) ja suolaliuoksen (250 ml) kanssa. Orgaaninen kerros kuivattiin ja väkevöitiin tyhjässä antamaan otsikkoyhdiste (6,78 g) keltaisena kiinteänä aineena.
 T.l.c. heksaani:etyyliasetatti:etikkahappo (15:5:1), R_f =
 15 0,50.

Välituote 69

Metyyli-2-(3-kloori-5-metyyli-2-bentsofuranyyli)-bentsoaatti

Välituote 68 (6,78 g) suspendoitiin tolueeniin
 20 (240 ml) typen ilmakehässä. Dimetyyliformamidia, dimetyyliasetalia (12,68 g) lisättiin tipoittain suspensioon viiden minuutin aikana. Lämpötila nostettiin 80 °C:seen ja saatua liuosta sekoitettiin yön yli. Reaktioseos jäähdytettiin, laimennettiin tolueenilla (250 ml) ja pestiin
 25 annoksittain vesipitoisella litiumkloridilla (10-%:inen paino/tilav.; 2 x 150 ml). Orgaaninen liuos kuivattiin sitten ja väkevöitiin tyhjässä antamaan keltainen öljy (7,08 g). Puhdistaminen flashkromatografisesti eluoiden järjestelmällä F (1:12) antoi otsikkoyhdisteen (5,69 g)
 30 vaaleankeltaisena öljynä.
 T.l.c. järjestelmä F (1:3), R_f = 0,54.

Välituote 70

Metyyli-2-[5-(bromimetyyli)-3-kloori-2-bentsofura-
nyyli]bentsoaatti

5 Välituotteesta 69 välituotteen 6 menetelmän mukai-
sesti.

T.l.c. järjestelmä F (1:3), $R_f = 0,48$.

Välituote 71

10 Metyyli-2-[3-kloori-5-[(2-etyyli-5,7-dimetyyli-3H-
imidatso[4,5-b]pyridin-3-yyli)metyyli]-2-bentsofu-
ranyyli]bentsoaatti

2-etyyli-5,7-dimetyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-
nistä ja välituotteesta 70 välituotteen 32 menetelmän mu-
kaisesti.

T.l.c. eetteri, $R_f = 0,31$.

15 Välituote 72

2,2,2-trifluori-1-[5-metyyli-2-[(2-nitrofenyyli)me-
toksi]fenyyli]etanoni

20 Liuos, jossa oli 2-nitrobentsyylialkoholia (6,9 g)
1,4-dioksaanissa (100 ml), lisättiin seokseen, jossa oli
2,2,2-trifluori-1-[2-hydroksi-5-metyyli]fenyyli]etanonia
(kuvattu EP- patenttijulkaisussa nro 0 434 249-A, julkais-
tu 26. kesäkuuta 1991) (6,23 g), natriumjodidia (0,458 g)
ja kaliumkarbonaattia (4,64 g) N,N-dimetyyliasetamidissa
25 (60 ml). 18 tunnin sekoittamisen jälkeen tislattua vettä
(500 ml) lisättiin ja saatua lietettä sekoitettiin kaksi
tuntia. Kiinteä aine kerättiin suodattamalla, pestiin 1,4-
dioksaani/vedellä (1:1) (300 ml), vedellä (3 x 50 ml) ja
kuivattiin uunissa antamaan otsikkoyhdiste valeankeltaise-
na kiinteänä aineena (7,37 g).

30 T.l.c. järjestelmä A (1:6), $R_f = 0,38$.

Välituote 73

2,3-dihydro-5-metyyli-2-(2-nitrofenyyli)-3-(trifluorimetyyli)-3-bentsofuranoli (cis & trans diastereoisomeerit)

- 5 Natriummetoksidia (246 mg) lisättiin jäähdytyksen-
alaiseen (0 °C) liuokseen, jossa oli välituotetta 72
(4,363 g) N,N-dimetyyliasetamidissa (40 ml), ja sekoitet-
tiin kolme tuntia. Tislattua vettä (100 ml) lisättiin ja
vesipitoinen kerros uutettiin etyyliasetaatilla (2 x
10 100 ml; 80 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin ve-
dellä (80 ml) ja 10-%:isella vesipitoisella litiumkloridi-
liuoksella (2 x 100 ml), kuivatettiin ja liuotin poistettiin
tyhjössä antamaan öljy. Puhdistaminen flashpylväskromato-
grafisesti eluoiden järjestelmällä A (1:10 → 1:3) antoi
15 otsikkoyhdisteet vaaleankeltaisina kiinteinä aineina
(1,33 g; 2,11 g).

T.l.c. järjestelmä A (1:3), Rf 0,42 ja Rf 0,21.

Välituote 74

- 20 **5-(bromimetyyli)-2-(2-nitrofenyyli)-3-(trifluori-
metyyli)bentsofuraani**

- Liuosta, jossa oli välituotteen 73 diastereoisomee-
rejä (5,727 g) etikkahappoanhydridissä (50 ml) ja väkevää
rikkihappoa (5 tippaa), kuumennettiin palautusjäähdyttään
4,5 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen liuos väkevöitiin tyh-
25 jössä, laimennettiin etyyliasetaatilla (100 ml), pestiin
8-%:isella natriumbikarbonaatilla (2 x 100 ml) ja kuivat-
tiin. Liuotin poistettiin tyhjössä antamaan otsikkoyhdiste
ruskeana kiinteänä aineena (5,69 g).

T.l.c. järjestelmä A (1:1), Rf = 0,61.

- 30 **Välituote 75**

**5-(bromimetyyli)-2-(2-nitrofenyyli)-3-(trifluori-
metyyli)bentsofuraani**

Välituotteesta 74 välituotteen 6 menetelmän mukai-
sesti.

- 35 T.l.c. järjestelmä A (1:3), Rf = 0,33.

Välituote 76

2-etyyli-5,7-dimetyyli-3-[[2-(2-nitrofenyyli)-3-(trifluorimetyyli)-5-bentsofuranyyli]metyyli]-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini

5 2-etyyli-5,7-dimetyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiinistä ja välituotteesta 75 välituotteen 32 menetelmän mukaisesti.

T.l.c. eetteri, Rf = 0,34.

Välituote 77

10 **2-[5-[(2-etyyli-5,7-dimetyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridin-3-yyli)metyyli]-3-(trifluorimetyyli)-2-bentsofuranyyli]bentseeniamiini**

 Rautajauhetta (157 mg) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 76 (369 mg) etanolissa (20 ml), etikahappoa (6 ml) ja vettä (6 ml) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään kolme tuntia. Punainen seos jäähdytettiin, suodatettiin ja jäännös pestiin etanolilla (2 x 50 ml). Yhdistetty suodos ja pesut väkevöitiin tyhjössä, laimennettiin vedellä (100 ml) ja pH säädettiin arvoon 9 - 10
15 lisäämällä 2 M natriumkarbonaattiliuosta. Vesipitoinen kerros uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 150 ml) ja yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivattiin ja väkevöitiin tyhjössä antamaan otsikkoyhdiste keltaisena kiinteänä aineena (200 mg).

25 T.l.c. eetteri, Rf = 0,28.

Välituote 78

1,1-dimetyylietyyli-[2-[3-bromi-5-[(2-etyyli-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridin-3-yyli)metyyli]-2-bentsofuranyyli]fenyyli]karbamaatti

30 2-etyyli-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiinistä (kuvattu EP-patenttijulkaisussa nro 0 400 974-A, julkaistu 5. joulukuuta 1990) ja 1,1-dimetyylietyyli-[2-[3-bromi-5-(bromimetyyli)-2-bentsofuranyyli]fenyyli]karbamaatista (kuvattu EP-patenttijulkaisussa nro 0 434 249-A, julkaistu
35 26. kesäkuuta 1991) välituotteen 15 menetelmän mukaisesti.

T.l.c. järjestelmä G (16:1), $R_f = 0,71$.

Välituote 79

3-[[2-(2-aminofenyyli)-3-bromi-5-bentsofuranyyli]-
metyyli]-2-etyyli-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyri-
diini

5

Välituotteesta 78 välituotteen 40 menetelmän mukai-
sesti.

T.l.c. järjestelmä G (16:1), $R_f = 0,51$.

Esimerkki 1

10

3-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-
bentsofuranyyli]metyyli]-2-butyli-1H-bentsimidat-
soli

Väkevää HCl (0,4 ml) lisättiin suspensioon, jossa
oli välituotetta 7 (1 g) metanolissa (25 ml). Kiinteä aine
liukeni asteittain ja 15 minuutin kuluttua liuos väkevöi-
ttiin tyhjössä 0 °C:ssa. Saadut kiteet (220 mg) suodatet-
tiin pois ja suodos lisättiin veteen (75 ml). Valkoinen
sakka suodatettiin pois, pestiin vedellä, THF:llä ja eet-
terillä ja kuivattiin antamaan otsikkoyhdiste.

15

20 Havaittu: C, 59,7; H, 4,7; N, 14,5

$C_{27}H_{23}BrN_6O \cdot H_2O \cdot 0,5 C_4H_8O$

tarvitsee: C, 59,9; H, 5,0; N, 14,45

T.l.c. järjestelmä C (200:8:1), $R_f = 0,60$.

Esimerkki 2

25

7-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-
bentsofuranyyli]metyyli]-8-butyli-7H-puriini

Välituotetta 10 (400 mg) lisättiin metanoliin (10
ml) ja väkevään HCl:ään (0,1 ml) ja seosta sekoitettiin 20
minuuttia. 2 N natriumhydroksidia lisättiin pH-arvoon n.
12 ja liuotin haihdutettiin tyhjössä. Jäännös jaettiin
veden (100 ml) ja eetterin (100 ml) kesken. Vesipitoinen
kerros pestiin edelleen eetterillä (50 ml) ja tehtiin sit-
ten happamaksi 2 N HCl:llä pH-arvoon n. 3. Tämä uutettiin
sitten etyyliasetaatilla (3 x 150 ml) ja yhdistetyt uut-
teet pestiin vedellä (50 ml) ja suolaliuoksella (50 ml),

35

kuivattiin ja haihdutettiin tyhjöissä antamaan valkoinen kiinteä aine. Tämä trituroitiin eetterillä antamaan otsikkoyhdiste valkoisena kiinteänä aineena (181 mg).

T.l.c. järjestelmä G (10:1), $R_f = 0,74$

5 Sp. 211 - 213 °C.

Esimerkki 3

3-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-5-kloori-2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini

10 Liuosta, jossa oli välituotetta 15 (260 mg), etanolia (10 ml) ja väkevää vetykloridihappoa (0,2 ml), sekoitettiin huoneenlämpötilassa 18 tuntia. pH säädettiin arvoon 9 (2 N NaCO_3) ja liuotin poistettiin tyhjöissä. Jäännös jaettiin veden (50 ml) ja eetterin (3 x 20 ml) kesken.

15 Vesipitoinen kerros tehtiin happamaksi pH arvoon 5,5 (2 N HCl) ja uutettiin sitten etyyliasetaatilla (3 x 20 ml). Jäljellejäänyt kiinteä aine poistettiin suodattamalla ja kuivattiin antamaan otsikkoyhdiste valkoisena kiinteänä aineena (50 mg). Sp. 162 - 165 °C

20 T.l.c. järjestelmä A (80:20:2), $R_f = 0,56$.

Samalla tavalla valmistettiin:

Esimerkki 4

3-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-5-kloori-2-syklopropyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini

25

Sp. 175 - 180 °C

T.l.c. järjestelmä C (80:20:1), $R_f = 0,16$.

Välituotteesta 16.

Esimerkki 5

30 5-bromi-3-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini

Sp. 163 - 165 °C

T.l.c. järjestelmä C (80:20:1), $R_f = 0,54$

35 Välituotteesta 17.

Esimerkki 6

5-bromi-1-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-1H-imidatso[4,5-b]pyridiini

- 5 MH⁺ (laskettu) 577,9
 MH⁺ (havaittu) 578,0
 NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ 1,31 (t, 2H), 2,98 (q, 2H), 5,72 (s, 2H), 7,14 (dd, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,48 (dd, 2H), 7,8 - 8,1 (m, 5H).
 10 Välituotteesta 18.

Esimerkki 7

3-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-N-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksiamidi

- 15 MH⁺ (laskettu) 557,0
 MH⁺ (havaittu) 557,0
 NMR (250 MHz, CD₃OD) δ 1,31 (t, 3H), 2,92 (q, 2H), 3,0 (d, 3H), 5,78 (s, 2H), 7,20 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,81 (m, 2H), 8,90 (q, 1H).
 20 Välituotteesta 21.

Esimerkki 8

3-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-5,7-dimetyyli-2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini

- 25 Sp. 215 - 220 °C (haj.)
 T.l.c. metanoli:etyyliasetatti (1:9), R_f = 0,50
 Välituotteesta 22.

Esimerkki 9

3-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksylihappo

- 35 Seosta, jossa oli välituotetta 20 (100 mg), väkevää vetykloridihappoa (1,25 ml) ja etikkahappoa (1,25 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttäen kolme tuntia. Seos jäähdytettiin ja säädettiin pH-arvoon 12 2 N vesipitoisella

natriumhydroksidilla, uutettiin eetterillä (3 x 20 ml) ja uutteen poistettiin. Vesipitoinen faasi tehtiin happamaksi pH-arvoon 5 2 N vetykloridihapolla ja uutettiin etyyliasetaatilla (4 x 30 ml). Yhdistetyt uutteen kuivatettiin ja väkevöitiin tyhjöissä antamaan otsikkoyhdiste keltaisena kiinteänä aineena (45 mg).

Sp. 185 - 190 °C.

T.l.c. dikloorimetaani:etanol (3:2), R_f = 0,30.

Esimerkki 10

2-[3-bromi-5-[(5,7-dimetyyli-2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridin-3-yyli)metyyli]-2-bentsofuranyyli]-bentsoehappo

Trifluorietikkahappoa (2 ml) lisättiin sekoituksen alaiseen liuokseen, jossa oli välituotetta 25 (750 mg) dikloorimetaanissa (20 ml) 0 °C:ssa. Liuoksen annettiin lämmitä huoneenlämpötilaan ja sitä sekoitettiin 18 tuntia. Liuos väkevöitiin tyhjöissä, dikloorimetaania (50 ml) lisättiin ja seos pestiin vedellä (3 x 40 ml). Orgaaninen liuos kuivatettiin ja väkevöitiin tyhjöissä. Jäännös puhdistettiin flashpylväskromatografisesti eluoiden eetteri:petrolieetterillä (4:1), jossa oli 1-%:ista etikkahappoa, antamaan otsikkoyhdiste valkoisena kiinteänä aineena (460 mg).

Sp. 145 - 148 °C.

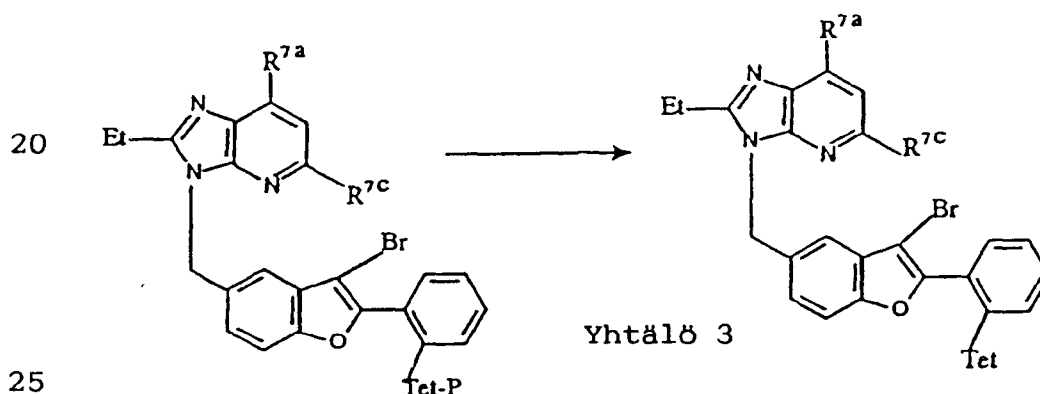
T.l.c. eetteri:petrolieetteri:etikkahappo (80:20:1), R_f = 0,15.

Esimerkki 11

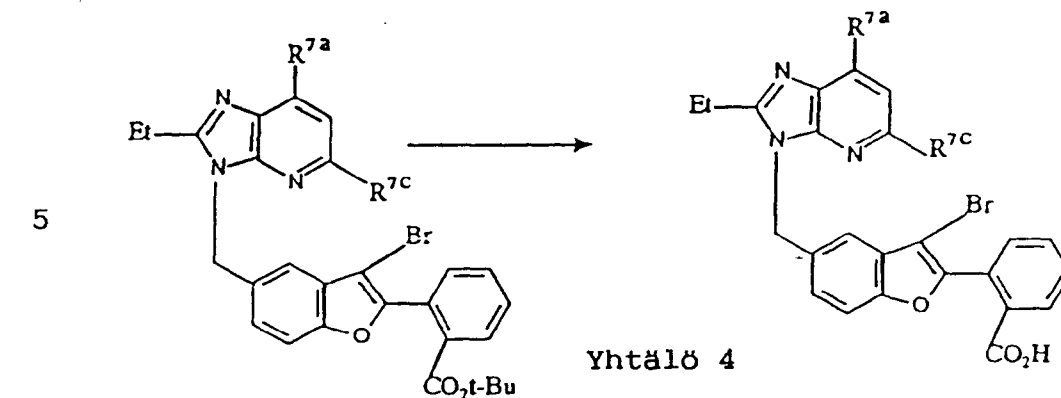
N-[2-[3-bromi-5-[(5,7-dimetyyli-2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridin-3-yyli)metyyli]-2-bentsofuranyyli]fenyyli]trifluorimetaanisulfoniamidi

Trifluorietikkahappoa (1,25 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 26 (1,00 g) dikloorimetaanissa (25 ml) ja sekoitettiin 0 - 5 °C:ssa typen paineessa 24 tuntia. 2 N vesipitoista natriumbikarbonaattia (40 ml) lisättiin ja orgaaninen faasi erotettiin, kuivatettiin ja

suodatettiin. Trietyyliamiinia (0,25 ml) lisättiin ja liuos jäähdytettiin -70 °C:seen typen paineessa. Liuos, jossa oli trifluorimetaanisulfonihappoanhydridiä (1 M dikloorimetaanissa; 1,75 ml) lisättiin tipoitain ja sitten liuoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan. Liuos väkevöitiin tyhjössä, vettä (50 ml) ja vesipitoista natriumhydroksidia (2 N; 10 ml) lisättiin ja seos pestiin eetterillä (2 x 50 ml). Vesipitoinen faasi tehtiin happamaksi pH-arvoon 5,5 (2 N HCl) ja uutettiin etyyliasetaatilla (20 ml). Uute kuivattiin ja väkevöitiin tyhjössä. Triturointi järjestelmällä A (1:2) antoi otsikkoyhdisteen (210 mg) valkoisena jauheena, sp. 90 - 95 °C. T.l.c. eetteri, R_f = 0,2. Esimerkit 12 - 14 ja 26 ja 27 taulukossa 3 valmistettiin esimerkin 3 menetelmän mukaisesti (yhtälö 3):



Esimerkit 15 - 21 taulukossa 4 valmistettiin esimerkin 10 menetelmän mukaisesti (yhtälö 4):



Esimerkki 22

3-[[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksyylihappo

15

Välituotetta 34 (1,0 g) sekoitettiin metanolissa (30 ml) ja natriumhydroksidissa (2 M; 15 ml) neljä päivää huoneenlämpötilassa. Seos laimennettiin tislatusvedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla (jolla poistettiin pääosa reagoimattomasta lähtöaineesta). Vesipitoiset kerrokset tehtiin happamaksi pH-arvoon 1 laimealla vetykloridihapolla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Tämä pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin. Pylväskromatografia eluoiden dikloorimetaani:metanoli:etikkahapolla (100:15:1) antoi haihduttamisen jälkeen otsikkoyhdisteen valkoisena kiinteänä aineena (170 mg).

20

25

T.l.c. järjestelmä G (9:1), $R_f = 0,13$ (viiva)

NMR (CD_3OD) δ 1,29 (t, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,94 (q, 2H), 5,77 (s, 2H), 7,10 - 7,37 (m, 3H), 7,66 - 7,70 (m, 2H), 7,82 - 7,90 (m, 2H), 7,99 (s, 1H).

30

Esimerkki 23

Etyyli-3-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksylaatti

5

Trifluorimetaanisulfonihappoanhydridiä (1 M dikloorimetaanissa; 1,65 ml) lisättiin tipoittain liuokseen, jossa oli välituotetta 41 (880 mg) ja trietyyliamiinia (0,3 ml) kuivassa dikloorimetaanissa (15 ml) -78 °C:ssa typen paineessa. Seosta sekoitettiin -70 - -60 °C:ssa yksi tunti, sitten lisättiin vettä (4 ml) tipoittain ja seoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan. Seos jaettiin veden (30 ml) ja dikloorimetaanin (3 x 25 ml) kesken ja yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin suolaliuoksella (1 x 30 ml) ja kuivattiin. Liuotin haihdutettiin antamaan vaalean-keltainen vaahto (1,08 g), joka puhdistettiin lyhyen kerroksen pylväskromatografialla silikalla (Merck 7729; 30 g) eluoiden järjestelmällä G (200:1) antamaan otsikkoyhdiste värittömänä vaahtona (524 mg).

20

T.l.c. eetteri, $R_f = 0,5$.

NMR (CDCl_3) δ 1,35 (t, 3H), 1,46 (t, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,89 (q, 2H), 4,48 (q, 2H), 5,70 (s, 2H), 7,26 (dd, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,54 (ddd, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,98 (s, 1H).

25

Esimerkki 24

3-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksyylihappona, hydrokloridi

30

Esimerkin 23 tuotteesta välituotteen 38 menetelmän mukaisesti.

Sp. 118 - 124 °C

T.l.c. dikloorimetaani:metanoli:etikkahappo (50:1:1), $R_f = 0,3$.

Esimerkki 25

3-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]-amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-metanoli

5 Esimerkin 23 tuotteesta välituotteen 47 menetelmän mukaisesti.

Sp. 125 - 130 °C

T.l.c. etyyliasetatti, R_f = 0,38.

Esimerkki 28

10 2-[3-bromi-5-[(2-etyyli-5,7-dimetyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridin-3-yyli)metyyli]-2-bentsofuranyyli]-6-fluoribentsoehappo

Seosta, jossa oli välituotetta 56 (0,21 g) metanolissa (25 ml), joka sisälsi 2 N natriumhydroksidia (5 ml), sekoitettiin palautusjäähdyttämällä kaksi tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen seos tehtiin happamaksi 2 N vetykloridihapolla pH-arvoon 1 ennen uuttamista etyyliasetatilla (4 x 25 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivatettiin ja väkevöitiin tyhjiössä antamaan otsikkoyhdiste valkeahkona kiinteänä aineena (0,146 g), sp. 191 - 194 °C.

20 NMR (DMSO-d₆) δ 1,32 (t, 3H), 2,65 (s, 6H), 3,2 (q, 2H), 5,82 (brs, 2H), δ 7,3 - 7,8 (m, 7H).

Esimerkki 29

25 2-[3-bromi-5-[(6-bromi-2-etyyli-5,7-dimetyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridin-3-yyli)metyyli]-2-bentsofuranyyli]-6-fluoribentsoehappo

Seosta, jossa oli välituotetta 63 (0,21 g) metanolissa (20 ml) ja 2 N natriumhydroksidia (5 ml), sekoitettiin palautusjäähdyttämällä kaksi tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen seos tehtiin happamaksi käyttäen 2 N vetykloridihappoa pH-arvoon 1, suolaliuosta (15 ml) lisättiin ennen kun koko seos uutettiin etyyliasetatilla (2 x 20 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivatettiin ja väkevöitiin tyhjiössä antamaan kiinteä aine (0,11 g). Tämä kiinteä aine liuotettiin metanoliin (15 ml), 2 N natriumhydroksidia (7 ml)

lisättiin ja seosta sekoitettiin palautusjäähdyttären kaksi tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen liuos tehtiin happamaksi 2 N vetykloridihapolla, suolaliuosta (15 ml) lisättiin ja sitten uutettiin etyyliasetaatilla (4 x 20 ml). Yhdistetyt
 5 orgaaniset uutteen kuivattiin ja väkevöitiin tyhjössä antamaan otsikkoyhdiste (0,075 g) vaaleankeltaisena kiinteänä aineena, sp. 223 °C - 225 °C.

NMR (DMSO-d₆) δ 1,28 (t, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,92 (q, 2H), 5,68 (brs, 2H), 7,25 (dd, 1H), 7,5 - 7,8 (m, 5H).
 10

Esimerkki 30

2-[3-bromi-5-[(2-syklopropyyli-5,7-dimetyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridin-3-yyli)metyyli]-2-bentsofuranyyli]bentsoehappo

15 Välituotteesta 65 esimerkin 10 menetelmän mukaisesti.
 ti.

Sp. 137 - 140 °C

T.l.c. eetteri:petrolieetteri:etikkahappo (21:9:1), R_f = 0,17.

20 Esimerkki 31

2-[3-kloori-5-[(2-etyyli-5,7-dimetyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridin-3-yyli)metyyli]-2-bentsofuranyyli]-bentsoehappo

25 Välituotteesta 71 esimerkin 28 menetelmän mukaisesti.
 ti.

Sp. 230 - 232 °C

T.l.c. eetteri:etyyliasetaatii (60:1), R_f = 0,38.

Esimerkki 32

30 N-[2-[5-[(2-etyyli-5,7-dimetyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridin-3-yyli)metyyli]-3-(trifluorimetyyli)-2-bentsofuranyyli]fenyyli]trifluorimetaanisulfoniamidi

Välituotteesta 77 esimerkin 23 menetelmän mukaisesti.
 ti.

35 T.l.c. eetteri, R_f = 0,25.

Massaspektrometria MH⁺ (laskettu) 597,0

MH⁺ (havaittu) 597,0

Esimerkki 33

N-[2-[3-bromi-5-[(2-etyyli-7-metyyli-3H-imidatso-
[4,5-b]pyridin-3-yyli)metyyli]-2-bentsofuranyyli]-
fenyyli]trifluorimetaanisulfoniamidi

5 Välituotteesta 79 esimerkin 23 menetelmän mukaises-
ti.

Sp. 97 - 100 °C

T.l.c. eetteri:etikkahappo (99:1), Rf = 0,33.

Esimerkki 34

10 Metyyli-3-[[3-bromi-2-[2-[(trifluorimetyyli)sul-
fonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-
2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karbok-
sylaatti

15 Välituotteesta 40 esimerkin 23 menetelmän mukaises-
ti.

T.l.c. järjestelmä G (9:1), Rf = 0,56.

NMR (CDCl₃) δ 1,38 (t, 3H), 2,85 (q, 2H), 4,11 (s, 3H),
5,70 (s, 2H), 7,25 (dd, 1H), 7,4 - 7,5 (m, 3H), 7,55 (ddd,
1H), 7,68 (dd, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,05 & 8,15 (AB, 2H).

20 Esimerkki 35

3-[[3-bromi-2-[2-[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]-
amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-
3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-metanoli

25 Esimerkin 34 tuotteesta välituotteen 44 menetelmän
mukaisesti.

Sp. 165 - 170 °C.

T.l.c. etyyliasetaatti, Rf = 0,28.

Keksinnön yhdisteet testattiin in vitro angioten-
siini II reseptoriantagonismia varten. Aortan palaset saa-
30 tiin urospuolisista uusseelantilaisista valkoisista kani-
neista ja preparoitiin isometrinen supistusten taltioimi-
seksi suhteessa angiotensiini II kumulatiiviseen lisäyk-
seen. Koeantagonistien tehokkuus arvioitiin määrittämällä
niiden kyky korvata angiotensiini II:n kumulatiivinen pi-
35 toisuus-reaktiokäyrä. Menetelmä on sama, jota Ackerly et

al. ovat käyttäneet julkaisussa Proc. Natl. Acad. Sci., 74(12), sivut 5725 - 28 (1977), paitsi että fysiologisen suolaliuoksen loppukoostumus on annettu seuraavassa taulukossa 1:

5

Taulukko 1

	Aineosa	Määrä (mM)
	Na ⁺	143,4
	K ⁺	5,9
10	Mg ²⁺	0,6
	Ca ²⁺	1,3
	Cl ⁻	124,5
	HPO ₄ ⁻	1,2
	SO ₄ ²⁻	0,6
15	HCO ₃ ⁻	25,0
	Glukoosi	11,1
	Indometasiini	0,005
	Askorbiinihappo	0,1

20 Aluksi kudokset altistettiin K⁺:lle (80 mM) ja pestiin sitten 0, 5, 10 ja 15 minuuttia sen jälkeen, että reaktio K⁺:lle oli tasaantunut. 45 lisäminuutin jälkeen muodostettiin angiotensiini II kumulatiivinen reaktiokäyrä (0,1 nM - 0,1 µM 10-kertaisina lisäyksinä) ja kudokset

25 pestiin kuten aikaisemmin. Toinen, kolmas ja neljäs angiotensiini II kumulatiivinen reaktiokäyrä (0,1 nM → 0,1 µM 3-kertaisina lisäyksinä) muodostettiin tunnin välein (15 minuutin pesu jokaisen käyrän jälkeen, mitä seurasi 45 minuutin tasapainottaminen). Keksinnön yhdisteiden (30 µM)

30 angiotensiini II reseptoriantagonismi testattiin antamalla yhdisteitä 45 minuuttia ennen neljännen angiotensiini II käyrän muodostamista. Kolmas ja neljäs angiotensiini II käyrä on esitetty graafisesti ja pitoisuussuhde (CR) on laskettu jakamalla angiotensiini II EC₅₀-arvo, joka on saatu koeantagonistin läsnä ollessa (ts. neljäs käyrä) angio-

35

tensiini II EC₅₀-arvolla, joka on saatu ilman koeantagonistia (ts. kolmas käyrä).

Koeantagonistin tehokkuus on ilmoitettu pKb:nä, joka lasketaan yhtälöstä:

5

$$pKb = - \log \left[\frac{CR-1}{[antagonisti]} \right]$$

10 joka on yhtälön 4 uudelleenmuokkaus, kuten Furchgott on kuvannut julkaisussa Handbook of Exp. Pharmacol., 33, s. 290 (1972) (julk. Blaschko ja Muscholl).

15 Mikäli yhdiste vaimentaa angiotensiini II:n maksimireaktiota, pKb arvioidaan käyttäen kaksinkertaista käänteisarvomenetelmää (double reciprocal plot technique) toimiville antagonisteille, mitä T. P. Kenakin on kuvannut julkaisussa Pharmacol. Rev., 36(3), sivut 165 - 222 (erityisesti sivut 203 - 204) (1984).

20 Keksinnön yhdisteillä on edullisesti pKb alueella 5 - 12. Täten on havaittu, että keksinnön yhdisteet inhiboivat hormoniangiotensiini II:n toimintaa ja ovat täten hyödyllisiä hoidettaessa sairauksia, joissa on toivottavaa inhiboida angiotensiini II:n aktiivisuutta.

25 Esimerkiksi seuraavat tulokset saatiin tämän keksinnön yhdisteillä. Missä prosentuaalinen laimennus on taltioitu, pKb on arvioitu kuten edellä on esitetty.

	Esim. nro	pKb
	7	8,8 (arvioitu)
	10	9,5
30	14	8,8
	16	9,9
	17	8,8
	24	9,3 (arvioitu)
	25	8,6 (arvioitu)
35	26	8,4 (arvioitu)
	28	9,2
	33	8,3 (arvioitu)

Täten tämän keksinnön lisäkohteena on yleisen kaavan (I) yhdiste tai sen fysiologisesti hyväksyttävä suola, solvaatti tai aineenvaihdunnallisesti labiili esteri käytettäväksi sairauksien hoidossa, joihin liittyy liiallinen tai kontrolloimaton angiotensiini II aktiivisuus.

Tämän keksinnön lisä- tai vaihtoehtoisena kohteena on menetelmä sairauksien hoitamiseksi, jotka liittyvät liialliseen tai kontrolloimattomaan angiotensiini II aktiivisuuteen nisäkkäissä, mukaanlukien ihminen, antamalla vaikuttava määrä yleisen kaavan (I) yhdistettä tai sen fysiologisesti hyväksyttävää suolaa, solvaattia tai aineenvaihdunnallisesti labiilia esteriä nisäkkäälle, joka tarvitsee tällaista hoitoa.

Johtuen niiden antagonistisesta aktiivisuudesta angiotensiini II reseptoreissa, tämän keksinnön yhdisteet ovat lisäksi arvokkaita sairauksien hoidossa, jotka liittyvät reniini-angiotensiinijärjestelmän aktivointiin.

Täten tämän keksinnön lisäkohteena on yleisen kaavan (I) yhdiste tai sen fysiologisesti hyväksyttävä suola, solvaatti tai aineenvaihdunnallisesti labiili esteri käytettäväksi sairauksien hoidossa, jotka liittyvät reniini-angiotensiinijärjestelmän aktivointiin.

Tämän keksinnön lisä- tai vaihtoehtoisena kohteena on yleisen kaavan (I) yhdiste tai sen fysiologisesti hyväksyttävä suola, solvaatti tai aineenvaihdunnallisesti labiili esteri terapeuttisen aineen valmistamiseksi sairauksien hoitoa varten, jotka liittyvät reniini-angiotensiinijärjestelmän aktivointiin.

Edelleen tämän keksinnön lisä- tai vaihtoehtoisena kohteena on menetelmä sairauksien hoitamiseksi, jotka liittyvät reniini-angiotensiinijärjestelmän aktivointiin nisäkkäissä, mukaanlukien ihminen, antamalla vaikuttava määrä yleisen kaavan (I) yhdistettä tai sen fysiologisesti hyväksyttävää suolaa, solvaattia tai aineenvaihdunnalli-

sesti labiilia esterää nisäkkäälle, joka tarvitsee tällaista hoitoa.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksinnön mukaisia farmaseuttisia valmistemuotoja. Termi "vaikuttava aineosa" 5 tässä käytettynä edustaa kaavan (I) yhdistettä.

Farmaseuttinen esimerkki 1

Oraalinen tabletti A

	vaikuttava aineosa	700 mg
	natriumtärkkelysglykolaatti	10 mg
10	hienokiteinen selluloosa	50 mg
	magnesiumstearaatti	4 mg

Vaikuttava aineosa ja hienokiteinen selluloosa seulotaan 40 mesh:in seulan läpi ja sekoitetaan tarkoituksenmukaisessa sekoittimessa. Natriumtärkkelysglykolaatti ja 15 magnesiumstearaatti seulotaan 60 meshin seulan läpi ja lisätään jauheseokseen ja sekoitetaan homogeeniseksi. Puristetaan tarkoituksenmukaisella puristimella automaattisessa tabletinpuristimessa. Tabletit voidaan päällystää ohuella polymeeripinnoitteella kalvopinnoitemenetelmillä, 20 jotka ovat hyvin tunnettuja alaan perehtyneille. Pigmenttejä voidaan lisätä kalvopinnoitteeseen.

Farmaseuttinen esimerkki 2

Oraalinen tabletti B

	vaikuttava aineosa	500 mg
25	laktoosi	100 mg
	maissitärkkelys	50 mg
	polyvinyylipyrrolidoni	3 mg
	natriumtärkkelysglykolaatti	10 mg
	magnesiumstearaatti	4 mg
30	tabletтин paino	667 mg

Vaikuttava aineosa, laktoosi ja maissitärkkelys seulotaan 40 meshin seulan läpi ja sekoitetaan jauheet sopivassa sekoittimessa. Valmistetaan polyvinyylipyrrolidonin vesipitoinen liuos (5 - 10 % paino/tilav.). Tämä 35 liuos lisätään sekoituksenalaisiin jauheisiin ja sekoite-

taan rakeiksi; rakeiden annetaan kulkea 12 meshin seulan läpi ja ne kuivataan sopivassa uunissa tai nestepetikuivurissa. Jäljellejääneet aineosat seulotaan 60 meshin seulan läpi ja sekoitetaan kuivattujen rakeiden kanssa. Puristetaan käyttäen tarkoituksenmukaisia puristimia automaattisessa tabletinpuristimessa.

Tabletit voidaan päällystää ohuella polymeerikerroksella kalvopinnoitemenetelmillä, jotka ovat hyvin tunnettuja alaan perehtyneille. Pigmenttejä voidaan lisätä kalvopinnoitteeseen.

Farmaseuttinen esimerkki 3

Sisäänhengitettävä muoto

vaikuttava aineosa	1 mg
laktoosi	24 mg

Vaikuttava aineosa, jonka partikkelikoko on pienennetty hyvin hienoksi (keskimääräinen läpimitta n. 5 μ m) sekoitetaan laktoosin kanssa sopivassa jauhesekoittimessa ja jauheseos täytetään nro 3 koviin liivatekapseleihin.

Pakkauksen aineosat voidaan antaa käyttäen jauheen sisäänhengityslaitetta.

Farmaseuttinen esimerkki 4

Injektio valmistemuoto

Prosentti paino/tilav.

vaikuttava aineosa	1,00
vettä injektiota varten B.P.	100,00:ksi

Natriumkloridia voidaan lisätä liuoksen toonisuuden säätämiseksi ja pH voidaan säätää vastaamaan maksimistiibiilisuutta ja/tai vaikuttavan aineosan liukenemista voidaan helpottaa käyttäen laimeaa happoa tai emästä tai lisäämällä sopivia puskurisuoloja. Antioksidantteja ja metallikelaattisuoloja voidaan myös lisätä.

Liuos valmistetaan, kirkastetaan ja täytetään tarkoituksenmukaisen koon ampulleihin, jotka suljetaan sulattamalla lasi. Injektio steriloidaan kuumentamalla autoklaavissa käyttäen yhtä hyväksyttävistä sykleistä. Vaih-

toehtoisesti liuos voidaan steriloida suodattamalla ja täyttää steriileihin ampulleihin aseptisissa olosuhteissa. Liuos voidaan pakata typen inertissä ilmakehässä.

Taulukko 1 (katso yhtälö 1)

Väli- tuote nro	Väli- tuotteista	R ^{3a}	R ^{7a}	R ^{7c}	Tulokset
33	30+*1	-NHt-BOC	H	CO ₂ Me	T.l.c. eetteri, R _f = 0,14
34	31+6	Tet-P	Me	CO ₂ Et	T.l.c. eetteri, R _f = 0,28
35	31+*1	-NHt-BOC	Me	CO ₂ Et	T.l.c. eetteri, R _f = 0,40
36	31+24	-CO ₂ t-Bu	Me	CO ₂ Et	T.l.c. eetteri, R _f = 0,50
37	30+6	Tet-P	H	CO ₂ Me	T.l.c. järjestelmä F (2:1), R _f = 0,30
80	31+70	-CO ₂ Me	Me	CO ₂ Et	T.l.c. järjestelmä F (3:2), R _f = 0,34
83	31+82	-CO ₂ t-Bu	Me	CO ₂ Et	T.l.c. eetteri, R _f = 0,30

Taulukko 2 (katso yhtälö 2)

Väli- tuote nro	Väli- tuot- teista	R ^{3a}	R ^{7a}	R ^{7c}	Tulokset
45	37	Tet-P	H	CO ₂ Me	T.l.c. järjestelmä G (14:1), R _f = 0,31
46	32	-CO ₂ t-Bu	H	CO ₂ Me	*2 Koe
47	36	-CO ₂ t-Bu	Me	CO ₂ Et	T.l.c. eetteri, R _f = 0,12
84	83	-CO ₂ t-Bu	Me	CO ₂ Et	T.l.c. eetteri: etyyliasetatti (1:1), R _f = 0,25

Taulukko 3 (katso yhtälö 3)

					Tulokset	
					T.l.c.	
Esim. nro	Väli- tuot- teista	R ^{7a}	R ^{7c}		Järjestelmä	Muut
12	27	H	CONH ₂		C (80:15:1)	Sp. 250-255°C
13	34	Me	CO ₂ H		E (9:1)	NMR ^{*3}
14	45	H	CH ₂ OH		G (9:1)	Massaspektro- metria: MH ⁺ (lask. 530) MH ⁺ (hav. 530)
26	43	Me	H		G (16:1)+ 1% etikkahappo	Sp. 165-170°C
27	50	Me	C(CH ₃) ₂ OH		I (1:9)	Sp. 135-138°C (haj.)

Taulukko 4 (katso yhtälö 4)

				Tulokset		
Esim. nro	Välituot- teista	R ^{7a}	R ^{7c}	T.l.c.		Muut
				Järjestelmä	Rf=	
15	38	H	CO ₂ H			Sp. 240 - 245 °C (haj.) NMR *4
16	39	Me	CO ₂ H			Koe *5 NMR *6
17	42	Me	H	G(10:1)	0,5	Sp. 243 - 245 °C
18	46	H	CH ₂ OH	H(9:1)	0,47	Sp. 252 - 253 °C
19	47	Me	CH ₂ OH	E(10:1)	0,12	Sp. 138 - 143 °C
20	48	H	CONH ₂			Sp. 234 - 237 °C NMR *7
21	49	Me	CONH ₂			Sp. 130 - 134 °C NMR *8

Sp. 240 - 245 °C (haj.)

NMR *4

Koe *5

NMR *6

Sp. 243 - 245 °C

Sp. 252 - 253 °C

Sp. 138 - 143 °C

Sp. 234 - 237 °C

NMR *7

Sp. 130 - 134 °C

NMR *8

*1 1,1-dimetyylietyyli-[2-[3-bromi-5-(bromimetyyli)-2-bentsofuranyyli]fenyyli]karbamaatti (kuvattu EP-patenttijulkaisussa nro 0 434 249A, julkaistu 26. kesäkuuta 1991).

*2 havaittu: C, 61,6; H, 5,0; N, 7,5;

5 $C_{29}H_{27}BrN_3O_4$ tarvitsee: C 62,0; H 4,85; N 7,5 %

*3 NMR (CD_3OD) δ 1,28 (3H, t), 2,66 (3H, s), 2,90 (2H, q), 4,76 (2H, s), 5,66 (2H, s), 7,16 (1H, dd), 7,28 - 7,32 (3H, m), 7,57 (2H, m), 7,8 (2H, m).

10 *4 NMR ($CDCl_3$) δ 1,31 (3H, t), 2,95 (2H, q), 5,76 (2H, s), 7,27 (1H, dd), 7,50 - 7,75 (5H, m), 7,97 (1H, d), 8,05 - 8,17 (AB, 2H).

*5 havaittu: C 46,1; H 2,9; N 5,4;

$C_{26}H_{20}BrN_3O_5 \cdot 2,3 CF_3CO_2H$

tarvitsee C, 46,1; H, 2,8; N, 5,3 %

15 *6 NMR (CD_3OD) δ 1,36 (3H, t), 2,77 (3H, s), 3,16 (2H, q), 5,91 (2H, s), 7,37 (1H, dd), 7,50 (1H, d), 7,59 - 7,72 (4H, m), 8,0 (1H, dd), 8,15 (1H, s).

20 *7 NMR (CD_3OD) δ 1,42 (3H, t), 3,26 (2H, q), 5,97 (2H, s), 7,42 (1H, dd), 7,52 (1H, d), 7,55 - 7,75 (4H, m), 8,00 (1H, dd).

*8 NMR ($DMSO-d_6$) δ 1,31 (3H, t), 2,66 (3H, s), 3,00 (2H, q), 4,90 (1H, brs), 5,82 (2H, s), 7,34 (1H, dd), 7,60 - 7,77 (6H, m), 7,90 - 7,98 (2H, m), 8,30 (1H, s).

25 **Välituote 81**

1,1-dimetyylietyyli-2-(3-kloori-5-metyyli-2-bentsofuranyyli)bentsoaatti

Välituotteesta 68 välituotteen 57 menetelmällä.

30 NMR ($CDCl_3$) δ 1,3 (s, 9H), 2,5 (s, 3H), 7,17 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,4 (brs, 1H), 7,48 - 7,62 (m, 2H), 7,72 (dd, 1H), 7,9 (dd, 1H).

Välituote 82

1,1-dimetyylietyyli-2-(5-bromimetyyli-3-kloori-2-bentsofuranyyli)bentsoaatti

5 Välituotteesta 81 välituotteen 6 menetelmän mukaisesti.

T.l.c. eetteri, $R_f = 0,85$.

Esimerkki 36

10 3-[[2-(2-karboksifenyyli)-3-kloori-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]-pyridiini-5-karboksyylihappo

Seosta, jossa oli välituotetta 80 (495 mg), metanolia (8 ml) ja 2 N natriumhydroksidia (8 ml), sekoitettiin huoneenlämpötilassa neljä tuntia. Reaktio haihdutettiin ja laimennettiin vedellä (10 ml) ennen tekemistä happamaksi (pH 3) 2 N vetykloridihapolla. Saatu hienojakoinen sakka uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 40 ml), kuivattiin ja haihdutettiin antamaan otsikkoyhdiste valkoisena kiinteänä aineena (328 mg).

T.l.c. järjestelmä E (100:1), $R_f = 0,6$.

20 NMR (DMSO- d_6) δ 1,3 (t, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,93 (q, 2H), 5,74 (s, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,58 - 7,79 (m, 5H), 7,9 - 7,96 (m, 2H).

Esimerkki 37

25 N-[2-(3-bromi-5-[[2-etyyli-5-[2-(hydroksipropyyli)]-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridin-3-yyli]-metyyli]-2-bentsofuranyyli]fenyyli]trifluorimetaanisulfoniamidi

Esimerkin 23 tuotteesta välituotteen 50 menetelmän mukaisesti.

30 Sp. 158 - 164 °C.

T.l.c. etyyliasetaatti, $R_f = 0,61$.

Esimerkki 38

2-[3-kloori-5-[(2-etyyli-5-hydroksimetyyli-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridin-3-yyli)metyyli]-2-bentsofuranyyli]bentsoehappo

- 5 Trifluorietikkahappoa (3 ml) lisättiin jäähdytyksen ja sekoituksenalaiseen liuokseen, jossa oli välituotetta 84 (0,83 g) dikloorimetaanissa (55 ml) 3 °C:ssa. Reaktioseoksen annettiin lämmitä huoneenlämpötilaan ja sitä sekoitettiin kaksi tuntia. Seos väkevöitiin tyhjässä antamaan jäännös, joka liuotettiin dikloorimetaaniin (50 ml) ennen pesemistä vedellä (1 x 50 ml), kuivatettiin ja väkevöitiin tyhjässä antamaan vaaleankeltainen tahmea öljy (1,2 g). Tämä aines liuotettiin trifluorietikkahappoon (4 ml) ja liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3,5
- 10 tuntia ennen laimentamista etanolilla (10 ml). Vesipitoista 2 N natriumhydroksidia (28,3 ml) lisättiin tipoittain jääkylmään liuokseen ja seosta sekoitettiin 10 minuuttia huoneenlämpötilassa. Reaktioseos jäähdytettiin jäissä, tehtiin happamaksi pH-arvoon 3 2 N vetykloridihapolla ja laimennettiin sitten suolaliuoksella (50 ml) ja ravisteltiin dikloorimetaanin (2 x 60 ml) kanssa. Dikloorimetaaniuutteet yhdistettiin, pestiin vedellä (2 x 50 ml) ja orgaaninen kerros kuivatettiin. Väkevöinti tyhjässä antoi ot-
- 15 sikkoyhdisteen (0,63 g) valkeahkona jauheena.

- 25 NMR (DMSO_d₆) δ 1,28 (t, 3H), 2,6 (s, 3H), 2,88 (q, 2H), 4,65 (s, 2H), 5,64 (s, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,58 - 7,75 (m, 4H), 7,93 (d, 1H).

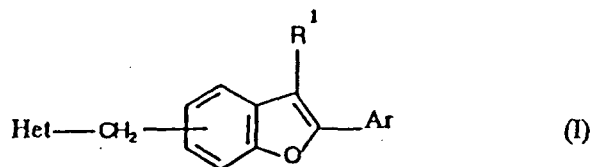
Massaspektrometria - MH⁺ (laskettu) = 476,0

MH⁺ (havaittu) = 476,0.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on yleinen kaava (I)

5

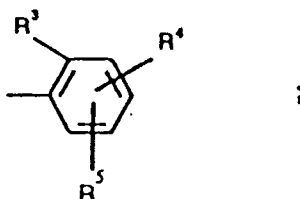


10 tai sen fysiologisesti hyväksyttävän suolan, solvaatin tai aineenvaihdunnallisesti labiilin esterin valmistamiseksi, jossa kaavassa

R^1 on vetyatomi tai halogeeniatomi tai ryhmä valittuna ryhmästä C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -alkenyyl, fluori- C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, -CHO, -CO₂H tai -COR²;

15

Ar on ryhmä



20

R^2 on ryhmä valittuna ryhmästä C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -alkenyyl, C_{1-6} -alkoksi tai ryhmä -NR¹⁵R¹⁶;

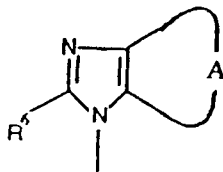
R^3 on ryhmä valittuna ryhmästä -CO₂H, -NHSO₂CF₃ tai C-sitoutunut tetratsolyyliryhmä;

25

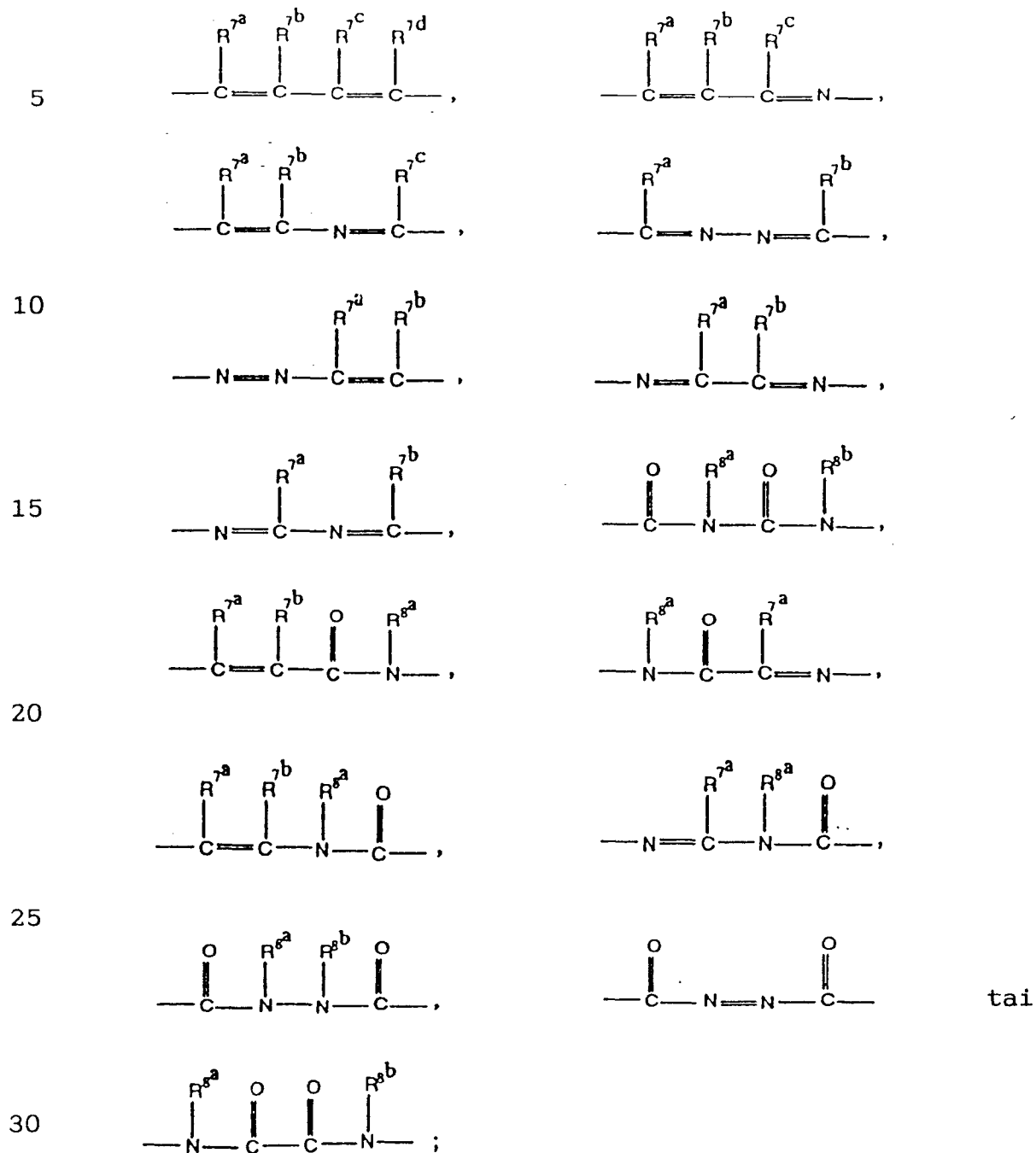
R^4 ja R^5 voivat olla samanlaisia tai erilaisia kummankin ollessa riippumattomasti vetyatomi tai halogeeniatomi tai C_{1-6} -alkyyli-ryhmä;

Het on ryhmä

30



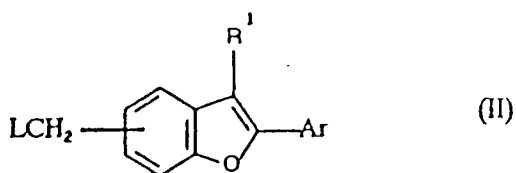
A, luettuna myötäpäivään tai vastapäivään, on ryhmä valittuna ryhmästä



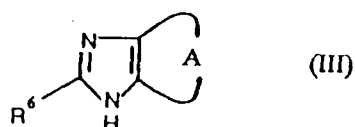
R^6 on vetyatomi tai ryhmä valittuna ryhmästä C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -alkenyylitio, C_{1-6} -alkoksi, C_{3-7} -sykloalkyyli tai C_{3-7} -sykloalkyyli- C_{1-4} -alkyyli;

- R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} ja R^{7d} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat riippumattomasti vetyatomi tai halogeeniatomi tai ryhmä valittuna ryhmästä syaani, nitro, C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -alkenyylili, C_{3-7} -sykloalkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli- C_{1-4} -alkyyli, fluori- C_{1-6} -alkyyli, $-(C_mH_{2m})R^9$, $-(CH_2)_nCOR^{10}$ tai $-(CH_2)_pNR^{11}COR^{12}$;
- R^{8a} ja R^{8b} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kumpikin riippumattomasti vetyatomi tai ryhmä valittuna ryhmästä C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -alkenyylili, $-COR^{13}$, $-SO_2R^{13}$ tai $-(CH_2)_qR^{14}$;
- R^9 on hydroksi tai C_{1-6} -alkoksiryhmä;
- R^{10} on vetyatomi tai ryhmä valittuna ryhmästä hydroksi, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, fenyyli, fenoksi tai ryhmä $-NR^{15}R^{16}$;
- R^{11} on vetyatomi tai C_{1-6} -alkyyli-ryhmä;
- R^{12} on vetyatomi tai ryhmä valittuna ryhmästä C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, fenyyli, fenoksi tai $-NR^{15}R^{16}$;
- R^{13} on ryhmä valittuna ryhmästä C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -alkenyylili, C_{1-6} -alkoksi tai $-NR^{15}R^{16}$;
- R^{14} on ryhmä valittuna ryhmästä hydroksi, C_{1-6} -alkoksi, $-CO_2R^{17}$ tai $-NR^{15}R^{16}$;
- R^{15} ja R^{16} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kumpikin riippumattomasti vetyatomi tai C_{1-4} -alkyyli-ryhmä tai $-NR^{15}R^{16}$ muodostaa tyydyttyneen heterosyklisen renkaan, jossa on 5 tai 6 rengasjäsentä ja voi valinnaisesti sisältää renkaassa yhden happiatomin;
- R^{17} on vetyatomi tai C_{1-6} -alkyyli-ryhmä;
- m on kokonaisluku 1 - 6;
- n on 0 tai kokonaisluku 1 - 4;
- p on kokonaisluku 1 - 4; ja
- q on kokonaisluku 1 - 4.
- t u n n e t t u siitä, että:

(A) käsitellään yleisen kaavan (II) yhdistettä

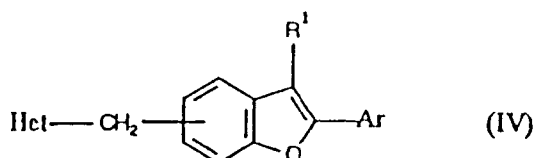


jossa L on jättävä ryhmä ja R¹ ja Ar ovat kuten yleisessä kaavassa (I) on määritelty, imidatsolilla, jolla on kaava (III)



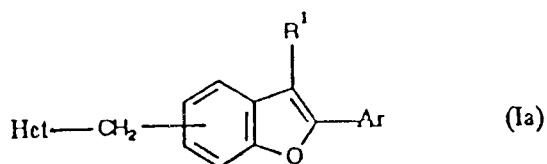
15 jossa R⁶ ja A ovat kuten yleisessä kaavassa (I) on määritelty, mitä seuraa, mikäli tarpeellista, minkä tahansa suojaryhmän poistaminen, missä läsnä; tai

(B) poistetaan suojaus suojatusta välituotteesta, jolla on yleinen kaava (IV)



25 jossa R¹, Ar ja Het ovat kuten yleisessä kaavassa (I) on määritelty, paitsi että vähintään yksi reaktiivinen ryhmä on suojattu suojaryhmällä; tai

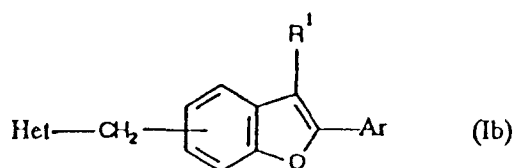
(C) kun substituentti R³ ryhmässä Ar on C-sitoutunut tetratsolyyli-ryhmä, saatetaan yhdiste, jolla on yleinen kaava (Ia)



jossa R^1 , Ar ja Het ovat kuten yleisessä kaavassa (I) on määritelty, paitsi että ryhmässä Ar R^3 on nitriliryhmä ja ryhmässä Het ei mikään ryhmistä R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} ja R^{7d} ole nitriliryhmä, reagoimaan atsidin kanssa, mitä seuraa, mikäli tarpeellista, minkä tahansa läsnäolevan suojaryhmän poisto; tai

(D) kun substituentti R^3 ryhmässä Ar on $-NHSO_2CF_3$, saatetaan yhdiste, jolla on yleinen kaava (Ib)

10

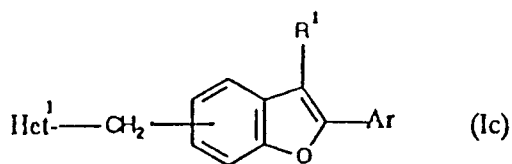


jossa R^1 , Ar ja Het ovat kuten yleisessä kaavassa (I) on määritelty, paitsi että ryhmässä Ar R^3 on aminoryhmä ja ryhmässä Het ei mikään ryhmistä R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} ja R^{7d} ole alkoholiryhmä, reagoimaan trifluorimetaanisulfonihiappoanhydridin tai trifluorimetyylisulfonyylikloridin kanssa, mitä seuraa, mikäli tarpeellista, minkä tahansa läsnäolevan suojaryhmän poistaminen; tai

20

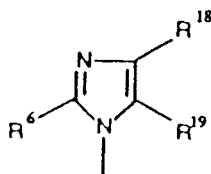
(E) käsitellään yhdistettä, jolla on kaava (Ic)

25



jossa R^1 ja Ar ovat kuten yleisessä kaavassa (I) on määritelty ja Het¹ on ryhmä

30



jossa R^6 on kuten yleisessä kaavassa (I) on määritelty ja R^{18} ja R^{19} ovat, vastaavasti, $-CO_2R^{17}$ ja $-NH_2$; $-NH_2$ ja $-CO_2R^{17}$;

35

-CONH₂ ja -NH₂; -NH₂ ja -CONH₂; tai -CO₂R¹⁷ ja -CO₂R¹⁷) yhdellä yhdisteistä, joilla on kaava (V(a)) - (V(d))

(a) R^{8a}-N=C=O;

(b) R^{8a}-NH-CONH₂;

5 (c) R^{7a}-C(C₁₋₄-alkoksi)₃;

(d) H₂NNH₂

jossa R^{7a} ja R^{8a} ovat kuten yleisessä kaavassa (I) on määriteltä, mitä seuraa, mikäli tarpeellista, minkä tahansa läsnäolevan suojaryhmän poistaminen;

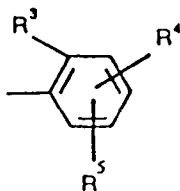
10 ja kun yleisen kaavan (I) yhdiste saadaan enantiomeerien seoksena, valinnaisesti erotetaan seos halutun enantiomeerin saamiseksi;

ja/tai, haluttaessa, muutetaan saatu yleisen kaavan (I) yhdiste tai sen suola fysiologisesti hyväksyttäväksi suolaksi, solvaatiksi tai aineenvaihdunnallisesti labiiliksi esteriksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste tai sen fysiologisesti hyväksyttävä suola, solvaatti tai aineenvaihdunnallisesti labiili esteri, jossa kaavassa

R¹ on vetyatomi tai halogeeniatomi tai ryhmä valittuna ryhmästä C₁₋₆-alkyyli, C₂₋₆-alkenyyl, fluori-C₁₋₆-alkyyli, C₁₋₆-alkoksi, -CHO, -CO₂H tai -COR²;

25 Ar on ryhmä



30

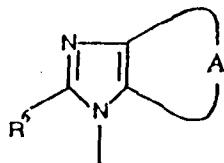
R² on ryhmä valittuna ryhmästä C₁₋₆-alkyyli, C₂₋₆-alkenyyl, C₁₋₆-alkoksi tai ryhmä -NR¹⁵R¹⁶;

R³ on ryhmä valittuna ryhmästä -CO₂H, -NHSO₂CF₃ tai C-sitoutunut tetratsolyyliryhmä;

R^4 ja R^5 voivat olla samanlaisia tai erilaisia kummankin ollessa riippumattomasti vetyatomi tai halogeeniatomi tai C_{1-6} -alkyyli-ryhmä;

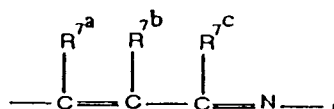
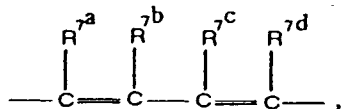
Het on ryhmä

5

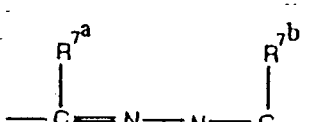
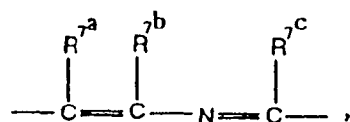


10

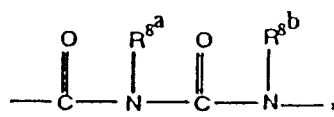
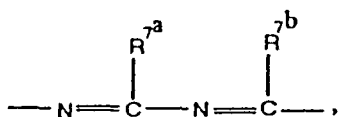
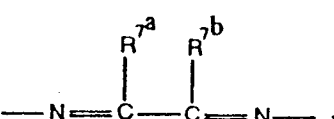
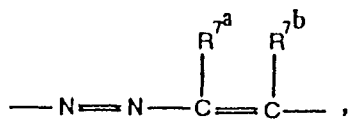
A, luettuna myötäpäivään tai vastapäivään, on ryhmä valittuna ryhmästä



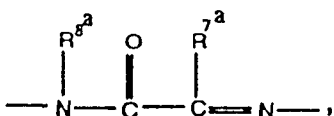
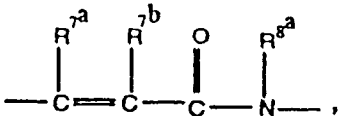
15



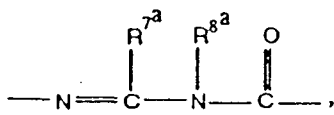
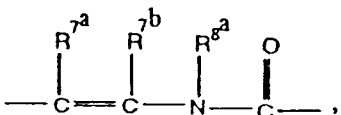
20



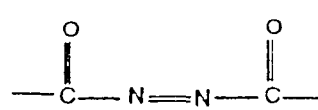
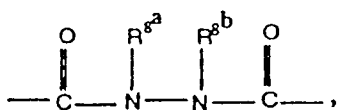
25



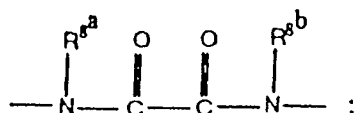
30



35



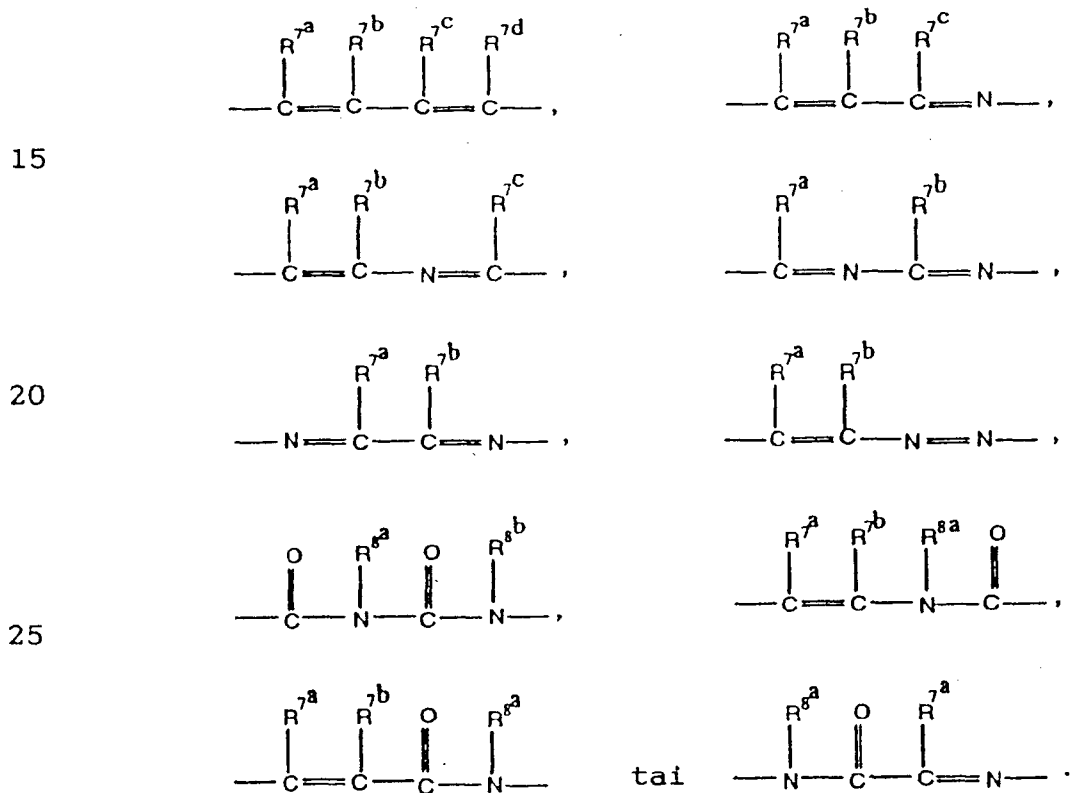
tai



- R^6 on vetyatomi tai ryhmä valittuna ryhmästä C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -alkenyyli, C_{1-6} -alkyyllitio, C_{1-6} -alkoksi, C_{3-7} -sykloalkyyli tai C_{3-7} -sykloalkyyli- C_{1-4} -alkyyli;
- R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} ja R^{7d} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat riippumattomasti vetyatomi tai halogeeniatomi tai ryhmä, valittuna ryhmästä syaani, nitro, C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -alkenyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli- C_{1-4} -alkyyli, fluori- C_{1-6} -alkyyli, $-(CH_2)_mR^9$, $-(CH_2)_nCOR^{10}$ tai $-(CH_2)_pNR^{11}COR^{12}$;
- R^{8a} ja R^{8b} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kumpikin riippumattomasti vetyatomi tai ryhmä valittuna ryhmästä C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -alkenyyli, $-COR^{13}$, $-SO_2R^{13}$ tai $-(CH_2)_qR^{14}$;
- R^9 on hydroksi tai C_{1-6} -alkoksiryhmä;
- R^{10} on vetyatomi tai ryhmä valittuna ryhmästä hydroksi, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, fenyyli, fenoksi tai ryhmä $-NR^{15}R^{16}$;
- R^{11} on vetyatomi tai C_{1-6} -alkyyli-ryhmä;
- R^{12} on vetyatomi tai ryhmä valittuna ryhmästä C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, fenyyli, fenoksi tai $-NR^{15}R^{16}$;
- R^{13} on ryhmä valittuna ryhmästä C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -alkenyyli, C_{1-6} -alkoksi tai $-NR^{15}R^{16}$;
- R^{14} on ryhmä valittuna ryhmästä hydroksi, C_{1-6} -alkoksi, $-CO_2R^{17}$ tai $-NR^{15}R^{16}$;
- R^{15} ja R^{16} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kumpikin riippumattomasti vetyatomi tai C_{1-4} -alkyyli-ryhmä tai $-NR^{15}R^{16}$ muodostaa tyydyttyneen heterosyklisen renkaan, jossa on 5 tai 6 rengasjäsentä ja voi valinnaisesti sisältää renkaassa yhden happiatomin;
- R^{17} on vetyatomi tai C_{1-6} -alkyyli-ryhmä;
- m on kokonaisluku 1 - 4;
- n on 0 tai kokonaisluku 1 - 4;
- p on kokonaisluku 1 - 4; ja
- q on kokonaisluku 1 - 4.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan yhdiste, jolla on yleinen kaava I, jossa R^6 on vetyatomi tai C_{1-5} -alkyyli, C_{3-5} -alkenyyli, C_{1-5} -alkoksi, C_{3-5} -sykloalkyyli tai C_{3-5} -sykloalkyyli- C_{1-2} -alkyyyliryhmä, edullisesti C_{2-4} -alkyyyliryhmä, erityisesti etyyli, n-propyyli tai n-butyyliryhmä.

4. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan yhdiste, jolla on yleinen kaava I, jossa A on ryhmä valittuna ryhmästä



5. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan yhdiste, jolla on yleinen kaava I, jossa A on ryhmä valittuna ryhmästä



5 6. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jolla on yleinen kaava I, jossa R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} ja R^{7d} ovat kukin riippumattomasti vetyatomi tai halogeeniatomi tai ryhmä valittuna ryhmästä C_{1-6} -alkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli- C_{1-4} -alkyyli, $-(CH_2)_m R^9$ tai $-(CH_2)_n COR^{10}$.

10 7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jolla on yleinen kaava I, jossa R^9 on hydroksi tai C_{1-6} -alkoksi-ryhmä, edullisesti hydroksi, metoksi, etoksi, propoksi tai
15 butoksi, erityisesti hydroksi tai metoksi ja R^{10} on edullisesti vetyatomi tai hydroksi, C_{1-6} -alkoksi tai $-NR^{15}R^{16}$, erityisesti, kun R^{15} ja R^{16} ovat kumpikin riippumattomasti vetyatomi tai C_{1-4} -alkyyli-ryhmä, edullisemmin, R^{10} on vety-
20 atomi tai hydroksi, metoksi, etoksi, propoksi tai butoksi, erityisesti vetyatomi tai hydroksi tai metoksi, ja m on 1 tai 2, n on 0, 1 tai 2.

8. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jolla on yleinen kaava I, jossa R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} ja R^{7d}
25 ovat kukin riippumattomasti vety- tai klooriatomi tai ryhmä valittuna ryhmästä metyyli, etyyli, syklopropyyli, syklopropyyylimetyyli, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CHO$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CONH_2$ tai $-CONHCH_3$.

9. Minkä tahansa patenttivaatimusten 1, 3, 4 tai 5
30 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, valmistetaan yhdiste, jolla on yleinen kaava I, jossa että R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} ja R^{7d} ovat kukin riippumattomasti vety- tai klooriatomi tai ryhmä valittuna ryhmästä metyyli, etyyli, syklopropyyli, syklopropyyylimetyyli, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CHO$, $-CO_2H$,

$-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ tai edullisemmin $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$.

10. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan
5 yhdiste, jolla on yleinen kaava I, jossa ryhmä $\text{Het}-\text{CH}_2-$ on liittynyt 5- tai 6-asemaan bentsofuraanirenkaassa, edullisesti 5-asemaan bentsofuraanirenkaassa.

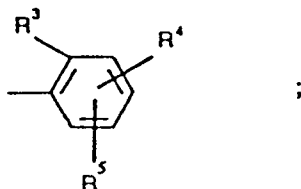
11. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 10 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan
10 yhdiste, jolla on yleinen kaava I, jossa R^1 on vetyatomi tai halogeeniatomi tai ryhmä valittuna ryhmästä C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi tai fluori- C_{1-6} -alkyyli, edullisesti halogeeniatomi, edullisemmin bromiatomi.

12. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 11 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan
15 yhdiste, jolla on yleinen kaava I, jossa R^4 ja R^5 ovat kumpikin riippumattomasti vetyatomi tai hokeeniatomi, edullisesti vetyatomi.

13. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
20 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste tai sen fysiologisesti hyväksyttävä suola, solvaatti tai aineenvaihdunnallisesti labiili esteri, jossa kaavassa

R^1 on halogeeniatomi tai fluori- C_{1-6} -alkyyli;

25 Ar on ryhmä

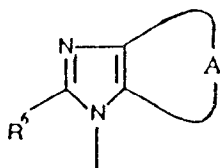


30

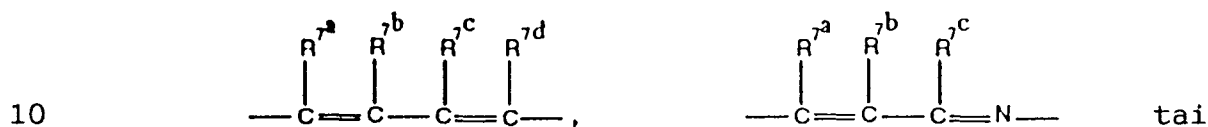
R^3 on ryhmä valittuna ryhmästä $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$ tai C-sitoutunut tetratsolyyliryhmä;

R^4 ja R^5 voivat olla samanlaisia tai erilaisia kummankin ollessa riippumattomasti vetyatomi tai halogeeniatomi;

35 Het on ryhmä



5 A, luettuna myötäpäivään tai vastapäivään, on ryhmä valittuna ryhmästä



R^6 on ryhmä valittuna ryhmästä C_{1-6} -alkyyli tai C_{3-7} -sykloalkyyli;

20 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} ja R^{7d} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kukin riippumattomasti vetyatomi tai halogeeniatomi tai ryhmä valittuna ryhmästä C_{1-6} -alkyyli, $-(C_mH_{2m})R^9$ tai $-(CH_2)_nCOR^{10}$;

R^9 on hydroksiryhmä;

R^{10} on ryhmä valittuna ryhmästä hydroksi, C_{1-6} -alkoksi tai $-NR^{15}R^{16}$;

25 R^{15} ja R^{16} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kumpikin riippumattomasti vetyatomi tai C_{1-4} -alkyyli;

m on kokonaisluku 1 - 6; ja

n on 0 tai kokonaisluku 1 - 4.

30 14. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan yhdiste ryhmästä:

3-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-5,7-dimetyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini;

- 3-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentso-
furanyyli]metyyli]-2-etyyli-5-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]-
pyridiini;
- 5 3-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentso-
furanyyli]metyyli]-2-etyyli-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]-
pyridiini-5-karboksyylhappo;
- 3-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentso-
furanyyli]metyyli]-5,7-dimetyyli-2-propyyli-3H-imidatso-
[4,5-b]pyridiini;
- 10 3-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentso-
furanyyli]metyyli]-7-metyyli-2-propyyli-3H-imidat-
so[4,5-b]pyridiini-5-karboksyylhappo;
- 3-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentso-
furanyyli]metyyli]-2-propyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-
15 5-karboksyylhappo;
- 3-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentso-
furanyyli]metyyli]-2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-
karboksyylhappo;
- 3-[[3-bromi-2-[2-[[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fe-
nyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-7-metyyli-3H-
20 imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksyylhappo;
- 3-[[3-bromi-2-[2-[[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fe-
nyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-7-metyyli-2-propyyli-3H-
imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksyylhappo;
- 25 3-[[3-bromi-2-[2-[[[(trifluorietyyli)sulfonyyli]amino]fe-
nyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-propyyli-3H-imidatso-
[4,5-b]pyridiini-5-karboksyylhappo;
- 3-[[3-bromi-2-[2-[[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fe-
nyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-3H-imidatso-
30 [4,5-b]pyridiini-5-karboksyylhappo;
- 3-[[3-bromi-2-[2-[[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fe-
nyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-N-metyyli-3H-
imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksiamidi;

- 3-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-N,2-dietyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksiamidi;
- 5 3-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksiamidi;
- 3-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-N,7-dimetyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksiamidi;
- 10 3-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-N,2-dietyyli-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksiamidi;
- 3-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksiamidi;
- 15 3-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-N-metyyli-2-propyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksiamidi;
- 3-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-N-etyyli-2-propyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksiamidi;
- 20 3-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-propyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksiamidi;
- 3-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-propyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksiamidi;
- 25 3-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-N,7-dimetyyli-2-propyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksiamidi;
- 3-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-N-etyyli-7-metyyli-2-propyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksiamidi;
- 30 3-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-7-metyyli-2-propyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksiamidi;
- 35 tai sen fysiologisesti hyväksyttävä suola, solvaatti tai aineenvaihdunnallisesti labiili esteri.

15. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan yhdiste ryhmästä:

5 3-[[3-bromi-2-(2-karboksifenyyli)-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksylihappo;

2-[3-bromi-5-[(2-etyyli-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridin-3-yyli)metyyli]-2-bentsofuranyyli]bentsoehappo;

10 N-[2-[3-bromi-5-[(2-etyyli-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridin-3-yyli)metyyli]-2-bentsofuranyyli]fenyyli]-2,2,2-trifluorimetaanisulfoniamidi;

3-[[3-bromi-2-(2-karboksifenyyli)-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-karboksylihappo;

15 tai sen fysiologisesti hyväksyttävä suola, solvaatti ja aineenvaihdunnallisesti labiili esteri.

16. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan yhdiste ryhmästä:

20 3-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-metanoli;

25 3-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-metanoli;

2-[3-bromi-5-[(2-etyyli-5-hydroksimetyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridin-3-yyli)metyyli]-2-bentsofuranyyli]bentsoehappo;

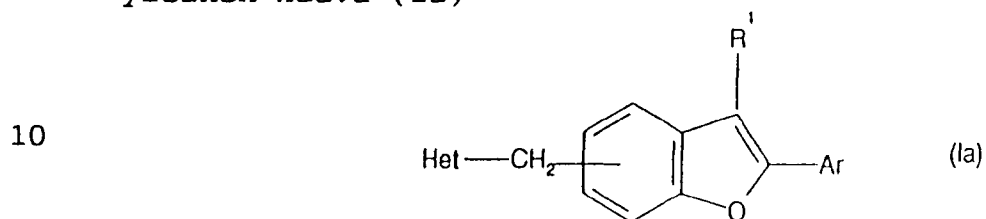
30 2-[3-bromi-5-[(2-etyyli-5-hydroksimetyyli-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridin-3-yyli)metyyli]-2-bentsofuranyyli]bentsoehappo;

3-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-metanoli;

3-[[3-bromi-2-[2-[[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini-5-metanoli;

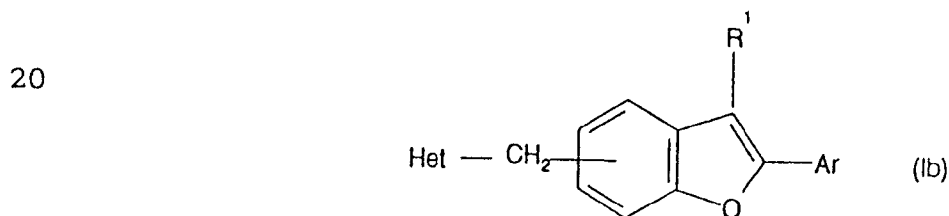
5 tai sen fysiologisesti hyväksyttävä suola, solvaatti ja aineenvaihdunnallisesti labiili ester.

17. Yhdiste, tunnettu siitä, että sillä on yleinen kaava (Ia)



15 tai sen happoadditiosuola, jossa kaavassa R^1 , Ar ja Het ovat kuten patenttivaatimuksessa 1 on määriteltä, paitsi että ryhmässä Ar R^3 on nitriliryhmä ja ryhmässä Het ei mikään ryhmistä R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} ja R^{7d} ole nitriliryhmä.

18. Yhdiste, tunnettu siitä, että sillä on yleinen kaava (Ib)

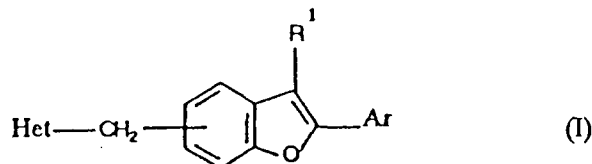


25 tai sen happoadditiosuola, jossa kaavassa R^1 , Ar ja Het ovat kuten patenttivaatimuksessa 1 on määriteltä, paitsi että ryhmässä Ar R^3 on aminoryhmä ja ryhmässä Het ei mikään ryhmistä R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} ja R^{7d} ole alkoholiryhmä.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av en förening med
den allmänna formeln (I):

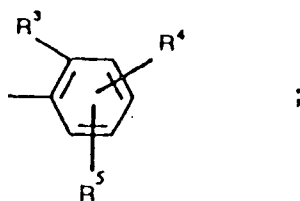
5



10 eller ett fysiologiskt godtagbart salt, ett solvat eller
en metaboliskt labil ester därav vari

R^1 är en väteatom eller en halogenatom eller en grupp, vald
bland C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, fluor- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxi,
-CHO, -CO₂H eller -COR²;

15 Ar är en grupp



20

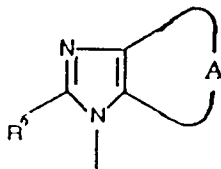
R är en grupp, vald bland C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, C_{1-6} -
alkoxi eller gruppen -NR¹⁵R¹⁶;

R^3 är en grupp, vald bland -CO₂H, -NHSO₂CF₃ eller en C-
bunden tetrazolylgrupp;

25 R^4 och R^5 , som kan vara identiska eller olika, är envar
självständigt en väteatom eller en halogenatom eller en
 C_{1-6} -alkylgrupp;

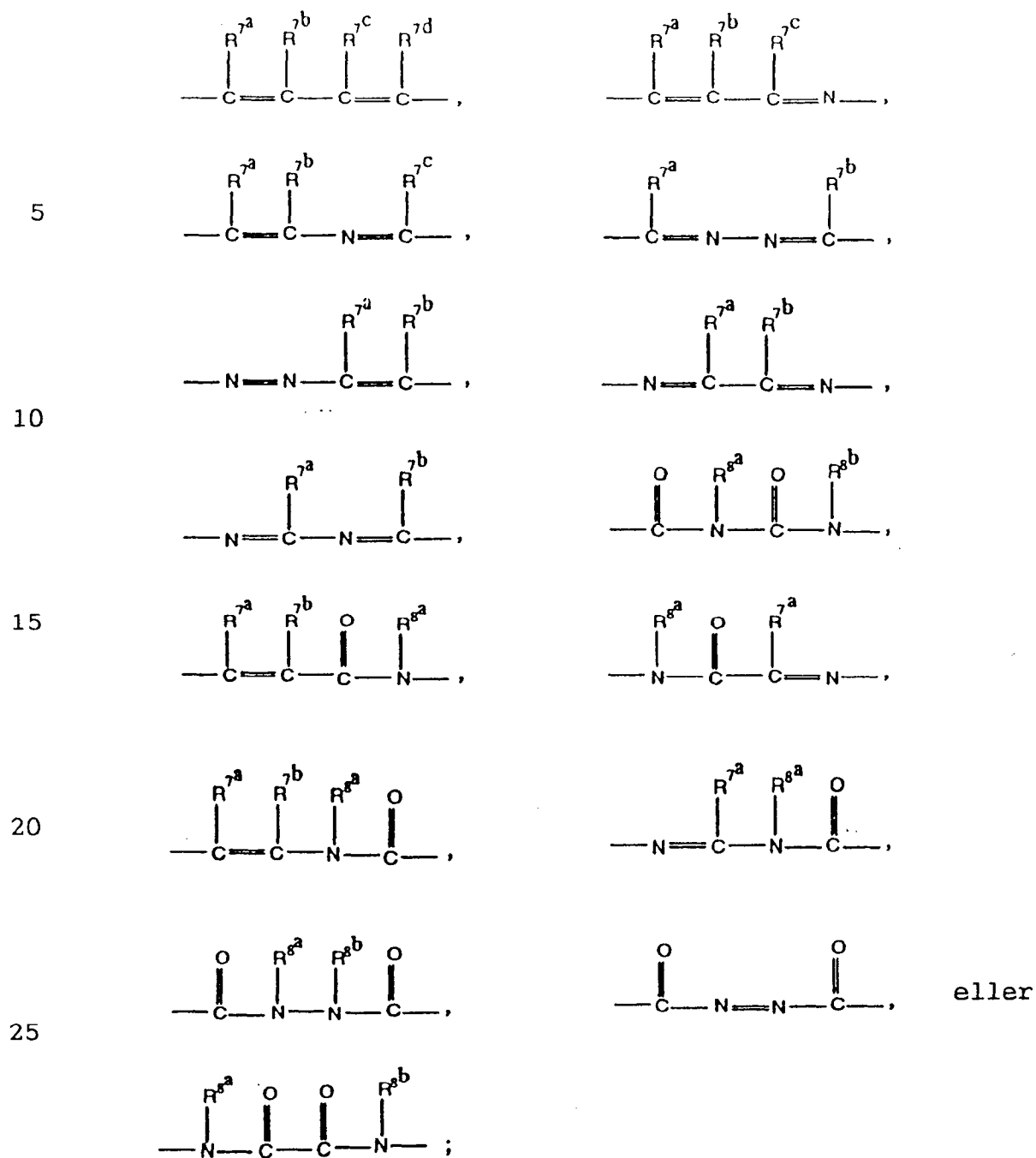
Het är gruppen

30



A, läst medsols eller motsols, är en grupp, vald bland

35



30 R^6 är en väteatom eller en grupp, vald bland C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, C_{1-6} -alkyltio, C_{1-6} -alkoxi, C_{3-7} -cykloalkyl, eller C_{3-7} -cykloalkyl- C_{1-4} -alkyl;

R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} och R^{7d} , som kan vara identiska eller olika, är envar självständigt en väteatom eller en halogenatom eller
35 en grupp, vald bland cyano, nitro, C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl,

C_{3-7} -cykloalkyl, C_{3-7} -cykloalkyl- C_{1-4} -alkyl, fluor- C_{1-6} -alkyl, $-(C_mH_{2m})R^9$, $-(CH_2)_nCOR^{10}$ eller $-(CH_2)_pNR^{11}COR^{12}$;

R^{8a} och R^{8b} , som kan vara identiska eller olika, är envar självständigt en väteatom eller en grupp, vald bland C_{1-6} -alkyl, C_{3-6} -alkenyl, $-COR^{13}$, $-SO_2R^{13}$ eller $-(CH_2)_qR^{14}$;

R^9 är en hydroxi- eller C_{1-6} -alkoxigrupp;

R^{10} är en väteatom eller en grupp, vald bland hydroxi, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxi, fenyl, fenoxi eller gruppen $-NR^{15}R^{16}$;

R^{11} är en väteatom eller en C_{1-6} -alkylgrupp;

R^{12} är en väteatom eller en grupp, vald bland C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxi, fenyl, fenoxi, eller gruppen $-NR^{15}R^{16}$;

R^{13} är en grupp, vald bland C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, C_{1-6} -alkoxi eller gruppen $-NR^{15}R^{16}$;

R^{14} är en grupp, vald bland hydroxi, C_{1-6} -alkoxi, $-CO_2R^{17}$ eller $-NR^{15}R^{16}$;

R^{15} och R^{16} , som kan vara identiska eller olika, är envar självständigt en väteatom eller en C_{1-4} -alkylgrupp eller $-NR^{15}R^{16}$ bildar en mättad heterocyklisk ring med 5- eller 6 ringkomponenter och kan valfritt i ringen innehålla en syreatom;

R^{17} är väteatom eller en C_{1-6} -alkylgrupp;

m är ett heltal 1 - 6;

n är 0 eller ett heltal 1 - 4;

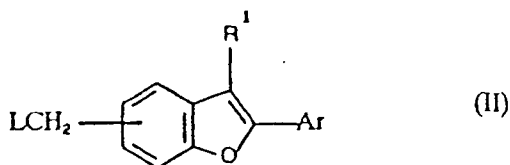
p är ett heltal 1 - 4; och

q är ett heltal 1 - 4;

k ä n n e t e c k n a t därav, att man

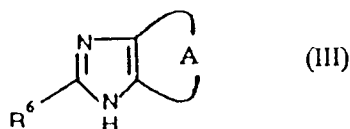
(A) behandlar en förening med den allmänna formeln

(II)



vari L är en avgående grupp och R^1 och Ar är såsom definierats i den allmänna formeln (I), med en imidazol med formeln (III)

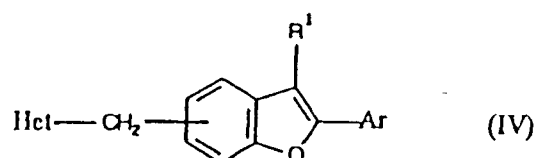
5



10 vari R^6 och A är såsom definierats i den allmänna formeln (I), varefter man, om erforderligt, avlägsnar någon närvarande skyddsgrupp; eller

(B) avlägsnar skyddet från en skyddad mellanprodukt med den allmänna formeln (IV)

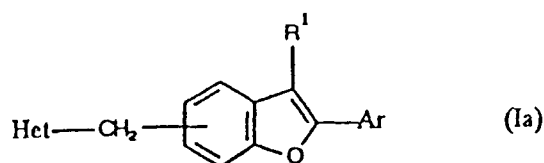
15



20 vari R^1 , Ar och Het är såsom definierats i den allmänna formeln (I), förutom att åtminstone en reaktiv grupp blockerats med en skyddsgrupp; eller

(C) när substituenten R^3 i gruppen Ar är en C-bunden tetrazolylgrupp, omsätter en förening med den allmänna formeln (Ia)

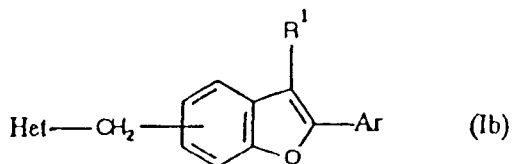
25



30 vari R^1 , Ar och Het är såsom definierats i den allmänna formeln (I) förutom att R^3 i gruppen Ar är en nitrilgrupp och i gruppen Het, är ingen av R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} och R^{7d} en nitrilgrupp, med en azid, varefter man, om erforderligt, avlägsnar någon närvarande skyddsgrupp; eller

(D) när substituenten R^3 i gruppen Ar är $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, omsätter en förening med den allmänna formeln (Ib)

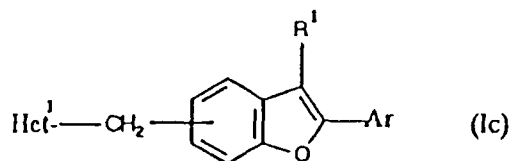
5



vari R^1 , Ar och Het är såsom definierats i den allmänna formeln (I), förutom att i gruppen Ar, R^3 är en aminogrupp och i gruppen Het, är ingen av R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} och R^{7d} en alkoholgrupp, med trifluormetansulfonsyra-anhydrid eller trifluormetylsulfonylchlorid, varefter man, om erforderligt, avlägsnar någon närvarande skyddsgrupp; eller

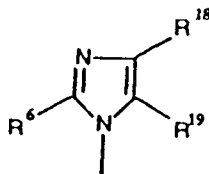
15

(E) behandlar en förening med formeln (Ic)



20 vari R^1 och Ar är såsom definierats i den allmänna formeln (I) och Het^1 är en grupp

25



vari R^6 är såsom definierats i den allmänna formeln (I) och R^{18} och R^{19} är, respektive $-\text{CO}_2R^{17}$ och $-\text{NH}_2$; $-\text{NH}_2$ och $-\text{CO}_2R^{17}$; $-\text{CONH}_2$ och $-\text{NH}_2$; $-\text{NH}_2$ och $-\text{CONH}_2$; eller $-\text{CO}_2R^{17}$, med
30 någon av föreningarna med formel (V(a)) - (V(d))

- (a) $R^{8a}-\text{N}=\text{C}=\text{O}$;
- (b) $R^{8a}-\text{NH}-\text{CONH}_2$;
- (c) $R^{7a}-\text{C}(\text{C}_{1-4}\text{-alkoxi})_3$;
- (d) H_2NNH_2

R_{7a} och R_{8a} är såsom definierats i den allmänna formeln (I), varefter man, om erforderligt, avlägsnar någon närvarande skyddsgrupp;

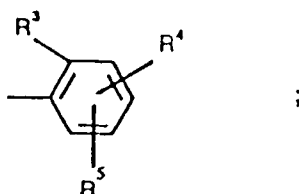
och när man erhållit föreningen med den allmänna formeln (I) som en blandning av enantiomerer, valfritt upplöser blandningen för erhållande av den önskade enantiomeren; och/eller, om önskvärt, omvandlar den resulterande föreningen med den allmänna formeln (I) eller ett salt därav till ett fysiologiskt godtagbart salt, ett solvat eller en metaboliskt labil ester därav.

2. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av en förening med formeln (I) eller ett fysiologiskt godtagbart salt, ett solvat eller en metaboliskt labil ester därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att

R^1 är en väteatom eller en halogenatom eller en grupp, vald bland C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, fluor- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxi, -CHO, -CO₂H eller -COR²;

Ar är en grupp

20

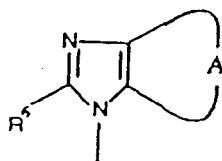


R är en grupp, vald bland C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, C_{1-6} -alkoxi eller gruppen -NR¹⁵R¹⁶;

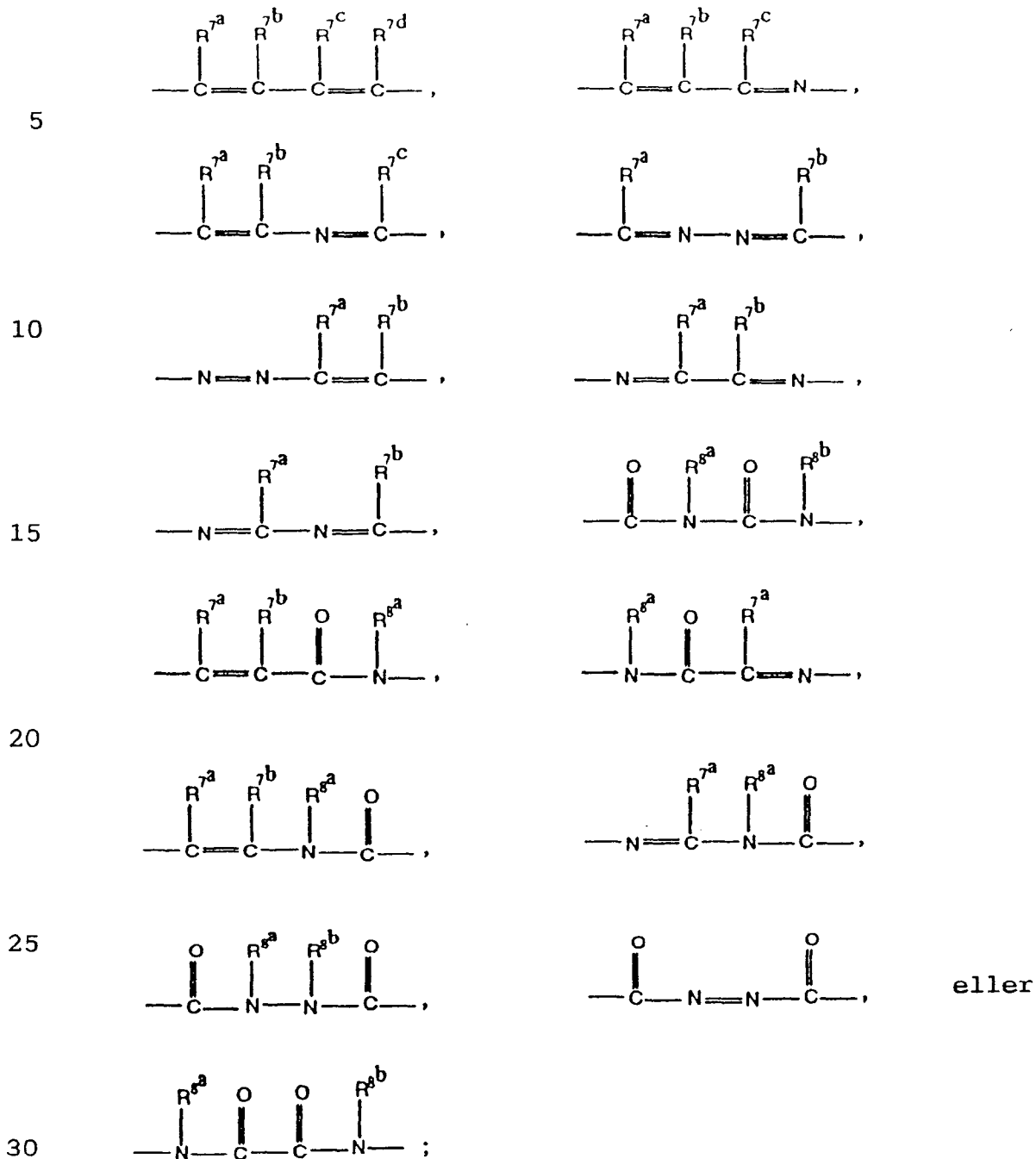
R^3 är en grupp, vald bland -CO₂H, -NHSO₂CF₃ eller en C-bunden tetrazolylgrupp;

R^4 och R^5 , som kan vara identiska eller olika, är envar självständigt en väteatom eller en halogenatom eller en C_{1-6} -alkylgrupp;

Het är gruppen



A, läst medsols eller motsols, är en grupp, vald bland

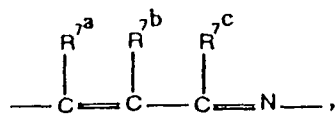
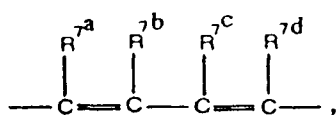


R^6 är en väteatom eller en grupp, vald bland C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, C_{1-6} -alkyltio, C_{1-6} -alkoxi, C_{3-7} -cykloalkyl, eller C_{3-7} -cykloalkyl- C_{1-4} -alkyl;

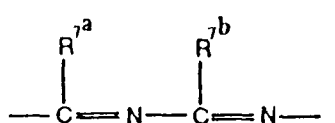
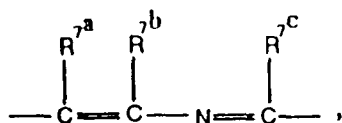
- R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} och R^{7d} , som kan vara identiska eller olika, är
 envar självständigt en väteatom eller en halogenatom eller
 en grupp, vald bland cyano, nitro, C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl,
 C_{3-7} -cykloalkyl, C_{3-7} -cykloalkyl- C_{1-4} -alkyl, fluor- C_{1-6} -alkyl,
 5 $-(C_mH_{2m})R^9$, $-(CH_2)_nCOR^{10}$ eller $-(CH_2)_pNR^{11}COR^{12}$;
 R^{8a} och R^{8b} , som kan vara identiska eller olika, är envar
 självständigt en väteatom eller en grupp, vald bland C_{1-6} -
 alkyl, C_{3-6} -alkenyl, $-COR^{13}$, $-SO_2R^{13}$ eller $-(CH_2)_qR^{14}$;
 R^9 är en hydroxi- eller C_{1-6} -alkoxigrupp;
 10 R^{10} är en väteatom eller en grupp, vald bland hydroxi, C_{1-6} -
 alkyl, C_{1-6} -alkoxi, fenyl, fenoxi eller gruppen $-NR^{15}R^{16}$;
 R^{11} är en väteatom eller en C_{1-6} -alkylgrupp;
 R^{12} är en väteatom eller en grupp, vald bland C_{1-6} -alkyl,
 C_{1-6} -alkoxi, fenyl, fenoxi, eller gruppen $-NR^{15}R^{16}$;
 15 R^{13} är en grupp, vald bland C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, C_{1-6} -
 alkoxi eller gruppen $-NR^{15}R^{16}$;
 R^{14} är en grupp, vald bland hydroxi, C_{1-6} -alkoxi, $-CO_2R^{17}$ el-
 ler $-NR^{15}R^{16}$;
 R^{15} och R^{16} , som kan vara identiska eller olika, är envar
 20 självständigt en väteatom eller en C_{1-4} -alkylgrupp eller
 $-NR^{15}R^{16}$ bildar en mättad heterocyklisk ring med 5- eller 6
 ringkomponenter och kan valfritt i ringen innehålla en
 syreatom;
 R^{17} är väteatom eller en C_{1-6} -alkylgrupp;
 25 m är ett heltal 1 - 6;
 n är 0 eller ett heltal 1 - 4;
 p är ett heltal 1 - 4; och
 q är ett heltal 1 - 4;
 3. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2 för fram-
 30 ställning av en förening med den allmänna formeln (I),
 k ä n n e t e c k n a t därav, att R^6 är en väteatom eller
 en C_{1-5} -alkyl-, C_{3-5} -alkenyl-, C_{1-5} -alkoxi, C_{3-5} -cykloalkyl-
 eller C_{3-5} -cykloalkyl- C_{1-2} -alkylgrupp, företrädesvis en C_{2-4} -
 alkylgrupp, speciellt en etyl-, n-propyl- eller n-butyl-
 35 grupp.

4. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 3 för framställning av en förening med den allmänna formeln (I), k ä n n e t e c k n a t därav , att A är en grupp, vald bland

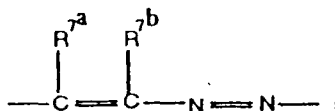
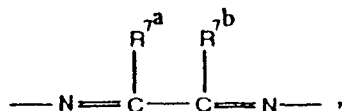
5



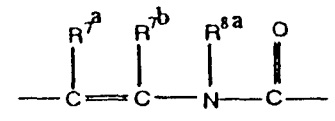
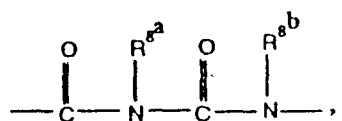
10



15



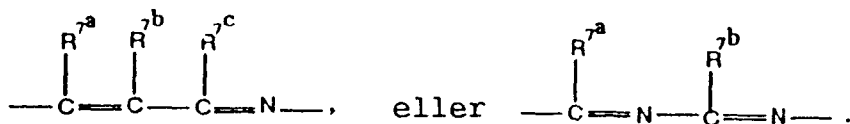
20



25

5. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 4 för framställning av en förening med den allmänna formeln (I), k ä n n e t e c k n a t därav , att A är en grupp vald bland

30



6. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 5 för framställning av en förening med den allmänna formeln (I), k ä n n e t e c k n a t därav att R^{7a} R^{7b} R^{7c} och R^{7d} envar självständigt är en väteatom eller en halogenatom eller en grupp, vald bland C_{1-6} -alkyl, C_{3-7} -cykloalkyl, C_{3-7} -cykloalkyl- C_{1-4} -alkyl, $-(CH_2)_m R^9$ eller $-(CH_2)_n COR^{10}$.

7. Förfarande enligt patentkrav 6 för framställning av en förening med den allmänna formeln (I), k ä n n e t e c k n a t därav, att R^9 är en hydroxi- eller C_{1-6} -alkoxigrupp, företrädesvis en hydroxi-, metoxi-, etoxi-, propoxi- eller butoxigrupp, speciellt en hydroxi- eller metoxigrupp och R^{10} är företrädesvis en väteatom eller en hydroxi-, C_{1-6} -alkoxi- eller $-NR^{15}R^{16}$ -grupp, speciellt vari R^{15} och R^{16} envar självständigt är en väteatom eller en C_{1-4} -alkylgrupp, ännu hellre vari R^{10} är en väteatom eller en hydroxi-, metoxi-, etoxi-, propoxi- eller butoxigrupp, speciellt en väteatom eller en hydroxi- eller metoxigrupp, och m är 1 eller 2 och n är 0, 1 eller 2.

8. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 7 för framställning av en förening med den allmänna formeln (I), k ä n n e t e c k n a t därav , att R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} och R^{7d} envar självständigt är en väte- eller kloratom eller en grupp vald bland metyl, etyl, cyklopropyl, cyklopropylmetyl, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CHO$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CONH_2$ eller $-CONHCH_3$.

9. Förfarande enligt något av patentkraven 1, 3, 4 eller 5 för framställning av en förening med den allmänna formeln (I), k ä n n e t e c k n a t därav , att R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} och R^{7d} envar självständigt är en väte- eller kloratom eller en grupp, vald bland metyl, etyl, cyklopropyl, cyklopropylmetyl, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CHO$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CH(CH_3)OH$ eller, ännu hellre, $-C(CH_3)_2OH$.

10. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 9 för framställning av en förening med den allmänna formeln

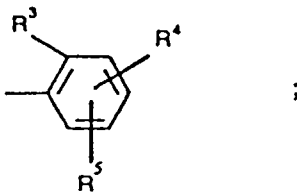
(I), k ä n n e t e c k n a t därav , att gruppen Het-CH₂ är fäst vid 5- eller 6-positionen i bensofuranringen, företrädesvis vid 5-positionen i bensofuranringen.

11. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 10 för framställning av en förening med den allmänna formeln (I), k ä n n e t e c k n a t därav, att R¹ är en väteatom eller en halogenatom eller en grupp, vald bland C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxi eller fluor-C₁₋₆-alkyl, företrädesvis en halogenatom och ännu hellre en bromatom.

12. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 11 för framställning av en förening med den allmänna formeln (I), k ä n n e t e c k n a t därav, att R⁴ och R⁵ envar självständigt är en väteatom eller en halogenatom, företrädesvis en väteatom.

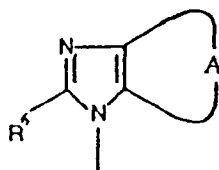
13. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av en förening med den allmänna formeln (I) eller ett fysiologiskt godtagbart salt, ett solvat eller en metaboliskt labil ester därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att

R¹ är en halogenatom eller en fluor-C₁₋₆-alkylgrupp;
Ar är gruppen

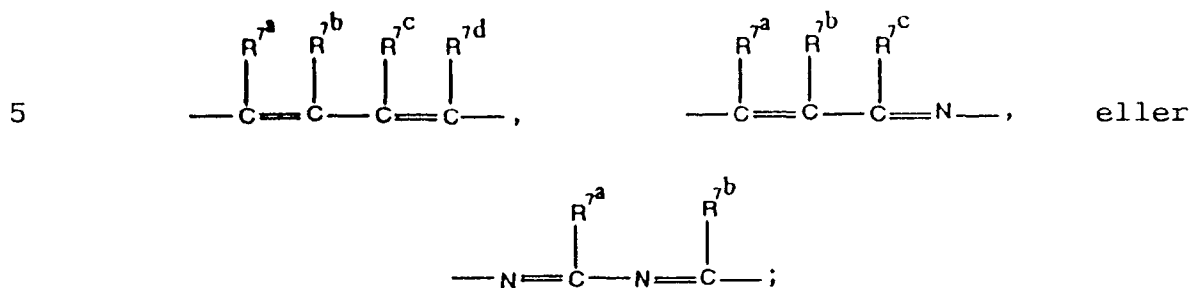


R³ är en grupp, vald bland -CO₂H, -NHSO₂CF₃ eller en C-bunden tetrazolylgrupp;

R⁴ och R⁵, som kan vara identiska eller olika, är envar självständigt en väteatom eller en halogenatom;
Het är gruppen



A, läst medsols eller motsols, är en grupp, vald bland



10 R^6 är en grupp, vald bland C_{1-6} -alkyl eller C_{3-7} -cykloalkyl;
 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} och R^{7d} , som kan vara identiska eller olika, är
 envar självständigt en väteatom eller en halogenatom eller
 en grupp, vald bland C_{1-6} -alkyl, $-(C_mH_{2m})R^9$ eller $-(CH_2)_nCOR^{10}$;
 R^9 är en hydroxigrupp;

15 R^{10} är en grupp, vald bland hydroxi, C_{1-6} -alkoxi eller grup-
 pen $-NR^{15}R^{16}$;

R^{15} och R^{16} , som kan vara identiska eller olika, är envar
 självständigt en väteatom eller en C_{1-4} -alkylgrupp;

m är ett heltal 1 - 6; och

20 n är 0 eller ett heltal 1 - 4.

14. Förfarande enligt patentkrav 1 för fram-
 ställning av en förening, vald bland nedanstående, k ä n -
 n e t e c k n a t därav, att den är

25 3-[[3-brom-2-[2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl]-5-bensofuranyl]-
 metyl]-2-etyl-5,7-dimetyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin;

3-[[3-brom-2-[2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl]-5-bensofuranyl]-
 metyl]-2-etyl-5-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin;

30 3-[[3-brom-2-[2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl]-5-bensofuranyl]-
 metyl]-2-etyl-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-karbon-
 syra;

3-[[3-brom-2-[2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl]-5-bensofuranyl]-
 metyl]-5,7-dimetyl-2-propyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin;

35 3-[[3-brom-2-[2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl]-5-bensofuranyl]-
 metyl]-7-metyl-2-propyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-karbon-
 syra;

- 3-[[3-brom-2-[2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl]-5-bensofuranyl]-metyl]-2-propyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-karbonsyra;
 3-[[3-brom-2-[2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl]-5-bensofuranyl]-metyl]-2-etyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-karbonsyra;
 5 3-[[3-brom-2-[2-[[[(trifluormetyl)sulfonyl]amino]fenyl]-5-bensofuranyl]metyl]-2-etyl-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-karbonsyra;
 3-[[3-brom-2-[2-[[[(trifluormetyl)sulfonyl]amino]fenyl]-5-bensofuranyl]metyl]-7-metyl-2-propyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-karbonsyra;
 10 3-[[3-brom-2-[2-[[[(trifluoretyl)sulfonyl]amino]fenyl]-5-bensofuranyl]metyl]-2-propyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-karbonsyra;
 3-[[3-brom-2-[2-[[[(trifluormetyl)sulfonyl]amino]fenyl]-5-bensofuranyl]metyl]-2-etyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-karbonsyra;
 15 3-[[3-brom-2-[2-[[[(trifluormetyl)sulfonyl]amino]fenyl]-5-bensofuranyl]metyl]-2-etyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-karbonsyra;
 3-[[3-brom-2-[2-[[[(trifluormetyl)sulfonyl]amino]fenyl]-5-bensofuranyl]metyl]-2-etyl-N-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-karboxamidi;
 20 3-[[3-brom-2-[2-[[[(trifluormetyl)sulfonyl]amino]fenyl]-5-bensofuranyl]metyl]-N,2-dietyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-karboxamid;
 3-[[3-brom-2-[2-[[[(trifluormetyl)sulfonyl]amino]fenyl]-5-bensofuranyl]metyl]-2-etyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-karboxamid;
 25 3-[[3-brom-2-[2-[[[(trifluormetyl)sulfonyl]amino]fenyl]-5-bensofuranyl]metyl]-2-etyl-N,7-dimetyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-karboxamid;
 3-[[3-brom-2-[2-[[[(trifluormetyl)sulfonyl]amino]fenyl]-5-bensofuranyl]metyl]-N,2-dietyl-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-karboxamid;
 30 3-[[3-brom-2-[2-[[[(trifluormetyl)sulfonyl]amino]fenyl]-5-bensofuranyl]metyl]-2-etyl-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-karboxamid;

3-[[3-brom-2-[2-[[[(trifluormetyl)sulfonyl]amino]fenyl]-5-bensofuranyl]metyl]-N-metyl-2-propyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-5-karboxamid;

5 3-[[3-brom-2-[2-[[[(trifluormetyl)sulfonyl]amino]fenyl]-5-bensofuranyl]metyl]-N-etyl-2-propyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-5-karboxamid;

3-[[3-brom-2-[2-[[[(trifluormetyl)sulfonyl]amino]fenyl]-5-bensofuranyl]metyl]-2-propyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-karboxamid;

10 3-[[3-brom-2-[2-[[[(trifluormetyl)sulfonyl]amino]fenyl]-5-bensofuranyl]metyl]-N,7-dimetyl-2-propyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-karboxamid;

3-[[3-brom-2-[2-[[[(trifluormetyl)sulfonyl]amino]fenyl]-5-bensofuranyl]metyl]-N-etyl-7-metyl-2-propyl-3H-imidazo-
15 [4,5-b]pyridin-5-karboxamid;

3-[[3-brom-2-[2-[[[(trifluormetyl)sulfonyl]amino]fenyl]-5-bensofuranyl]metyl]-7-metyl-2-propyl-3H-imidazo[4,5-b]p-
yridin-5-karboxamid;

20 eller ett fysiologiskt godtagbart salt, ett solvat eller en metaboliskt labil ester därav.

15. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av en förening, vald bland nedanstående, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att den är 3-[[3-brom-2-(2-karboxi-
fenyl)-5-bensofuranyl]metyl]-2-etyl-3H-imidazo[4,5-b]pyri-
25 din-5-karbonsyra;

2-[3-brom-5-[(2-etyl-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)metyl]-2-bensofuranyl]bensoesyra;

30 N-[2-[3-brom-5-[(2-etyl-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)metyl]-2-bensofuranyl]fenyl]-2,2,2-trifluormetansul-
foniamid;

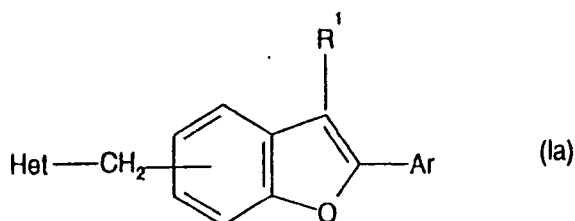
3-[[3-brom-2-(2-karboxifenyl)-5-bensofuranyl]metyl]-2-etyl-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-karbonsyra;

eller ett fysiologiskt godtagbart salt, ett solvat eller en metaboliskt labil ester därav.

16. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av en förening, vald bland nedanstående, k ä n n e - t e c k n a t därav, att den är 3-[[3-brom-2-[2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl]-5-bensofuranyl]metyl]-2-etyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-metanol;

3-[[3-brom-2-[2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl]-5-bensofuranyl]metyl]-2-etyl-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-metanol;
2-[3-brom-5-[(2-etyl-5-hydroximetetyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)metyl]-2-bensofuranyl]bensoesyra;
2-[3-brom-5-[(2-etyl-5-hydroximetetyl-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)metyl]-2-bensofuranyl]bensoesyra;
3-[[3-brom-2-[2-[[[(trifluormetyl)sulfonyl]amino]fenyl]-5-bensofuranyl]metyl]-2-etyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-metanol;
3-[[3-brom-2-[2-[[[(trifluormetyl)sulfonyl]amino]fenyl]-5-bensofuranyl]metyl]-2-etyl-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-metanol;
eller ett fysiologiskt godtagbart salt, ett solvat eller en metaboliskt labil ester därav.

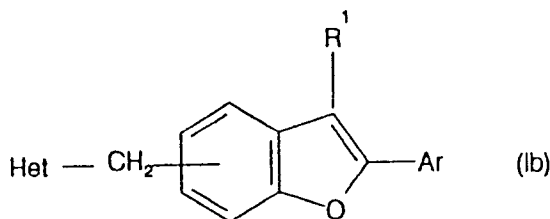
17. Förening med den allmänna formeln (Ia)



eller ett syraadditionssalt därav vari

R^1 , Ar och Het är såsom definierats i patentkrav 1, förutom att i gruppen Ar är R^3 en nitrilgrupp och i gruppen Het, är ingen R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} och R^{7d} en nitrilgrupp.

18. Förening med den allmänna formeln (Ib)



eller ett syraadditionssalt därav vari R^1 , Ar och Het är såsom definierats i patentkrav 1, förutom att i gruppen Ar, är R^3 en aminogrupp och i gruppen Het är ingen R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} och R^{7d} en alkoholgrupp.