(19)

SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 914486 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 914486

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

C07D233/54
C07D211/14
C07D235/00
C07D249/00
C07D257/04
C07D295/08
C07D401/12
C07D403/12
C07C275/34

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **24.09.1991**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **24.09.1991**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **26.03.1992**

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

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

25.09.1990 JP 2-251897 29.03.1991 JP 3-91477

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •**Eisai Co. Ltd,** 6-10, Koiskikawa 4-chome, Bunkyo-ku Tokyo, Japan, JAPANI, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •**Kimura, Teiji,** Japan, JAPANI, (JP)
2 •**Watanabe, Nobuhisa,** Japan, JAPANI, (JP)
3 •**Takase, Yasutaka,** Japan, JAPANI, (JP)
4 •**Hayashi, Kenji,** Japan, JAPANI, (JP)
5 •**Matsui, Makoto,** Japan, JAPANI, (JP)
6 •**Ikuta, Hironori,** Japan, JAPANI, (JP)
7 •**Yamagishi, Youji,** Japan, JAPANI, (JP)
8 •**Akasaka, Kozo,** Ibaraki, JAPANI, (JP)
9 •**Tanaka, Hiroshi,** Japan, JAPANI, (JP)
10 •**Ohtsuka, Issei,** Japan, JAPANI, (JP)
11 •**Saeki, Takao,** Japan, JAPANI, (JP)
12 •**Kogushi, Motoji,** Japan, JAPANI, (JP)
13 •**Fujimori, Tohru,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
14 •**Saito, Isao,** Japan, JAPANI, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Keijo Heinonen Oy, Fredrikinkatu 61 A, 00100 Helsinki

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

Bentseeni-, pyridiini- ja pyrimidiinijohdannainen

Bensen-, pyridin- och pyrimidinderivat

BENTSEENI-, PYRIDIINI- JA PYRIMIDIINIJOHDANNAINEN

Teollinen sovellutusalue

Tämä keksintö koskee bentseeni-, pyridiini- tai pyrimidiinijohdannaista tai sen farmakologisesti sopivaa suolaa, jolla on erinomainen vaikutus lääkkeenä.

Keksinnön tausta ja tekniikan taso

Aivoverisuonisairaudet, kuten aivohalvaus ja sydäninfarkti, jotka ovat kuolinsyylistalla Japanissa korkealla, ovat kaikki valtimoiden kovettumisen aiheuttamia.

Vaikka veren rasvoja alentavia lääkkeitä, jotka tehokkaasti vähentävät lipidien, erityisesti kolesterolin, pitoisuutta veressä, onkin pääasiassa käytetty arteriosklerooosin ehkäisyyn ja hoitoon, ei mitään selvästi tehokasta lääkettä vielä ole löydetty.

Monia tutkimuksia on tehty arteriosklerooosista ja viime aikoina on todettu, että entsyymi nimeltä ACAT (asyyli-CoA: kolesteroli-O-asyylitransferaasi), jota on läsnä valtimoiden seinämissä, toimii tärkeänä tekijänä rasvajuovien muodostumisessa, joita on havaittu arteriosklerooosissa (ateroskleroosi).

Toisin sanoen, kolesteroliesterin muodostumista valtimoiden seinämään katalysoi ACAT, niin että ACAT:in määrän kasvu on osasyynä kolesteroliesterin liialliseen kertymiseen. Sen mukaisesti on odotettavissa, että kolesteroliesterin liiallista kertymistä valtimoiden seinämään voidaan säädellä inhiboimalla ACAT.

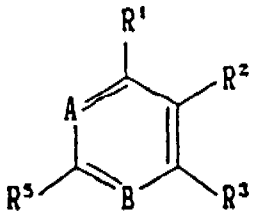
Toisaalta ACAT:in tiedetään osallistuvan kolesterolin imeytymiseen suolessa. Toisin sanoen, ravinnon kolesteroli ja kolesteroli, joka poistuu suolistoon elävän elimistön itsensä käsittelemänä sekoittuneena sappeen, imeytyvät vapaana kolesterolina, esteröityvät ACAT:n vaikutuksella, pakkautuvat kylomikroneihin ja poistuvat vereen. Sen mukaan on odotettavissa, että kolesterolin imeytymistä suoleen voidaan säädellä inhiboimalla ACAT:n määrää suolistossa.

Tämän keksinnön tekijät ovat monien vuosien ajan innokkaasti tutkineet yhdistettä, jolla on inhiboiva vaikutus valtimoiden seinämän ja suolen ACAT:iin, voidakseen estää kolesteroliesterin liiallisen kertymisen valtimoiden seinämään ja kolesterolin imeytymisen suoleen, ja ovat keskittäneet huomionsa ACAT:iin todetakseen, että bentseeni-, pyridiini- tai pyrimidiinijohdannaisella tai niiden farmakologisesti sopiva suolalla voidaan saavuttaa tämä tarkoitus, kuten jäljessä tullaan kuvaamaan.

Vaikka yhdisteitä, joilla on inhiboiva vaikutus ACAT:iin, on esitetty, esimerkiksi julkaisuissa US-patentit nro 4,623,662, 4,489,094, 4,489,090, 4,824,843 ja 4,285,951, sekä japanilaiset patenttijulkaisut nro 134070/1983, 231058/1984, 41655/1985, 277351/1987, 258366/1987, 23848/1988, 253060/1988, 19016/1989, 93569/1989, 203360/1989, 6455/1990, 6457/1990 ja 6456/1990, ovat tämän keksinnön yhdisteet erilaisia kemialliselta rakenteeltaan.

Keksinnön yhteenveto

Tämän keksinnön yhdiste on seuraavan yleiskaavan (I) esittämä bentseeni-, pyridiini- tai pyrimidiinijohdannainen tai sen farmakologisesti sopiva suola.

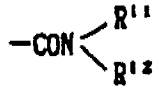


(I)

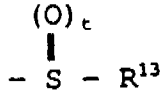
jossa R^1 on vety tai halogeeniatomi, alempi alkyyli-, alempi alkoksi-, nitro- tai syanoryhmä, ryhmä, jota esittää seuraava kaava: $-(CH_2)_u-N\begin{matrix}R^7\\R^8\end{matrix}$

(jossa R^7 ja R^8 voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi tai alempi alkyyli- tai alempi alkyylisulfonyyliryhmä, ja u on 0 tai kokonaisluku 1 tai 2,

vaihtoehtoisesti R^7 ja R^8 voivat muodostaa renkaan yhdessä typpiatomin kanssa, johon R^7 ja R^8 ovat sitoutuneet), ryhmä, jota esittää kaava: $-CH_2OR^9$ (jossa R^9 on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä), ryhmä, jota esittää kaava: $-COOR^{10}$ (jossa R^{10} on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä), ryhmä, jota esittää kaava:

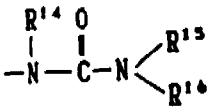


(jossa R^{11} ja R^{12} voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä), tai ryhmä, jota esittää kaava:

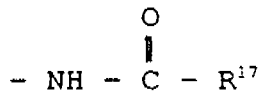


(jossa t on 0 tai kokonaisluku 1 tai 2; ja R^{13} esittää vetyatomia tai alempaa alkyyliryhmää;

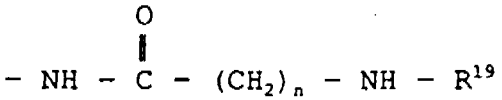
R^2 on ryhmä, jota esittää kaava:



(jossa R^{14}, R^{15} ja R^{16} voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia, ja kukin on vetyatomi tai alkyyli-, sykloalkyyli-, alkenyyli- tai alkyylioksialkyyliryhmä. Vaihtoehtoisesti R^{15} ja R^{16} voivat muodostaa renkaan yhdessä typpiatomin kanssa, johon R^{15} ja R^{16} ovat sitoutuneet), ryhmä, jota esittää kaava:

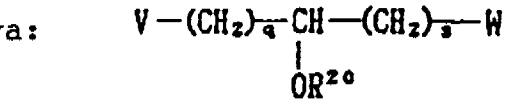


(jossa R^{17} on alkyyliryhmä), ryhmä, jota esittää kaava: $-NH-R^{18}$ (jossa R^{18} on alkyyliryhmä) tai ryhmä, jota esittää kaava:



(jossa R^{19} on alkyyliryhmä ja n on kokonaisluku 1-3);

R^3 on ryhmä, jota esittää kaava: $-(CH_2)_p-X-(CH_2)_m-Y$ (jossa X on ryhmä, jota esittää kaava: -O-, -S-, -S-, $-SO_2-$, -NH-, $-CH_2-$ tai -CH=CH-; p on 0 tai 1; m on kokonaisluku 1-6; Y on 5- tai 6-jäseninen aromaattinen heterosyklinen ryhmä, jossa on 1-4 typpiatomia, ja jossa voi olla substituentti (-entteja), 5- tai 6-jäseni-

nen tyydyttynyt heterosyklinen rengas, jossa on 1-3 typpiatomia, ja jossa voi olla substituentti (-entteja), tai alempi alkoksiryhmä), ryhmä, jota esittää kaava: 

(jossa V on ryhmä, jota esittää kaava -O-, -S-, -S-, $-SO_2-$, -NH- tai $-CH_2-$; q ja s ovat molemmat kokonaisluku 1-6; R^{20} on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä; W määritellään samoin kuin Y);

A on ryhmä, jota esittää kaava:  (jossa R^6 on vetyatomi, alempi alkyyliryhmä, halogeeniatomi tai ryhmä, jota esittää kaava: $-(CH_2)_p-X-(CH_2)_m-Y$ (jossa p, X, m ja Y ovat kukin kuten edellä määriteltiin)) tai ryhmä, jota esittää kaava: -N=;

B on ryhmä, jota esittää kaava:  [jossa R^4 on vety- tai halogeeniatomi tai ryhmä, jota esittää kaava $-(CH_2)_p-X-(CH_2)_m-Y$ (jossa p, X, m ja Y ovat kukin kuten edellä määriteltiin)] tai ryhmä, jota esittää kaava: -N=; ja

R^5 on vetyatomi, alempi alkyyliryhmä tai ryhmä, jota esittää kaava $-(CH_2)_p-X-(CH_2)_m-Y$ (jossa p, X, m ja Y ovat kukin kuten edellä määriteltiin);

edelläolevan määritelmän lisäksi ryhmien R^1, R^4, R^5 ja R^6 suhteen, R^1, R^4, R^5 ja R^6 voivat muodostaa bentseenirenkaan, joka voi olla substituoitu, yhdessä hiiliatomien kanssa, jotka ovat toistensa vieressä ja joihin ne ovat sitoutuneet. Tämän keksinnön yhdisteellä on spesifinen inhibiittorivaikutus ACAT:ia vastaan, joka on yksi entsyymeistä, jotka osallistuvat vaahtosolujen muodostukseen, ja voi sen vuoksi inhiboida arteriosklerooosin sideraatiota ja evoluutiota.

Keksinnön yhdisteiden joukossa edullinen on bentseeniyhdiste, jolla on kaava, jossa A on -CR6= ja B on -CR4=. Edullisempi on bentseeniyhdiste, jolla on jäljessä esitetty kaava (II). On edullisinta, että R^a on metyyli tai dimetyyliamino, R16 on alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia, tai alkyyli, jossa on 2-4 hii-

liatomia, Y on piperatsinyyli, imidatsolyyli tai imidatsolyyli, jossa on substituentti (-tteja), kuten alempi alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia, halogeeniatomi ja fenyyli, ja M on kokonaisluku 1-6.

Tärkeimmät yhdisteet on esitetty esimerkeissä 1, 37, 54, 64, 80, 81, 93, 127 ja 131, 2, 3 ja 17.

Keksintö tarjoaa edelleen käyttöön koostumuksen, joka sisältää farmakologisesti vaikuttavan määrän keksinnön johdannaista ja farmakologisesti sopivan kantajan, sekä ACAT-entsyymin inhibiittorin, joka koostuu keksinnön johdannaisesta.

Lisäksi keksinnössä esitetään keksinnön johdannaisen farmaseuttinen käyttö, kuten lääkkeenä sairauksiin, joissa ACAT-entsyymiä inhiboivalla toiminnalla on vaikutusta, sekä menetelmän sairauden hoitamiseksi, erityisesti arteriosklerootisen lääkkeen.

Ylläolevassa määritelmässä ryhmissä R^1, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13} ja R^{20} määritelty alempi alkyyliryhmä on suoraketjuinen tai haarautunut ja siinä on 1-6 hiiliatomia, ja esimerkkejä näistä ovat metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, isopropyyli-, n-butyyli-, isobutyyli-, sek.butyyli-, tert.butyyli-, n-pentyyli(amyyli)-, isopentyyli-, neopentyyli-, 1-metyylibutyyli-, 2-metyylibutyyli-, 1,2-dimetyylipropyyli-, n-heksyyli-, isoheksyyli-, 1-metyylipentyyli-, 2-metyylipentyyli-, 3-metyylipentyyli-, 1,1-dimetyylibutyyli-, 1,2-dimetyylibutyyli-, 2,2-dimetyylibutyyli-, 1,3-dimetyylibutyyli-, 2,3-dimetyylibutyyli-, 3,3-dimetyylibutyyli-, 1-etyylibutyyli-, 2-etyylibutyyli-, 1,1,2-trimetyylipropyyli-, 1,2,2-trimetyylipropyyli-, 1-etyyli-1-metyylipropyyli ja 1-etyyli-2-metyylipropyyliryhmät. Näiden ryhmien joukossa edullisia ovat metyyli-, etyyli-, propyyli- ja isopropyyliryhmät, ja edullisimpia ovat metyyli- ja etyyliryhmät.

Ryhmien R^1, Y ja W suhteen määritelty alempi alkoksiryhmä käsittää ne ryhmät, jotka vastaavasti on saatu yllä esitetyistä alemmista alkyyliryhmistä, esimerkiksi metoksi-, etoksi- ja n-propoksiryhmät, joiden joukossa metoksiryhmä on edullisin.

Aromaattinen heterosyklinen rengas Y:nä voi olla monosyklinen

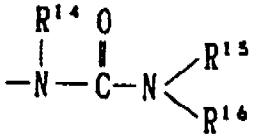
tai fuusioitunut syklinen yhdiste, kuten bentsoimidatsolyyli.

Alempi alkyyliryhmä, joka sisältyy ryhmissä R^7 ja R^8 määriteltyyn alkyylisulfonyyliryhmään, voi olla mikä tahansa niistä valittu, jotka edellä kuvattiin, ja edullisin alempi alkyylisulfonyyliryhmä on metyylisulfonyyliryhmä.

Ryhmien R^1, R^4 ja R^6 suhteen määritelty halogeeniatomi käsittää kloori-, bromi- ja fluoriatomit.

Alkyyliryhmä, joka on määritelty ryhmissä R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18} ja R^{19} on edullisesti suoraketjuinen tai haarautunut alkyyliryhmä, jossa on 1-10 hiiliatomia. Alkyyliryhmiä ovat n-heptyyli-, n-oktyyli-, n-nonyyli- ja n-dekyyliryhmät ja edellä kuvattujen 1-6 hiiliatomia sisältävien alkyyliryhmien lisäksi haarautuneet alkyyliryhmät. Näiden alkyyliryhmien joukossa edullisia ovat suoraketjuiset tai haarautuneet alkyyliryhmät, joissa on 1-8 hiiliatomia, joiden joukossa erityisen edullisia ryhmiä ovat metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, isopropyyli-, n-butyyli- ja n-pentyyliryhmät.

Tarkemmin esitettynä, seuraavan kaavan esittämien ryhmien joukossa:



jotka on määritelty R^2:n suhteen, edullisin on tapaus, jossa R^{14} ja R^{15} kumpikin ovat vetyatomi ja R^{16} on alkyyliryhmä, ja tapaus, jossa R^{14} on vetyatomi, R^{15} on metyyliryhmä ja R^{16} on alkyyliryhmä, tulee seuraavana. Näissä tapauksissa R^{16} on edullisesti alkyyliryhmä, jossa on 1-10 hiiliatomia, edullisemmin sellainen, jossa on 2-6 hiiliatomia.

Lisäksi kaavan: $-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R^{17}$ tai $-NH-R^{18}$ esittämässä ryhmässä, joka on määritelty ryhmän R^2 suhteen, R^{17} ja R^{18} ovat molemmat edellä kuvatun kaltainen alkyyliryhmä, edullisesti sellainen, jossa on

1-10 hiiliatomia, edullisemmin sellainen, jossa on 4-8 hiiliatomia.

Lisäksi ryhmien R^{14}, R^{15} ja R^{16} suhteen määritelty sykloalkyyliryhmä on esimerkiksi sellainen, jossa on 3-6 hiiliatomia. Toisin sanoen sykloalkyyliryhmiä ovat syklopropyyli-, syklobutyyli-, syklopentyyli- ja sykloheptyyliryhmät.

Ryhmien R^{14}, R^{15} ja R^{16} suhteen määritelty alkenyyliryhmä käsittää ne ryhmät, jotka vastaavasti saadaan alkyyliryhmistä, joissa on 1-6 hiiliatomia, ja jotka onmääritelty esim. ryhmien R^1, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, ja R^{10} suhteen. Edullisia esimerkkejä näistä ovat alkenyyliryhmät, joissa on 3-6 hiiliatomia, kuten allyyli-, 2-butenyyli-, isobutenyyli-, 2-pentenyyli- ja 3-metyyli-2-butenyyliryhmät.

Kaavan: $-(CH_2)_u-N\begin{matrix}R^7\\R^8\end{matrix}$ mukaisessa ryhmässä, joka on määritelty ryhmän R^1 suhteen, edullisin on tapaus, jossa R^7 ja R^8 ovat kumpikin metyyliryhmiä.

Vaihtoehtoisesti R^7 ja R^8 voivat muodostaa renkaan yhdessä typpiatomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet. Erityisesti ne muodostavat piperidiini-, pyrrolidiini- tai pyrrolidonirenkaan, joka voi olla substituoitu alemmalla alkyyliryhmällä, kuten metyyliryhmällä.

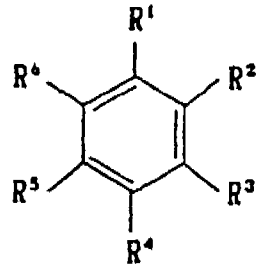
Kun R^1 on alkyyliryhmä, alempi alkyyliryhmä on edullisimmin metyyliryhmä, vaikka se voikin olla mikä tahansa edellä kuvatuista valittu ryhmä.

Ylläolevassa yleisessä kaavassa (I), joka esittää tämän keksinnön yhdistettä, A on ryhmä, jota esittää kaava: $-\overset{R^6}{\underset{|}{C}}=$ [jossa R^6 on vetyatomi, alempi alkyyliryhmä, halogeeniatomi tai ryhmä, jota esittää kaava: $-(CH_2)_p-X-(CH_2)_m-Y$ (jossa p, X, m ja Y ovat kuten edellä on määritelty)] tai ryhmä, jota esittää kaava: $-N=$,

kun taas B on ryhmä, jota esittää kaava: $-\overset{R^4}{\underset{|}{C}}=$ [jossa R^4 merkitsee

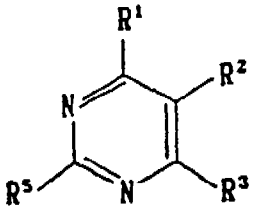
vety- tai halogeeniatomia tai ryhmää, jota esittää kaava: $-(CH_2)_p-X-(CH_2)_m-Y$ (jossa p, X, m ja Y ovat kukin kuten edellä on määritelty)] tai ryhmää, jota esittää kaava: -N=. Erityisesti, kun A on ryhmä, jota esittää kaava:

R^6
|
$-C=$ (jossa R^6 on kuten edellä on määritelty) ja B on ryhmä, jota esittää kaava: R^4
\
$-C=$ (jossa R^4 on kuten edellä on määritelty), tämän keksinnön kohteena olevaa yhdistettä esittää seuraava yleinen kaava:



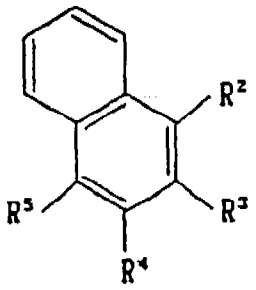
(a')

Lisäksi kun sekä A että B ovat ryhmä, jota esittää kaava: -N=, on tämän keksinnön kohteena olevalla yhdisteellä seuraava yleinen kaava:

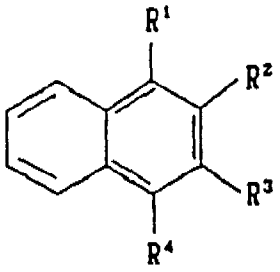


(a")

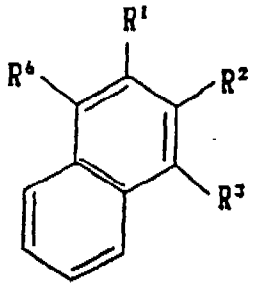
Lisäksi R^1, R^4, R^5 ja R^6 voivat muodostaa bentseenirenkaan, joka voi olla substituoitu, yhdessä hiiliatomien kanssa, jotka ovat vierekkäin ja joihin ne ovat sitoutuneet. Erityisesti R^1 ja R^6, R^6 ja R^5 tai R^5 ja R^4 voivat yhdessä muodostaa bentseenirenkaan, jolloin syntyy naftaleenirengas, jota esittää seuraava kaava:



(b')



(b")



(b''')

Alkenyyliryhmä, joka on määritelty ryhmien R^{14}, R^{15} ja R^{16} suhteen, on sellainen, joka on saatu edelläkuvatusta alkyyliryhmästä, t.s. ryhmä, jossa on yksi tai useampi hiili-hiili-kaksoissidos. Erityisiä esimerkkejä niistä ovat ryhmät, joita vastaavasti esittävät kaavat:

$-CH_2-CH=C(CH_3)(CH_3)$, $-CH=CH-CH_3$ ja $-CH=C(CH_3)(CH_3)$

Lisäksi niiden suhteen määriteltyjä sykloalkyyliryhmiä ovat syklopropyyli-, syklobutyyli-, syklopentyyli- ja sykloheksyyliryhmät. Edelleen niiden suhteen määritelty alkyylioksialkyyliryhmä on alkyyliryhmä, kuten edellä on kuvattu, jossa on kaavan -O- mukainen eetterisidos hiiliatomien välillä, ja erityisiä esimerkkejä niistä esittävät seuraavat kaavat:

$-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_3$, $-CH_2-O-CH_3$,

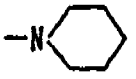
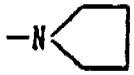
$-CH_2-O-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_3$

ja $-CH_2-CH_2-O-CH_3$.

Toisin sanoen, alkoksialkyyliryhmää esittää seuraava kaava:

$$-(CH_2)_a-O-(CH_2)_b-CH_3$$

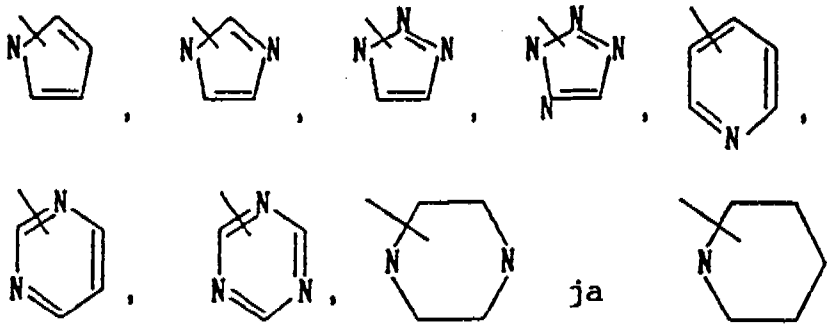
jossa a on kokonaisluku 1-6 ja b on 0 tai kokonaisluku 1-5.

Vaihtoehtoisesti R^{15} ja R^{16} voivat muodostaa renkaan yhdessä typpiatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet ja näitä renkaita ovat seuraavien kaavojen mukaiset:  ja 

jotka voivat olla substituoituja alemmalla alkyyliryhmällä, kuten metyyliryhmällä.

Kaavan: $-(CH_2)_p-X-(CH_2)_m-Y$ esittämien ryhmien joukossa (jossa X on ryhmä, jota esittää kaava: -O-, -S-, $-SO_2-$, -NH-, $-CH_2-$ tai -CH=CH-; p on 0 tai 1; m on kokonaisluku 1-6; ja Y on 5- tai 6-jäseninen aromaattinen hetero-monosyklinen ryhmä, jossa on 1-4 typpiatomia, tai 5- tai 6-jäseninen tyydyttynyt hetero-monosyklinen ryhmä, jossa on 1-3 typpiatomia, ja joka voi olla substituoitu, tai alempi alkoksiryhmä), joka on määritelty ryhmien R^3, R^4, R^5 ja R^6 suhteen, edullisin on ryhmä, jossa X on ryhmä, jota esittää kaava: -O-, ja seuraavaksi edullisin on ryhmä, jossa X on ryhmä, jota esittää kaava: -CH2-.

Y on edullisesti 5- tai 6-jäseninen aromaattinen hetero-monosyklinen ryhmä, jossa on 1-4 typpiatomia, tai 5- tai 6-jäseninen tyydyttynyt heteromonosyklinen ryhmä, jossa on 1-3 typpiatomia, ja joka voi olla substituoitu, tai alempi alkoksiryhmä. Erityisiä esimerkkejä 5- tai 6-jäsenisestä aromaattisesta hetero-monosyklisestä ryhmästä, jossa on 1-4 typpiatomia, ja 5- tai 6-jäsenisestä tyydyttyneestä hetero-monosyklisestä ryhmästä, jossa on 1-3 typpiatomia, ovat



Näiden ryhmien joukossa edullisin on imidatsolyyliryhmä.

Aromaattisessa hetero-monosyklisessä ryhmässä tai tyydyttyneessä hetero-monosyklisessä ryhmässä voi olla 1-3 substituenttia, jotka on valittu seuraavien joukosta.

(a) alemmat alkyyliryhmät (sellaiset, joissa on 1-6 hiiliatomia, kuten edellä määriteltiin, esimerkiksi metyyli-, etyyli- ja n-propyyliryhmät),

(b) substituoidut ja substituoimattomat aryyliryhmät, kuten fenyyli- ja naftyyliryhmät [substituentin käsittäessä alemmat alkyyliryhmät, kuten edellä määriteltiin, kuten metyyliryhmä; alemmat alkoksiryhmät, kuten metoksiryhmä; alemmat alkyylisulfonyyliryhmät, kuten metyylisulfonyyliryhmä; halogeeniatomit, kuten kloori-, bromi- ja fluoriatomit; nitroryhmän; alemmat alkyylisulfonyyliaminoryhmät, kuten metyylisulfonyyliaminoryhmä (alemman alkyyliryhmän ollessa edellä määritelty) ja di(alempi alkyyli)sulfonyyliaminoryhmät (alemman alkyyliryhmän ollessa edellä määritelty), kuten dimetyylisulfonyyliaminoryhmä],

(c) ryhmät, joita esittää kaava: $-(E)_a-COOR^{21}$ (jossa E on alkyleeni- tai alkenyleeniryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia; R^{21} on vetyatomi, jäännös, joka muodostaa karboksylaattiesterin, tai jäännös, joka muodostaa karboksamidin, esimerkiksi aminoryhmä; ja a on 0 tai 1),

(d) ryhmät, joita esittää kaava: $-(CH_2)_v-OH$ (jossa v on 0 tai kokonaisluku 1-6),

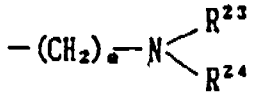
(e) halogeeniatomit, kuten kloori, bromi ja fluori,

(f) ryhmät, joita esittää kaava: $-(CH_2)_b-NH-(CH_2)_c-CH_3$ (jossa b on 0 tai kokonaisluku 1-4, ja c on 0 tai kokonaisluku 1-5),

(g) ryhmät, joita esittää kaava: $-(CH_2)_d-SO_2R^{22}$ (jossa d on 0 tai kokonaisluku 1-6, ja R^{22} on alempi alkyyliryhmä, joka edellä määriteltiin),

ja

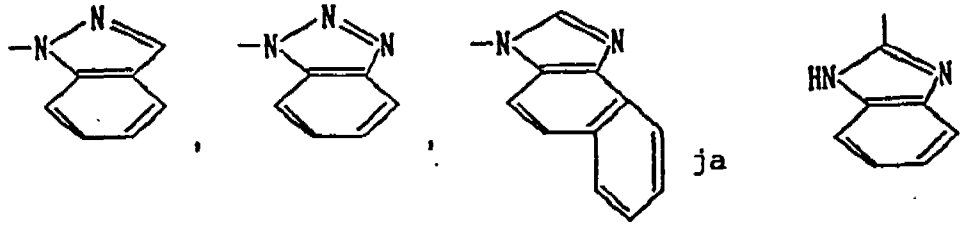
(h) ryhmät, joita esittää seuraava kaava:



(jossa e on kokonaisluku 1-6; ja R^{23} ja R^{24} voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä, kuten edellä määriteltiin).

Edelläolevissa hetero-monosyklisissä ryhmissä voi kussakin olla joko yksi tai useampi substituentti. Liäksi kohdassa (b) määritellyssä aryyliryhmässä voi myös olla joko yksi tai useampi substituentti.

Edelleen 5- tai 6-jäsenisessä aromaattisessa hetero-monosyklisessä ryhmässä, jossa on 1-4 typpiatomia, olevat substituentit voivat muodostaa renkaan yhdessä hiiliatomien kanssa, jotka muodostavat hetero-monosyklisen renkaan, ja ovat toistensa vieressä, jolloin syntyy kondensoitunut rengas, jota esittää kaava (I), jossa Y on sellainen kondensoitunut rengas, joka sisältyy tähän keksintöön. Esimerkkejä kondensoituneesta rengasryhmästä ovat



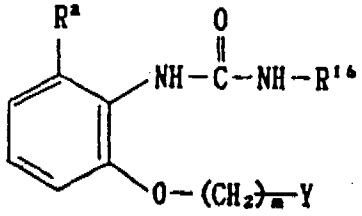
Näissä kondensoituneissa rengasryhmissä voi kussakin olla edellä kuvattu substituentti missä tahansa renkaassa.

Vaikka seuraavan kaavan mukainen ryhmä:

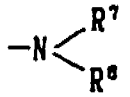
$-(CH_2)_p-X-(CH_2)_m-Y$

(jossa p, X, m ja Y ovat kuten edellä on määritelty), joka on kuvattu edellä, voi olla mukana yhtenä tai useampana ryhmistä R^3, R^4, R^5 ja R^6, on edullisinta, että ryhmä on läsnä R^3:na.

Tämän keksinnön mukaisten bentseeni-, pyridiini- ja pyrimidiinijohdannaisten (I) ja niiden farmakologisesti sopivien suolojen joukossa joukkoa edullisia yhdisteitä esittää seuraava yleinen kaava (II):



(II)

jossa R^a on alempi alkyyliryhmä, kuten edellä on määritelty, tai ryhmä, jota esittää kaava: 

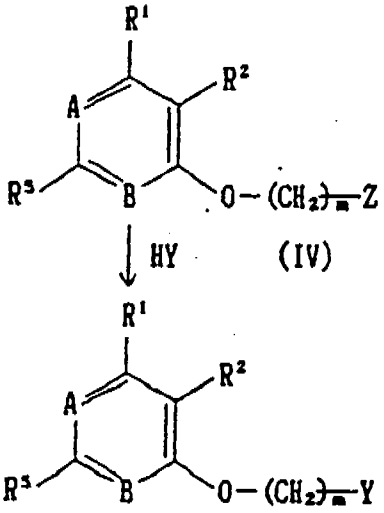
(jossa R^7 ja R^8 voivat olla toistensa kanssa samat tai erilaiset, ja kumpikin on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä kuten edellä on määritelty), ja erityisesti R^a on edullisimmin metyyliryhmä ja R^7 ja R^8 ovat edullisimmin kumpikin metyyliryhmä; vaikka R^{16} on kuten edellä on määritelty, se edullisesti on alkyyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia; m on kokonaisluku 1-6, edullisesti 2-4; vaikka Y on kuten edellä on määritelty, se edullisimmin on imidatsolyyli- tai piperatsinyyliryhmä, ja imidatsolyyliryhmä voi olla substituoimaton tai substituoitu ja edullisia esimerkkejä substituentista ovat alemmat alkyyliryhmät, kuten metyyli-, etyyli-, n-propyyli- ja isopropyyliryhmä; halogeeniatomit, kuten kloori ja fluori; ja fenyyliryhmä. Erityisesti disubstituoitu imidatsolyyliryhmä antaa toivotuimmat tulokset.

Lääkkeeksi sopiva suola voi olla mikä tahansa, kunhan se on tämän keksinnön mukaan sallittava, ja esimerkkejä niistä ovat alkalimetallisuolat, kuten natriumsuola ja kaliumsuola; ammoniumsuola; kvaternääriset ammoniumsuolat, kuten tetraetyyliammoniumsuola ja betaiinisuola; maa-alkalimetallisuolat, kuten kalsiumsuola ja magnesiumsuola; epäorgaanisten happojen suolat, kuten hydrokloridi, hydrobromidi, hydrojodidi, sulfaatti, karbonaatti ja bikarbonaatti; orgaaniset karboksyylihapposuolat, kuten asetaatti, maleaatti, laktaatti ja tartraatti; orgaaniset sulfonaatit, kuten metaanisulfonaatti, hydroksimetaanisulfonaatti, hydroksietaanisulfonaatti, tauriinisuola, bentseenisulfonaatti ja tolueenisulfonaatti; aminohapposuolat, kuten argininaatti, lysinaatti, serinaatti, aspartaatti, glutamaatti ja glysinaatti; ja amiinisuolat, kuten trimetyyliamiinisuola, trietyyliamiinisuola, pyridiinisuola, prokaiinisuola, pikoliinisuola, disykloheksyyliamiinisuola, N,N'-dibentsyylietyleenidiamiinisuola, N-metyyliglukamiinisuola, dietanoliamiinisuola, trietanoliamiinisuola, tri(hydroksimetyyliamino)metaanisuola ja fenetyylibentsyyliamiinisuola.

Seuraavassa kuvataan edustavia menetelmiä tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi.

Valmistusprosessi 1

Kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^3 on ryhmä, jota esittää kaava $-O-(CH_2)_m-Y$, voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavalla menetelmällä:



(III)

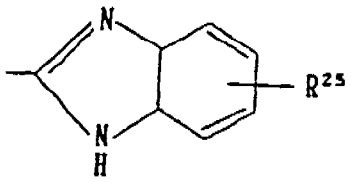
(V)

jossa A, B, R^1, R^2, R^5, m ja Y ovat kukin kuten edellä on määritelty; ja Z on halogeeniatomi tai alkyylisulfonyylioksi- tai aryylisulfonyylioksiryhmä.

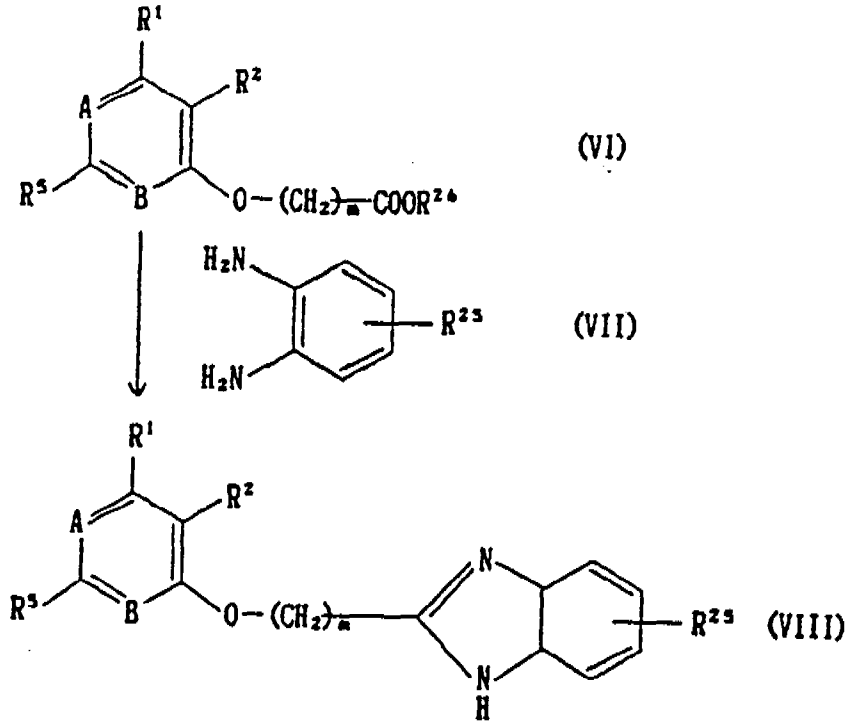
Toisin sanoen, yhdiste (V), joka on yksi tämän keksinnön kohteena olevista yhdisteistä, valmistetaan kondensoimalla yleisen kaavan (III) mukainen yhdiste yleisen kaavan (IV) mukaisen yhdisteen kanssa emäksen läsnäollessa tavallisen menetelmän mukaan. Emäksiä ovat alkalimetallihalogenidit, kuten natriumjodidi ja natriumbromidi.

Edelläolevassa kondensaatiossa käytettäviä liuottimia ovat eetterit, kuten tetrahydrofuraani ja dioksaani; aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni ja tolueeni; ja alifaattiset hiilivedyt, kuten heksaani, asetoni ja butanoni.

[2] Kaavan (V) mukainen yhdiste, jossa Y on ryhmä, jota esittää kaava:



voidaan valmistaa myös seuraavalla menetelmällä:



(VI)

(VII)

(VIII)

jossa A, B, R^1, R^2, R^5 ja m ovat kuten edellä on määritelty; R^{25} on vety- tai halogeeniatomi tai alempi alkyyli-, alkoksi- tai alkyyliamiiniryhmä; ja R^{26} on vetyatomi, alempi alkyyliryhmä tai halogeeniatomi.

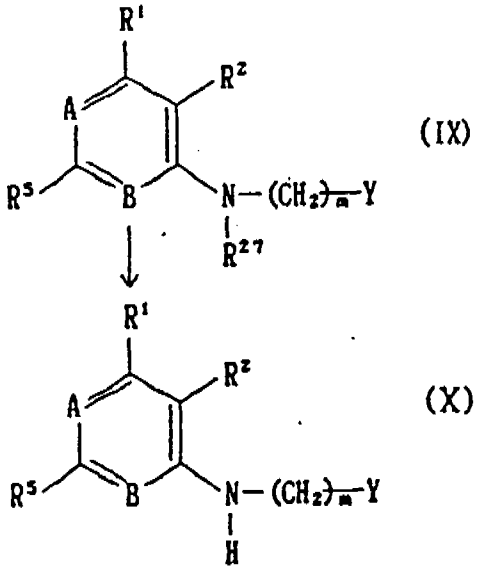
Toisin sanoen, yleiskaavan (VIII) mukainen yhdiste, joka on yksi tämän keksinnön kohteena olevista yhdisteistä, valmistetaan antamalla yleisen kaavan (VI) mukaisen yhdisteen reagoida yhdisteen kanssa, jota esittää kaava (VII).

Ylläoleva reaktio suoritetaan yleensä lisäämällä noin 1-5 kertaa (mooleina) niin paljon yleisen kaavan (VII) mukaista yhdistettä yhdisteeseen, jota esittää yleiskaava (VI) ja sekoittamalla saatua seosta lämpötilassa 0°C - palautusjäähdytyslämpötila 30 mi-

nuuttia - 72 tuntia. Reaktiossa käytettäviä liuottimia ovat eetterit, kuten tetrahydrofuraani ja dioksaani; aproottiset polaariset liuottimet, kuten dimetyyliformamidi ja dimetyylisulfoksidi; aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni ja tolueeni; alkoholit, kuten butanoli ja etanoli; halogenoidut hiilivedyt, kuten kloroformi ja dikloorimetaani; orgaaniset hapot, kuten etikkahappo; asetaatit, kuten etyyliasetaatti ja metyyliasetaatti; ja seokset kahdesta tai useammasta näistä.

Valmistusprosessi 2

Yleisen kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^3 on ryhmä, jota esittää kaava: $-NH-(CH_2)_m-Y$, voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavalla menetelmällä:



jossa A, B, R^1, R^2, R^5, m ja Y ovat kukin kuten edellä on määritelty; ja R^{27} on vetyatomi tai bentsyyli-, formyyli- tai alkyyliamidiryhmä.

Toisin sanoen, reaktio käsittää sen, että muutetaan yleisen kaavan (IX) mukainen tertiäärinen amiini sekundääriseksi amiiniksi tavanomaisen menetelmän mukaan.

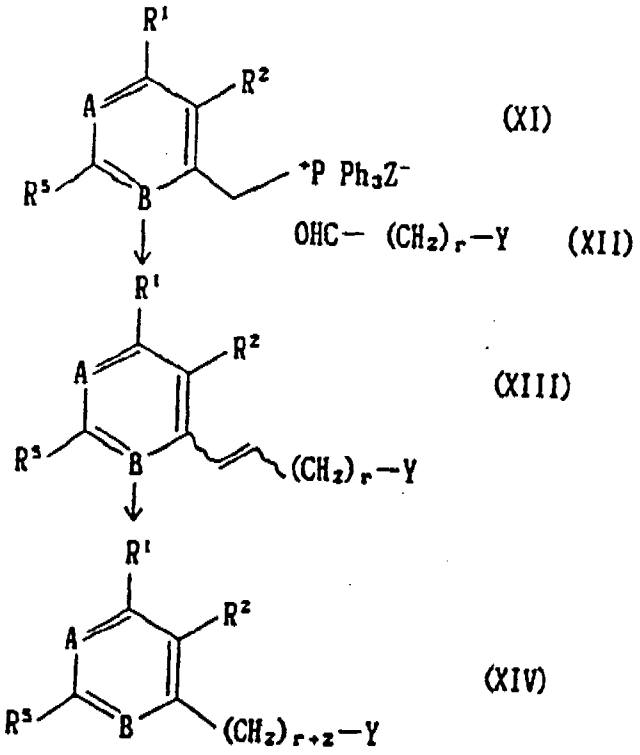
Yleisen kaavan (IX) mukaista yhdistettä, jossa R^{27} on formyyliryhmä, sekoitetaan alkoholiliuottimessa katalyyttisen määrän läsnäollessa mineraalihappoa, kuten vetykloridihappoa, lämpötilassa 0°C - palautusjäähdytyslämpötila, jolloin saadaan yhdiste,

jota esittää yleinen kaava (X), joka on yksi tämän keksinnön kohteena olevista yhdisteistä.

Yleisen kaavan (IX) mukaisen yhdisteen, jossa R^{27} on alkyyliamidiryhmä, annetaan reagoida 1-10-kertaisen määrän (mooleina) kanssa emäksistä hydroksidia, kuten kaliumhydroksidia tai kaustista soodaa, alkoholiliuottimessa lämpötilassa 0°C - huoneenlämpötila sekoittaen, jolloin saadaan yhdiste, jota esittää yleinen kaava (X), joka on yksi keksinnön kohteena olevista yhdisteistä.

Valmistusprosessi 3

Yleisen kaavan (I) mkainen yhdiste, jossa R^1 on ryhmä, jota esittää yleinen kaava: $-(CH_2)_{r+2}-Y$, voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavan menetelmän mukaan:



joissa A, B, R^1, R^2, R^5, Y ja Z ovat kukin kuten edellä on määritelty; ja r on kokonaisluku 1-4.

Toisin sanoen, kaavan (XIII) mukainen yhdiste valmistetaan antamalla trifenyylifosfoniumyhdisteen, jota esittää yleinen kaava (XI), reagoida aldehydin kanssa, jota esittää yleiskaava (XII), emäksen, esim. alkalimetallihydroksidin, kuten kaustisen soodan tai kaliumhydroksidin, kanssa lämpötilassa huoneenlämmöstä palautusjäähdytyslämpötilaan tavanomaisen menetelmän mukaan. Ylläolevassa menetelmässä on edullista käyttää emästä, esim. alkalimetallihydroksidia, kuten kaustista soodaa tai kaliumhydroksidia.

Näin valmistettua yhdistettä, jolla on yleinen kaava (XIII), sekoitetaan voimakkaasti vetyvirrassa, jolla on normaali paine n. 500 kPa (5 atm), lämpötilassa huoneenlämmöstä 100°C:een, jolloin saadaan yhdiste, jota esittää yleinen kaava (XIV), joka on yksi keksinnön kohdeyhdisteistä.

Ylläoleva reaktio suoritetaan liuottimen läsnäollessa ja esimerkkejä liuottimesta ovat eetterit, kuten tetrahydrofuraani ja dioksaani; aproottiset polaariset liuottimet, kuten dimetyyliformamidi ja dimetyylisulfoksidi; aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni ja tolueeni; alifaattiset hiilivedyt, kuten heksaani; halogenoidut hiilivedyt, kuten kloroformi ja dikloorimetaani; asetaatit, kuten metyyliasetaatti ja etyyliasetaatti; orgaaniset hapot, kuten etikkahappo; ja seokset kahdesta tai useammasta näistä.

Seuraavassa esitetään reaktiokaavioiden avulla prosesseja tämän keksinnön sellaisten kohdeyhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^2 ja/tai R^3 vaihtelevat.

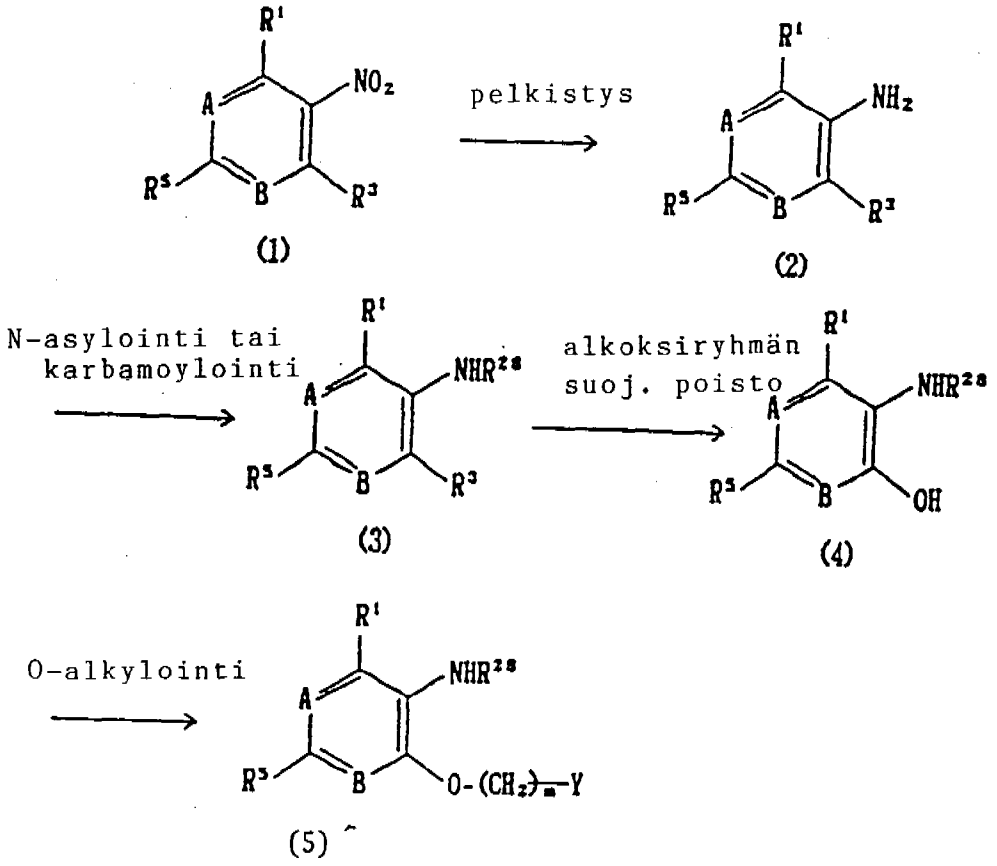
Seuraavissa reaktiokaavioissa A, B, R^1, R^3, R^5, Y, Z, m ja r ovat kukin kuten edellä on määritelty, R^{28} on asyyli- tai karbamoyyliryhmä;

R^{29} on vety tai ryhmä, jolla on kaava $-(CH_2)_m-Y$ (jossa m ja Y ovat kuten edellä määriteltiin); R^{30} on alempi alkyyliryhmä tai vety- tai halogeeniatomi; R^{31} on vety- tai halogeeniatomi tai alempi alkyyli-, alkoksi- tai alkyyliaminoryhmä; R^{32} on ryhmä, jota esittää kaava: $-(CH_2)_p-X-(CH_2)_m-Y$ (jossa p, X, m ja Y ovat kukin

kuten edellä on määritelty); R^{33} on vetyatomi tai bentsyyli-, formyyli- tai alkyyliamidiryhmä; ja Ph on fenyyliryhmä.

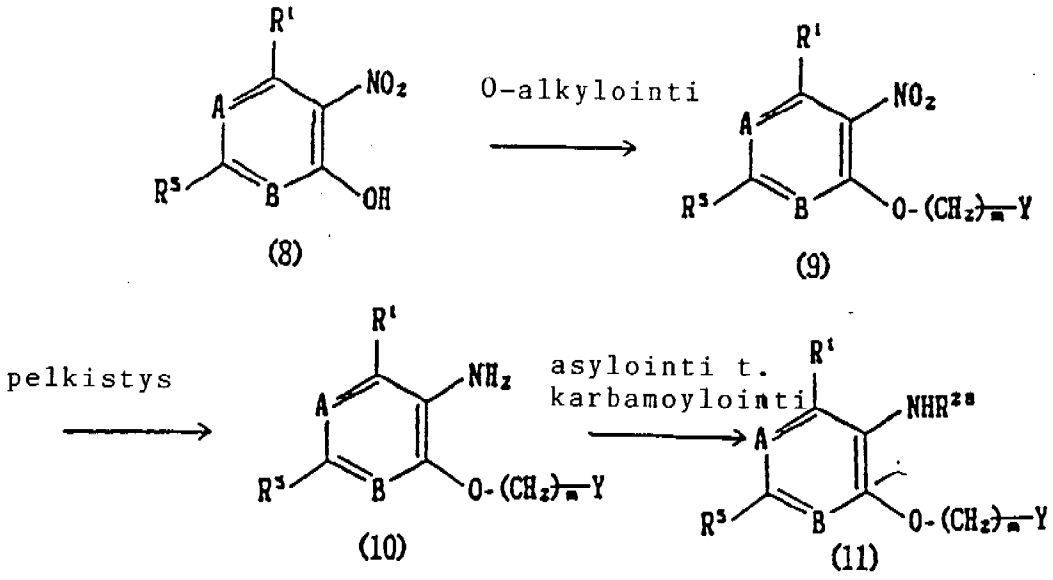
Valmistusprosessi A

R3 on alempi alkoksi.

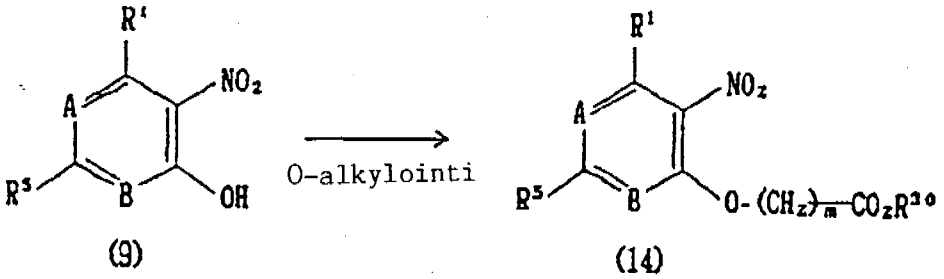


(1) (2) (3) (4) (5)

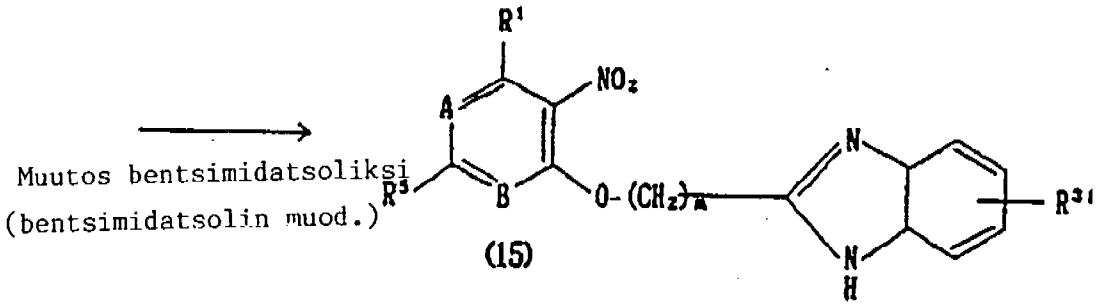
Valmistusprosessi B



Valmistusprosessi C

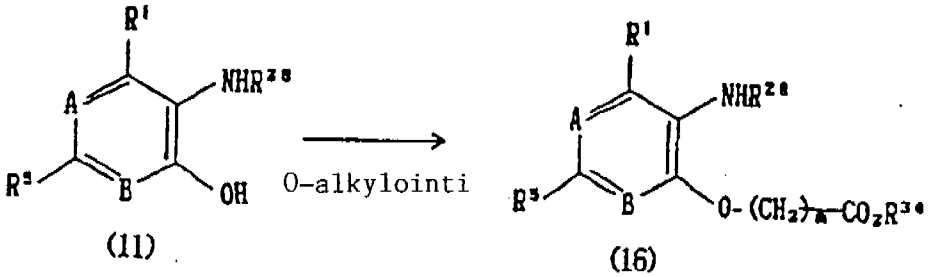


(9) (14)

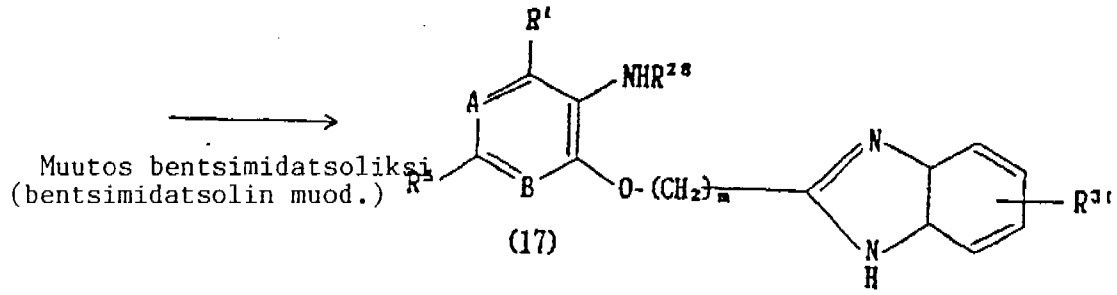


(15)

Valmistusprosessi D

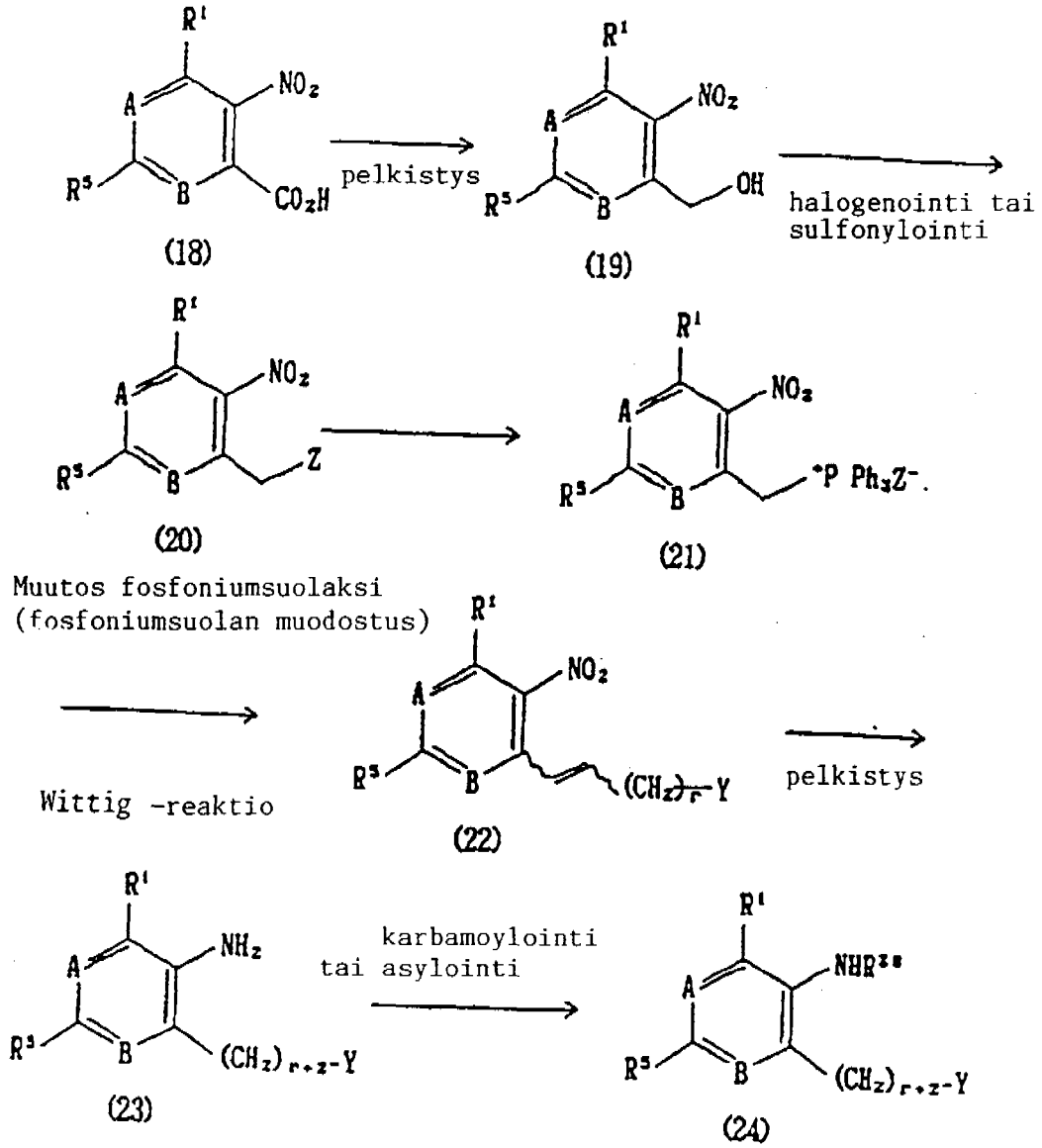


(11) (16)

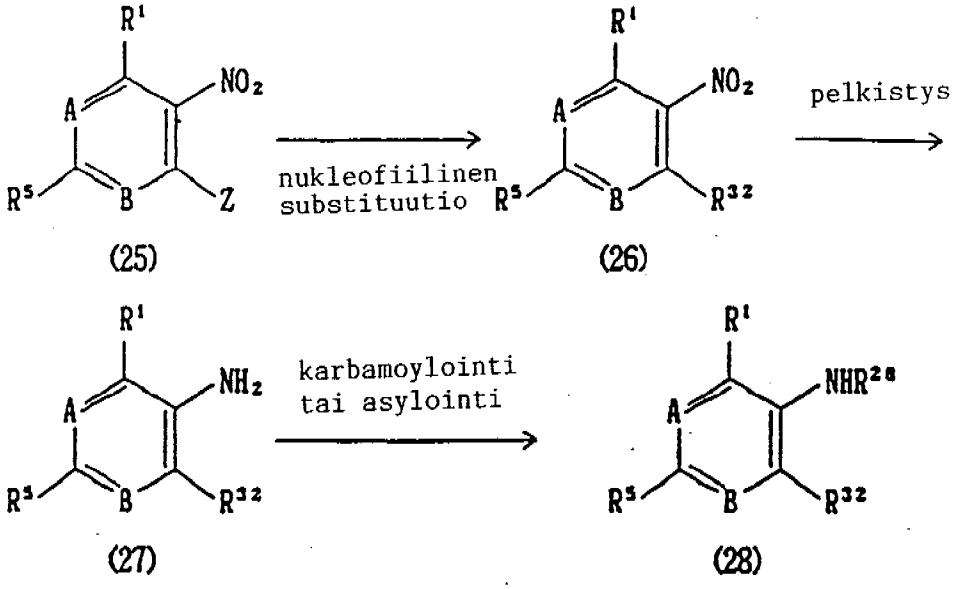


(17)

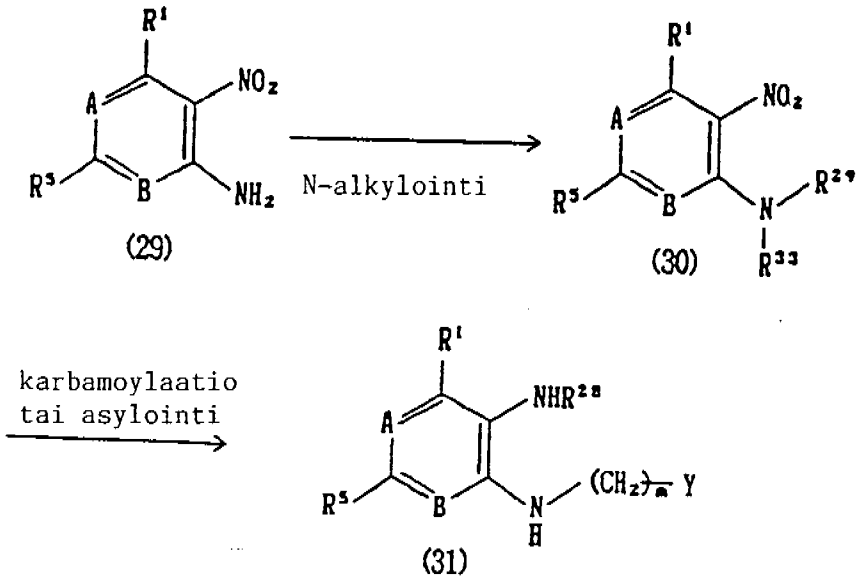
Valmistusprosessi E



Valmistusprosessi F



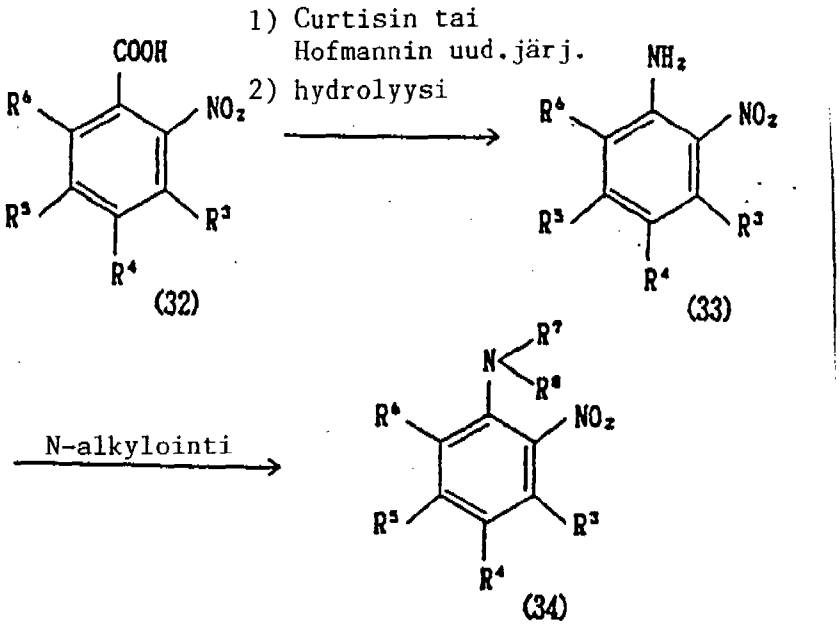
Valmistusprosessi G



Yhdiste (1), joka on tärkeä lähtöaineena ylläolevassa valmistusprosessissa, voidaan valmistaa esim. seuraavien menetelmien mukaan:

Valmistusprosessi (i)

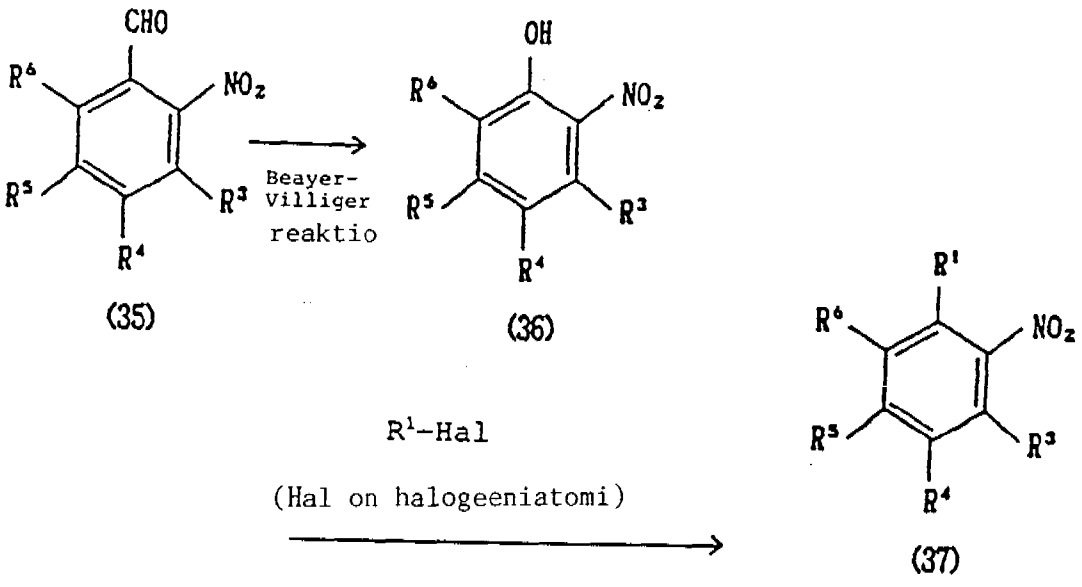
(kun R^1 on ryhmä, jota esittää kaava: $-N<^{R^7}_{R^8}$)



jossa R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 ja R^8 ovat kukin kuten edellä on määritelty, sillä edellytyksellä että ainakin yksi ryhmistä R^3 - R^6 on alempi alkoksiryhmä.

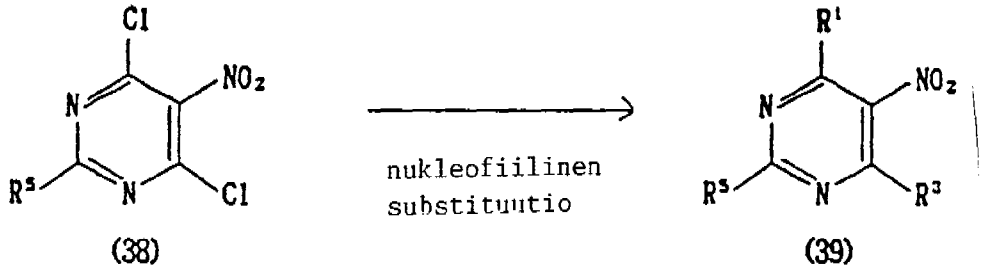
Valmistusprosessi (ii)

(kun R^1 on alempi alkoksiryhmä)



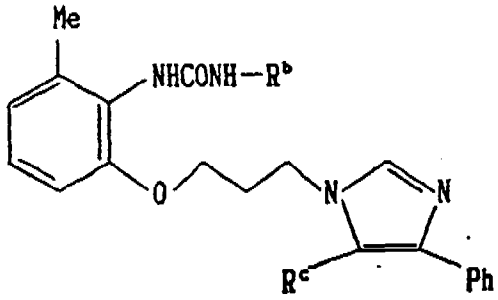
emäs

Valmistusprosessi (iii)



(38) (39)

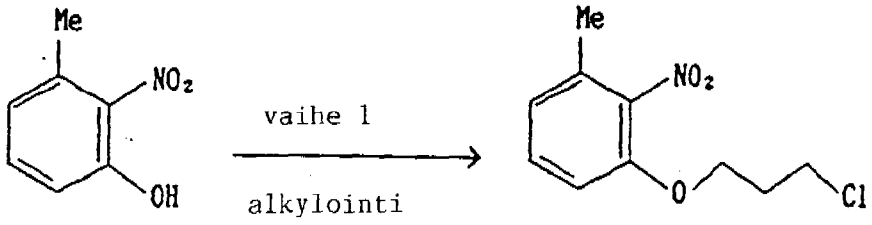
Tämän keksinnön yhdisteiden joukossa ovat edullisia esimerkiksi sellainen yhdisteryhmä, joita kutakin esittää seuraava yleinen kaava (XV):



(XV)

jossa R^b on alkyyli-, sykloalkyyli- tai alkenyyliryhmä; R^c on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä; Ph on fenyyliryhmä; ja Me on metyyliryhmä.

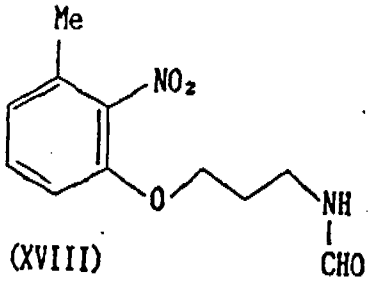
Vaikka nämä kaavan (XV) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa yllämainituilla menetelmillä, ne voidaan valmistaa myös seuraavilla menetelmillä:



(XVI) (XVII)

vaihe 2

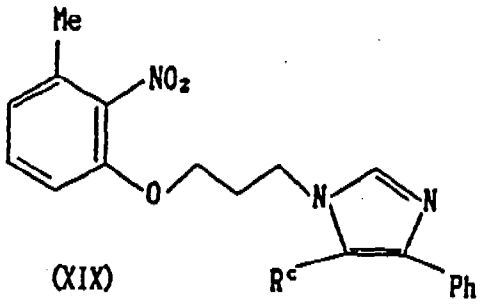
muutos formamidiksi



(XVIII)

vaihe 3

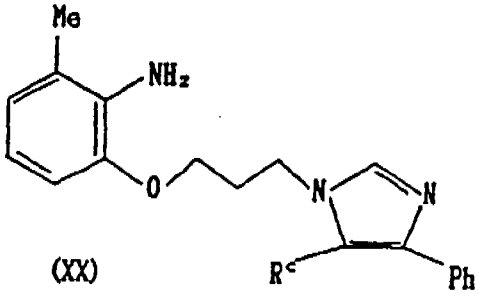
muutos imidatsoliksi



(XIX)

vaihe 4

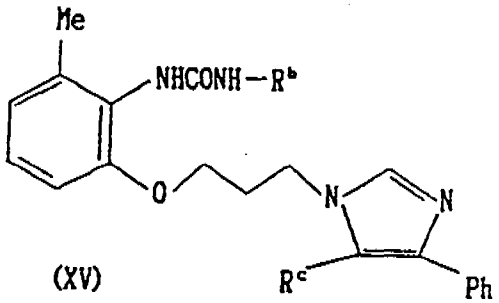
pelkistys



(XX)

vaihe 5

muutos karbamoyyli-
johdannaiseksi



(XV)

Vaiheessa 1, joka on tavanomainen alkylointivaihe, yhdisteen (XVI) annetaan reagoida esim. yhdisteen $Br-CH_2-CH_2-CH_2-Cl$ kanssa tavallisesti emäksen läsnäollessa, jolloin saadaan yhdiste (XVII). Vaiheessa 2 yhdiste (XVII) muutetaan formamidijohdannaiseksi. Yhdisteen (XVII) annetaan reagoida esimerkiksi $Na(CHO)_2$:n kanssa, jonka jälkeen seuraa emäksen, kuten KOH:n lisäys, jolloin syntyy yhdiste (XVIII). Yhdiste (XVIII) muutetaan imidatsolijohdannaiseksi (XIX) vaiheessa 3 antamalla yhdisteen (XVIII) reagoida yhdisteen kanssa, jota esittää kaava $Ph-CO-CHZ-R^c$ (XXI) (jolloin R^c on alempi alkyyliryhmä; ja Z on halogeeniatomi), emäksen läsnäollessa. Emäksiä ovat alkalimetallihydroksidit, kuten natriumhydroksidi ja kaliumhydroksidi; alkalimetallialkoholaatit, kuten natriumetoksidi ja natriummetoksidi; alkalimetallit, kuten natrium ja kalium; tertiääriset amiinit, kuten trietyyliamiini ja pyridiini; ja alkalimetallikarbonaatit ja -bikarbonaatit, kuten kaliumkarbonaatti ja natriumbikarbonaatti. Reaktiossa käytettäviä liuottimia ovat eetterit, kuten tetrahydrofuraani ja dioksaani; aproottiset polaariset liuottimet, kuten dimetyyliformamidi ja dimetyylisulfoksidi; aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni ja tolueeni; alkoholit, kuten butanoli ja etanoli; ja alifaattiset hiilivedyt, kuten heksaani.

Vaiheen 3 kuvaamiseksi tarkemmin, kohdeyhdiste (XIX) voidaan valmistaa lisäämällä 1-5-kertainen määrä (ekvivalentteina) emästä yhdisteen liuokseen, jota esittää kaava (XVIII), sekoittamalla saatua seosta lämpötilassa 0°C - palautusjäähdytyslämpötila, noin 1-3 tuntia, tiputtamalla saatu reaktioseos yhdisteen liuokseen, jolla on kaava (XXI) noin 1-3 tunnin kuluessa, sekoittamalla saatua seosta lämpötilassa huoneenlämpötilasta palautusjäähdytyslämpötilaan noin 1-3 tuntia, jolloin reaktio tapahtuu, lisäämällä 1-20-kertainen määrä (ekvivalentteina) ammoniumformiaattia tai ammoniumasetaattia, 1-20-kertainen määrä (ekvivalentteina) muurahaishappoa tai etikkahappoa ja 1-20-kertainen määrä (ekvivalentteina) formamidia saatuun seokseen ja kuumentamlla saatua seosta lämpötilassa 50-200°C noin 1-10 tuntia.

Näin saatu yhdiste (XIX) pelkistetään vaiheessa 4 tavanomaisella menetelmällä yhdisteeksi, jota esittää yleinen kaava (XX), joka edelleen muutetaan karbamoyyliyhdisteeksi (XV) antamalla reagoi-

da alemman alkyyli-isosyanaatin, kuten butyyli-isosyanaatin kanssa tavallisen menetelmän mukaan. Näin saadaan kohdeyhdiste (XV).

Seuraavassa annetaan kokeellinen esimerkki tämän keksinnön vaikutuksen kuvaamiseksi tarkemmin.

Kokeellinen esimerkki
1. Koemenetelmä
<in vitro -koe>

Tämän keksinnön mukaisia edustavia yhdisteitä tutkittiin niiden ACAT-inhiboivan vaikutuksen suhteen in vitro-kokeen mukaan, joka on esitetty julkaisussa Journal of Lipid Research, vol. 24, 1049-1059 (1983), F.J. Field and S.N. Mathur.

Koeyhdisteen inhibiittorivaikutusta kolesterolin esteröitymistä tai asyloitumista vastaan oleoyyli-CoA:n tai asyyli-CoA:n knassa arvioitiin käyttämällä kanin ohutsuolen mikrosomia entsyyminlähteenä ja määrittämällä radioisotoopilla leimatun kolesteroliioleaatin määrä, joka oli valmistettu radioisotoopilla leimatusta oleyyli-CoA:sta ja (vapaasta) kolesterolista.

Tulokset on annettu taulukossa 1 IC50-arvoina, t.s. koeyhdisteen konsentraationa, joka inhiboi 50% ACAT-aktiivisuudesta.

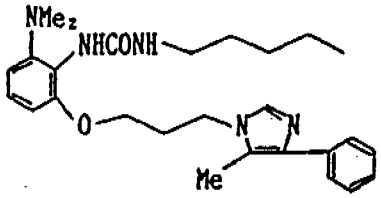
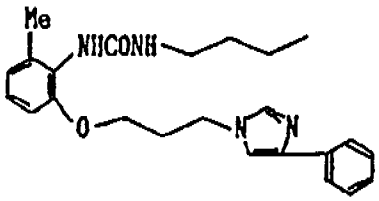
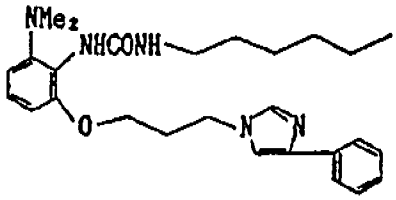
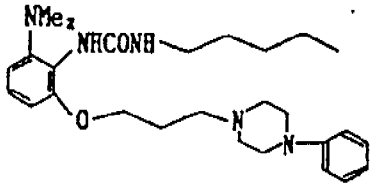
<in vivo -koe>

Urospuoliselle Sprague-Dawley-rotalle aiheutettiin hyperkolesterolemia syöttämällä sille 2 päivän ajan ruokaa, joka sisälsi 1% kolesterolia. Tämän keksinnön yhdistettä (yhdiste esimerkistä 1, 54, 17 tai 64) annettiin oraalisesti rotalle kerran päivässä annos 10 mg ruumiinpainon kiloa kohti. Seerumin kolesterolitaso aleni tehokkaasti.

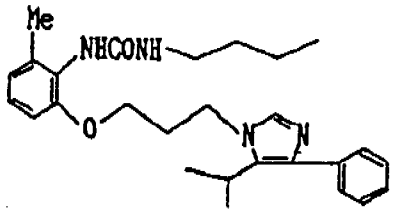
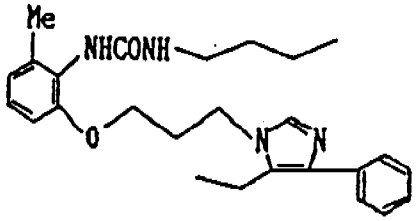
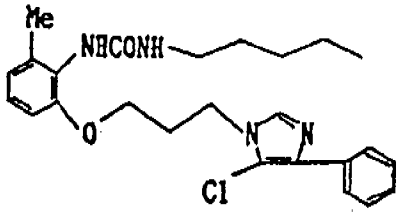
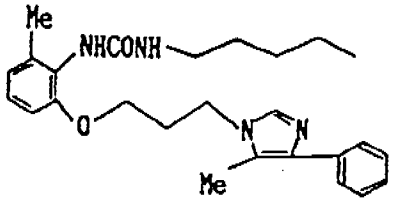
2. Koetulokset

Tulokset on annettu taulukoissa 1 ja 2.

Taulukko 1

Esim. nro	Rakennekaava	ACAT-inhibiittori-vaikutus IC50 (µM)
1		0.043
54		0.048
17		0.031
64		0.017

Taulukko 2

Esim. nro	Rakennekaava	ACAT-inhibiittori-vaikutus IC50 (µM)
80		0.088
81		0.13
93		0.049
127		0.10

Ylläolevista tuloksista voidaan ymmärtää, että tämän keksinnön yhdisteellä on voimakas inhiboiva vaikutus ACAT:ia vastaan.

Sen mukaisesti ovat tämän keksinnön yhdisteet käyttökelpoisia erilaisina anti-arteriosklerootttisina aineina. Erityisesti ne ovat tehokkaita hoidettaessa ja ehkäistäessä arteriosklerоosin aiheuttamia sairauksia, esimerkiksi aivo-verisuonisairauksia, kuten aivohalvaus ja sydäninfarkti.

Suoritettiin viikon toksisuustutkimukset koeyhdisteestä, joka oli esimerkin 81 yhdiste, Sprague-Dawley-rotilla, jotka painoivat 250-300 g. Yhdistettä annettiin oraalisesti eläimille päivittäisinä annoksina 100 mg/kg viikon ajan. Tällä ei ollut haitallisia vaikutuksia ruumiinpainossa, veren kemiallisessa analyysissä, ruoankulutuksessa, hematologisessa tutkimuksessa, elinten painossa, kliinisessä tarkkailussa, autopsiassa, lääkettä metaboloivan entsyymin indusoinnissa eikä mikroskooppisessa tutkimuksessa. Mitään toksikologisia oireita ei havaittu annon aikana. Näissä koeolosuhteissa ilmeni, että esimerkin 81 yhdiste ei ole myrkyllinen aine.

Myöskään esimerkkien 1, 2, 5, 80 ja 127 yhdisteet eivät samoissa olosuhteissa olleet myrkyllisiä aineita.

Samoin selvitettiin suorittamalla sama toksikologinen koe, että esimerkeissä 1, 2, 5, 17, 80 ja 127 saadut yhdisteet eivät olleet toksisisia aineita.

Kun tämän keksinnön yhdistettä annetaan anti-arteriosklerootti-sena tai anti-ateroskleroottisena aineena, sitä voidaan antaa oraalisesti jauheen, rakeiden, kapselin tai siirapin muodossa tai voidaan antaa parenteraalisesti peräpuikkoina, injektiona, ulkoisena valmisteena tai tippoina. Annos aikuiselle päivässä on yleensä noin 0,1 - 5000 mg, edullisesti 2-1000 mg, joka annetaan kerralla tai useissa erissä, vaikka annos vaihteleekin huomattavasti riippuen oireista ja iästä.

Tämän keksinnön farmaseuttinen valmiste valmistetaan käyttämällä tavanomaista kantajaa tavanomaisen menetelmän mukaan.

Toisin sanoen, kiinteä valmiste annettavaksi oraalisesti tämän keksinnön mukaisesti valmistetaan lisäämällä täyteainetta ja tarpeen vaatiessa sideainetta, hajotusainetta, liukastusainetta, väriainetta ja/tai maun korjausainetta perusaineeseen ja muodostamalla saatu seos tabletiksi, päällystetabletiksi, rakeiksi, jauheeksi tai kapseliksi.

Täyteaineita ovat laktoosi, maissitärkkelys, sakkaroosi, sorbitoli, kiteinen selluloosa ja piidioksidi; sideaineita ovat polyvinyylialkoholi, polyvinyylieetteri, etyyliselluloosa, metyyliselluloosa, akaasia, tragakantti, gelatiini, shellakka, hydroksipropyyliselluloosa, hydroksipropyylimetyyliselluloosa, kalsiumsitraatti, dekstriini ja pektiini; liukastusaineita ovat magnesiumstearaatti, talkki, polyetyleeniglykoli, piidioksidi ja kovetetut kasviöljyt; väriaineita ovat ne, jotka on sallittu lisättäväksi lääkkeeseen; ja maun korjausaineita ovat kaakao, mentoli, aromaattinen jauhe, minttuöljy, borneoli ja jauhettu kanelinkuori. Tämän keksinnön mukainen tabletti ja rae voivat olla luonnollisesti sokerilla, gelatiinilla tai vastaavalla päällystettyjä tarvittaessa.

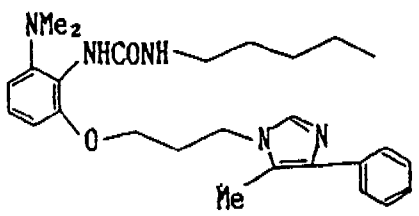
Tämän keksinnön mukainen injektio valmistetaan lisäämällä pH-säätäjää, puskuria, stabiloijaa ja/tai liuotusainetta perusaineeseen tarvittaessa, ja muodostamalla saatu seos ihonalaiseksi, lihaksensisäiseksi tai suonensisäiseksi injektioksi tavanomaisen menetelmän mukaan.

Seuraavassa kuvataan nyt esimerkkejä tästä keksinnöstä, vaikka onkin tarpeetonta sanoa, että tämä keksintö ei rajoitu niihin.

Jäljessä annetuissa rakennekaavoissa Me merkitsee metyyliryhmää.

Esimerkki 1

N-[6-N,N-Dimetyyliamino-2-{3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



Liuos, jossa oli 8,85 g 3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propyylikloridia dimetyyliformamidissa, tiputettiin dimetyyliformamidisuspensioon, joka sisälsi 10 g 3-dimetyyliamino-2-(N'-pentyyliureido)fenolia, 10,4 g kaliumkarbonaattia ja katalyyttisen määrän natriumjodidia. Saatua seosta sekoitettiin 60°C:ssa 2 tuntia reaktion suorittamiseksi. Kun reaktio oli tapahtunut, reaktioseos uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros pestiin kylläisellä tavallisen suolan vesiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännös kiteytettiin bentseenin ja heksaanin seoksesta ja uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista, jolloin saatiin 12,03 g otsikon yhdistettä valkoisina kiteinä (saanto: 69%).

s.p.(°C): 128-130

- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.90 (3H, t, J=6), 1.16-1.71 (6H, m), 2.21 (2H, quintet, J=5), 2.28 (3H, s), 2.78 (6H, s), 3.19 (2H, q, J=5), 4.13 (2H, t, J=6), 6.19 (1H, brs), 6.70 (1H, brt), 6.40-7.60 (9H, m)

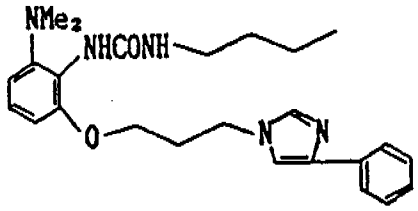
- M/Z $(M+H)^+$: 464

Yhdisteet, jotka kuvataan seuraavissa esimerkeissä 2-36, valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 yhdiste.

Kunkin yhdisteen kemialliset rakennekaavat, saanto (%), sulamispiste (°C), massaspektrometritiedot $(M+H)^+$ ja ^{1}H-NMR (δ ppm, JHz) annetaan seuraavassa.

Esimerkki 2

N-[6-N,N-Dimetyyliamino-2-{3-(4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-butyyliurea



saanto (%): 36

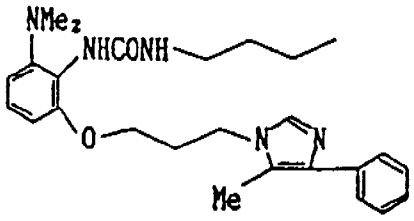
s.p. (°C) 98-100

- M/Z $(M+H)^+$: 436
- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.90 (3H, t, J=6.0), 1.30-1.68 (4H, m), 2.21 (2H, quintet, J=5.5), 2.73 (6H, s), 3.21 (2H, q, J=6.0), 3.91 (2H, q, J=5.5), 4.19 (2H, q, J=5.5), 6.39 (1H, brs), 6.70 (1H, brt), 6.41-7.80 (10H, m)

Esimerkki 3

N-[6-N,N-Dimetyyliamino-2-{3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}]fenyyli-N'-butyyliurea



Saanto (%): 55

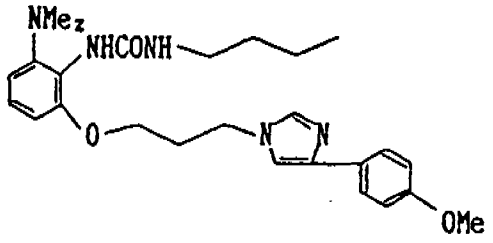
S.p. (°C): 123-125

- M/Z $(M+H)^+$: 450
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.90 (3H, t, J=6.0), 1.37 (2H, sextet, J=6.0), 1.48 (2H, quintet, J=6.0), 2.22 (2H, quintet, J=5.0), 2.38 (3H, s), 2.80 (6H, s), 3.23 (2H, q, J=6.5), 3.98 (2H, t, J=5.0), 4.18 (2H, t, J=5.0), 6.21 (1H, brs), 6.57~7.65 (10H, m)

Esimerkki 4

N-[6-N,N-Dimetyyliamino-2-[3-{4-(4-metoksifenyyli)-1H-imidatsol-1-yyli}propoksi]]fenyyli-N'-butyyliurea



Saanto (%): 34

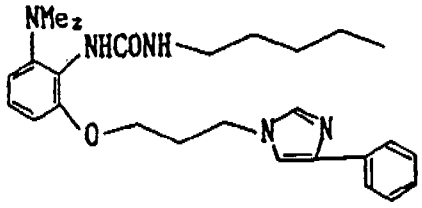
S.p. (°C): öljymäinen aine

- M/Z $(M+N)^+$: 466
- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.90 (3H, t, J=6.0), 1.32~1.65 (4H, m), 2.24 (2H, quintet, J=5.0), 2.78 (6H, s), 3.21 (2H, q, J=6.0), 3.80 (3H, s), 3.92 (2H, t, J=5.0), 4.20 (2H, t, J=5.0), 6.29 (1H, brs), 6.50~7.70 (10H, m)

Esimerkki 5

N-[6-N,N-Dimetyyliamino-2-{3-(4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]-fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 51

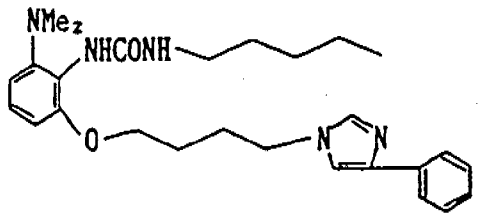
S.p. (°C): 110-111

- M/Z $(M+H)^+$: 450
- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.88 (3H, t, J=7.2), 1.18~1.70 (6H, m), 2.26 (2H, quintet, J=6.5), 2.79 (6H, s), 3.21 (2H, q, J=6.5), 3.92 (2H, t, J=6.5), 4.20 (2H, t, J=6.5), 6.22 (1H, brs), 6.43~7.79 (11H, m)

Esimerkki 6

N-[2-{-(4-Fenyyli)-1H-imidatsol-1-yyli)butoksi}-2-N,N-dimetyyli-amino]fenyyli-N'-pentyyliurea



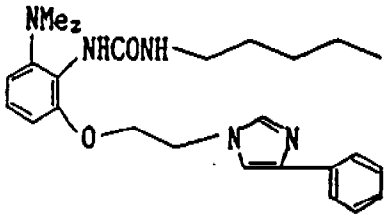
Saanto (%): 51

s.p. (°C): 142-144

- M/Z $(M+H)^+$: 464
- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.87 (3H, t, J=6.5), 1.11~1.58 (6H, m), 1.65-2.16 (4H, m), 2.77 (6H, s), 3.17 (2H, q, J=6.5), 3.94 (2H, t, J=6.5), 4.00 (2H, t, J=6.5), 6.22 (1H, brs), 6.44~7.81 (11H, m)

Esimerkki 7
N-[6-N,N-Dimetyyliamino-2-{3-(4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-etoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



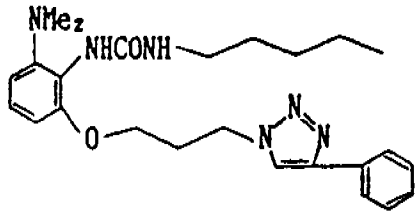
Saanto (%): 48
s.p. (°C): 138-140

- M/Z $(M+H)^+$: 436
- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.87 (3H, t, J=6.5), 1.08-1.64 (6H, m), 2.74 (6H, s), 3.18 (2H, q, J=6.5), 4.20 (2H, t, J=6.5), 4.27 (2H, t, J=6.5), 6.16 (1H, brs), 6.38~7.88 (1H, m)

Esimerkki 8

N-[6-N,N-Dimetyyliamino-2-{3-(4-fenyyli-1H-1,2,3-triatsol-1-yyli)propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 49

s.p. (°C): 129-131

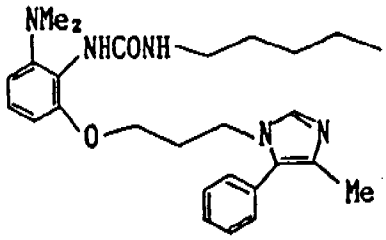
- M/Z $(M+H)^+$: 451

- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.89 (3H, t, J=6.0), 1.15~1.58 (6H, m), 2.49 (2H, quintet, J=5.0), 2.79 (6H, s), 3.20 (2H, q, J=6.0), 4.00 (2H, t, J=5.0), 4.71 (2H, t, J=5.0), 6.31 (1H, brs), 6.42~7.81 (10H, m)

Esimerkki 9

N-[6-N,N-Dimetyyliamino-2-{3-(4-metyyli-5-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 45

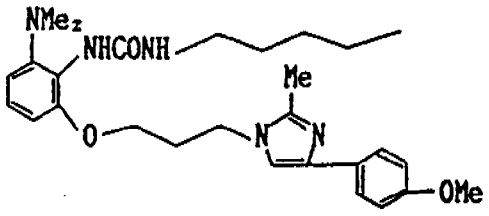
s.p. (°C): 119-121

- M/Z $(M+H)^+$: 464
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.87 (3H, t, J=7.2), 1.14-1.73 (6H, m), 1.91 (2H, quintet, J=7.2), 2.18 (3H, s), 2.78 (6H, s), 3.19 (2H, q, J=7.2), 3.76 (2H, t, J=7.2), 4.16 (2H, t, J=7.2), 6.02 (1H, brs), 6.42-7.46 (11H, m)

Esimerkki 10

N-[6-N,N-Dimetyyliamino-2-[3-{2-metyyli-4-(4-metoksifenyyli)-1H-imidatsol-1-yyli}propoksi]]fenyyli-N'-pentyyliurea



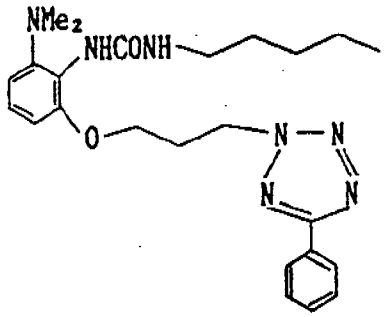
Saanto (%): 53
s.p. (°C): 140-143

- M/Z $(M+H)^+$: 494
- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.90 (3H, t, J=6.0), 1.10-1.72 (6H, m), 2.23 (2H, quintet, J=5.0), 2.37 (3H, s), 2.79 (6H, s), 3.19 (2H, q, J=6.0), 3.78 (3H, s), 3.91 (2H, t, J=5.0), 4.11 (2H, t, J=5.0), 6.19 (1H, brs), 6.43-7.62 (9H, m)

Esimerkki 11

N-[6-N,N-Dimetyyliamino-2-{3-(5-fenyyli-2H-tetratsol-2-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea

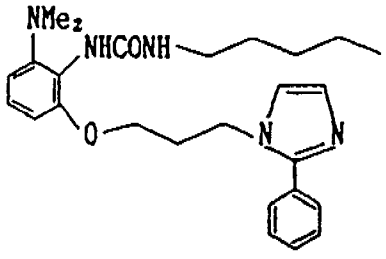


Saanto (%): 55
s.p. (°C): 146-147

- M/Z $(M+H)^+$: 452
- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.90 (3H, t, J=6.5), 1.09~1.68 (6H, m), 2.57 (2H, quintet, J=5.0), 2.78 (6H, s), 3.19 (2H, q, J=6.0), 4.01 (2H, t, J=5.0), 4.90 (2H, t, J=5.0), 6.27 (1H, brs), 7.46~8.15 (9H, m)

Esimerkki 12
N-[6-N,N-Dimetyyliamino-2-{3-(2-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



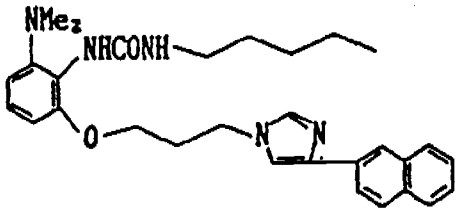
Saanto (%): 31
s.p. (°C): 125-126

- M/Z $(M+H)^+$: 450
- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.91 (3H, t, J=6.0), 1.18~1.70 (6H, m), 2.13 (2H, quintet, J=6.5), 2.79 (6H, s), 3.16 (1H, q, J=7.0), 3.80 (2H, t, J=6.5), 4.31 (2H, t, J=6.5), 6.00 (1H, brs), 6.38~7.61 (11H, m)

Esimerkki 13

N-[6-N,N-Dimetyyliamino-2-[3-{4-(2-naftyyli)-1H-imidatsol-1-yyli}propoksi]]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 33

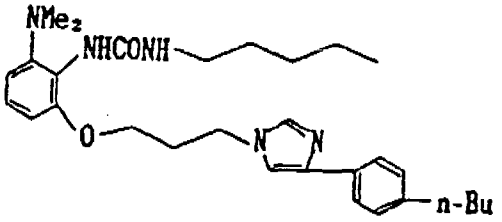
s.p. (°C): 71-75

- M/Z $(M+H)^+$: 500
- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.88 (3H, t, J=6.0), 1.10~1.61 (6H, m), 2.32 (2H, quintet, J=6.5), 2.76 (6H, s), 3.19 (2H, q, J=6.5), 3.92 (2H, t, J=6.5), 4.27 (2H, t, J=6.5), 6.38~8.17 (14H, m)

Esimerkki 14

N-[6-N,N-Dimetyyliamino-2-[3-{4-(4-butyylifenyyli)-1H-imidatsol-1-yyli}propoksi]]fenyyli-N'-pentyyliurea

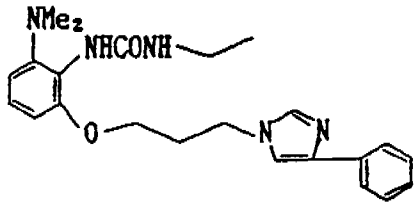


Saanto (%): 22
s.p. (°C): 112-114

- M/Z $(M+H)^+$: 506
- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.87 (3H, t, J=6.0), 0.89 (3H, t, J=6.0), 1.03-1.72 (10H, m), 2.24 (2H, quintet, J=6.5), 2.50 (2H, q, J=6.5), 2.75 (6H, s), 3.18 (2H, q, J=6.5), 3.89 (2H, t, J=6.5), 4.21 (2H, t, J=6.5), 6.35-7.63 (11H, m)

Esimerkki 15
N-[6-N,N-Dimetyyliamino-2-{3-(4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-etyyliurea



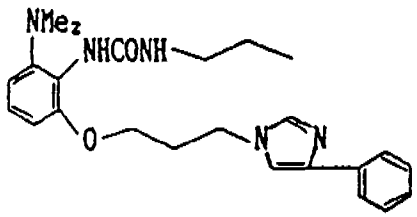
Saanto (%): 53
s.p. (°C): 115-116

- M/Z $(M+H)^+$: 408
- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 1.12 (3H, t, J=7.2), 2.24 (2H, quintet, J=6.5), 2.77 (6H, s), 3.27 (2H, q, d, J=7.2, 1.5), 3.88 (2H, t, J=6.5), 4.19 (2H, t, J=6.5), 6.22 (1H, brs), 6.41-7.77 (11H, m)

Esimerkki 16

N-[6-N,N-Dimetyyliamino-2-{3-(4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-propyyliurea



Saanto (%): 51

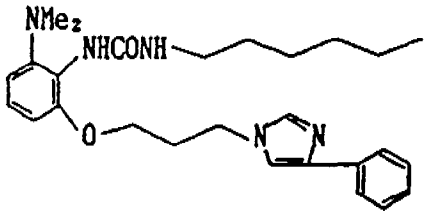
s.p. (°C): 121-123

- M/Z $(M+H)^+$: 422
- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.91 (3H, t, J=7.2), 1.48 (2H, sextet, J=7.2), 2.25 (2H, quintet, J=6.5), 2.78 (6H, s), 3.18 (2H, q, J=6.5), 3.91 (2H, t, J=6.5), 4.21 (2H, t, J=6.5), 6.22 (1H, brs), 6.41~7.79 (11H, m)

Esimerkki 17

N-[6-N,N-Dimetyyliamino-2-{(4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}]fenyyli-N'-heksyyliurea



Saanto (%): 48

s.p. (°C): 124-126

- M/Z $(M+H)^+$: 464
- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.89(3H, t, J=7.2), 1.08~1.68 (8H, m), 2.26

(2H, quintet, J=6.5), 2.79 (6H, s), 3.22

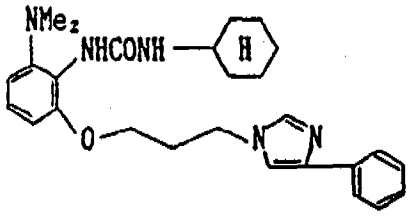
(2H, q, J=6.5), 3.93 (2H, t, J=6.5), 4.21

(2H, t, J=6.5), 6.20 (1H, brs), 6.42-7.78

(11H, m)

Esimerkki 18

N-[6-N,N-Dimetyyliamino-2-{3-(4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-sykloheksyyliurea



Saanto (%): 40

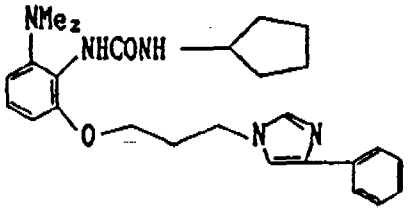
s.p. (°C): 129-131

- M/Z $(M+H)^+$: 462
- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.91-2.10 (10H, m), 2.28 (2H, quintet, J=6.5), 2.78 (6H, s), 3.50 (1H, m), 3.93 (2H, t, J=6.5), 4.21 (2H, t, J=6.5), 6.22 (1H, brs), 6.42-7.76 (11H, m)

Esimerkki 19

N-[6-N,N-Dimetyyliamino-2-{3-(4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-syklopentyyliurea



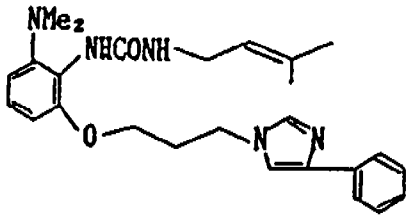
Saanto (%): 55

s.p. (°C): 112-113

- M/Z $(M+H)^+$: 448
- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

δ ppm = 1.20-1.85 (8H, m), 2.28 (2H, quintet, J=6.5), 2.79 (6H, s), 3.93 (2H, t, J=6.5), 4.06 (1H, m), 4.22 (2H, t, J=6.5), 6.25 (1H, brs), 6.48-7.78 (11H, m)

Esimerkki 20
N-[6-N,N-Dimetyyliamino-2-{3-(4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-3-metyyli-2-butenyyliurea

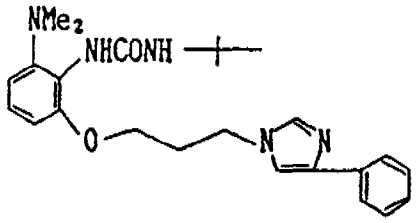


Saanto (%): 45
s.p. (°C): 87-89

- M/Z $(M+H)^+$: 448
- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

δ ppm = 1.64 (3H, s), 1.71 (3H, s), 2.24 (2H, quintet, J=6.5), 2.76 (6H, s), 3.36 (1H, dd, J=12.6, 6.8), 3.80 (1H, dd, J=12.6, 6.5), 3.91 (2H, t, J=6.5), 4.21 (2H, t, J=6.5), 4.68 (1H, dd, J=6.8, 6.5), 5.17 (1H, brt), 6.21-7.78 (11H, m)

Esimerkki 21
N-[6-N,N-Dimetyyliamino-2-{3-(4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-1,1-dimetyylietyyliurea

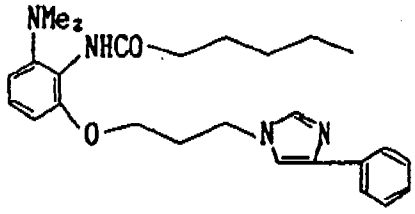


Saanto (%): 51
s.p. (°C): 127-128

- M/Z $(M+H)^+$: 436
- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 1.36 (9H, s), 2.28 (2H, quintet, J=6.5), 2.78 (6H, s), 3.91 (2H, t, J=6.5), 4.25 (2H, t, J=6.5), 6.14 (1H, brs), 6.43~7.76 (11H, m)

Esimerkki 22
N-[6-N,N-Dimetyyliamino-2-{3-(4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyliheksanoyyliamidi



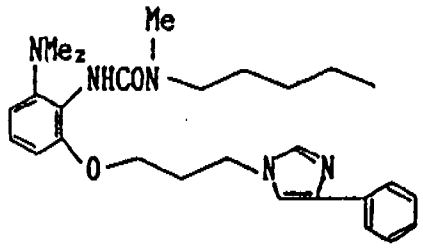
Saanto (%): 34
s.p. (°C): öljymäinen aine

- M/Z $(M+H)^+$: 435
- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.91 (3H, t, J=6.0), 1.08~1.90 (6H, m), 2.36 (2H, quintet, J=6.5), 2.70 (6H, s), 3.92 (2H, t, J=6.5), 4.21 (2H, t, J=6.5), 6.43~7.81 (11H, m)

Esimerkki 23

N-[6-N,N-Dimetyyliamino-2-{3-(4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-metyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 19

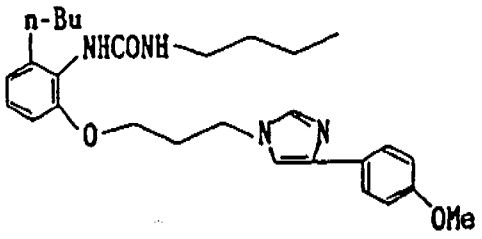
s.p. (°C): 90-92

- M/Z $(M+H)^+$: 464
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.89 (3H, t, J=6.8), 1.12~1.80 (6H, m), 2.19 (2H, quintet, J=5.6), 2.66 (6H, s), 3.07 (3H, s), 3.41 (2H, q, J=7.2), 3.97 (2H, t, J=5.6), 4.25 (2H, t, J=5.6), 6.11 (1H, s), 6.59~7.76 (10H, m)

Esimerkki 24

N-[6-Butyyli-2-[3-{4-(4-metoksifenyyli)-1H-imidatsol-1-yyli}propoksi]]fenyyli-N'-butyyliurea



Saanto (%): 90

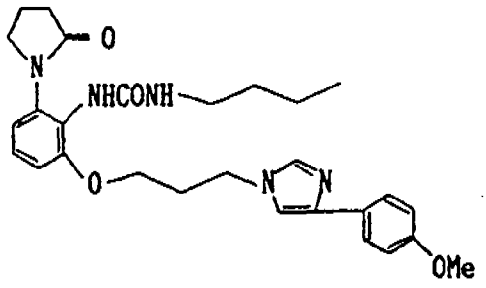
s.p. (°C): 104-105

- M/Z $(M+H)^+$: 479
- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.88 (3H, t, J=6.0), 0.91 (3H, t, J=6.0), 1.10~1.70 (8H, m), 2.17 (2H, quintet, J=6.5), 2.63 (2H, dd, J=7.2, 6.5), 3.18 (2H, q, J=6.5), 3.79 (3H, s), 3.90 (2H, t, J=6.5), 4.13 (2H, t, J=6.5), 4.72 (1H, brt), 6.00 (1H, brs), 6.60~7.73 (9H, m)

Esimerkki 25

N-[6-(2-Pyrrolidon-1-yyli)-2-[3-{4-(4-metoksifenyyli)-1H-imidat-sol-1-yyli}propoksi]]fenyyli-N'-butyyliurea



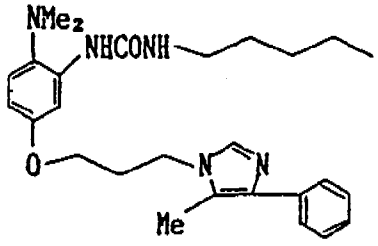
Saanto (%): 20
s.p. (°C): 62-65

- M/Z $(M+H)^+$: 506
- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.87 (3H, t, J=6.0), 1.18~1.32 (4H, m), 2.15 (2H, quintet, J=6.5), 2.24 (2H, m), 2.51 (2H, t, J=7.2), 3.12 (2H, q, J=6.5), 3.79 (2H, t, J=5.0), 3.80 (3H, s), 3.81 (2H, t, J=6.5), 4.08 (2H, t, J=6.5), 4.80 (1H, brs), 5.52 (1H, brt), 6.65~7.81 (9H, m)

Esimerkki 26

N-[6-N,N-Dimetyyliamino-3-{3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 6

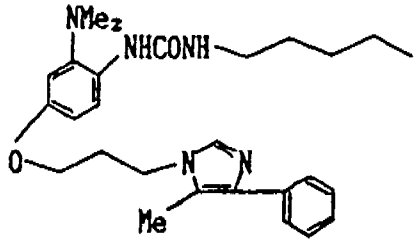
s.p. (°C): 142-144

- M/Z $(M+H)^+$: 464
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.89 (3H, t, J=5.1), 1.23~1.78 (6H, m), 2.17 (2H, quintet, J=6.1), 2.40 (3H, s), 2.52 (6H, s), 3.22 (2H, q, J=6.8), 3.97 (2H, t, J=6.1), 4.13 (2H, t, J=6.1), 5.18 (1H, brs), 6.42~7.96 (10H, m)

Esimerkki 27

N-[6-N,N-Dimetyyliamino-4-{3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 22

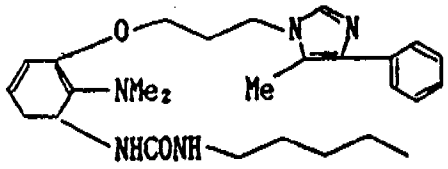
s.p. (°C): 125-126

- M/Z $(M+H)^+$: 464
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.87(3H, t, J=5.8), 1.24~1.76 (6H, m), 2.20 (2H, quintet, J=6.1), 2.40 (3H, s), 2.63 (6H, s), 3.24 (2H, q, J=6.8), 3.95 (2H, t, J=6.1), 4.18 (2H, t, J=6.1), 5.02 (1H, brs), 6.58~7.68 (10H, m)

Esimerkki 28

N-[6-N,N-Dimetyyliamino-5-{3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



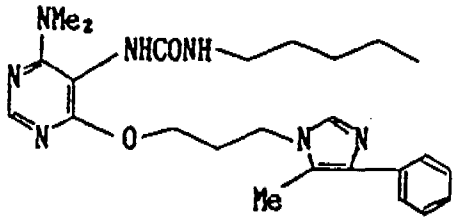
Saanto (%): 25
s.p. (°C): 178-180

- M/Z $(M+H)^+$: 464
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.91(3H, t, J=5.6), 1.24~1.75 (6H, m), 2.27 (2H, quintet, J=6.0), 2.42 (3H, s), 2.77 (6H, s), 3.25 (2H, q, J=6.8), 4.01 (2H, t, J=6.0), 4.17 (2H, t, J=6.0), 4.82 (1H, brt), 6.43~7.84 (9H, m), 8.27 (1H, brs)

Esimerkki 29

6-N,N-Dimetyyliamino-5-N'-pentyyliureido-4-{3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}pyrimidiini



Saanto (%): 17

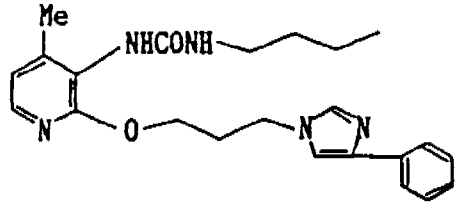
s.p. (°C): öljymäinen aine

- M/Z $(M+H)^+$: 466
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.87 (3H, t, J=6.2), 1.12-1.78 (6H, m), 2.19 (2H, quintet, J=6.0), 2.33 (3H, s), 3.10 (6H, s), 3.17 (2H, q, J=6.8), 3.83 (2H, t, J=6.0), 3.95 (2H, t, J=6.00, 5.58 (1H, brs), 6.65 (1H, brs), 7.21-7.71 (7H, m)

Esimerkki 30

3-N'-Butyyliureido-4-metyyli-2-{3-(4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}pyridiini



Saanto (%): 9

s.p. (°C): öljymäinen aine

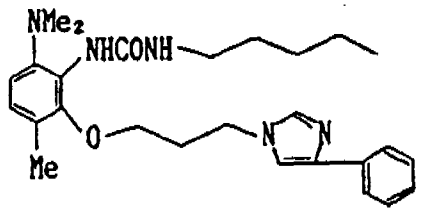
- M/Z $(M+H)^+$: 408
- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.88 (3H, t, J=6.5), 1.08-1.70 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.22 (2H, quintet, J=6.5), 3.19

(2H, q, J=6.5), 3.94 (2H, t, J=6.5), 3.99 (2H, t, J=6.5), 5.78 (1H, brt), 6.12 (1H, d, J=7.2), 6.83 (1H, d, J=7.2), 7.12-7.82 (8H, m)

Esimerkki 31

N-[6-N,N-Dimetyyliamino-3-metyyli-2-{3-(4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



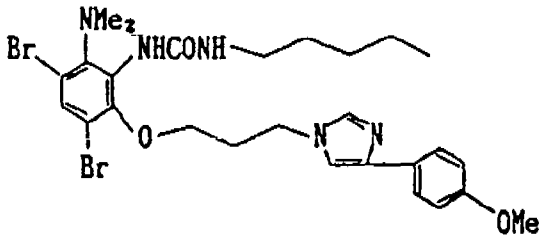
Saanto (%): 50
s.p. (°C): 119-121

- M/Z $(M+H)^+$: 464
- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.90 (3H, t, J=6.5), 1.08-1.72 (6H, m), 2.22 (3H, s), 2.24 (2H, quintet, J=6.5), 2.70 (6H, s), 3.21 (2H, q, J=7.0), 3.84 (2H, t, J=6.5), 4.25 (2H, t, J=6.5), 6.21 (1H, brs), 6.65-7.82 (10H, m)

Esimerkki 32

N-[3,5-Dibromi-6-N,N-dimetyyliamino-2-[3-{4-(4-metoksifenyyli)-1H-imidatsol-1-yyli}propoksi]]fenyyli-N'-pentyyliurea

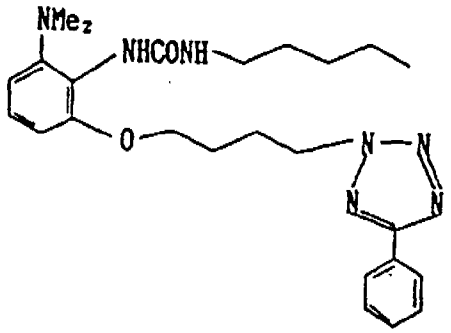


Saanto (%): 65
s.p. (°C): 124-126

- M/Z $(M+H)^+$: 638
- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.90 (3H, t, J=6. 0), 1.10-1.81 (6H, m), 2.23 (2H, quintet, J=6.5), 2.81 (6H, s), 3.21 (2H, q, J=7.0), 3.80 (3H, s), 3.97 (2H, t, J=6.5), 4.20 (2H, t, J=6.5), 5.33 (1H, brt), 6.61 (1H, brs), 6.88 (2H, d, J=9.0), 7.12 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=9.0)

Esimerkki 33
N-[6-N,N-Dimetyyliamino-2-{4-(5-fenyyli-2H-tetratsol-2-yyli)-butoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



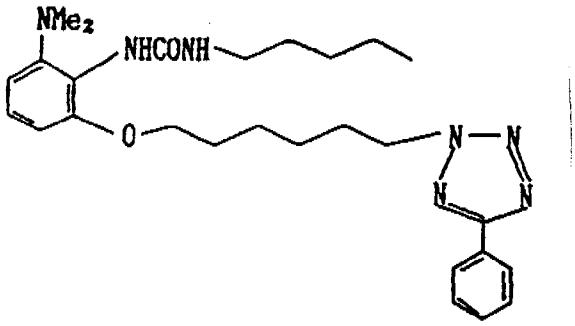
Saanto (%): 60
s.p. (°C): 111-113

- M/Z $(M+H)^+$: 466
- ^{1}H-NMR(90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.90 (3H, t, J=6.0), 1.13-1.62 (6H, m), 1.91 (2H, quintet, J=6.5), 2.30 (2H, quintet, J=6.5), 2.79 (6H, s), 3.20 (2H, q, J=6.5), 4.03 (2H, t, J=6.5), 4.76 (2H, t, J=6.5), 6.25 (1H, brs), 6.57-8.13 (9H, m)

Esimerkki 34

N-[6-N,N-Dimetyyliamino-2-{6-(5-fenyyli-2H-tetratsol-2-yyli)-heksyylioksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 65

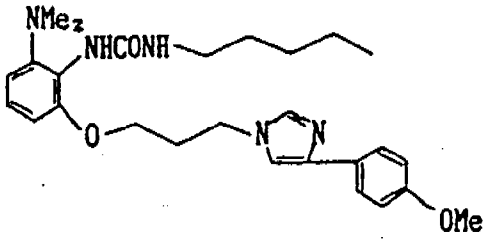
s.p. (°C): 106-108

- M/Z $(M+H)^+$: 494
- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.88 (3H, t, J=6.0), 1.10-1.90 (14H, m),
  2.10 (2H, quintet, J=6.5), 2.74 (6H, s),
  3.17 (2H, q, J=6.5), 3.95 (2H, t, J=6.5),
  4.63 (2H, t, J=6 5), 6.24 (1H, brs),
  6.53-8.05 (9H, m)

Esimerkki 35

N-[6-N,N-Dimetyyliamino-2-[3-{4-(4-metoksifenyyli)-1H-imidatsol-1-yyli}propoksi]]fenyyli-N'-pentyyliurea

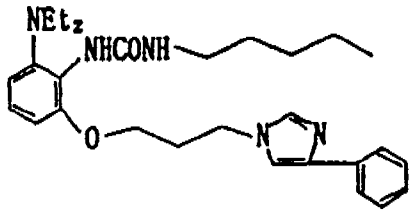


Saanto (%): 41
s.p. (°C): 98-111

- M/Z $(M+H)^+$: 480
- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.86 (3H, t, J=6), 1.12~1.58 (6H, m), 2.25 (2H, quintet, J=6.5), 2.78 (6H, s), 3.17 (2H, q, J=6.5), 3.77 (3H, s), 3.88 (2H, t, J=6.5), 4.19 (2H, t, J=6.5), 6.30~7.68 (11H, m)

Esimerkki 36
N-[6-N,N-Dietyyliamino-2-{3-(4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



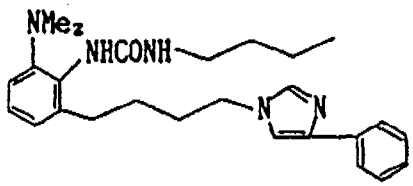
Saanto (%): 51
s.p. (°C): 105-107

- M/Z $(M+H)^+$: 478
- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.86 (3H, t, J=7.2), 1.05 (6H, t, J=7.2), 1.00~1.71 (6H, m), 2.26 (2H, quintet, J=6.5), 3.15 (4H, q, J=7.2), 3.21 (2H, q, J=6.5), 3.92 (2H, t, J=6.5), 4.22 (2H, t, J=6.5), 6.27 (1H, brs), 6.38~7.78 (11H, m)

Esimerkki 37

N-[6-{4-(4-Fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)butyyyli}-2-N,N-dimetyyliamino]fenyyli-N'-butyyliurea



Etanoliliuos, jossa oli 900 mg natriumetoksidia, tiputettiin etanoliliuokseen, joka sisälsi 6,88 g 3-dimetyyliamino-2-nitrobentsyylitrifenyylifosfoniumbromidia ja 3,22 g 3-(4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propionaldehydiä. Saatua liuosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 2 tuntia reaktion suorittamiseksi. Kun reaktio oli tapahtunut, reaktioseos poistettiin liuottimesta tislaamalla ja uutettiin 2N NaOH:lla. Vesikerros tehtiin happamaksi taas 1N HCl:llä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros pestiin kyllästetyllä tavallisen suolan vesiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Saatu öljymäinen aine puhdistettiin silikageelikromatografialla, jolloin saatiin 6,80 g 2-nitro-3-[4-(4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)butenyyli]-N,N-dimetyylianiliinia. Tuotteen liuokseen etyyliasetaatissa lisättiin 680 mg 10% Pd-C:tä katalyyttisen pelkistyksen suorittamiseksi vetyvirrassa. Näin saatiin 2-dimetyyliamino-6-[4-(4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)butyyli]aniliini öljymäisenä aineena. Tämä aine liuotettiin kloroformiin liuoksen saamiseksi. Liuokseen tiputettiin 1,1 g butyyli-isosyanaattia. Saatua seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä kaksi tuntia reaktion suorittamiseksi. Kun reaktio oli tapahtunut, reaktioseos konsentroitiin kiteiden saamiseksi saostumaan. Nämä kiteet uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatin ja heksaanin seoksesta. Näin saatiin 4,51 g otsikon yhdistettä.

Saanto (%): 69

s.p. (°C): 91-93

- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.89 (3H, t, J=6), 1.10~1.98 (8H, m), 2.61 (2H, t, J=6.5), 2.62 (6H,s), 3.17 (2H, q, J=7), 3.88 (2H, t, J=6.5), 5.28 (1H, brt), 6.17 (1H, brs), 6.73~7.77 (10H, m)

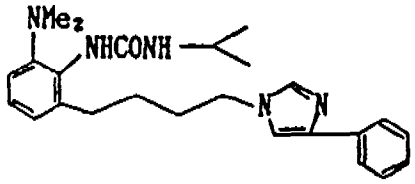
- M/Z $(M+H)^+$: 434

Seuraavissa esimerkeissä 38-43 kuvatut yhdisteet valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 37 yhdiste.

Kaikista näistä yhdisteistä annetaan seuraavassa kemiallinen rakennekaava, saanto (%), sulamispiste (°C), massaspektrometritiedot $(M+H)^+$ ja ^{1}H-NMR (δ ppm, JHz).

Esimerkki 38

N-[6-{4-(4-Fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)butyyli}-2-N,N-dimetyyliamino]fenyyli-N'-1-metyylietyyliurea



Saanto (%): 72

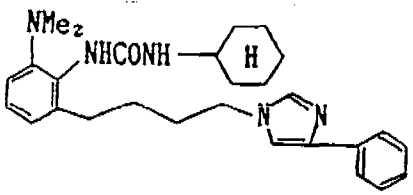
s.p. (°C): 122-124

- M/Z $(M+H)^+$: 420
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 1.11 (6H, d, J=6.5), 1.62 (2H, quintet, J=7.2), 1.84 (2H, quintet, J=7.2), 2.66 (2H, t, J=7.2), 2.69 (6H, s), 3.94 (2H, t, J=7.2), 4.00 (2H, q, J=7.2), 5.11 (1H, brt), 5.94 (1H, brs), 6.86~7.77 (10H, m)

Esimerkki 39

N-[6-{4-(4-Fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)butyyli}-2-N,N-dimetyyliamino]fenyyli-N'-sykloheksyyliurea

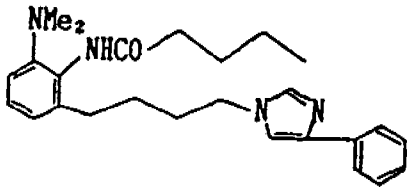


Saanto (%): 70
s.p. (°C): 150-152

- M/Z $(M+H)^+$: 460
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ ppm = 1.06 (4H, m), 1.33 (2H, m), 1.60 (4H, m), 1.83 (2H, quintet, J=7.2), 1.90 (2H, m), 2.67 (2H, t, J=7.2), 2.70 (6H, s), 3.63 (1H, m), 3.93 (2H, t, J=7.2). 5.18 (1H, brt), 5.97 (1H, brs), 6.86-7.77 (10H, m)

Esimerkki 40
N-[6-{4-(4-Fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)butyyli}-2-N,N-dimetyyliamino]fenyylipentanoyyliamidi

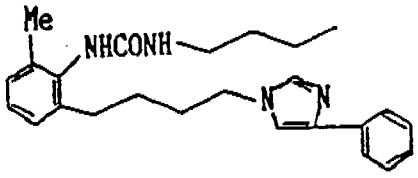


Saanto (%): 65
s.p. (°C): öljymäinen aine

- M/Z $(M+H)^+$: 419
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ ppm = 0.95 (3H, t, J=7.0), 1.42 (2H, m), 1.58-1.79 (4H, m), 1.84 (2H, quintet, J=6.5), 2.41 (2H, t, J=6.5), 2.61 (6H, s), 2.64 (2H, t, J=6.5), 3.95 (2H, t, J=6.5), 6.90-7.76 (11H, m)

Esimerkki 41
N-[2-{4-(4-Fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)butyyli}-6-metyyli]-fenyyli-N'-butyyliurea

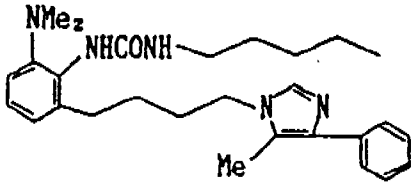


Saanto (%): 36
s.p. (°C): 115-116

- M/Z $(M+H)^+$: 405
- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.86 (3H, t, J=6.0), 1.10~1.92 (8H, m), 2.23 (3H, s), 2.61 (2H, t, J=7.2), 3.11 (2H, q, J=7.0), 3.89 (2H, t, J=6.5), 4.48 (1H, m), 6.40 (1H, brs), 6.90~7.78 (10H, m)

Esimerkki 42
N-[6-{4-(5-Metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)butyyli}-2-N,N-dimetyyliamino]fenyyli-N'-pentyyliurea



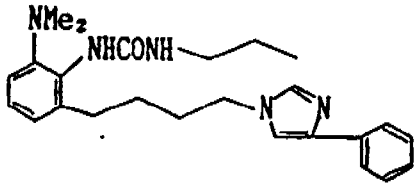
Saanto (%): 35
s.p. (°C): 117-119

- M/Z $(M+H)^+$: 462
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.87 (3H, t, J=6.8), 1.26 (4H, m), 1.43 (2H, quintet, J=7.2), 1.63 (2H, quintet, J=7.2), 1.79 (2H, quintet, J=7.2), 2.37 (3H, s), 2.66 (2H, t, J=7.2) 2.68 (6H, s), 3.18 (2H, q, J=6.8), 3.86 (2H, t, J=7.2), 5.24 (1H, brt), 6.00 (1H, brs), 6.86~7.65 (8H, m)

Esimerkki 43

N-[6-{4-(4-Fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)butyyli}-2-N,N-dimetyyliamino]fenyyli-N'-propyyliurea



Saanto (%): 68

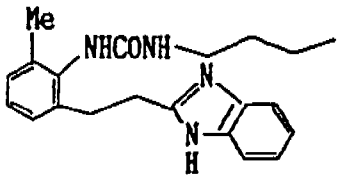
s.p. (°C): 125-127

- M/Z $(M+H)^+$: 420
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.88 (3H, t, J=7.2), 1.47 (2H, sextet, J=7.2), 1.59 (2H, quintet, J=7.2), 1.84 (2H, quintet, J=7.2), 2.67 (2H, t, J=7.2), 3.16 (2H, q, J=6.0), 3.94 (2H, t, J=7.2), 5.23 (1H, brt), 5.99 (1H, brs), 6.86-7.78 (10H, m)

Esimerkki 44

N-[2-{2-(1H-Bentsimidatsol-2-yyli)etyyli}-6-metyyli]fenyyli-N'-butyyliurea



Tetrahydrofuraaniliuos, jossa oli 3,27 g 3-metyyli-2-nitrosinnamoyylikloridia, tiputettiin tetrahydrofuraaniliuokseen, jossa oli 3,41 g o-fenyleenidiamiinia. Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä yksi tunti reaktion saattamiseksi tapahtumaan. Sen jälkeen saatu liuos konsentroitiin ja uutettiin etyyliasetaatilla. Jäännöstä kuumennettiin etikkahapossa 100°C:ssa 2 tuntia, jolloin saatiin 3,67 g 3-[2-(1H-bentsimidatsol-2-yyli)vinyyli]-2-nitrotolueenia.

Tämä tuote pelkistettiin katalyyttisesti siten, että läsnä oli 10% Pd-C:tä katalyyttinä etikkahapon ja etanolin seoksessa, jolloin saatiin 2,30 g 2-[2-(1H-bentsimidatsol-2-yyli)etyyli]-6-metyylianiliinia. Tämä tuote liuotettiin kloroformiin, jolloin saatiin liuos. 1,08 g butyyli-isosyanaattia tiputettiin liuokseen. Saatua seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 5 tuntia reaktion suorittamiseksi. Kun reaktio oli tapahtunut, saatu seos konsentroitiin kiteiden saamiseksi. Nämä kiteet uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatin ja heksaanin seoksesta. Näin saatiin 2,25 g otsikon yhdistettä.

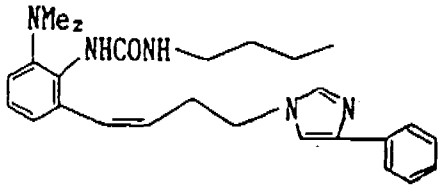
Saanto (%): 48
s.p. (°C): 222-224

- ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO)

  δ ppm = 0.85 (3H, t, J=6.5), 1.10~1.60 (4H, m),
  2.19 (3H, s), 3.08 (4H, m), 6.02 (1H, brt),
  6.93~7.55 (7H, m), 7.60 (1H, brs)

- M/Z 351 $(M+H)^+$

Esimerkki 45
N-[6-{4-(4-Fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-1-cis-butenyyli}-2-N,N-dimetyyliamino]fenyyli-N'-butyyliurea



Etanoliliuos, jossa oli 90 mg natriumetoksidia, tiputettiin etanoliliuokseen, joka sisälsi 650 mg 3-dimetyyliamino-2-nitrobentsyylitrifenyylifosfoniumbromidia ja 320 g 3-(4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propionaldehydiä. Saatua liuosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 2 tuntia reaktion suorittamiseksi. Kun reaktio oli tapahtunut, seos tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännös uutettiin 2N NaOH:lla ja saatu vesikerros tehtiin happamaksi taas 1N HCl:llä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyy-

liasetaattikerros pestiin kyllästetyllä tavallisen suolan vesiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Saatu öljymäinen aine, joka on seos cis- ja trans-isomeereistä, puhdistettiin silikageelikromatografialla, jolloin saatiin 220 mg 3-[4-(4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-1-cis-butenyyli]-2-nitro-N,N-dimetyylianiliinia. Tämän tuotteen etikkahappoliuokseen lisättiin 430 mg sinkkiä, jolloin saatiin 2-dimetyyliamino-6-[4-(4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-1-cis-butenyyli]aniliinia öljymäisenä aineena. Tämä öljymäinen jäännös liuotettiin kloroformiin, jonka jälkeen lisättiin pisaroittain 50 mg butyyli-isosyanaattia. Saatua seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 2 tuntia reaktion suorittamiseksi. Kun reaktio oli tapahtunut, saatu reaktioseos konsentroitiin kiteiden saamiseksi. Nämä kiteet uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatin ja heksaanin seoksesta, jolloin saatiin 190 mg otsikon yhdistettä.

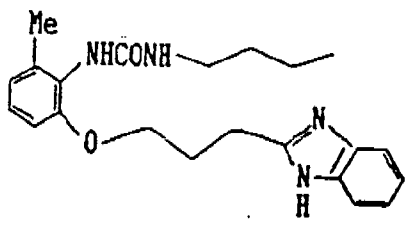
Saanto (%): 30
s.p. (°C): 108-110

- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.88 (3H, t, J=6.0), 1.02-1.58 (4H, m), 2.59 (2H, m), 2.62 (6H,s), 3.13 (2H, q, J=6.5), 3.95 (2H, t, J=6.5), 5.17 (1H, brt), 5.76 (1H, m), 6.08 (1H, dd, J=11.2), 6.40-7.81 (11H, m)

- M/Z 432 $(M+H)^+$

Esimerkki 46
N-[6-Metyyli-2-{3-(1H-bentsimidatsol-2-yyli)propoksi}]fenyyli-N'-butyyliurea



0,46 ml tionyylikloridia lisättiin liuokseen, jossa oli 1 g 4-(3-metyyli-2-nitrofenoksi)butyyrihappoa kloroformissa. Saatua seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä yksi tunti, jolloin saatiin happokloridi. Tämän happokloridin liuos kloroformissa tiputettiin liuokseen, jossa oli 580 mg o-fenyleenidiamiinia kloroformissa, jolloin saatiin 800 mg amidia. Tätä amidia kuumennettiin etikkahapossa 100°C:ssa, jolloin saatiin 650 mg 3-[3-(1H-bentsimidatsol-2-yyli)propoksi]-2-nitrotolueenia. Tämä tuote pelkistettiin katalyyttisesti tavanomaisella menetelmällä ja kondensoitiin butyyli-isosyanaatin kanssa, jolloin saatiin 500 mg otsikon yhdistettä.

Saanto (%): 31
s.p. (°C): 138-140

- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

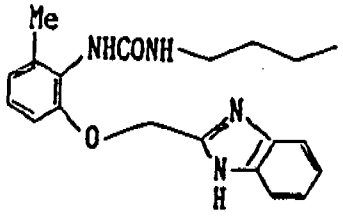
  δ ppm = 0.80 (3H, t, J=6.5), 1.00~1.61 (4H, m), 2.21 (2H, quintet, J=6.5), 2.24 (3H, s), 3.04 (2H, t, J=6.5), 3.17 (2H, q, J=6.5), 3.80 (2H, t, J=6.5), 5.00 (1H, brt), 6.36 (1H, brs), 6.48~7.55 (7H, m)

- M/Z 381 $(M+H)^+$

Seuraavissa esimerkeissä 47-48 kuvattavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 46 yhdiste.

Kaikista näistä yhdisteistä annetaan seuraavassa kemiallinen rakennekaava, saanto (%), sulamispiste (°C), massaspektrometritiedot $(M+H)^+$ ja ^{1}H-NMR (δ ppm, JHz).

Esimerkki 47
N-[6-Metyyli-2-{(1H-bentsimidatsol-2-yyli)metoksyyli}]fenyyli-N'-butyyliurea



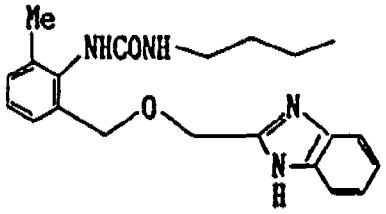
Saanto (%): 3
s.p. (°C): 170-172

- ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO)

  δ ppm = 0.85 (3H, t, J=6.0), 1.02-1.60 (4H, m), 2.20 (3H, s), 3.05 (2H, q, J=6.5), 5.36 (2H, s), 6.28 (1H, brt), 6.61-7.58 (8H, m)

- M/Z 353 $(M+H)^+$

Esimerkki 48
N-[6-Metyyli-2-[{1H-bentsimidatsol-2-yyli)metoksi}metyyli]]-fenyyli-N'-butyyliurea



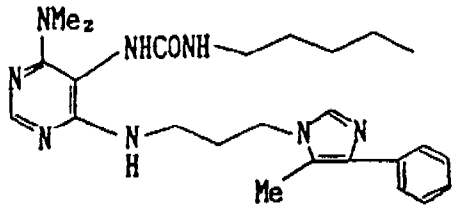
Saanto (%): 27
s.p. (°C): 168-170

- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.79 (3H, t, J=6.0), 0.98-1.50 (4H, m), 2.25 (3H, s), 3.10 (2H, q, J=6.5), 5.41 (2H, s), 5.72 (2H, s), 6.10 (1H, brt), 6.80-7.61 (8H, m), 12.04 (1H, brs)

- M/Z 367 $(M+H)^+$

Esimerkki 49
6-N,N-Dimetyyliamino-5-N'-pentyyliureido-4-[3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propyyliamino]pyrimidiini



2 g trietyyliamiinia lisättiin dimetyyliformamidiliuokseen, joka sisälsi 2 g 6-kloori-4-dimetyyliamino-5-nitropyrimidiiniä ja 1-(3-aminopropyyli)-5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsolia. Saatua seosta kuumennettiin 100°C:ssa yksi tunti reaktion suorittamiseksi. Kun reaktio oli tapahtunut, reaktioseos uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Saatu öljymäinen aine puhdistettiin silikageelikromatografialla, jolloin saatiin 2,46 g 6-N,N-dimetyyliamino-5-nitro-[3-(4-fenyyli-5-metyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propyyliamino]pyrimidiiniä. Tämä tuote pelkistettiin katalyyttisesti ja kondensoitiin pentyyli-isosyanaatilla tavanomaisen menetelmän mukaan, jolloin saatiin 1,70 g otsikon yhdistettä.

Saanto (%): 35
s.p. (°C): 151-153

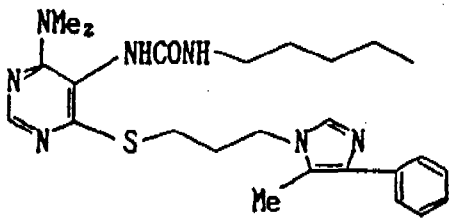
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ ppm = 0.85 (3H, t, J=7.2), 1.18-1.43 (6H, m), 2.07 (2H, quintet, J=6.5), 2.33 (3H, s), 3.02 (6H, s), 3.14 (2H, t, d, J=6.5, 4.5), 3.50 (2H, q, J=5.6), 3.95 (2H, t, J=6.5), 4.74 (1H, brt), 5.79 (1H, brs), 6.35 (1H, m), 7.23 (1H, t, J=7.6), 7.37 (2H, t, J=7.6), 7.53 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=7.6), 8.14 (1H, s)

- M/Z 381 $(M+H)^+$

Esimerkki 50

6-N,N-Dimetyyliamino-5-N'-pentyyliureido-4-[3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propyylitio]pyrimidiini



0,52 ml trietyyliamiinia lisättiin dimetyyliformamidiliuokseen, joka sisälsi 700 g 6-kloori-4-dimetyyliamino-5-nitropyrimidiiniä ja 871 mg 5-metyyli-4-fenyyli-1-(3-propyylitio)-1H-imidatsolia. Saatua seosta kuumennettiin 50°C:ssa yksi tunti reaktion suorittamiseksi. Kun reaktio oli tapahtunut, reaktioseos uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Saatu öljyinen aine puhdistettiin silikageelikromatografialla, jolloin saatiin 480 mg 6-N,N-dimetyyliamino-5-nitro-4-[3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propyylitio]pyrimidiiniä. Tämä tuote pelkistettiin katalyyttisesti ja kondensoitiin 120 mg:n kanssa pentyyli-isosyanaattia tavanomaisen menetelmän mukaan, jolloin saatiin 60 mg otsikon yhdistettä.

Saanto (%): 3,3

s.p. (°C): öljymäinen aine

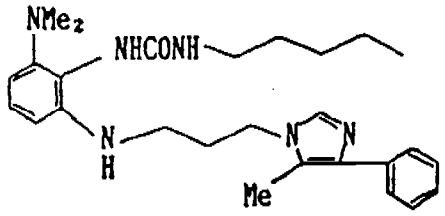
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.89 (3H, t, J=6.8), 1.28 (4H, m), 1.52 (2H, m), 2.14 (2H, quintet, J=6.8), 2.39 (3H, s), 3.15 (6H, s), 3.25 (2H, q, J=6.8), 3.99 (2H, t, J=6.8), 7.23-7.65 (6H, m), 8.35 (1H, s)

- M/Z 482 $(M+H)^+$

Esimerkki 51

N-[6-N,N-Dimetyyliamino-2-{3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propyyliamino}]fenyyli-N'-pentyyliurea



Liuosta, jossa oli 5,5 g 3-kloori-2-nitro-1-[N-bentsyyli-3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propyyliamino]bentseeniä ja 22,4 ml 50% dimetyyliamiinin vesiliuosta dimetyyliformamidissa, kuumennettiin 200°C:ssa 6 tuntia reaktion suorittamiseksi. Kun reaktio oli tapahtunut, reaktioseos uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Saatu öljymäinen aine puhdistettiin silikageelikromatografialla, jolloin saatiin 2,20 g 3-N,N-dimetyyliamino-2-nitro-1-[N-bentsyyli-3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propyyliamino]bentseeniä. Tämä tuote pelkistettiin $SnCl_2$:lla ja kondensoitiin 250 mg:n kanssa n-amyyli-isosyanaattia, jonka jälkeen bentsyyliryhmä poistetiin palladiumhydroksidilla. Näin saatiin 70 mg otsikon yhdistettä öljynä.

Saanto (%): 8,3
s.p. (°C): öljymäinen aine

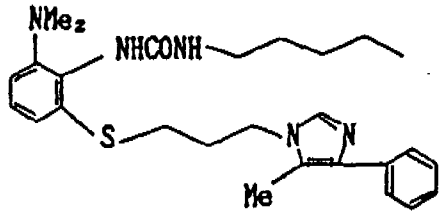
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.87 (3H, t, J=6.5), 1.20~1.54 (6H, m), 2.10 (2H, quintet, J=7.2), 2.39 (3H, s), 2.68 (6H, s), 3.18 (2H, q, J=7.2), 3.23 (2H, t, J=7.2), 4.05 (2H, t, J=7.2), 4.78 (1H, brt), 5.00 (1H, brs), 6.16 (1H, brt), 6.39 (1H, dd, J=7.6, 1.0), 6.49 (1H, dd, J=7.6, 1.0), 7.08 (1H, t, J=7.6), 7.26 (1H, t, J=8.4), 7.40 (2H, t, J=8.4), 7.64 (2H, dd, J=8.4, 1.2)

- M/Z 463 $(M+H)^+$

Esimerkki 52

N-[6-N,N-Dimetyyliamino-2-{3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propyylitio}]fenyyli-N'-pentyyliurea



1,1 g kalium-tert.butoksidia lisättiin dimetyyliformamidiliuokseen, jossa oli 1,97 g 3-kloori-2-nitro-N,N-dimetyylianiliinia ja 2,28 g 5-metyyli-4-fenyyli-1-(3-merkapto)propyyli-1H-imidatsolia. Saatua seosta kuumennettiin 50°C:ssa yksi tunti reaktion suorittamiseksi. Kun reaktio oli tapahtunut, reaktioseos uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Saatu öljymäinen aine puhdistettiin silikageelikromatografialla, jolloin saatiin 690 mg 2-nitro-3-[3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yylipropyylitio]-N,N-dimetyylianiliinia. Tuote pelkistettiin katalyyttisesti ja kondensoitiin 88 mg:n kanssa pentyyli-isosyanaattia tavanomaisella menetelmällä, jolloin saatiin 110 mg otsikon yhdistettä öljynä.

Saanto (%): 2,3
s.p. (°C): öljymäinen aine

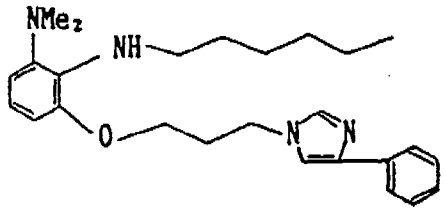
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.89 (3H, t, J=6.4), 1.29 (4H, m), 1.48 (2H, m), 2.20 (2H, quintet, J=6.8), 2.36 (3H, s), 2.77 (6H, s), 2.86 (2H, t, J=6.8), 3.21 (2H, q, J=6.8), 4.02 (2H, t, J=6.8), 6.34 (1H, brs), 6.47 (1H, brs), 6.97~7.64 (9H, m)

- M/Z 480 $(M+H)^+$

Esimerkki 53

3-[3-(4-Fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi]-2-heksyyliamino-N,N-dimetyylianiliini



40 mg $LiAlH_4$ lisättiin tetrahydrofuraaniliuokseen, jossa oli 330 mg esimerkissä 22 valmistettua liuosta, joka on kohdeyhdiste, reaktion suorittamiseksi. Kun reaktio oli tapahtunut, reaktioseos käsiteltiin tavallisella tavalla. Saatu öljymäinen aine puhdistettiin silikageelikromatografialla, jolloin saatiin 300 mg otsikon yhdistettä öljynä.

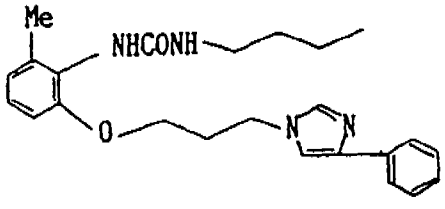
Saanto (%): 91
s.p. (°C): öljymäinen aine

- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.90 (3H, t, J=6.0), 1.32 (6H, m), 2.19 (2H, quintet, J=7.0), 2.63 (6H, s), 3.30 (2H, t, J=6.5), 3.89 (2H, t, J=7.0), 4.11 (2H, t, J=7.0), 6.41-7.80 (11H, m)

- M/Z 421 $(M+H)^+$

Esimerkki 54
N-[6-Metyyli-2-{3-(4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}]-fenyyli-N'-butyyliurea



9,02 g kaliumkarbonaattia ja katalyyttinen määrä natriumjodidia lisättiin dimetyyliformamidiliuokseen, jossa oli 5 g 3-metyyli-2-nitrofenolia ja 7,2 g 4-fenyyli-1-(3-klooripropyyli)-1H-imidatsolia. Saatua seosta kuumennettiin 100°C:ssa 2 tuntia reakti-

on suorittamiseksi. Kun reaktio oli tapahtunut, reaktioseos uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Saatu öljymäinen aine puhdistettiin silikageelikromatografialla, jolloin saatiin 9,91 g 2-nitro-3-[3-(4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi]tolueenia. Tämä tuote pelkistettiin katalyyttisesti ja kondensoitiin butyyli-isosyanaatin kanssa tavanomaisen menetelmän mukaan, jolloin saatiin 11,2 g otsikon yhdistettä, jonka sulamispiste oli 102-110°C.

Saanto (%): 84
s.p. (°C): 102-110

- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

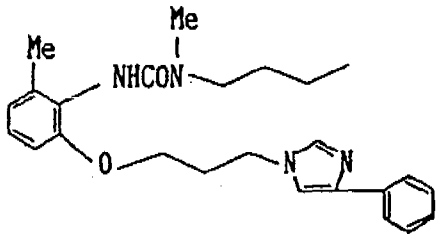
  δ ppm = 0.80 (3H, t, J=6.5), 0.99-1.58 (4H, m), 2.21 (2H, quintet, J=6.5), 2.18 (3H, s), 3.06 (2H, q, J=6.8), 3.72 (2H, t, J=6.5), 3.96 (2H, t, J=6.5), 5.43 (1H, brs), 6.39-7.75 (11H, m)

- M/Z 407 $(M+H)^+$

Seuraavissa esimerkeissä 55-62 kuvattavat yhdisteet valmistetaan samalla tavalla kuin esimerkin 54 yhdiste.

Kaikista näistä yhdisteistä annetaan seuraavassa kemiallinen rakennekaava, saanto (%), sulamispiste (°C), massaspektrometritiedot $(M+H)^+$ ja ^{1}H-NMR (δ ppm, JHz).

Esimerkki 55
N-[6-Metyyli-2-{3-(4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}]-fenyyli-N'-metyyli-N'-butyyliurea



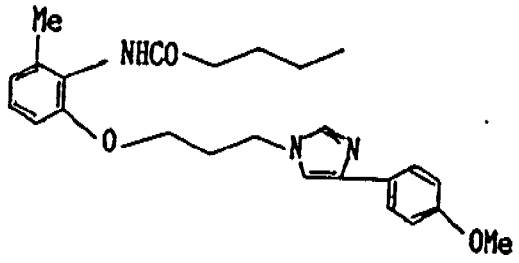
Saanto (%): 17
s.p. (°C): öljymäinen aine

- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.93 (3H, t,J =6.0), 1.22-1.78 (4H, m), 2.22 (2H, quintet, J=6.5), 2.23 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.35 (2H, t, J=6.5), 3.98 (2H, t, J=6.5), 4.10 (2H, t, J=6.5), 5.81 (1H, brs), 6.58-7.78 (10H, m)

- M/Z 421 $(M+H)^+$

Esimerkki 56
N-[6-Metyyli-2-[3-{4-(4-metoksifenyyli)-1H-imidatsol-1-yyli}-propoksi]]fenyylipentanoyyliamidi



Saanto (%): 34
s.p. (°C): öljymäinen aine

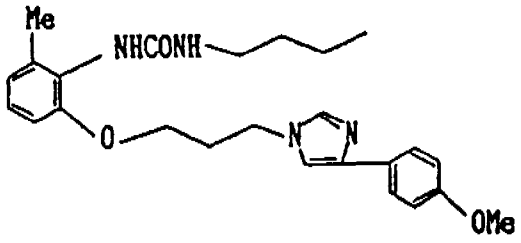
- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.90 (3H, t, J=6.0), 1.10-1.82 (4H, m), 2.09 (2H, t, J=7 2), 2.16 (3H,s), 2.22 (2H, quintet, J=6.5), 3.76 (3H, s), 3.84 (2H, t, J=6.5), 4.02 (2H, t, J=6.5), 6.46-7.83 (10H, m)

- M/Z 422 $(M+H)^+$

Esimerkki 57

N-[6-Metyyli-2-[3-{4-(4-metoksifenyyli)-1H-imidatsol-1-yyli}-propoksi]]fenyyli-N'-butyyliurea



Saanto (%): 34

s.p. (°C): öljymäinen aine

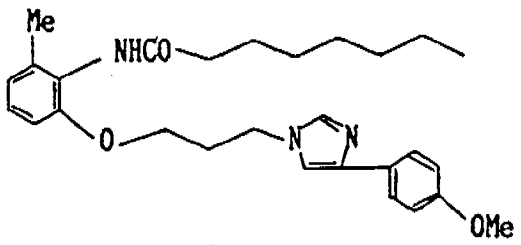
- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.86 (3H, t, J=6.0), 1.11~1.50 (4H, m), 2.13 (2H, quintet, J=6.5), 2.23 (3H, s), 3.13 (2H, q, J=6.5), 3.78 (3H, s), 3.82 (2H, t, J=6.5), 4.08 (2H, t, J=6.5), 5.01 (1H, brt), 6.24 (1H, brs), 6.53-7.70 (9H, m)

- M/Z 437 $(M+H)^+$

Esimerkki 58

N-[6-Metyyli-2-[3-{4-(4-metoksifenyyli)-1H-imidatsol-1-yyli}-propoksi]]fenyylioktanoyyliamidi



Saanto (%): 33

s.p. (°C): 91-94

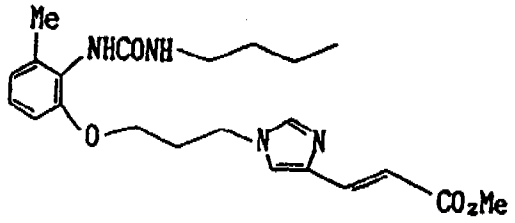
- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.88 (3H, t, J=6.0). 1.12~1.50 (10H, m), 2.18 (3H, s), 2.16 (2H, t, J=7.0), 2.23 (2H, quintet, J=6.5), 3.78 (3H, s), 3.96 (2H, t, J=6.5), 4.11 (2H, t, J=6.5), 6.53~7.78 (10H, m)

- M/Z 464 $(M+H)^+$

Esimerkki 59

N-[6-Metyyli-2-[3-{4-(2-trans-metoksikarbonyylivinyyli)-1H-imidatsol-1-yyli}propoksi]]fenyyli-N'-butyyliurea



Saanto (%): 55
s.p. (°C): 169-171

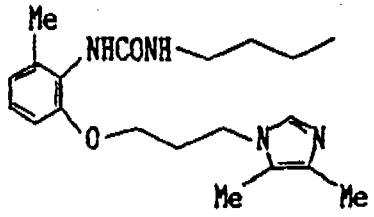
- ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO)

  δ ppm = 0.88 (3H, t, J=6.5), 1.09~1.54 (4H, m), 2.16 (2H, quintet, J=6.5), 2.20 (3H, s), 3.05 (2H, q, J=6.5), 3.66 (3H, s), 3.84 (2H, t, J=6.5), 4.17 (2H, t, J=6.5), 6.20 (1H, brt), 6.30 (1H, d, J=16.5), 6.75 (1H, dd, J=7.5, 1.5), 6.76 (1H, dd, J=7.5, 1.5), 7.02 (1H, t, J=7.5), 7.16 (1H, brs), 7.52 (1H, d, J=16.5), 7.57 (1H, s), 7.67 (1H, s)

- M/Z 415 $(M+H)^+$

Esimerkki 60

N-[6-Metyyli-2-{3-(4,5-dimetyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}]-fenyyli-N'-butyyliurea



Saanto (%): 6

s.p. (°C): 151-153

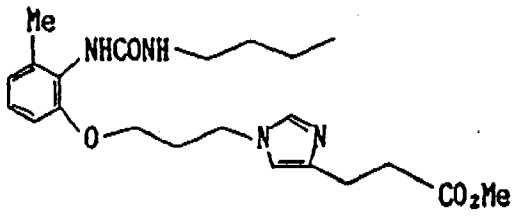
- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.89 (3H, t, J=7.0), 1.11-1.60 (4H, m), 2.12 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.22 (2H, quintet, J=6.5), 2.30 (3H, s), 3.18 (2H, q, J=6.5), 3.87 (2H, t, J=6.5) 4.02 (2H, t, J=6.5), 4.78 (1H, brt), 5.64 (1H, brs), 6.61 (1H, dd, J=7.5, 1.5), 6.80 (1H, dd, J=7.5, 1.5), 7.08 (1H, t, J=7.5), 7.30 (1H, s)

- M/Z 359 $(M+H)^+$

Esimerkki 61

N-[6-Metyyli-2-[3-{4-(2-metoksikarbonyylietyyli)-1H-imidatsol-1-yyli}propoksi]]fenyyli-N'-butyyliurea



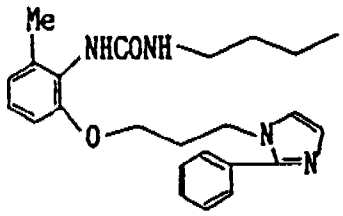
Saanto (%): 78
s.p. (°C): 113-115

- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.88 (3H, t, J=7.0), 1.10~1.58 (4H, m), 2.08 (2H, quintet, J=6.5), 2.18 (3H, s), 2.40~2.72 (4H, m), 3.04 (2H, q, J=6.5), 3.56 (3H, s), 3.79 (2H, t, J=6.5), 6.18 (1H, brt), 6.60~7.02 (4H, m), 7.08 (1H, brs), 7.40 (1H, s)

- M/Z 417 $(M+H)^+$

Esimerkki 62
N-[6-Metyyli-2-{3-(2-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}]-fenyyli-N'-butyyliurea



Saanto (%): 41
s.p. (°C): 120-122

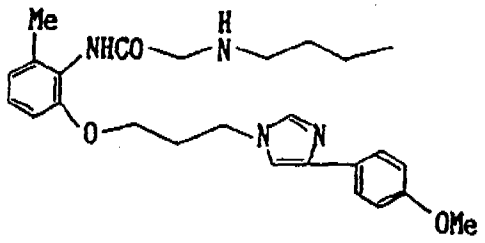
- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.81 (3H, t, J=6.8), 0.98~1.52 (4H, m), 1.99 (2H, quintet, J=6.5), 2.19 (3H, s), 3.03 (2H, q, J=6.8), 3.68 (2H, t, J=6.5), 4.15 (2H, t, J=6.5), 4.98 (1H, brt), 5.94 (1H, brs), 6.38~7.50 (10H, m)

- M/Z 407 $(M+H)^+$

Esimerkki 63

N-[6-Metyyli-2-[3-{4-(4-metoksifenyyli)-1H-imidatsol-1-yyli}-propoksi]]fenyyli-(2-butyyliamino)asetamidi



5,4 g kaliumkarbonaattia ja katalyyttinen määrä NaI lisättiin liuokseen, jossa oli 3 g 3-metyyli-2-nitrofenolia ja 6,3 g 4-(4-metoksi)fenyyli-1-(3-kloori-propyyli)-1H-imidatsolia dimetyyliformamidissa. Saatua seosta kuumennettiin 100°C:ssa 2 tuntia reaktion suorittamiseksi. Kun reaktio oli tapahtunut, reaktioseos uutettiin etyyliasetaatilla ja etyyliasetaattikerros kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Saatu öljymäinen aine puhdistettiin silikageelikromatografialla, jolloin saatiin 3,0 g 2-nitro-3-[3-(4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi]tolueenia. Tämä tuote pelkistettiin katalyyttisesti ja kondensoitiin 1,26 g:n kanssa bromiasetyylikloridia tavallisen menetelmän mukaan, jolloin saatiin 3,43 g 2-(2-bromiasetamido)-3-[3-(4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi]-tolueenia. Tätä tuotetta ja 8 ml:aa butyyliamiinia bentseenissä kuumennettiin yhdessä palautusjäähdytyksessä 2 tuntia, jolloin saatiin 2,8 g otsikon yhdistettä öljynä.

Saanto (%): 32

s.p. (°C): öljymäinen aine

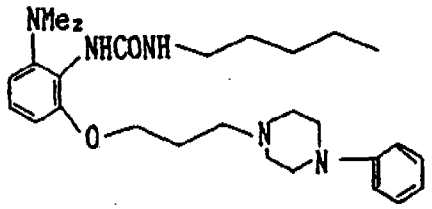
- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.90 (3H, t, J=6.0), 1.12-1.66 (4H, m), 1.92 (1H, m), 2.18 (2H, quintet, J=6.5), 2.26 (3H, s), 2.68 (2H, t, J=6.5), 3.41 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.96 (2H, t, J=6.5), 4.15 (2H, t, J=6.5), 6.68-7.88 (9H, m), 8.79 (1H, brs)

- M/Z 407 $(M+H)^+$

Esimerkki 64

N-[6-N,N-Dimetyyliamino-2-{3-(4-fenyylipiperatsin-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



Liuos, jossa oli 480 mg 1-fenyylipiperatsiinia dimetyyliformamidissa, tiputettiin suspensioon, jossa oli 1 g N-(6-N,N-dimetyyliamino-2-(3-klooripropyyli){fenyyli-N'-pentyyliureaa, 810 mg kaliumkarbonaattia ja katalyyttinen määrä natriumjodidia dimetyyliformamidissa. Saatua seosta sekoitettiin 60°C:ssa 2 tuntia reaktion suorittamiseksi. Kun reaktio oli tapahtunut, reaktioseos uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros pestiin kyllästetyllä tavallisen suolan vesiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännös kiteytettiin bentseenin ja heksaanin seoksesta ja uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista, jolloin saatiin 500 mg otsikon yhdistettä valkoisina kiteinä.

Saanto (%): 37

s.p. (°C): 148-150

- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

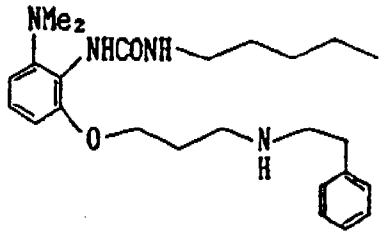
  δ ppm = 0.91 (3H, t, J=6.0), 1.15-1.74 (6H, m), 2.01 (2H, quintet, J=6.5), 2.58 (2H, t, J=6.5), 2.64 (4H, m), 2.78 (6H, s), 3.20 (4H, m), 4.09 (2H, t, J=6.5), 6.34 (1H, brs), 6.51-7.38 (9H, m)

- M/Z 468 $(M+H)^+$

Seuraavissa esimerkeissä 65-77 kuvattavat yhdisteet valmistetaan samalla tavalla kuin esimerkin 64 yhdiste.

Kaikista näistä yhdisteistä annetaan seuraavassa kemiallinen rakennekaava, saanto (%), sulamispiste (°C), massaspektrometritiedot $(M+H)^+$ ja ^1H-NMR (ppm, JHz).

Esimerkki 65
N-[6-N,N-Dimetyyliamino-2-{3-(2-fenyylietyyliamino)propoksi}]-fenyyli-N'-pentyyliurea



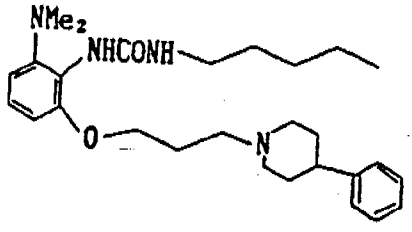
Saanto (%): 30
s.p. (°C): 171-173

- ^1H-NMR (90 MHz, DMSO)

  δ ppm = 0.86 (3H, t, J=6.0), 1.32 (6H, m), 1.92 (2H, quintet, J=6.5), 2.67 (6H, s), 2.90 (6H, m), 2.95 (2H, q, J=7.0), 4.02 (2H, t, J=6.5), 6.28 (1H, brt), 6.50~7.31 (9H, m)

- M/Z 427 $(M+H)^+$

Esimerkki 66
N-[6-N,N-Dimetyyliamino-2-{3-(4-fenyylipiperidin-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



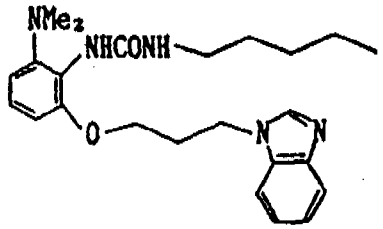
Saanto (%): 66
s.p. (°C): 129-131

- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.88 (3H, t, J=6 0), 1.10-1.61 (6H, m), 1.65-2.40 (11H, m), 2.56 (4H, m), 2.76 (6H, s), 3.10 (4H, m), 4.07 (2H, t, J=6.5), 6.27 (1H, brs), 6.56-7.32 (9H, m)

- M/Z 467 $(M+H)^+$

Esimerkki 67
N-[6-N,N-Dimetyyliamino-2-{3-(1H-bentsimidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



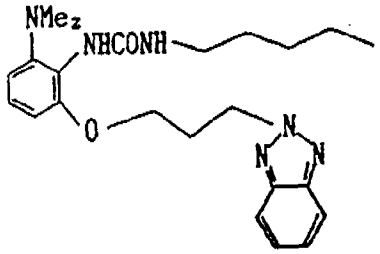
Saanto (%): 35
s.p. (°C): 137-139

- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.88 (3H, t, J=6.0), 1.10-1.70 (6H, m), 2.35 (2H, quintet, J=6.5), 2.75 (6H, s), 3.20 (2H, q, J=6.5), 3.83 (2H, t, J=6.5), 4.46 (2H, t, J=6.5), 6.38-7.32 (8H, m), 7.68 (1H, brt), 7.80 (1H, brs)

- M/Z 424 $(M+H)^+$

Esimerkki 68
N-[6-N,N-Dimetyyliamino-2-{3-(2H-1,2,3-triatsol-2-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



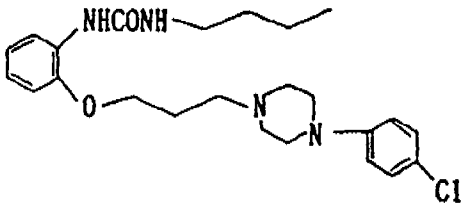
Saanto (%): 41
s.p. (°C): 149-151

- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.91 (3H, t, J=6.0), 1.38 (6H, m), 2.62 (2H, quintet, J=6.5), 2.80 (6H, s), 3.23 (2H, q, J=7.0), 4.03 (2H, t, J=6.5), 4.99 (2H, t, J=6.5), 6.37 (1H, brt), 6.58-7.92 (8H, m)

- M/Z 425 $(M+H)^+$

Esimerkki 69
N-2-[3-{4-(4-Kloorifenyyli)piperatsin-1-yyli}propoksi]fenyyli-N'-butyyliurea



Saanto (%): 43
s.p. (°C): 180-181

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

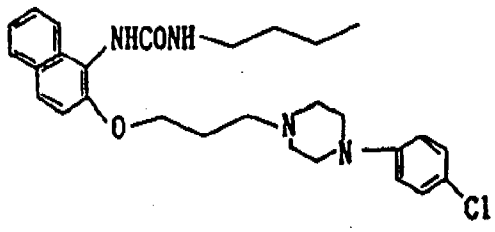
  δ ppm = 0.89 (3H, t, J=7.6), 1.38 (2H, q, J=7.6), 1.53 (2H, q, J=7.6), 1.61 (4H, m), 2.43 (2H, quintet, J=7.2), 3.28 (2H, q, J=7.2), 3.30

(2H, t, J=7.2), 3.56 (4H, m), 4.05 (2H, t, J=7.2), 6.72~8.41 (10H, m)

- M/Z 445 $(M+H)^+$

Esimerkki 70

N-2-[3-{4-(4-Kloorifenyyli)piperatsin-1-yyli}propoksi]naftyyli-N'-butyyliurea



Saanto (%): 27

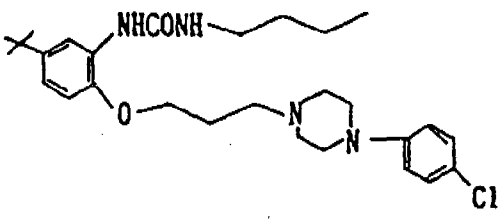
s.p. (°C): 170-172

- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.82 (3H, t, J=6.5), 0.98~1.51 (4H, m), 2.00 (2H, quintet, J=6.5), 2.42~2.72 (6H, m), 3.00~3.30 (6H, m), 4.21 (2H, t, J=6.5), 4.50 (1H, brt), 6.24 (1H, brs), 6.78~8.04 (10H, m)

Esimerkki 71

N-[5-(1,1-Dimetyylietyyli)-2-[3-{4-(4-kloorifenyyli)-piperatsin-1-yyli}propoksi]]fenyyli-N'-butyyliurea



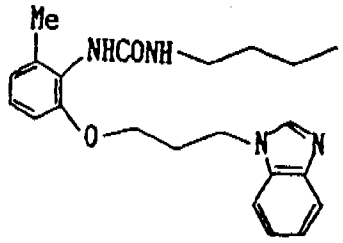
Saanto (%): 12
s.p. (°C): 172-174

- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.88 (3H, t, J=6.5), 1.27 (9H, s), 1.62 (4H, m), 1.95 (2H, quintet, J=6.5), 2.38~2.63 (6H, m), 3.00~3.36 (6H, m), 4.01 (2H, t, J=6.5), 5.16 (1H, brt), 6.66~7.28 (7H, m), 8.02 (1H, d, J=1.5)

- M/Z 501 $(M+H)^+$

Esimerkki 72
N-[6-Metyyli-2-{3-(1H-bentsimidatsol-1-yyli)propoksi}]-fenyyli-N'-butyyliurea



Saanto (%): 38
s.p. (°C): 149-151

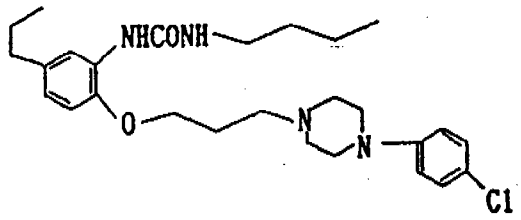
- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.83 (3H, t, J=6.5), 1.00~1.60 (4H, m), 2.19 (2H, quintet, J=6.5), 2.27 (3H, s), 3.16 (2H, q, J=6.5), 3.77 (2H, t, J=6.5), 4.31 (2H, t, J=6.5), 4.98 (1H, brt), 6.30 (1H, brs), 6.51 (1H, dd, J=7.2, 1.5), 6.76 (1H, dd, J=7.2, 1.5), 6.99 (1H, t, J=7.2), 7.02~7.85 (5H, m)

- M/Z 381 $(M+H)^+$

Esimerkki 73

N-[2-[3-{4-(4-Kloorifenyyli)piperatsin-1-yyli}propoksi]-5-propyyli]fenyyli-N'-butyyliurea



Saanto (%): 9

s.p. (°C): 178-179

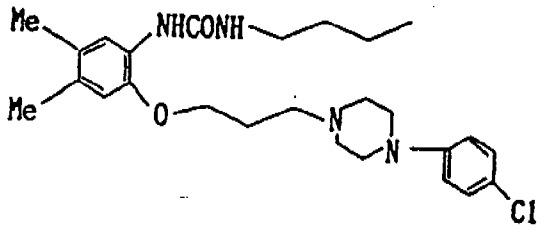
- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.93 (6H, t, J=6.5), 1.21~1.81 (6H, m), 2.02 (2H, quintet, J=6.5), 2.40~2.75 (8H, m), 3.00~3.38 (6H, m), 4.02 (2H, t, J=6.5), 5.02 (1H, brt), 6.65~7.24 (7H, m), 7.80 (1H, d, J=1.5)

- M/Z 487 $(M+H)^+$

Esimerkki 74

N-[4,5-Dimetyyli-2-[3-{4-(4-kloorifenyyli)piperatsin-1-yyli}-propoksi]]fenyyli-N'-butyyliurea



Saanto (%): 31

s.p. (°C): 190-192

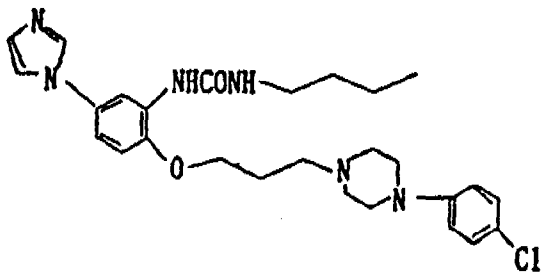
• ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

δ ppm = 0.91 (3H, t, J=6.5), 1.08~1.70 (4H, m), 1.95 (3H, s), 2.04 (2H, quintet, J=6.5), 2.19 (3H, s), 2.30~2.77 (6H, m), 3.00~3.34 (6H, m), 4.00 (2H, t, J=6.5), 4.95 (1H, brt), 6.59 (1H, s), 6.63 (1H, brs), 6.73 (2H, d, J=7.2), 7.15 (2H, d, J=7.2), 7.61 (1H, d, J=1.5)

• M/Z 473 $(M+H)^+$

Esimerkki 75

N-[5-(1H-Imidatsol-1-yyli)-2-[3-{4-(4-kloorifenyyli)piperatsin-1-yyli}propoksi]]-N'-butyyliurea



Saanto (%): 27
s.p. (°C): 139-141

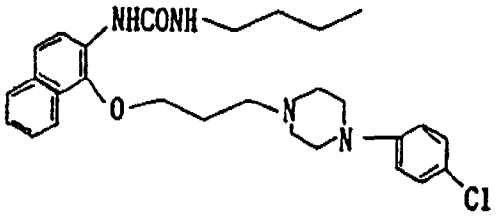
• ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

δ ppm = 0.88 (3H, t, J=6.5), 1.10~1.64 (4H, m), 1.90 (2H, quintet, J=6.5), 2.30~2.71 (6H, m), 2.81~3.42 (6H, m), 4.00 (2H, t, J=6.5), 6.33 (1H, brt), 6.62~7.93 (10H, m), 8.46 (1H, brs)

• M/Z 511 $(M+H)^+$

Esimerkki 76

2-N-[1-[3-{4-(4-Kloorifenyyli)piperatsin-1-yyli}propoksi]]-naftyyli-N'-butyyliurea



Saanto (%): 11

s.p. (°C): 138-140

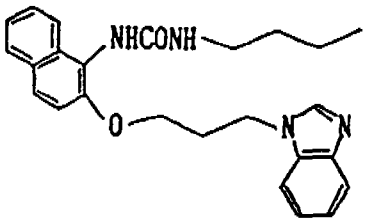
- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.85 (3H, t, J=6.8), 1.05-1.68 (4H, m), 2.10 (2H, quintet, J=6.5), 2.58-2.88 (6H, m), 3.01-3.38 (6H, m), 4.06 (2H, t, J=6.5), 5.56 (1H, brt), 6.67-8.18 (11H, m)

- M/Z 495 $(M+H)^+$

Esimerkki 77

N-2-{3-(1H-Bentsimidatsol-1-yyli)propoksi}naftyyli-N'-butyyliurea



Saanto (%): 76

s.p. (°C): 135-137

- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

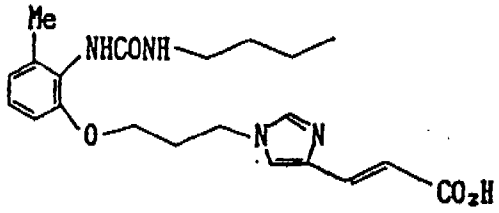
δ ppm = 0.80 (3H, t, J=7.2), 0.99-1.58 (4H, m), 2.28 (2H, quintet, J=6.5), 3.17 (2H, q, J=6.8),

3.94 (2H, t, J=6.5), 4.39 (2H, t, J=6.5),
4.70 (1H, brt), 6.39 (1H, brs), 6.99~8.02
(10H, m)

- M/Z 417 $(M+H)^+$

Esimerkki 78

N-[6-Metyyli-2-[3-{4-(2-trans-karboksivinyyli)-1H-imidatsol-1-yyli}propoksi]]fenyyli-N'-butyyliurea



5 ml 5% NaOH lisättiin esimerkissä 59 valmistetun yhdisteen metanoliliuokseen samalla menetelmällä kuin esimerkissä 1, joka on tämän keksinnön kohdeyhdiste. Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 5 tuntia reaktion suorittamiseksi. Kun reaktio oli tapahtunut, reaktioseos tehtiin happamaksi etikkahapolla ja uutettiin kloroformilla. Kloroformikerros pestiin kyllästetyllä tavallisen suolan vesiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Saatu jäännös kiteytettiin etyyliasetaatista, jolloin saatiin 560 mg otsikon yhdistettä.

Saanto (%): 88
s.p. (°C): 189-191

- ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)

δ ppm = 0.88 (3H, t, J=6.5), 1.10~1.58 (4H, m), 2.10
(2H, quintet, J=6.5), 2.19 (3H, s), 3.06
(2H, q, J=6.5), 3.82 (2H, t, J=6.5), 4.18
(2H, t, J=6.5), 6.21 (1H, brt), 6.24 (1H, d,
J=16.5), 6.76 (2H, dd, J=7.2, 1.5), 7.02
(1H, t, J=7.2), 7.16 (1H, brs), 7.52 (1H, d,
J=16.5), 7.58 (1H, s), 7.68 (1H, s)

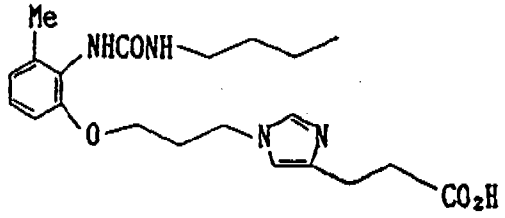
- M/Z 401 $(M+H)^+$

Seuraavassa esimerkissä 79 kuvattava yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 78 yhdiste.

Tästä yhdisteestä annetaan seuraavassa kemiallinen rakennekaava, saanto (%), sulamispiste (°C), massaspektrometritiedot $(M+H)^+$ ja ^{1}H-NMR (δ ppm, JHz).

Esimerkki 79

N-[6-Metyyli-2-[3-{4-(2-karboksietyyli)-1H-imidatsol-1-yyli}-propoksi]]fenyyli-N'-butyyliurea



Saanto (%): 52

s.p. (°C): 146-149

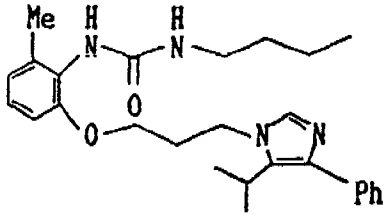
- ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO)

  δ ppm = 0. 88 (3H, t, J=6.0), 1.10-1.49 (4H, m), 2.11 (2H, quintet, J=6.5), 2.18 (3H, s), 2.38-2.72 (4H, m), 3.08 (2H, q, J=6.5), 3.82 (2H, t, J=6.5), 4.09 (2H, t, J=6.5), 6.23 (1H, brt), 6.60-7.48 (6H, m)

- M/Z 403 $(M+H)^+$

Esimerkki 80

N-[6-Metyyli-2-[3-{5-(1-metyylietyyli)-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli}propoksi]]fenyyli-N'-butyyliurea



Liuos, jossa oli 186 g (0,709 mol) 1-(3-klooripropyyli)-5-isopropyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyliä 500 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia, 103 g (0,744 mol) kaliumkarbonaattia ja 10 g (67,6 mol) natriumjodidia, lisättiin liuokseen, jossa oli 150 g (0,676 mol) 2-butyyliureido-3-metyylifenolia 500 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia. Saatua seosta sekoitettiin 80°C:ssa 7 tuntia reaktion suorittamiseksi. Kun reaktio oli tapahtunut, etyyliasetaattia lisättiin reaktioseokseen. Saatu seos pestiin kahdesti vedellä ja kerran kyllästetyllä tavallisen suolan vesiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännös puhdistettiin silikageelikromatografialla ja uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatin ja etanolin seoksesta, jolloin saatiin 115 g otsikon yhdistettä.

Saanto (%): 38
s.p. (°C): 122-123

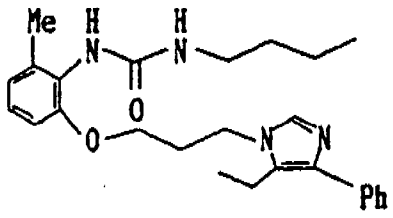
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.88 (3H, t, J=7.4), 1.26 (6H, d, J=7.2), 1.29 (2H, m), 1.43 (2H, quintet, J=7.6), 2.29 (3H, s), 2.31 (2H, quintet, J=6.0), 3.19 (2H, q, J=7.2), 3.28 (1H, heptet, J=7.2), 4.04 (2H, t, J=5.6), 4.22 (2H, t, J=6.4), 4.81 (1H, brs), 5.58 (1H,brs), 6.70-7.49 (9H, m)

- M/Z 449 $(M+H)^+$

Esimerkki 81

N-[6-Metyyli-2-{3-(5-etyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-butyyliurea tai N-[2-{3-(5-etyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}-6-metyyli]fenyyli-N'-butyyliurea



150 g 2-butyyliureido-3-metyylifenolia ja 168 g 1-(3-klooripropyyli)-5-etyyli-4-fenyyli-1H-imidatsolia liuotettiin 1000 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia, jonka jälkeen lisättiin katalyyttinen määrä natriumjodidia ja 187 g kaliumkarbonaattia. Saatua seosta kuumennettiin 80°C:ssa 4 tuntia, jonka jälkeen lisättiin 3 l vettä. Saatu seos uutetiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin tavallisen suolan kylläisellä vesiliuoksella ja vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännös kromatografioitiin silikageelillä ja eluoitiin bentseenin ja asetonin seoksella (2:1 0:1), jolloin saatiin 161 g otsikon yhdistettä:

Saanto (%): 55
s.p. (°C): 114-115

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.84 (3H, t, J=7.2), 1.17~1.29 (2H, m), 1.19 (3H, t, J=7.4), 1.33~1.41 (2H, m), 2.09~2.16 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.74 (2H, q, J=7.6), 3.10~3.16 (2H, m), 3.88 (2H, t, J=5.4), 4.04 (2H, t, J=6.6), 5.31 (1H, brs), 6.41 (1H, brs), 6.62 (1H, d, J=7.6), 6.79 (1H, d, J=7.6), 7.02 (1H, t, J=7.6), 7.20~7.62 (8H, m), 7.49 (1H, s)

- M/Z 435 $(M+H)^+$

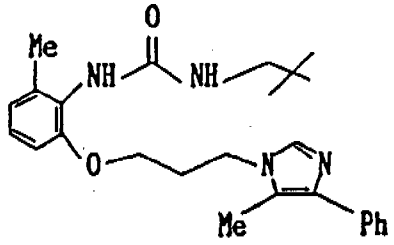
Seuraavissa esimerkeissä kuvattavat yhdisteet 82-147 valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 81 yhdiste.

Kaikista näistä yhdisteistä annetaan seuraavassa kemiallinen

rakennekaava, saanto (%), sulamispiste (°C), massaspektrometritiedot $(M+H)^+$ ja ^{1}H-NMR (δ ppm, JHz).

Esimerkki 82

N-[6-Metyyli-2-{3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-2,2-dimetyylipropyyliurea



Saanto (%): 39

s.p. (°C): 150-151

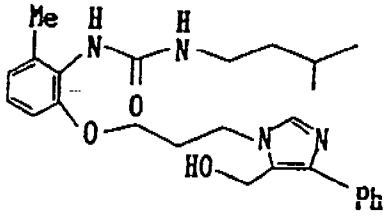
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.84 (9H, s), 2.26 (2H, quintet, J=5.6), 2.30 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.99 (2H, d, J=6.4), 3.97 (2H, t, J=5.6), 4.13 (3H, t, J=5.6), 4.82 (1H, brt), 5.70 (1H, brs), 6.68-7.63 (9H, m)

- M/Z 435 $(M+H)^+$

Esimerkki 83

N-[6-Metyyli-2-{3-(5-hydroksimetyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}]fenyyli-N'-3-metyylibutyyliurea



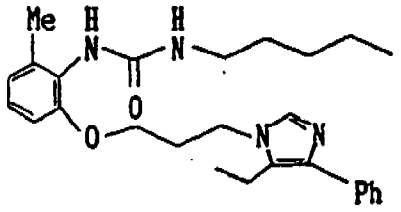
Saanto (%): 47
s.p. (°C): 154-155

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.85 (6H, d, J=6.8), 1.31 (2H, q, J=7.6), 1.53 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.33 (2H, quintet, J=5.2), 3.22 (2H, q, J=6.8), 4.03 (2H, t, J=5.2), 4.26 (2H, t, J=5.2), 4.49 (1H, brt), 4.50 (1H, brt), 4.78 (2H, s), 5.80 (1H, brs), 6.72-7.74 (9H, m)

- M/Z 451 $(M+H)^+$

Esimerkki 84
N-[6-Metyyli-2-{3-(5-etyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 47
s.p. (°C): 108-109

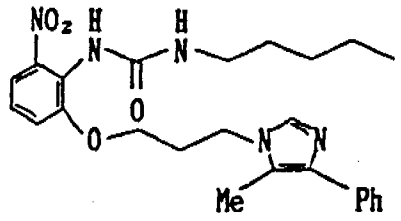
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.86 (3H, t, J=7.2), 1.20~1.48 (9H, m), 2.27 (2H, quintet, J=6.4), 2.29 (3H, s), 2.81 (2H, q, J=7.2), 3.18 (2H, q, J=7.2), 3.98 (2H, t, J=6.4), 4.15 (2H, t, J=6.4), 4.75 (1H, brt), 5.61 (1H, brs), 6.68~7.65 (9H, m)

- M/Z 449 $(M+H)^+$

Esimerkki 85

N-[6-Nitro-2-{3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 53

s.p. (°C): 135-136

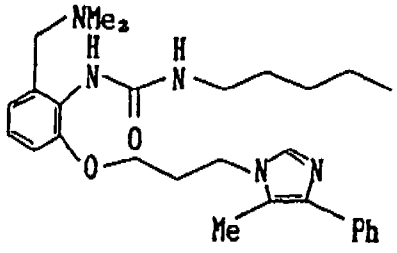
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.87 (3H, t, J=7.2), 1.18~1.41 (6H, m), 2.27 (2H, quintet, J=5.2), 2.38 (3H, s), 3.04 (2H, q, J=7.2), 4.09 (2H, t, J=5.2), 4.15 (2H, t, J=5.2), 6.03 (1H, brt), 6.90 (1H, brs), 6.92~7.64 (9H, m)

- M/Z 466 $(M+H)^+$

Esimerkki 86

N-[6-N,N-Dimetyyliaminometyyli-2-{3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 22

s.p. (°C): 103-105

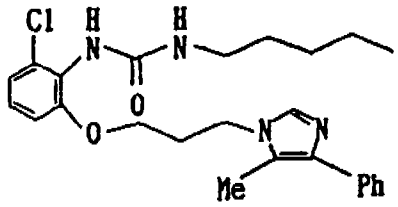
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.87 (3H, t, J=7.2), 1.21~1.56 (6H, m), 2.22 (2H, quintet, J=6.0), 2.36 (6H, s), 2.39 (3H, s), 2.75 (1H, brt), 3.20 (2H, q, J=7.2), 3.60 (2H, s), 3.96 (2H, t, J=6.0), 4.22 (2H, t, J=6.0), 6.07 (1H, brs), 6.82~7.65 (9H, m)

- M/Z 478 $(M+H)^+$

Esimerkki 87

N-[6-Kloori-2-{3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 56
s.p. (°C): 92-93

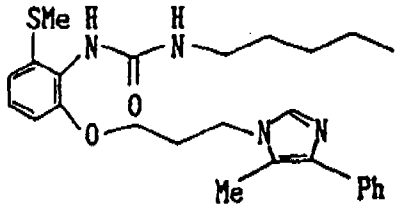
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.86 (3H, t, J=7.2), 1.19~1.51 (6H, m), 2.21 (2H, quintet, J=5.6), 2.38 (3H, s), 3.17 (2H, q, J=7.2), 3.98 (2H, t, J=5.6), 4.14 (3H, t, J=5.6), 4.83 (1H, brt), 5.95 (1H, s), 6.74~7.64 (9H, m)

- M/Z 455 $(M+H)^+$

Esimerkki 88

N-[2-{3-(5-Metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}-6-tiometyyli]-fenyyli-N'-pentyyliurea



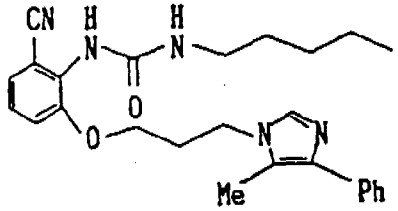
Saanto (%): 5,0
s.p. (°C): 111-112

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.87 (3H, t, J=7.2), 1.18-1.51 (6H, m), 2.18 (2H, quintet, J=5.2), 2.38 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.18 (2H, q, J=7.2), 3.90 (2H, t, J=5.2), 4.09 (2H, t, J=5.2), 4.83 (1H, brt), 6.02 (1H, brs), 6.61-7.64 (9H, m)

- M/Z 467 $(M+H)^+$

Esimerkki 89
N-[6-Syano-2-{3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 16
s.p. (°C): 45-50

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

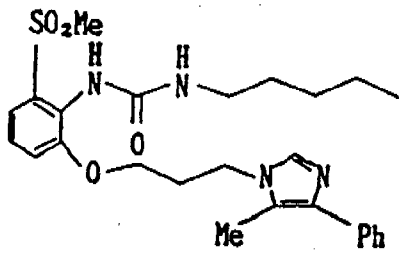
  δ ppm = 0.92 (3H, t, J=7.2), 1.10-1.79 (6H, m), 2.31 (2H, quintet, J=6.4), 2.41 (3H, s), 4 06 (2H, t, J=6.4), 4.12 (2H, q, J=7.2), 4.15

(2H, t, J=6.4), 6.91-7.65 (9H, m), 7.72 (1H, brs)

- M/Z 446 $(M+H)^+$

Esimerkki 90

N-[2-{3-(5-Metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}-6-sulfonyylimetyyli]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 40

s.p. (°C): 175-176

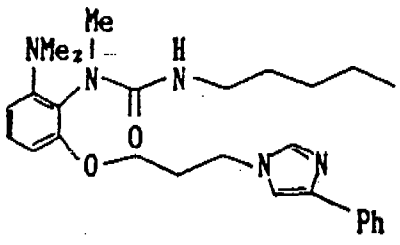
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.86 (3H, t, J=6.8), 1.23-1.52 (6H, m), 2.19 (2H, quintet, J=5.6), 2.38 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.21 (2H, q, J=6.8), 3.99 (2H, t, J=5.6), 4.14 (3H, t, J=5.6), 5.46 (1H, brt), 7.10 (1H, brs), 7.10-7.64 (9H, m)

- M/Z 499 $(M + H)^+$

Esimerkki 91

N-Metyyli-N-[6-N,N-dimetyyliamino-2-{3-(4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



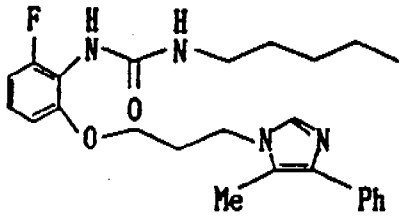
Saanto (%): 33
s.p. (°C): 108-109

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.84 (3H, t, J=6.8), 1.15-1.45 (6H, m), 2.22 (2H, m), 2.84 (6H, s), 3.03 (1H, dt, J=6.9, 6.5), 3.16 (3H, s), 3.34 (1H, dt, J=6.8, 6.4), 3.88 (2H, m), 4.17 (2H, t, J=6.4), 4.51 (1H, brt), 6.41-7.76 (10H, m)

- M/Z 464 $(M+H)^+$

Esimerkki 92
N-[6-Fluori-2-{3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 46
s.p. (°C): 128-129

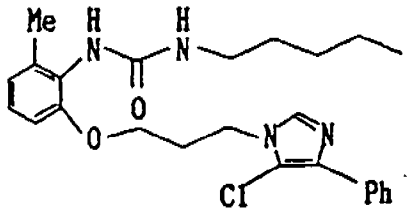
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.85 (3H, t, J=7.2), 1.12-1.47 (6H, m), 2.25 (2H, quintet, J=5.2), 2.38 (3H, s), 3.14 (2H, q, J=7.2), 4.02 (2H, t, J=5.2), 4.14 (2H, t, J=5.2), 5.07 (1H, brt), 5.75 (1H, brs), 6.60-7.66 (9H, m)

- M/Z 439 $(M+H)^+$

Esimerkki 93

N-[6-Metyyli-2-{3-(5-kloori-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 38

s.p. (°C): 133-134

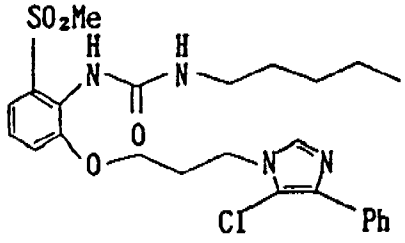
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.86 (3H, t, J=6.8), 1.18~1.50 (6H, m), 2.28 (2H, quintet, J=5.6), 2.30 (3H, s), 3.19 (2H, q, J=6.8), 3.95 (2H, t, J=5.6), 4.23 (2H, t, J=5.6), 4.52 (1H, brt), 5.63 (1H, brs), 6.68~7.96 (9H, m)

- M/Z 455 $(M+H)^+$

Esimerkki 94

N-[2-{3-(5-Kloori-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}-6-sulfonyylimetyyli]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 25

s.p. (°C): 175-177

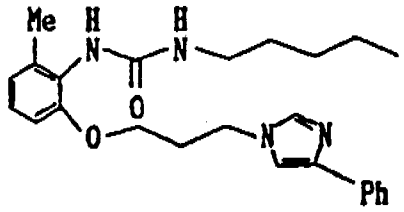
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.88 (3H, t, J=7.2), 1.24~1.60 (6H, m), 2.26 (2H, quintet, J=6.0), 3.09 (3H, s), 3.26 (2H, q, J=7.2), 4.00 (2H, t, J=6.0), 4.27 (2H, t, J=6.0), 4.99 (1H, brt), 6.98 (1H, brs), 7.11~7.96 (9H, m)

- M/Z 519 $(M+H)^+$

Esimerkki 95

N-[6-Metyyli-2-{3-(4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%):28
s.p. (°C): 121-122

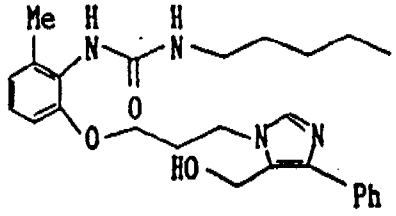
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.86 (3H, t, J=6.8), 1.17~1.50 (6H, m), 2.27 (2H, quintet, J=5.6), 2.29 (3H, s), 3.18 (2H, q, J=6.8), 3.94 (2H, t, J=5.6), 4.20 (2H, t, J=5.6), 4.57 (1H, brt), 5.63 (1H, brs), 6.68~7.75 (10H, m)

- M/Z 421 $(M+H)^+$

Esimerkki 96

N-[6-Metyyli-2-{3-(4-hydroksimetyyli-5-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



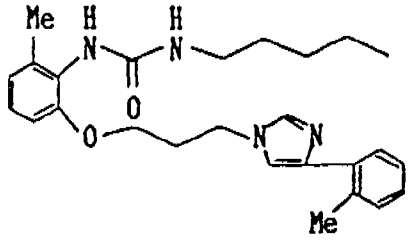
Saanto (%) 58
s.p. (°C): 114-116

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.85 (3H, t, J=7.2), 1.15~1.46 (6H, m), 2.30 (3H, s), 2.32 (2H, quintet, J=5.2), 3.20 (2H, q, J=7.2), 4.04 (2H, t, J=5.2), 4.26 (2H, t, J=5.2), 4.53 (1H, brt), 4.54 (1H, brt), 4.78 (2H, s), 5.77 (1H, brs), 6.73~7.74 (9 H, m)

- M/Z 451 $(M+H)^+$

Esimerkki 97
N-[6-Metyyli-2-[3-{4-(2-metyylifenyyli)-1H-imidatsoli-yyli}-propoksi]]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 45
s.p. (°C): 90-91

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

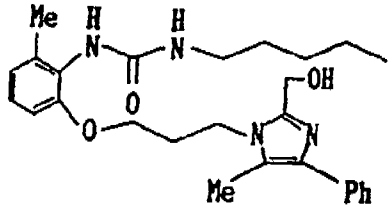
  δ ppm = 0.85 (3H, t, J=7.2), 1.17~1.44 (6H, m), 2.25 (2H, quintet, J=6.0), 2.29 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.17 (2H, q, J=7.2), 3.94 (2H, t,

J=6.0), 4.22 (2H, t, J=6.0), 4.63 (1H, brt), 5.71 (1H, brs), 6.68-7.80 (9H, m)

- M/Z 435 $(M+H)^+$

Esimerkki 98

N-[6-Metyyli-2-{3-(2-hydroksimetyyli-5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 17
s.p. (°C): 171-172

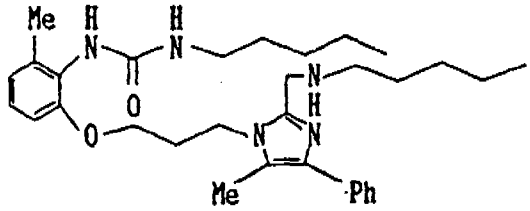
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.86 (3H, t, J=7.2), 1.18-1.48 (6H, m), 2.11 (2H, quintet, J=6.4), 2.30 (3H, s), 2.33 (3H, s), 3.18 (2H, q, J=7.2), 3.95 (2H, t, J=6.4), 4.15 (2H, t, J=6.5), 4.78 (2H, s), 4.82 (1H, brt), 6.04 (1H, brt), 6.13 (1H, brs), 6.66-7.55 (8H, m)

- M/Z 465 $(M+H)^+$

Esimerkki 99

N-[6-Metyyli-2-{3-(2-(N-pentyyli)aminometyyli-5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli}propoksi]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 7

s.p. (°C): 126-127

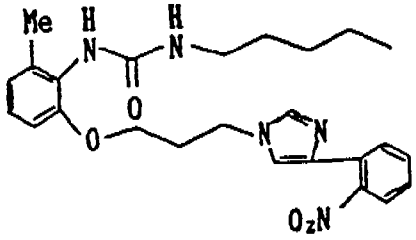
• ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ ppm = 0.87 (6H, t, J=7.2), 1.13~1.56 (12H, m), 1.70 (1H, brt), 2.22 (2H, quintet, J=5.6), 2.31 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.65 (2H, t, J=7.2), 3.14 (2H, q, J=7.2), 3.87 (2H, s), 4.03 (2H, t, J=5.6), 4.22 (2H, t, J=5.6), 4.71 (1H, brt), 5.86 (1H, brs), 6.68~7.62 (8H, m)

• M/Z 534 $(M+H)^+$

Esimerkki 100

N-[6-Metyyli-2-[3-{4-(2-nitrofenyyli)-1H-imidatsol-1-yyli}-propoksi]]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 28

s.p. (°C): 96-97

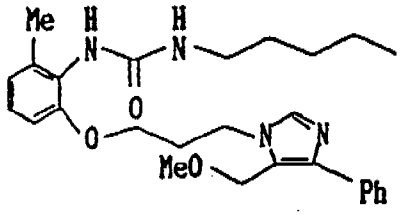
• ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ ppm = 0.85 (3H, t, J=7.2), 1.15~1.48 (6H, m), 2.24 (2H, quintet, J=6.4), 2.31 (3H, s), 3.18 (2H, q, J=7.2), 3.91 (2H, t, J=6.4), 4.20 (2H, t, J=6.4), 4.61 (1H, brt), 5.72 (1H, brs), 6.70~7.88 (9H, m)

• M/Z 466 $(M+H)^+$

Esimerkki 101

N-[6-Metyyli-2-{3-(5-metoksimetyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 14

s.p. (°C): 116-117

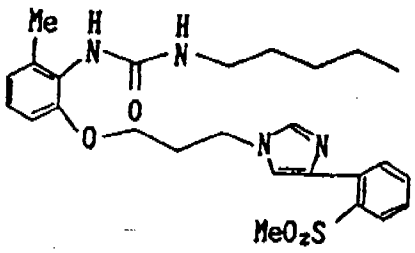
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.86 (3H, t, J=7.2), 1.09-1.50 (6H, m), 2.30 (3H, s), 2.31 (2H, quintet, J=6.0) 3.18 (2H, q, J=7.2), 3.35 (3H, s), 3.97 (2H, t, J=6.0), 4.24 (2H, t, J=6.0), 4.51 (2H, s), 4.72 (1H, brt), 5.74 (1H, brs), 6.68-7.63 (9H, m)

- M/Z 465 $(M+H)^+$

Esimerkki 102

N-[6-Metyyli-2-[3-{4-(2-metaanisulfonyylifenyyli)-1H-imidatsol-1-yyli}propoksi]]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 14

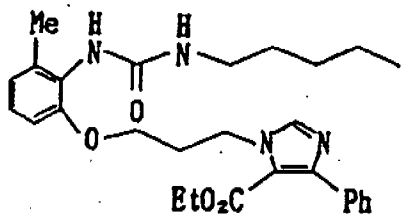
s.p. (°C): 100-101

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.84 (3H, t, J=7.2), 1.15~1.50 (6H, m), 2.28 (2H, quintet, J=6.0), 2.31 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.16 (2H, q, J=7.2), 3.95 (2H, t, J=6.0), 4.26 (2H, t, J=6.0), 4.66 (1H, brt), 5.77 (1H, brs), 6.72~8.18 (9H, m)

- M/Z 499 $(M+H)^+$

Esimerkki 103
N-[6-Metyyli-2-{3-(5-karboetoksi-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 40
s.p. (°C): 111-112

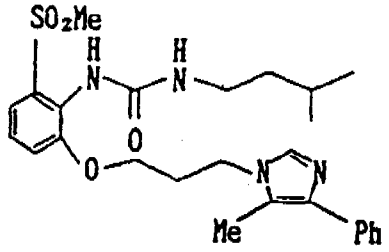
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.85 (3H, t, J=7.2), 1.17 (3H, t, J=7.2), 1.19~1.50 (6H, m), 2.30 (2H, quintet, J=5.6), 2.31 (3H, s), 3.21 (2H, q, J=7.2), 3.94 (2H, t, J=5.6), 4.20 (2H, q, J=7.2), 4.56 (2H, t, J=5.6), 4.64 (1H, brt), 5.84 (1H, brs), 6.69~7.63 (9H, m)

- M/Z 493 $(M+H)^+$

Esimerkki 104

N-[2-{3-(5-Metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}-6-sulfonyylimetyyli]fenyyli-N'-3-metyylibutyyliurea



Saanto (%): 23

s.p. (°C): 190-191

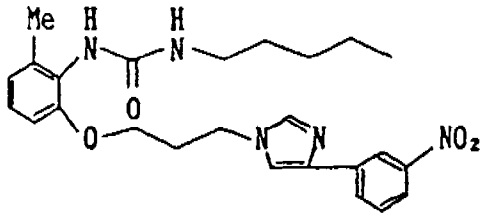
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.89 (6H, d, J=6.4), 1.41 (2H, q, J=6.8), 1.62 (1H, m), 2.21 (2H, quintet, J=6.4), 2.40 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.26 (2H, q, J=6.8), 4.04 (2H, t, J=6.4), 4.16 (2H, t, J=6.4), 5.12 (1H, brt), 6.99 (1H, brs), 7.12-7.65 (9H, m)

- M/Z 499 $(M+H)^+$

Esimerkki 105

N-[6-Metyyli-2-[3-{4-(2-nitrofenyyli)-1H-imidatsol-1-yyli}-propoksi]]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 41

s.p. (°C): 181-182

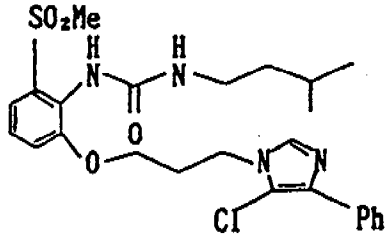
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.85 (3H, t, J=7.2), 1.18-1.50 (6H, m), 2.29 (2H, quintet, J=6.0), 2.31 (3H, s), 3.22 (2H, q, J=7.2), 3.94 (2H, t, J=6.0), 4.24 (2H, t, J=6.0), 4.56 (1H, brt), 5.73 (1H, brs), 6.70-8.52 (9H, m)

- M/Z 466 $(M+H)^+$

Esimerkki 106

N-[2-{3-(5-Kloori-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}-6-sulfonyylimetyyli]fenyyli-N'-3-metyylibutyyliurea



Saanto (%): 23
s.p. (°C): 186-187

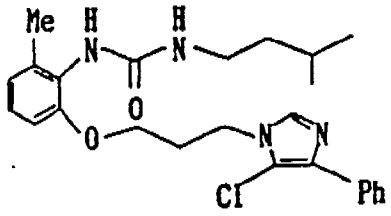
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.90 (6H, d, J=6.4), 1.41 (2H, q, J=6.8), 1.64 (1H, m), 2.27 (2H, quintet, J=5.6), 3.10 (3H, s), 3.30 (2H, q, J=6.8), 4.00 (2H, t, J=5.6), 4.27 (2H, t, J=5.6), 5.01 (1H, brt), 6.99 (1H, brs), 7.12-7.95 (9H, m)

- M/Z 519 $(M+H)^+$

Esimerkki 107

N-[6-Metyyli-2-{3-(5-kloori-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-3-metyylibutyyliurea



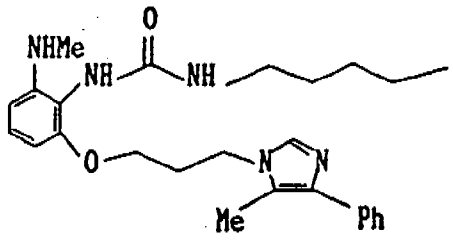
Saanto (%): 38
s.p. (°C): 136-137

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.87 (6H, d, J=6.4), 1.33 (2H, q, J=7.2), 1.61 (1H, m), 2.28 (2H, quintet, J=6.4), 2.30 (3H, s), 3.21 (2H, q, J=7.2), 3.95 (2H, t, J=6.4), 4.23 (2H, t, J=6.4), 4.47 (1H, brt), 5.63 (1H, brs), 6.69~7.95 (9H, m)

- M/Z 455 $(M+H)^+$

Esimerkki 108
N-[6-Metyyliamino-2-{3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 86
s.p. (°C): 93-94

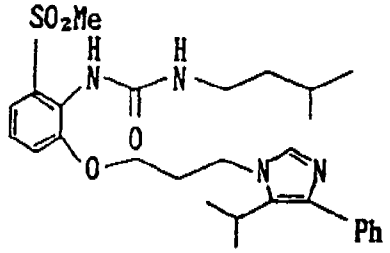
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.85 (3H, t, J=7.2), 1.21~1.45 (6H, m), 2.21 (2H, quintet, J=5.6), 2.38 (3H, s), 2.84 (3H, s), 3.16 (2H, q, J=7.2), 3.94 (2H, t, J=5.6), 4.13 (2H, t, J=5.6), 4.85 (1H, brt), 5.40 (1H, brs), 6.21~7.64 (9H, m)

- M/Z 450 $(M+H)^+$

Esimerkki 109

N-[2-{3-(5-(1-metyylietyyli)-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}-6-sulfonyylimetyyli]fenyyli-N'-3-metyylibutyyliurea



Saanto (%): 29

s.p. (°C): 191-192

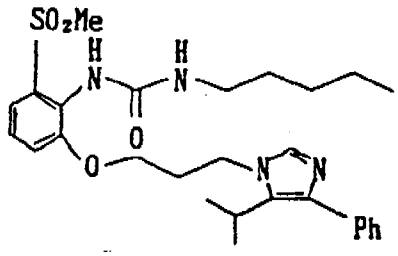
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.88 (6H, d, J=6.4), 1.28 (6H, d, J=7.2), 1.39 (2H, q, J=7.6), 1.63 (1H, m), 2.29 (2H, quintet, J=5.6), 3.10 (3H, s), 3.25 (2H, q, J=7.6), 3.28 (1H, septet, J=7.2), 4.11 (2H, t, J=5.6), 4.23 (2H, t, J=5.6), 5.17 (1H, brt), 6.89 (1H, brs), 7.16-7.61 (9H, m)

- M/Z 527 $(M+H)^+$

Esimerkki 110

N-[2-{3-(5-(1-Metyylietyyli)-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}-6-sulfonyylimetyyli]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 35

s.p. (°C): 167-168

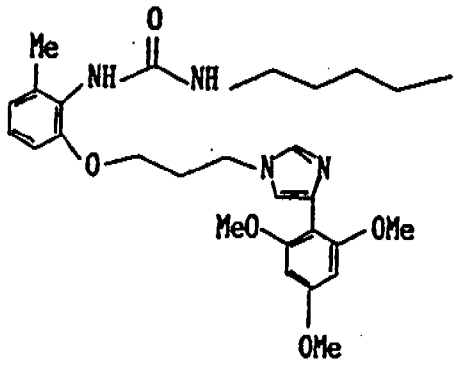
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.87 (3H, t, J=7.2), 1.26 (6H, d, J=6.8), 1.21~1.54 (6H, m), 2.28 (2H, quintet, J=6.0), 3.10 (3H, s), 3.21 (2H, q, J=7.2), 3.28 (1H, septet, J=6.8), 4.11 (2H, t, J=6.0), 4.23 (2H, t, J=6.0), 5.23 (1H, brt), 7.01 (1H, brs), 7.16-7.60 (9H, m)

- M/Z 527 $(M+H)^+$

Esimerkki 111

N-[6-Metyyli-2-[3-{4-(2,4,6-trimetoksifenyyli)-1H-imidatsol-1-yyli}propoksi]]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 24

s.p. (°C): öljymäinen aine

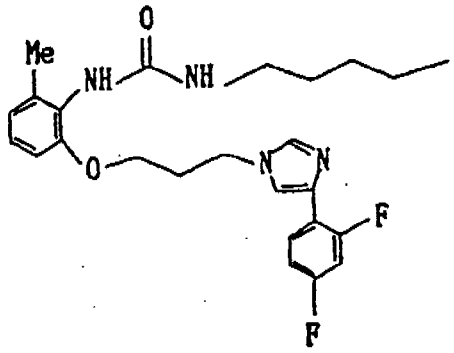
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.85 (3H, t, J=7.2), 1.23-1.45 (6H, m), 2.28 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.16 (2H, q, J=7.2), 3.70 (6H, s), 3.83 (3H, s), 3.99 (2H, t, J=5.2), 4.20 (2H, t, J=5.2), 5.25 (1H, brt), 5.74 (1H, brs), 6.17 (2H, s), 6.65~7.69 (5H, m)

- M/Z 511 $(M+H)^+$

Esimerkki 112

N-[6-Metyyli-2-[3-{4-(2,4-difluorifenyyli)-1H-imidatsol-1-yyli}propoksi]]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 10

s.p. (°C): 147-148

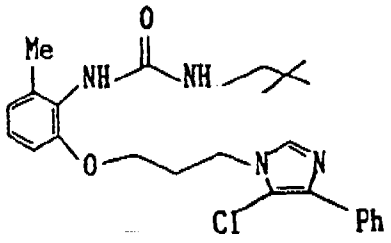
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.85 (3H, t, J=7.6), 1.22-1.46 (6H, m), 2.47 (2H, quintet, J=6.0), 2.30 (3H, s), 3.18 (2H, q, J=7.6), 3.91 (2H, t, J=6.0), 4.20 (2H, t, J=6.0), 4.65 (1H, brs), 5.86 (1H, brs), 6.67-8.09 (8H, m)

- M/Z 457 $(M+H)^+$

Esimerkki 113

N-[6-Metyyli-2-{3-(5-kloori-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-2,2-dimetyylipropyyliurea



Saanto (%): 51

s.p. (°C): 171-172

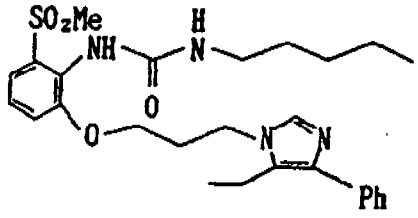
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.85 (9H, s), 2.27 (2H, q, J=5.6), 3.01 (2H, d, J=6.4), 3.95 (2H, t, J=5.6), 4.21 (2H, t, J=5.6), 4.64 (1H, brt), 5.72 (1H, brs), 6.70~7.93 (9H, m)

- M/Z 455 $(M+H)^+$

Esimerkki 114

N-[2-{3-(5-Etyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}-6-sulfonyylimetyyli]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 28
s.p.(°C): 160-161

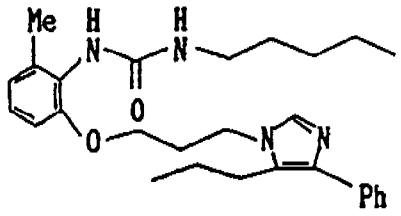
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.87 (3H, t, J=6.6), 1.23-1.40 (7H, m), 1.51 (2H, m), 2.24 (2H, quintet, J=6.4), 2.81 (2H, q, J=7.6), 3.10 (3H, s), 3.24 (2H, q, J=6.8), 4.05 (2H, t, J=5.6), 4.17 (2H, t, J=6.8), 5.14 (1H, brs), 6.99 (1H, brs), 7.14~7.66 (9H, m)

- M/Z 513 $(M+H)^+$

Esimerkki 115

N-[6-Metyyli-2-{3-(4-fenyyli-5-propyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 19

s.p. (°C): 107-108

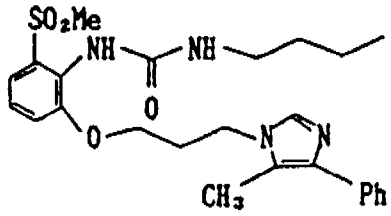
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.86 (3H, t, J=7.2), 0.96 (3H, t, J=7.6), 1.20~1.32 (4H, m), 1.44 (2H, quintet, J=7.2), 1.60 (2H, sextet, J=7.6), 2.25 (2H, quintet, J=6.4), 2.28 (3H, s), 2.73 (2H, t, J=8.0), 3.17 (2H, q, J=6.8), 3.97 (2H, t, J=5.4), 4.13 (2H, t, J=6.4), 4.79 (1H, brs), 5.66 (1H, s), 6.67~7.64 (9H, m)

- M/Z 463 $(M+H)^+$

Esimerkki 116

N-[2-{3-(5-Metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}-6-sulfonyylimetyyli]fenyyli-N'-butyyliurea



Saanto (%): 20

s.p. (°C): 184-185

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

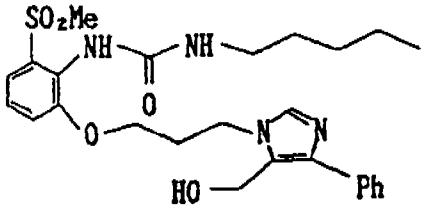
  δ ppm = 0.91 (3H, t, J=7.2), 1.34 (2H, sextet, J=7.2), 1.49 (2H, quintet, J=7.2), 2.21 (2H, quintet, J=5.8), 2.40 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.25 (2H, q, J=7.2), 4.02 (2H, t, J=5.4),

4.16 (2H, t, J=6.6), 5.19 (1H, brs), 6.99 (1H, s), 7.12~7.64 (9H, m)

- M/Z 485 $(M+H)^+$

Esimerkki 117

N-[2-{3-(5-Hydroksimetyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}-6-sulfonyylimetyyli]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 28
s.p. (°C): 179-180

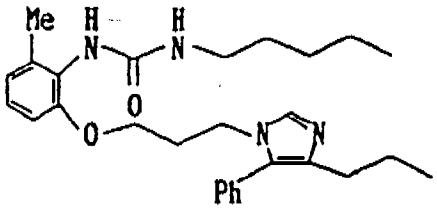
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.89 (3H, t, J=7.0), 1.29~1.55 (6H, m), 2.34 (2H, quintet, J=5.6), 2.57 (3H, brs), 3.12 (3H, s), 3.23 (2H, t, J=7.2), 4.07 (2H, t, J=5.2), 4.30 (2H, t, J=6.6), 4.66 (2H, s), 7.15~7.65 (9H, m)

- M/Z 515 $(M+H)^+$

Esimerkki 118

N-[6-Metyyli-2-{3-(5-fenyyli-4-propyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}fenyyli-N'-pentyyliurea



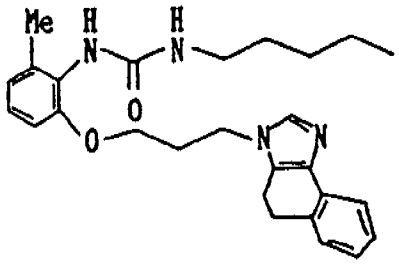
Saanto (%): 38
s.p. (°C): 78-80

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.83 (3H, t, J=7.6), 0.87 (3H, t, J=6.8), 1.26 (4H, m), 1.46 (2H, quintet, J=7.0), 1.60 (2H, sextet, J=7.6), 1.95 (2H, quintet, J=6.0), 2.29 (3H, s), 2.42 (2H, t, J=7.6), 3.18 (2H, q, J=6.8), 3.72 (2H, t, J=5.6), 4.08 (2H, t, J=6.4), 4.80 (1H, brs), 5.46 (1H, brs), 6.54~7.50 (9H, m)

- M/Z 463 $(M+H)^+$

Esimerkki 119
N-[6-Metyyli-2-{3-(1H,8H,9H-nafto[2,1-d]imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 35
s.p. (°C): 146-147

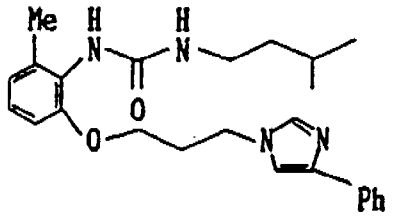
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.87 (3H, t, J=7.0), 1.26 (4H, m), 1.44 (2H, quintet, J=7.2), 2.20 (2H, quintet, J=6.0), 2.27 (3H, s), 2.78 (2H, t, J=7.8), 3.01 (2H, t, J=7.8), 3.92 (2H, t, J=5.4), 4.14 (2H, t, J=6.4), 4.58 (1H, brs), 5.59 (1H, brs), 6.65~7.74 (8H, m)

- M/Z 447 $(M+H)^+$

Esimerkki 120

N-[6-Metyyli-2-{3-(4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}]-fenyyli-N'-3-metyylibutyyliurea



Saanto (%): 58

s.p. (°C): 55-57

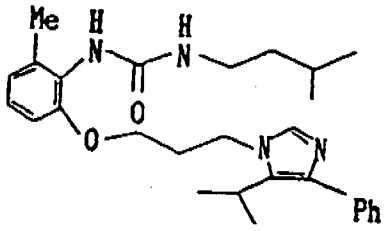
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.85 (6H, d, J=6.4), 1.31 (2H, q, J=7.2), 1.54 (1H, m), 2.19 (2H, m), 2.26 (3H, s), 3.19 (2H, q, J=6.0), 3.39 (2H, t, J=5.4), 4.14 (2H, t, J=6.4), 4.78 (1H, brs), 6.04 (1H, brs), 6.64-7.73 (10H, m)

- M/Z 421 $(M+H)^+$

Esimerkki 121

N-[6-Metyyli-2-[3-{5-(1-metyylietyyli)-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli}propoksi]]fenyyli-N'-metyylibutyyliurea



Saanto (%): 42

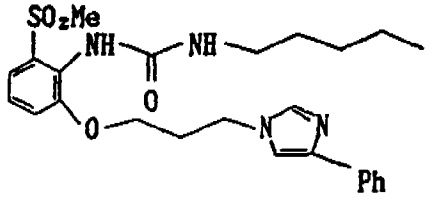
s.p. (°C): 136-137

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.87 (6H, d, J=6.8), 1.27 (6H, d, J=7.2), 1.33 (2H, q, J=6.8), 1.55 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.31 (2H, quintet, J=6.0), 3.21 (2H, q, J=60), 3.28 (1H, heptet, J=7.2), 4.04 (2H, t, J=5.6), 4.22 (2H, t, J=6.4), 4.81 (1H, brs), 5.62 (1H, brs), 6.72~7.49 (9H, m)

- M/Z 463 $(M+H)^+$

Esimerkki 122
N-[2-{3-(4-Fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}-6-sulfonyylimetyyli]fenyyli-N'-pentyyliurea



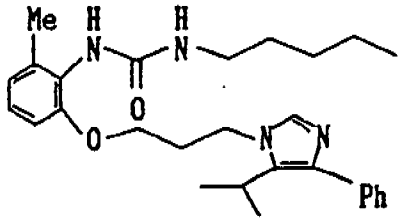
Saanto (%): 28
s.p. (°C): 142-143

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.89(3H, t, J=6.8), 1.28-1.54 (6H, m), 2.50 (2H, quintet, J=5.4), 3.12 (3H, s), 3.27 (2H, q, J=6.8), 3.99 (2H, t, J=5.4), 4.24 (2H, t, J=6.4), 5.10 (1H, brs), 7.01~7.75 (11H, m)

- M/Z 485 $(M+H)^+$

Esimerkki 123
N-[6-Metyyli-2-[3-{5-(1-metyylietyyli)-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli}propoksi]]fenyyli-N'-pentyyliurea



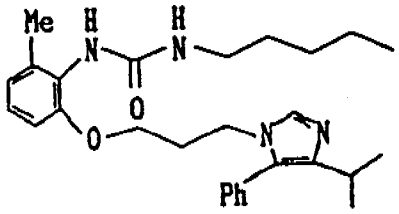
Saanto (%): 29
s.p. (°C): 132-134

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.86 (3H, t, J=7.2), 1.22-1.48 (6H, m), 1.26 (1H, d, J=7.2), 2.30 (2H, quintet, J=6.4), 2.29 (3H, s), 3.18 (2H, q, J=5.8), 3.28 (1H, heptet, J=7.2), 4.03 (2H, t, J=5.4), 4.22 (2H, t, J=6.6), 4.85 (1H, brs), 5.63 (1H, brs), 6.68-7.49 (9H, m)

- M/Z 463 $(M+H)^+$

Esimerkki 124
N-[6-Metyyli-2-[3-{4-(1-metyylietyyli)-5-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli}propoksi]]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 11
s.p. (°C): 127-128

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0. 87 (3H, t, J=7.0), 1.18 (6H, d, J=6.4), 1.20-1.50 (6H, m), 1.98 (2H, quintet, J=5.2), 2.28 (3H, s), 2.79 (1H, heptet, J=6.4), 3.19 (2H, q, J=5.8), 3.74 (2H, d,

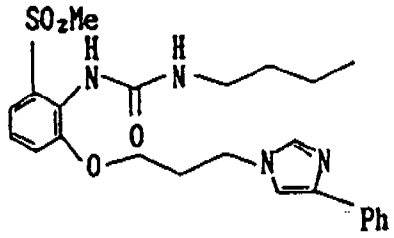
J=5.2), 4.04 (2H, d, J=6.4), 4.85 (1H, brs),

5.39 (1H, brs), 6.54~7.52 (9H, m)

- M/Z 463 $(M+H)^+$

Esimerkki 125

N-[2-{3-(4-Fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}-6-sulfonyylimetyyli]fenyyli-N'-butyyliurea



Saanto (%): 31

s.p. (°C): 148-149

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.92 (3H, ,t, J=7.2), 1.36 (2H, sextet,

  J=7.2), 1.53 (2H, quintet, J=7.2), 2.26 (2H,

  quintet, J=5.6), 3.11 (3H, s), 3.28 (2H, q,

  J=7.2), 4.00 (2H, t, J=5.6), 4.25 (2H, t,

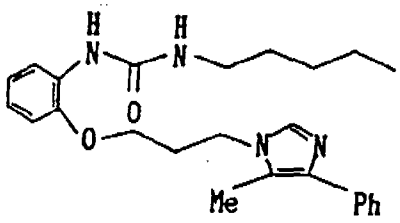
  J=6.4), 4.97 (1H, brs), 6.96 (1H, brs),

  7.11~7.75 (10H, m)

- M/Z 471 $(M+H)^+$

Esimerkki 126

N-[2-{3-(5-Metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}]-fenyyli-N'-pentyyliurea



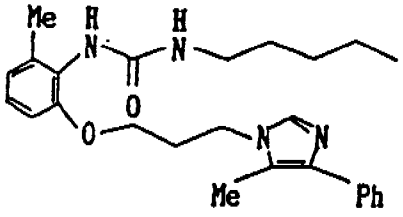
Saanto (%): 87
s.p. (°C): 115-116

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.85 (3H, t, J=7.2), 1.15~1.37 (6H, m), 2.29 (2H, quintet, J=5.6), 2.35 (3H, s), 3.00 (2H, dt, J=7.2, 6.0), 4.08~4.15 (4H, m), 6.26 (1H, brs), 6.43 (1H, brt, J=7.2), 6.72~8.15 (10H, m)

- M/Z 421 $(M+H)^+$

Esimerkki 127
N-[6-Metyyli-2-{3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 47
s.p. (°C): 130-134

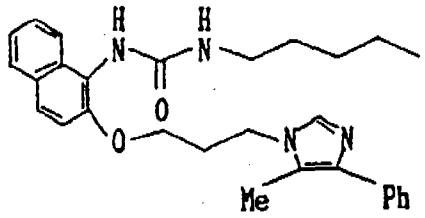
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.86 (3H, t, J=7.0), 1.19~1.46 (6H, m), 2.20 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.15 (2H, q, J=6.6), 3.94 (2H, t, J=5.6), 4.12 (2H, t, J=6.4), 4.77 (1H, brt), 5.80 (1H, brs), 6.66~7.64 (9H, m)

- M/Z 435 $(M+H)^+$

Esimerkki 128

N-[2-{3-(5-Metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}]-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 97

s.p. (°C): 157-161

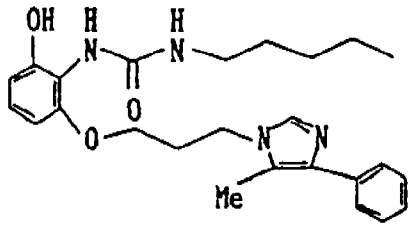
- 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.82 (3H, t, J=7.4), 1.12~1.42 (6H, m), 2.27 (2H, quintet, J=10.0), 2.41 (3H, s), 3.16 (2H, q, J=6.0), 4.11 (2H, t, J=5.6), 4.20 (2H, t, J=6.4), 4.55 (1H, brt), 6.00 (1H, brs), 7.20~8.04 (12H, m)

- M/Z 471 $(M+H)^+$

Esimerkki 129

N-[6-Hydroksi-2-{3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 44

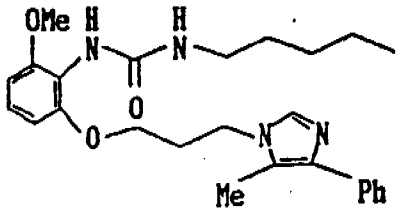
s.p. (°C): 120-121

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.88 (3H, t, J=6.8), 1.20~1.41 (6H, m), 2.36 (3H, s), 2.36~2.42 (2H, m), 3.00~3.05 (2H, m), 4.16~4.21 (4H, m), 5.88 (1H, brs), 6.32 (1H, d, J=8.0), 6.63 (1H, d, J=8.4), 6.89 (1H, t, J=8.0), 7.10~7.59 (6H, m), 7.78 (1H, s), 10.52 (1H, brs)

- M/Z 437 $(M+H)^+$

Esimerkki 130
N-[6-Metoksi-2-{3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 34
s.p. (°C): 127

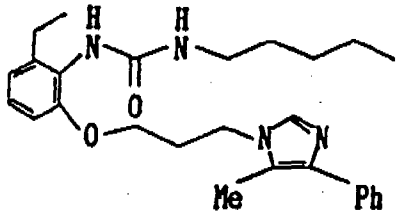
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.86 (3H, t, J=7.0), 1.05~1.51 (6H, m), 2.12~2.21 (2H, m), 2.37 (3H, s), 3.19 (2H, q, J=7.0), 3.82 (3H, s), 3.95 (2H, t, J=5.6), 4.12 (2H, t, J=6.0), 5.42 (1H, brt), 5.98 (1H, brs), 6.50~7.64 (8H, m)

- M/Z 451 $(M+H)^+$

Esimerkki 131

N-[6-Etyyli-2-{3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 19

s.p. (°C): 122-124

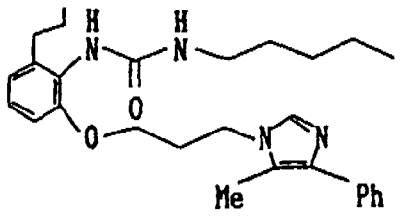
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.86 (3H, t, J=7.2), 1.18~1.46 (6H, m), 1.19 (3H, t, J=7.6), 2.19~2.26 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.68 (2H, q, J=7.6), 3.13~3.21 (2H, m), 3.95 (2H, t, J=5.4), 4.15 (2H, t, J=6.6), 4.51 (1H, m), 5.54 (1H, brs), 6.70~7.65 (9H, m)

- M/Z 449 $(M+H)^+$

Esimerkki 132

N-[2-{3-(5-Metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}-6-propyyli]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 36

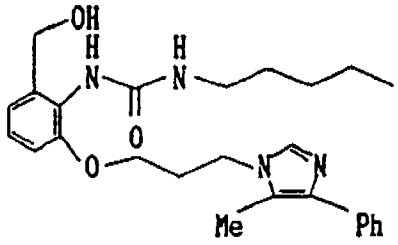
s.p. (°C): 116-121

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ ppm = 0.87 (3H, t, J=7.2), 0.96 (3H, t, J=6.0), 1.19~1.36 (4H, m), 2.19~2.30 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.60~2.67 (2H, m), 3.14~3.21 (2H, m), 3.97 (2H, t, J=5.6), 4.17 (2H, t, J=6.6), 4.62 (1H, brt), 5.65 (1H, brs), 6.70~7.66 (9H, m)

- M/Z 463 $(M+H)^+$

Esimerkki 133
N-[6-Hydroksimetyyli-2-{3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



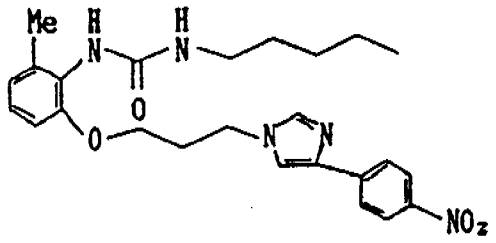
Saanto (%): 13
s.p. (°C): öljymäinen aine

- ^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$)

δ ppm = 0.87 (3H, t, J=6.8), 1.21~1.36 (4H, m), 1.50~1.60 (2H, m), 2.18~2.25 (2H, m), 2.39 (3H, s), 3.28~3.36 (2H, m), 4.03 (2H, t, J=5.6), 4.23 (2H, t, J=6.8), 5.08 (3H, s), 6.59~7.65 (9H, m)

- M/Z 433 $(M-OH)^+$

Esimerkki 134
N-[6-Metyyli-2-[3-{4-(4-nitro)fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli}-propoksi]]fenyyli-N'-pentyyliurea



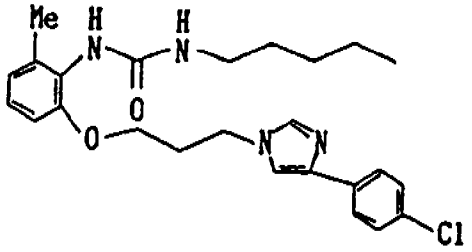
Saanto (%): 37
s.p. (°C): 174-175

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.86 (3H, s), 1.19-1.35 (4H, m), 1.41-1.51 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.19-3.24 (2H, m), 3.96 (2H, t, J=5.6), 4.25 (2H, t, J=6.6), 4.50 (1H, brt), 5.65 (1H, brs), 6.72 (1H, d, J=7.8), 6.91 (1H, d, J=7.8), 7.15 (1H, t, J=7.8), 7.42 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=11.2), 8.22 (1H, d, J=11.2)

- M/Z 466 $(M+H)^+$

Esimerkki 135
N-[6-Metyyli-2-[3-{4-(4-kloori)fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli}-propoksi]]fenyyli-N'-pentyyliurea



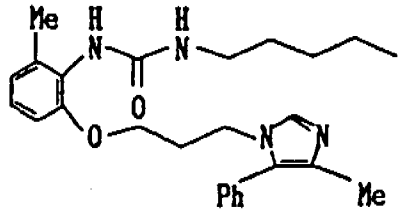
Saanto (%): 35
s.p. (°C): 141-144

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.86 (3H, t, J=7.0), 1.19-1.35 (4H, m), 1.44 (2H, quintet, J=7.0), 2.21~2.29 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.19 (2H, dt, J=6.0, 7.2), 3.94 (2H, t, J=5.6), 4.20 (2H, t, J=6.4), 4.54 (1H, brt), 5.65 (1H, brs), 6.66~7.68 (9H, m)

- M/Z 455 $(M+H)^+$

Esimerkki 136
N-[6-Metyyli-2-{3-(4-metyyli-5-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



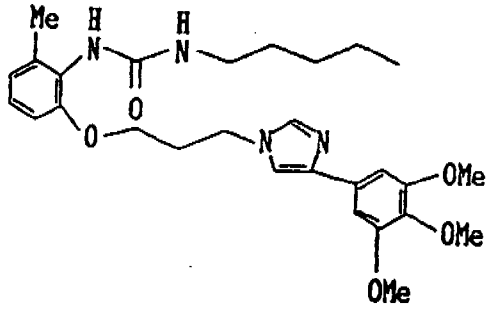
Saanto (%): 32
s.p. (°C): öljymäinen aine

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.87 (3H, t, J=6.0), 1.20~1.51 (6H, m), 1.90~1.98 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.13~3.21 (2H, m), 3.72 (2H, t, J=5.4), 4.13 (2H, t, J=6.2), 4.77 (1H, brt), 5.53 (1H, brs), 6.55~7.54 (9H, m)

- M/Z 435 $(M+H)^+$

Esimerkki 137
N-[6-Metyyli-2-[3-{4-(3,4,5-trimetoksi)fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli}propoksi]]fenyyli-N'-pentyyliurea



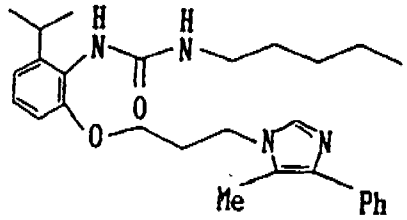
Saanto (%): 25
s.p. (°C): öljymäinen aine

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.84 (3H, t, J=6.8), 1.17-1.29 (4H, m), 1.42 (2H, quintet, J=7.2), 2.15-2.22 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.16 (2H, q, J=6.8), 3.83-3.90 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.88 (6H, s), 4.14 (2H, t, J=6.4), 4.89 (1H, brs), 6.17 (1H, brs), 6.66 (1H, d, J=8.0), 6.84 (1H, d, J=8.0), 6.98 (2H, s), 7.08 (1H, t, J=8.0), 7.18 (1H, s), 7.49 (1H, s)

- M/Z 511 $(M+H)^+$

Esimerkki 138
N-[6-(1-Metyylietyyli)-2-{3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 24
s.p. (°C): 153-154

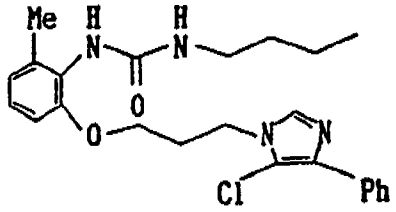
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.85 (3H, t, J=7.0), 1.19 (6H, d, J=6.8), 1.19~1.30 (4H, m), 1.39~1.46 (2H, m), 2.19~2.26 (2H, m), 2.41 (3H, s), 3.15~3.20 (2H, m), 3.33 (1H, septet, J=6.8), 3.95 (2H, t, J=5.4), 4.16 (2H, t, J=6.4), 4.61 (1H, brt), 5.63 (1H, brs), 6.69~7.64 (9H, m)

- M/Z 463 $(M+H)^+$

Esimerkki 139

N-[6-Metyyli-2-{3-(5-kloori-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-butyyliurea



Saanto (%): 54
s.p. (°C): 151-155

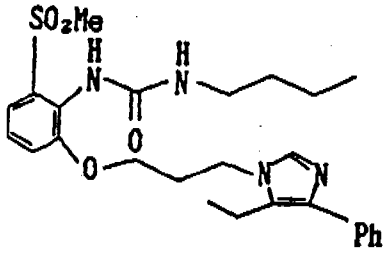
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.88 (3H, t, J=7.2), 1.24-1.48 (4H, m), 2.28~2.34 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.16~3.22 (2H, m), 3.94 (2H, t, J=5.4), 4.23 (2H, t, J=6.4), 4.69 (1H, brs), 5.85 (1H, brs), 6.68~7.95 (9H, m)

- M/Z 441 $(M+H)^+$

Esimerkki 140

N-[2-{3-(5-Etyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}-6-sulfonyylimetyyli]fenyyli-N'-butyyliurea



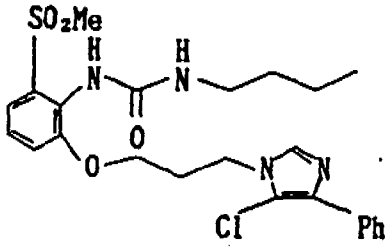
Saanto (%): 57
s.p. (°C): 171-172

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.88 (3H, t, J=7.2), 1.23~1.52 (7H, m), 2.23~2.31 (2H, m), 2.82 (2H, q, J=7.6), 3.11 (3H, s), 3.19~3.24 (2H, m), 4.07 (2H, t, J=5.4), 4.30 (2H, t, J=6.6), 5.69 (1H, brs), 7.12~7.60 (9H, m), 8.08 (1H, brs)

- M/Z 499 $(M+H)^+$

Esimerkki 141
N-[2-{3-(5-Kloori-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}-6-sulfonyylimetyyli]fenyyli-N'-butyyliurea



Saanto (%): 23
s.p. (°C): 183-186

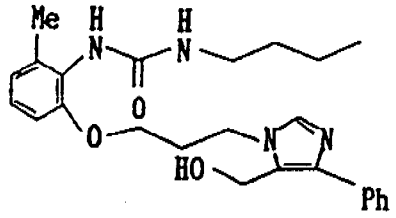
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.90 (3H, t, J=7.4), 1.29~1.52 (4H, m), 2.21~2.30 (2H, m), 3.11 (3H, s), 3.20~3.27 (2H, m), 3.96 (2H, t, J=5.6), 4.25 (2H, t, J=6.4), 5.38 (1H, brs), 7.08~7.94 (10H, m)

  M/Z 505 $(M+H)^+$

Esimerkki 142

N-[6-Metyyli-2-{3-(5-hydroksimetyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}]fenyyli-N'-butyyliurea



Saanto (%): 40

s.p. (°C): 128-130

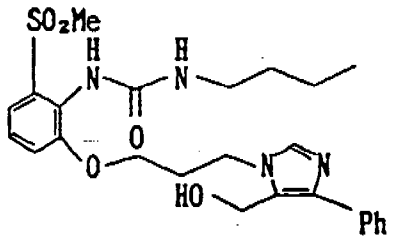
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.84 (3H, t, J=7.4), 1.20-1.41 (4H, m), 2.10-2.19 (2H, m), 2.25 (3H, s), 3.15 (2H, q, J=6.4), 3.86 (2H, t, J=5.0), 4.12 (2H, t, J=7.4), 4.67 (2H, s), 5.00 (1H, brs), 6.42 (1H, brs), 6.63 (1H, d, J=8.0), 6.82 (1H, d, J=8.0), 7.09 (1H, t, J=8.0), 7.21-7.67 (9H, m)

- M/Z 437 $(M+H)^+$

Esimerkki 143

N-[2-{3-(5-Hydroksimetyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}-6-sulfonyylimetyyli]fenyyli-N'-butyyliurea



Saanto (%): 50

s.p. (°C): 180-183

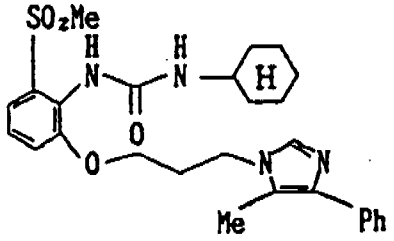
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.90 (3H, t, J=7.2), 1.25-1.52 (4H, m), 2.12-2.34 (2H, m), 3.10 (3H, s), 3.23 (2H, q, J=6.0), 4.00 (2H, t, J=5.2), 4.27 (2H, t, J=6.2), 4.66 (3H, s), 5.56 (1H, brs), 7.07-7.69 (11H, m)

- M/Z 501 $(M+H)^+$

Esimerkki 144

N-[2-{3-(5-Metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}-6-sulfonyylimetyyli]fenyyli-N'-sykloheksyyliurea



Saanto (%): 17

s.p. (°C): 202-203

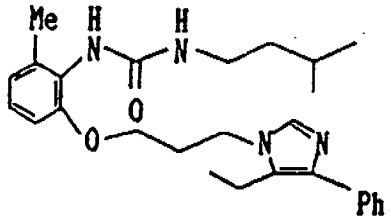
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 1.06-1.19 (5H, m), 1.54-1.74 (3H, m), 1.86-1.98 (2H, m), 2.16-2.21 (2H, m), 2.39 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.53-3.63 (1H, m), 3.99 (2H, t, J=5.2), 4.17 (2H, t, J=6.6), 5.41 (1H, brs), 7.09-7.66 (10H, m)

- M/Z 511 $(M+H)^+$

Esimerkki 145

N-[6-Metyyli-2-{3-(5-etyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]-N'-3-metyylibutyyliurea



Saanto (%): 54

s.p. (°C): 110-111

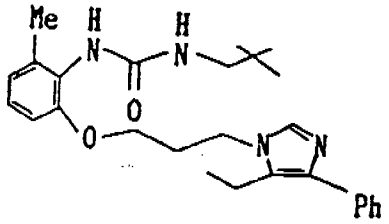
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.86 (6H, d, J=6.6), 1.22 (3H, t, J=7.6), 1.27~1.35 (2H, m), 1.50~1.60 (1H, m), 2.19~2.23 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.74~2.80 (2H, m), 3.16~3.22 (2H, m), 3.94 (2H, t, J=5.6), 4.11 (2H, t, J=6.6), 4.93 (1H, brs), 5.97 (1H, brs), 6.65~7.64 (8H, m), 7.50 (1H, s)

- M/Z 449 $(M+H)^+$

Esimerkki 146

N-[6-Metyyli-2-{3-(5-etyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-2,2-dimetyylipropyyliurea



Saanto (%): 47

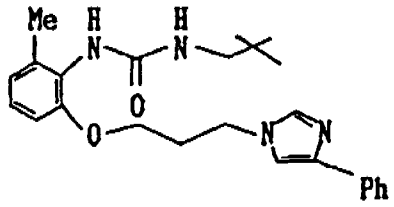
s.p. (°C): öljymäinen aine

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.83 (9H, s), 1.88 (3H, t, J=7.4), 2.11~2.20 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.74 (2H, q, J=7.4), 2.98 (2H, d, J=6.0), 3.91 (2H, t, J=5.4), 4.06 (2H, t, J=6.8), 5.31 (1H, brs), 6.28 (1H, brs), 6.61~7.63 (8H, m), 7.50 (1H, s)

- M/Z 449 $(M+H)^+$

Esimerkki 147
N-[6-Metyyli-2-{3-(4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}]-fenyyli-N'-2,2-dimetyylipropyyliurea



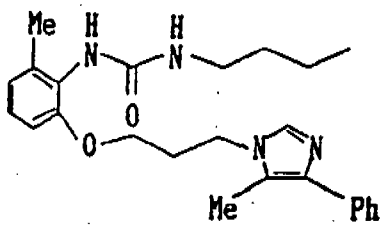
Saanto (%): 48
s.p. (°C): 159-161

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.81 (9H, s), 2.07~2.14 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.98 (2H, d, J=6.4), 3.82 (2H, t, J=5.6), 4.06 (2H, t, J=6.6), 5.19 (1H, brs), 6.43 (1H, brs), 6.60~7.72 (8H, m), 7.14 (1H, d, J=1.4), 7.48 (1H, d, J=1.4)

- M/Z 421 $(M+H)^+$

Esimerkki 148
N-[6-Metyyli-2-{3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-butyyliurea



Liuos, jossa oli 430 mg butyyli-isosyanaattia kloroformissa, tiputettiin liuokseen, jossa oli 1,16 g 6-metyyli-2-{3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}aniliinia kloroformissa. Kun tiputus oli suoritettu, saatua seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 5 tuntia reaktion suorittamiseksi. Kun reaktio oli tapahtunut, liuotin tislattiin pois ja jäännös uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista, jolloin saatiin 1,56 g otsikon yhdistettä.

Saanto (%): 100
s.p. (°C): 139-140

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

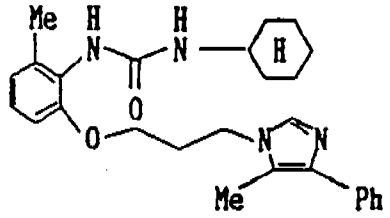
  δ ppm = 0.88 (3H, t, J=7.2), 1.21-1.47 (4H, m), 2.26 (2H, quintet, J=5.6), 2.29 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.16 (2H, q, J=7.2), 3.96 (2H, t, J=5.6), 4.15 (2H, t, J=5.6), 4.67 (1H, brt), 5.63 (1H, brs), 6.67-7.65 (9H, m)

- M/Z 421 $(M+H)^+$

Seuraavissa esimerkeissä 149-152 kuvattavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 148 yhdiste.

Seuraavassa annetaan jokaiselle yhdisteelle kemiallinen rakennekaava, saanto (%), massaspektrometritiedot $(M+H)^+$ ja ^{1}H-MNR (δ ppm, JHz).

Esimerkki 149
N-[6-Metyyli-2-{3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-sykloheksyyliurea



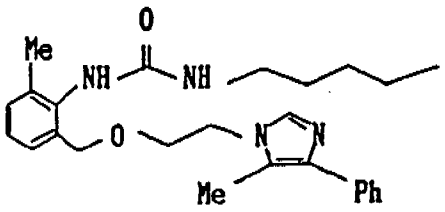
Saanto (%): 57
s.p. (°C): 166-167

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.97~1.97 (10H, m), 2.23 (2H, quintet, J=5.6), 2.29 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.63 (1H, m), 3.96 (2H, t, J=5.6), 4.14 (2H, t, J=5.6), 4.51 (1H, brd), 5.62 (1H, brs), 6.67~7.65 (9H, m)

- M/Z 447 $(M+H)^+$

Esimerkki 150
N-[2-{2-(5-Metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)etyylioksi-metyyli-6-metyyli]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 60
s.p. (°C): 72-73

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

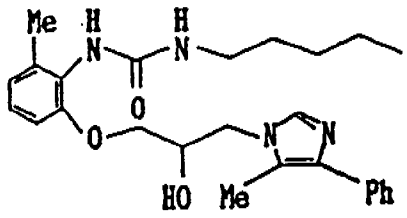
  δ ppm = 0.84 (3H, t, J=7.6), 1.19~2.04 (6H, m), 2.16 (3H, s), 2.32 (3H, s), 3.00 (2H, q, J=7.6), 3.68 (2H, t, J=5.2), 4.09 (2H, t, J=5.2),

4.34 (2H, s), 4.80 (1H, brs), 5.89 (1H, brs), 7.07-7.65 (9H, m)

- M/Z 435 $(M+H)^+$

Esimerkki 151

N-[6-Metyyli-2-{2-hydroksi-3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)}propoksi]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 32

s.p. (°C): 182-184

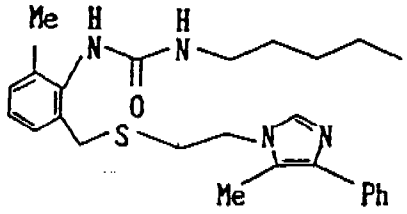
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.86 (3H, t, J=6.8), 1.20-1.50 (6H, m), 2.30 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.18 (2H, m), 3.86 (1H, m), 4.10 (4H, m), 6.70-7.60 (9H, m)

- M/Z 451 $(M+H)^+$

Esimerkki 152

N-[2-{2-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)}-etyylitio-metyyli-6-metyyli]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 64

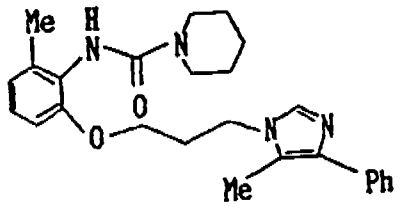
s.p. (°C): 130-131

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.86 (3H, t, J=7.2), 1.20~1.50 (6H, m), 2.25 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.72 (2H, t, J=6.8), 3.14 (2H, q, J=6.4), 3.59 (2H, s), 3.95 (2H, t, J=6.8), 4.70 (1H, brs), 6.50 (1H, brs), 7.00~7.70 (9H, m)

- M/Z 451 $(M+H)^+$

Esimerkki 153
N-[6-Metyyli-2-{3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)}-propoksi]fenyyli-N',N'-(pentaani-1,5-diyyli)urea



Tolueeniliuosta, jossa oli 1,60 g N-[6-metyyli-2-{3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-O-fenyyliuretaania, joka oli saatu 6-metyyli-2-{3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}aniliinista, ja 930 mg piperidiiniä, kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 30 minuuttia reaktion suorittamiseksi. Kun reaktio oli tapahtunut, reaktioseos konsentroitiin, puhdistettiin pylväskromatografialla ja uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatin, etanolin ja heksaanin seoksesta, jolloin saatiin 900 mg otsikon yhdistettä.

Saanto (%): 57
s.p. (°C): 167-168

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

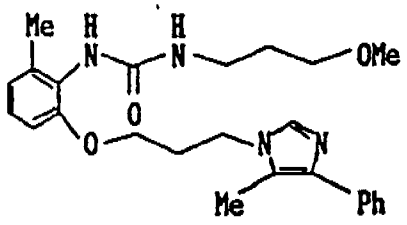
  δ ppm = 1.52~1.68 (6H, m), 2.22 (2H, quintet, J=6.0), 2.23 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.47 (4H, m), 4.03 (2H, t, J=6.0), 4.08 (2H, t, J=6.0), 5.90 (1H, brs), 6.68~7.63 (9H, m)

- M/Z 433 $(M+H)^+$

Seuraavissa esimerkeissä 154-161 kuvattavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 153 yhdiste.

Seuraavassa annetaan jokaiselle yhdisteelle kemiallinen rakennekaava, saanto (%), massaspektrometritiedot $(M+H)^+$ ja ^{1}H-MNR (δ ppm, JHz).

Esimerkki 154
N-[6-Metyyli-2-{3-(4-metyyli-5-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-3-metoksipropyyliurea



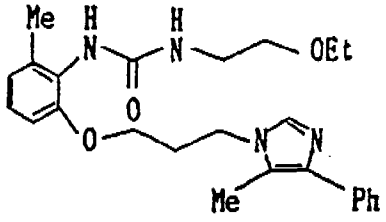
Saanto (%): 49
s.p. (°C): 123-124

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 1.71 (2H, quintet, J=6.0), 2.21 (2H, quintet, J=6.0), 2.30 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.30 (2H, q, J=6.0), 3.39 (2H, t, J=6.0), 3.95 (2H, t, J =6.0), 4.13 (2H, t, J=6.0), 5.22 (1H, brt), 5.71 (1H, brs), 6.68-7.64 (9H, m)

- M/Z 437 $(M+H)^+$

Esimerkki 155
N-[6-Metyyli-2-{3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-2-etoksietyyliurea



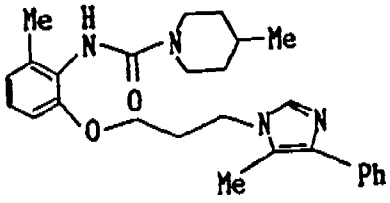
Saanto (%): 44
s.p. (°C): 121-122

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 1.12 (3H, t, J=7.2), 2.22 (2H, quintet, J=6.0), 2.30 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.38 (2H, q, J=7.2), 3.43 (2H, t, J=7.2), 3.47 (2H, q, J=7.2), 3.96 (2H, t, J=6.0), 4.13 (2H, t, J=6.0), 5.01 (1H, brt), 5.78 (1H, brs), 6.69-7.64 (9H, m)

- M/Z 437 $(M+H)^+$

Esimerkki 156
N-[6-Metyyli-2-{3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N',N'-(3-metyylipentaani-1,5-diyyli)urea



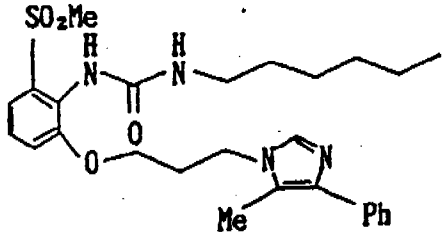
Saanto (%): 77
s.p. (°C): 123-124

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.96 (3H, d, J=6.8), 1.10~1.21 (2H, m), 1.58 (1H, m), 1.67 (2H, m), 2.21 (2H, quintet, J=5.6), 2.24 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.86 (2H, t, d, J=13.2, 2.8), 4.02 (2H, t, J=5.6), 4.06 (2H, m), 4.09 (2H, t, J=5.6), 5.91 (1H, brs), 6.68~7.63 (9H, m)

- M/Z 447 $(M+H)^+$

Esimerkki 157
N-[2-{3-(5-Metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}-6-sulfonyylimetyyli]fenyyli-N'-heksyyliurea



Saanto (%): 41
s.p. (°C): 171-172

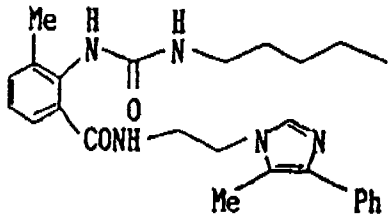
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.87 (3H, t, J=6.8), 1.19~1.54 (8H, m), 2.21 (2H, quintet, J=5.2), 2.40 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.25 (2H, q, J=6.8), 4.02 (2H, t, J=5.2), 4.16 (2H, t, J=5.2), 5.21 (1H, brt), 7.01 (1H, brs), 7.11~7.65 (9H, m)

- M/Z 513 $(M+H)^+$

Esimerkki 158

[2-[N-{2-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)etyyli}-karbamoyyli]-6-metyyli]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 45

s.p. (°C): 179-180

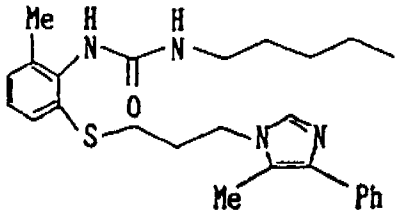
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.86 (3H, t, J=6.8), 1.16~1.41 (6H, m), 2.17 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.06 (2H, q, J=6.8), 3.51 (2H, q, J=6.0), 4.03 (2H, t, J=6.0), 5.27 (1H, brt), 7.09~7.58 (9H, m), 7.72 (1H, brs), 7.79 (1H, brt)

- M/Z 448 $(M+H)^+$

Esimerkki 159

N-[6-Metyyli-2-{3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-tiopropyyli}]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 51

s.p. (°C): 111-113

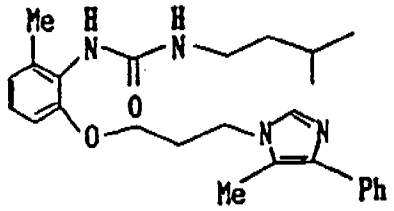
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.87 (3H, t, J=7.2), 1.18~1.50 (6H, m), 2.09 (2H, quintet, J=6.8), 2.30 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.84 (2H, t, J=6.8), 3.18 (2H, q, J=7.2), 4.07 (2H, t, J=6.8), 4.46 (1H, brt), 5.90 (1H, brs), 7.08~7.77 (9H, m)

- M/Z 451 $(M+H)^+$

Esimerkki 160

N-[6-Metyyli-2-{3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-3-metyylibutyyliurea



Saanto (%): 54

s.p. (°C): 127-128

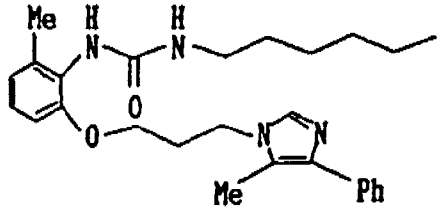
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.86 (6H, d, J=6.4), 1.31 (2H, q, J=7.2), 1.55 (1H, m), 2.20 (2H, quintet, J=6.4), 2.27 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.19 (2H, q, J=6.4), 3.94 (2H, t, J=6.4), 4.12 (2H, t, J=6.4), 4.70 (1H, brt), 5.78 (1H, brs), 6.66~7.63 (9H, m)

- M/Z 435 $(M+H)^+$

Esimerkki 161

N-[6-Metyyli-2-{3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-heksyyliurea



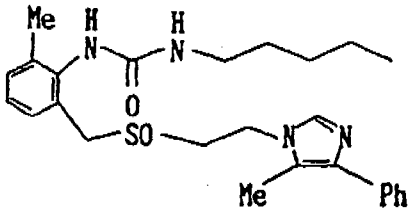
Saanto (%): 61
s.p. (°C): 139-140

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.86 (3H, t, J=6.0), 1.17-1.46 (8H, m), 2.23 (2H, quintet, J=5.6), 2.30 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.15 (2H, q, J=6.0), 3.96 (2H, t, J=5.6), 4.14 (2H, t, J=5.6), 4.65 (1H, brt), 5.62 (1H, brs), 6.67-7.65 (9H, m)

- M/Z 449 $(M+H)^+$

Esimerkki 162
N-[2-{2-(5-Metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)}etyyli-sulfinyylimetyyli-6-metyyli]fenyyli-N'-pentyyliurea



Liuos, jossa oli 12 mg m-klooriperbentsoehappoa metyleenikloridissa, tiputettiin liuokseen, jossa oli 24 mg N-[2-{2-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-etyylitiometyyli-6-metyyli}-fenyyli-N'-pentyyliureaa metyleenikloridissa, -78°C:ssa. Kun tiputus oli suoritettu, seoksen lämpötilan annettiin spontaanisti nousta ja seosta sekoitettiin 2,5 tuntia reaktion suorittamiseksi. Kun reaktio oli tapahtunut, eetteriä lisättiin reaktio-

seokseen ja ylimääräinen perhappo hajotettiin 1M natriumvetysulfiitilla. Saatu seos pestiin kahdesti 1M Na_2CO_3:lla. Saatu orgaaninen kerros pestiin tavallisen suolan kylläisellä vesiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla, jolloin saatiin 18 mg otsikon yhdistettä amorfisena aineena.

Saanto (%): 73
s.p. (°C): 116-118

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

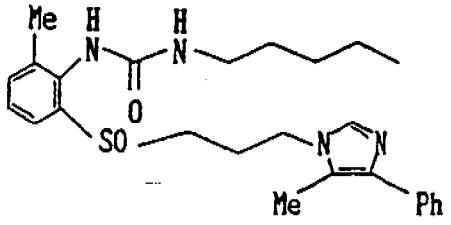
  δ ppm = 0.88 (3H, t, J=6.8), 1.20-1.60 (6H, m), 2.29 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.95 (2H, t, J=6.0), 3.18 (2H, q, J=6.4), 3.85 (1H, m), 4.26 (2H, m), 4.35 (1H, m), 4.71 (1H, brs), 7.00-7.62 (9H, m)

- M/Z 467 $(M+H)^+$

Yhdiste, joka kuvataan seuraavassa esimerkissä 163, valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 162 yhdiste.

Seuraavassa annetaan yhdisteen kemiallinen rakennekaava, saanto (%), sulamispiste (°C), massaspektrometritiedot $(M+H)^+$ ja ^{1}H-NMR (δ ppm, JHz).

Esimerkki 163
N-[6-Metyyli-2-{3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-sulfinyylipropyyli}]fenyyli-N'-pentyyliurea



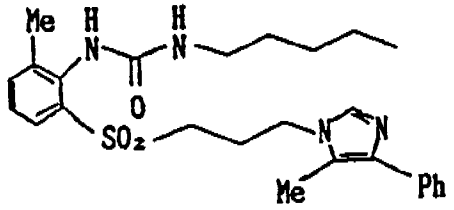
Saanto (%): 97
s.p. (°C): öljymäinen aine

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.87 (3H, t, J=6.8), 1.20~1.50 (6H, m), 2.01 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.83 (1H, dt, J=13.2, 7.2), 3.02 (1H, dt, J=13.2, 7.2), 3.15 (2H, m), 4.01 (2H, t, J=7.2), 5.58 (1H, brs), 7.0~7.60 (9H, m)

- M/Z 467 $(M+H)^+$

Esimerkki 164
N-[6-Metyyli-2-{3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-sulfonyylipropyyli}]fenyyli-N'-pentyyliurea



540 mg m-klooriperbentsoehappoa lisättiin metyleenikloridiliuokseen, jossa oli 700 mg N-[6-metyyli-2-{3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propyylitio}]fenyyli-N'-pentyyliureaa, jäillä jäähdyttäen. 30 minuutin kuluttua seoksen lämpötila nostettiin huoneenlämpöön ja saatua seosta sekoitettiin yksi tunti reaktion suorittamiseksi. Kun reaktio oli tapahtunut, ylimääräinen perhappo hajotettiin natriumtiosulfaatin vesiliuoksella. Saatu seos uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros pestiin 1N natriumhydroksidilla ja tavallisen suolan kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla, jolloin saatiin 560 mg otsikon yhdistettä amorfisena aineena.

Saanto (%): 74
s.p. (°C): 45-47

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

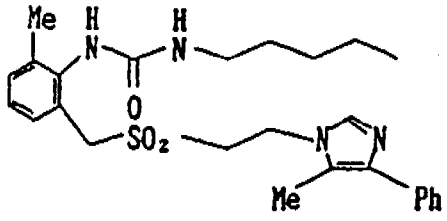
  δ ppm = 0.87 (3H, t, J=6.8), 1.18-1.52 (6H, m), 2.15 (2H, quintet, J=7.2), 2.32 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.14 (2H, t, J=7.2), 3.17 (2H, q, J=6.8), 4.01 (2H, t, J=7.2), 5.10 (1H, brt), 7.21-7.83 (10H, m)

- M/Z 483 $(M+H)^+$

Seuraavissa esimerkeissä 165-166 kuvattavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 164 yhdiste.

Seuraavassa annetaan kummankin yhdisteen kemiallinen rakennekaava, saanto (%), sulamispiste (°C), massaspektrometritiedot $(M+H)^+$ ja ^{1}H-NMR (δ ppm, JHz).

Esimerkki 165
N-[2-{2-(5-Metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)}etyyli-sulfonyylimetyyli-6-metyyli]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 85
s.p. (°C): 168-170

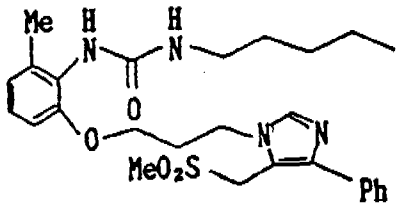
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.88 (3H, t, J=6.8), 1.27-1.63 (6H, m), 2.31 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.18 (2H, q, J=6.0), 3.38 (2H, t, J=6.8), 4.19 (2H, s), 4.40 (2H, t, J=6.8), 6.61 (1H, brs), 7.10-7.65 (9H, m)

- M/Z 483 $(M+H)^+$

Esimerkki 166

N-[6-Metyyli-2-{3-(4-metaanisulfonyylimetyyli-5-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 51

s.p. (°C): 108-110

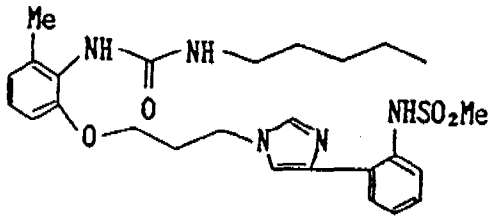
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.86 (3H, t, J=7.2), 1.18-1.50 (6H, m), 2.31 (3H, s), 2.34 (2H, quintet, J=5.6), 2.57 (3H, s), 3.18 (2H, q, J=7.2), 4.04 (2H, t, J=5.6), 4.40 (2H, t, J=5.6), 4.66 (2H, s), 4.78 (1H, brt), 5.99 (1H, brs), 6.71-7.79 (9H, m)

- M/Z 513 $(M+H)^+$

Esimerkki 167

N-[6-Metyyli-2-[3-{4-(2-metaanisulfonyyliamino)fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)}propoksi]]fenyyli-N'-pentyyliurea



100 mg palladiumhiiltä lisättiin etanoliliuokseen, jossa oli 1,18 g N-[6-metyyli-2-[3-{4-(2-nitrofenoli)-1H-imidatsol-1-yyli}propoksi]]fenyyli-N'-pentyyliureaa, katalyyttisen pelkistyksen suorittamiseksi vetyvirrassa. Näin saatiin 1,10 g N-[6-metyyli-2-[3-{4-(2-aminofenyyli)-1H-imidatsol-1-yyli}propoksi]]-

fenyyli-N'-pentyyliureaa. Tämän tuotteen liuokseen metyleenikloridissa tiputettiin liuos, jossa oli 0,53 ml trietyyliamiinia ja 660 mg metaanisulfonianhydridiä metyleenikloridissa, jäillä jäähdyttäen. Saatua seosta sekoitettiin 30 minuuttia ja seoksen lämpötila nostettiin huoneenlämpöön jatkaen sekoittamista yhden tunnin ajan. Kun reaktio oli tapahtunut, reaktioseos uutettiin etyyliasetaatilla ja etyyliasetaattikerros kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla, jolloin saatiin 370 mg otsikon yhdistettä amorfisena aineena.

Saanto (%): 39
s.p. (°C): 65-70

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

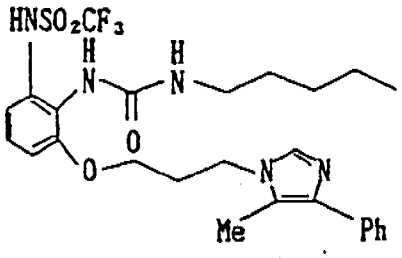
  δ ppm = 0.85 (3H, t, J=7.2), 1.18~1.50 (6H, m), 2.72 (2H, quintet, J=5.6), 2.32 (3H, s), 2.90 (3H, s), 3.20 (2H, q, J=7.2), 3.93 (2H, t, J=5.6), 4.24 (2H, t, J=5.6), 4.45 (1H, brt), 5.73 (1H, brs), 6.67~7.68 (9H, m)

- M/Z 514 $(M+H)^+$

Seuraavissa esimerkeissä 168-172 kuvattavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 167 yhdiste.

Seuraavassa annetaan näiden yhdisteiden kemiallinen rakennekaava, saanto (%), sulamispiste (°C), massaspektrometritiedot $(M+H)^+$ ja ^{1}H-NMR (δ ppm, JHz).

Esimerkki 168
N-[2-{3-(5-Metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}-6-trifluorimetaanisulfonyyliamino]fenyyli-N'-pentyyliurea



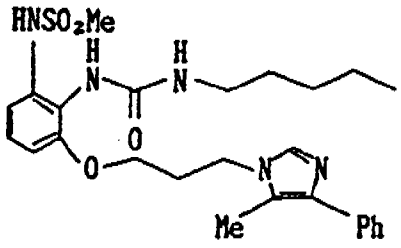
Saanto (%): 46
s.p. (°C): 111-113

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.87 (3H, t, J=7.2), 1.18~1.44 (6H, m), 2.37 (2H, quintet, J=4.5), 2.39 (3H, s), 3.05 (2H, q, J=7.2), 4.03 (1H, brt), 4.15 (2H, t, J=4.5), 4.18 (2H, t, J=4.5), 5.98 (1H, brs), 6.64~7.58 (9H, m), 7.78 (1H, s)

- M/Z 568 $(M+H)^+$

Esimerkki 169
N-[6-Metaanisulfonyyliamino-2-{3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 59
s.p. (°C): 123-124

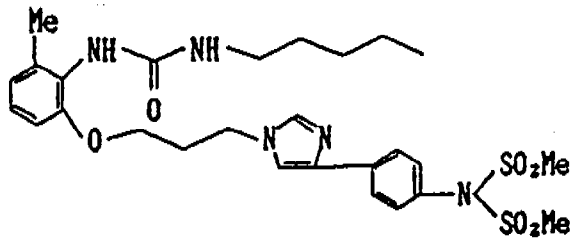
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.92 (3H, t, J=7.2), 1.24~1.57 (6H, m), 2.36 (2H, quintet, J=4.8), 2.38 (3H, s), 2.49 (3H, s), 3.15 (2H, q, J=7.2), 4.12 (2H, t, J=4.8), 4.20 (2H, t, J=4.8), 5.77 (1H, brs), 6.60~7.75 (10H, m), 8.82 (1H, brs)

- M/Z 514 (M+H)

Esimerkki 170

N-[6-Metyyli-2-[3-{4-(4-dimetaanisulfonyyliamino)fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli}propoksi]]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 19

s.p. (°C): 140-142

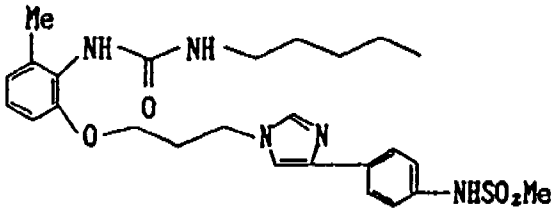
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.86 (3H, t, J=7.0), 1.18-1.50 (6H, m), 2.22-2.30 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.20 (2H, m), 3.41 (6H, s), 3.80 (2H, t, J=7.2), 4.20 (2H, t, J=6.6), 4.59 (1H, brt), 5.85 (1H, brs), 6.68-7.82 (9H, m)

- M/Z 592 $(M+H)^+$

Esimerkki 171

N-[6-Metyyli-2-[3-{4-(4-metaanisulfonyyliamino)fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli}propoksi]]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 13

s.p. (°C): 86-88

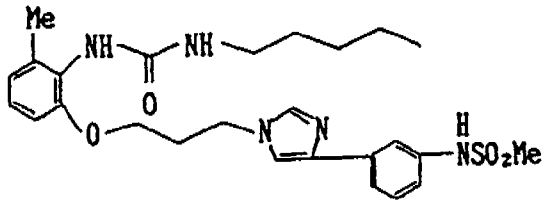
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.82 (3H, t, J=7.2), 1.16-1.29 (4H, m), 1.37-1.48 (2H, m), 2.13-2.26 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.90 (3H, s), 3.19 (2H, q, J=6.8), 3.88 (2H, t, J=5.4), 4.12 (2H, t, J=6.8), 4.94 (1H, brs), 6.41 (1H, brs), 6.66 (1H, d, J=8.0), 6. 83 (1H, d, J=8.0), 7.08 (1H, t, J=8.0), 7.13 (1H, d, J=0.8), 7.20 (2H, d, J=8.8), 7.27 (1H, s), 7.50 (1H, d, J=0.8), 7.58 (2H, d, J=8.8)

- M/Z 514 $(M+H)^+$

Esimerkki 172

N-[6-Metyyli-2-[3-{4-(3-metaanisulfonyyliamino)fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli}propoksi]]fenyyli-N'-pentyyliurea



Saanto (%): 40
s.p. (°C): 165-167

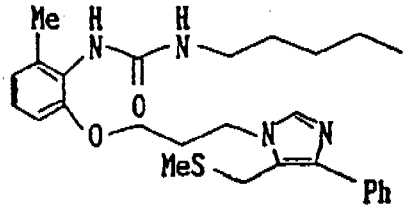
- ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO)

  δ ppm = 0.84(3H, t, J=6.0, 1.20-1.50 (6H, m), 2.17 (2H, quintet, J=5.6), 2.19 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.08 (2H, q, J=6.0), 3.34 (3H, s), 3.85 (2H, t, J=5.6), 4.21 (2H, t, J=5.6), 6.25 (1H, brt), 6.74-7.65 (10H, m), 9.66 (1H, s)

- M/Z 514 $(M+H)^+$

Esimerkki 173

N-[6-Metyyli-2-{3-(5-metyylitiometyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



240 mg natriumtiometoksidia lisättiin dimetyyliformamidiliuokseen, jossa oli 520 mg N-[6-metyyli-2-{3-(5-kloorimetyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliureaa. Saatua seosta sekoitettiin 100°C:ssa 30 minuuttia reaktion suorittamiseksi. Kun reaktio oli tapahtunut, reaktioseos uutettiin etyyliasetaatilla, ja etyyliasetaattikerros kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla ja uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista, jolloin saatiin 270 mg otsikon yhdistettä.

Saanto (%): 51
s.p. (°C): 128-130

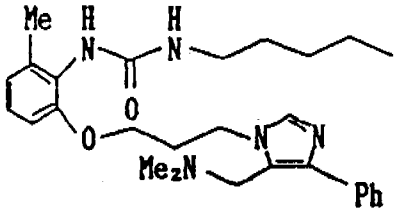
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.86 (3H, t, J=7.2), 1.18~1.50 (6H, m), 1.98 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.34 (2H, quintet, J=6.0), 3.19 (2H, q, J=7.2), 3.88 (2H, s), 4.01 (2H, t, J=6.0) 4.27 (2H, t, J=6.0), 4.78 (1H, brt), 5.74 (1H, brs), 6.69~7.68 (9H, m)

- M/Z 481 $(M+H)^+$

Esimerkki 174

N-[6-Metyyli-2-[3-{4-(N,N-dimetyyliaminometyyli)-5-fenyyli}-propoksi]]fenyyli-N'-pentyyliurea



0,2 ml tionyylikloridia ja 0,38 ml trietyyliamiinia lisättiin kloroformiliuokseen, jossa oli 800 mg N-[6-metylyi-2-{3-(4-hydroksimetyyli-5-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}]fenyyli-N'-propyyliureaa. Saatua seosta sekoitettiin palautusjäähdytyksessä yksi tunti reaktion suorittamiseksi. Kun reaktio oli tapahtunut, liuotin ja ylimääräiset reagenssit tislattiin pois, jolloin saatiin N-[6-metyyli-2-{3-(4-kloorimetyyli-5-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliureaa. 8 ml dimetyyliamiinia lisättiin tämän tuotteen liuokseen dimetyyliformamidissa. Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 2 tuntia ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännös liuotettiin tolueeniin, jonka jälkeen lisättiin 500 mg n-amyyliamiinia. Saatua seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä yksi tunti ja uutettiin AcOEt:llä. AcOEt-kerros kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla, jolloin saatiin 460 mg otsikon yhdistettä öljynä.

Saanto (%): 54
s.p. (°C): öljymäinen aine

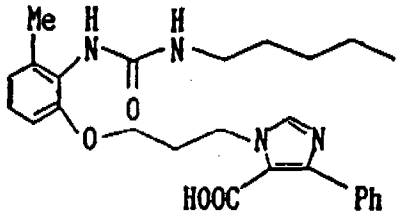
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.86 (3H, t, J=6.8), 1.19-1.51 (6H, m), 2.14 (6H, s), 2.28 (3H, s), 2.31 (2H, quintet, J=6.0), 3.18 (2H, q, J=6.8), 3.56 (2H,s), 4.00 (2H, t, J=6.0), 4.32 (2H, t, J=6.0), 4.82 (1H, brt), 5.63 (1H, brs), 6.67-7.63 (9H, m)

- M/Z 478 $(M+H)^+$

Esimerkki 175

N-[6-Metyyli-2-{3-(4-karboksi-5-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



10-kertainen määrä (ekvivalentteina) 10N natriumhydroksidia lisättiin etanoliliuokseen, jossa oli 5,52 g N-[6-metyyli-2-{3-(4-karboetoksi-5-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliureaa. Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 5 tuntia reaktion suorittamiseksi. Kun reaktio oli tapahtunut, reaktioseos neutraloitiin konsentroidulla vetykloridihapolla ja uutettiin kloroformilla. Kloroformikerros kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Saostuneet kiteet pestiin eetterillä useita kertoja, jolloin saatiin 5,07 g otsikon yhdistettä.

Saanto (%): 98

s.p. (°C): 131-132

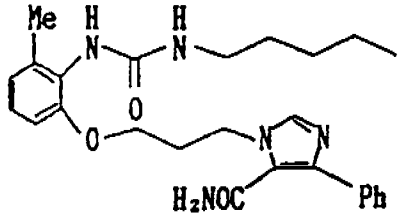
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.82 (3H, t, J=7.6), 1.18~1.48 (6H, m), 2.21 (2H, quintet, J=5.6), 2.30 (3H, s), 3.16 (2H, t, J=7.6), 3.90 (2H, t, J=5.6), 4.00 (1H, brs), 4.51 (2H, t, J=5.6), 6.67~7.75 (11H, m)

- M/Z 465 $(M+H)^+$

Esimerkki 176

N-[6-Metyyli-2-{3-(4-karbamoyyli-5-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



0,071 ml tionyylikloridia lisättiin metyleenikloridiliuokseen, jossa oli 300 mg N-[6-metyyli-2-{3-(4-karboksi-5-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliureaa. Saatua seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä tunti ja tislattiin liuottimen ja ylimääräisen tionyylikloridin poistamiseksi. Jäännös liuotettiin kloroformiin ja kloroformiliuokseen tiputettiin 10-kertainen määrä ekvivalentteina ammoniakin vesiliuosta jäillä jäähdyttäen. Saatua seosta sekoitettiin voimakkaasti reaktion suorittamiseksi. Kun reaktio oli tapahtunut, reaktioseos uutettiin etyyliasetaatilla, ja etyyliasetaattikerros kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännös uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista, jolloin saatiin 280 mg otsikon yhdistettä.

Saanto (%): 93
s.p. (°C): 176-177

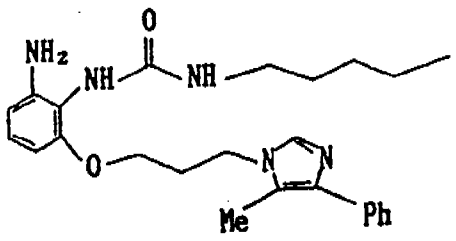
- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 0.84 (3H, t, J=7.2), 1.18-1.50 (6H, m), 2.27 (2H, quintet, J=6.0), 2.30 (3H, s), 3.17 (2H, q, J=7.2), 3.97 (2H, t, J=6.0), 4.56 (2H, t, J=6.0), 4.80 (1H, brt), 5.97 (1H, brs), 6.02 (1H, brs), 6.45 (1H, brs), 6.69-7.64 (9H, m)

- M/Z 464 $(M+H)^+$

Esimerkki 177

N-[6-Amino-2-{3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliurea



Katalyyttinen määrä palladiumhiiltä lisättiin liuokseen, jossa oli 5 g N-[6-nitro-2-{3-(5-metyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}]fenyyli-N'-pentyyliureaa etanolin ja etikkahapon seoksessa. Saatua seosta palautusjäähdytettiin n. 500 kPa:n (5 atm) vetyvirrassa reaktion suorittamiseksi. Kun reaktio oli tapahtunut, reaktioseos konsentroitiin ja uutettiin kloroformilla. Kloroformikerros pestiin kyllästetyllä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella. Kloroformikerros konsentroitiin kiteiden saostamiseksi. Nämä kiteet uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista, jolloin saatiin 3,86 g otsikon yhdistettä.

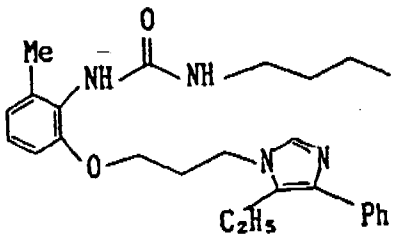
Saanto (%): 83
s.p. (°C): 86-87

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

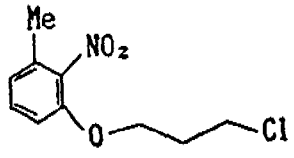
  δ ppm = 0.86 (3H, t, J=7.2), 1.22-1.46 (6H, m), 2.23 (2H, quintet, J=6.0), 2.39 (3H, s), 3.15 (2H, q, J=7.2), 3.96 (2H, t, J=6.0), 4.13 (2H, t, J=6.0), 5.15 (1H, brt), 5.56 (1H, brs), 6.23-7.64 (9H, m)

- M/Z 436 $(M+H)^+$

Esimerkki 178
N-[6-Metyyli-2-{3-(5-etyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-butyyliurea

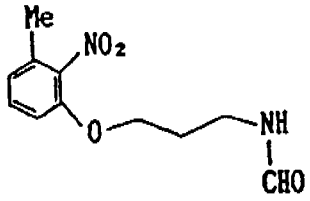


(1) 6-metyyli-2-(3-klooripropoksi)nitrobentseenin tai 2-(3-klooripropoksi)-6-metyylinitrobentseenin synteesi



90,3 g kaliumkarbonaattia lisättiin liuokseen, jossa oli 50 g 3-metyyli-2-nitrofenolia ja 51,5 g 1-bromi-3-klooripropaania 300 ml:ssa dimetyyliformamidia. Saatua seosta sekoitettiin 60°C:ssa kuumentaen 2 tuntia reaktion suorittamiseksi. Kun reaktio oli tapahtunut, reaktioseos uutettiin etyyliasetaatilla, ja etyyliasetaattikerros kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja konsentroitiin, jolloin saatiin 73,82 g otsikon yhdistettä öljynä (saanto: 98%).

(2) 6-metyyli-2-(3-N-formyyliaminopropoksi)nitrobentseenin tai 2-(3-N-formyyliaminopropoksi)-6-metyylinitrobentseenin synteesi

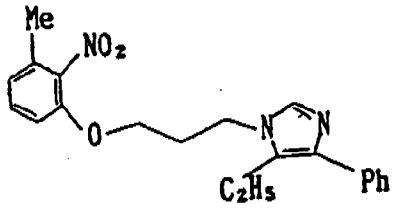


Dimetyyliformamidiliuosta, jossa oli 63,82 g kohdassa (1) valmistettua 2-(3-klooripropoksi)-6-metyylinitrobentseeniä, 31,7 g natriumdiformamidia ja 4,17 g natriumjodidia, sekoitettiin kuumentaen 100°C:ssa yksi tunti reaktion suorittamiseksi. Kun reaktio oli tapahtunut, reaktioseos uutettiin etyyliasetaatilla, ja etyyliasetaattikerros kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännös uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 66,80 g 2-(3-N,N-diformyyliaminopropoksi)-6-metyylinitrobentseeniä (saanto: 90%).

Tuote liuotettiin etanoliin, jonka jälkeen lisättiin 300 mg kaliumhydroksidia. Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 10 minuuttia reaktion suorittamiseksi. Kun reaktio oli tapahtunut,

reaktioseos uutettiin etyyliasetaatilla, ja etyyliasetaattikerros kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Saadut kiteet pestiin eetterillä ja heksaanilla, jolloin saatiin 51,19 g otsikon yhdistettä (saanto: 86%).

(3) 6-metyyli-2-{3-(5-etyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}nitrobentseenin synteesi



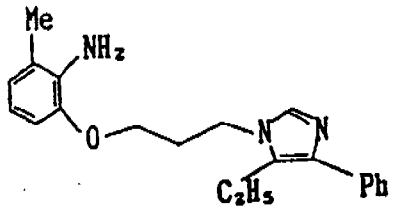
3,67 g natriumhydridiä lisättiin dimetyyliformamidiliuokseen, jossa oli 20 g 2-(3-N-formyyliaminopropoksi)-6-metyylinitrobentseeniä, joka oli valmistettu kohdassa (2). Saatua seosta sekoitettiin kuumentaen 60°C:ssa yksi tunti ja tiputettiin tunnin kuluessa liuokseen, jossa oli 2-bromibutyrofenonia dimetyyliformamidissa. Kun tiputus oli suoritettu, saatua seosta sekoitettiin yksi tunti ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Saatuun öljyyn lisättiin 6,65 g ammoniumformiaattia, 1,6 g muurahaishappoa ja 2,1 g formamidia, ja saatua seosta sekoitettiin kuumentaen 120°C:ssa 2 tuntia reaktion suorittamiseksi, jonka jälkeen lisättiin eetteriä ja vettä. Saatua seosta sekoitettiin voimakkaasti 15 minuuttia ja annettiin seistä 0°C:ssa tunti kiteiden saostamiseksi. Nämä kiteet otettiin talteen suodattamalla ja pestiin vedellä ja eetterillä, jolloin saatiin 8,2 g otsikon yhdistettä (saanto: 27%).

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 1.22 (3H, t, J=7.2), 2.18 (2H, quintet, J=6.5), 2.34 (3H, s), 2.78 (2H, q, J=7.2), 3.98 (2H, t, J=6.5), 4.07 (2H, t, J=6.5), 6.76~7.63 (9H, m)

- M/Z 366 $(M+H)^+$

(4) 2-{3-(5-etyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}-6-metyylianiliinin synteesi



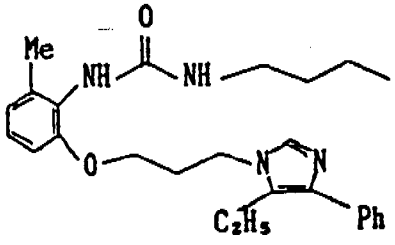
300 mg 10% palladiumhiiltä lisättiin liuokseen, jossa oli 8,2 g 6-metyyli-2-{3-(5-etyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}-nitrobentseeniä, joka oli valmistettu kohdassa (3), etyyliasetaatin ja etanolin seoksessa, reaktion suorittamiseksi vetyvirrassa. Kun pelkistyminen oli tapahtunut, reaktioseos suodatettiin ja suodos tislattiin liuottimen poistamiseksi. Näin saatiin 6,36 g otsikon yhdistettä öljynä (saanto: 85%).

- ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

  δ ppm = 1.23 (3H, t, J=7.2), 2.18 (3H, s), 2.36 (2H, quintet, J=6.5), 2.81 (2H, q, J=7.2), 4.10 (2H, t, J=6.5), 4.23 (2H, t, J=6.5), 4.30~4.60 (2H, m), 6.62~7.63 (8H, m), 8.06 (1H, brs)

- M/Z 336 $(M+H)^+$

(5) N-[6-metyyli-2-{3-(5-etyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)-propoksi}]fenyyli-N'-butyyliurean tai N-[2-{3-(5-etyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}-6-metyyli]fenyyli-N'-butyyliurean synteesi



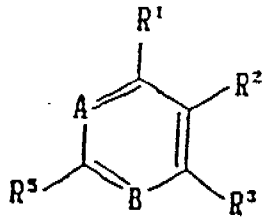
1,90 g butyyli-isosyanaattia tiputettiin kloroformiliuokseen, jossa oli 6,36 g 6-metyyli-2-{3-(5-etyyli-4-fenyyli-1H-imidatsol-1-yyli)propoksi}aniliinia, joka valmistettiin kohdassa (4). Saatua seosta sekoitettiin palautusjäähdytyksessä 24 tuntia reaktion suorittamiseksi. Kun reaktio oli tapahtunut, reaktioseos konsentroitiin ja uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatin ja heksaanin seoksesta, jolloin saatiin 8,21 g otsikon yhdistettä (saanto: 100%).

Tämän tuotteen sulamispiste, ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ja M/Z olivat samat kuin esimerkin 81 yhdisteellä.

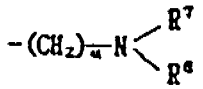
Edelläolevissa esimerkeissä 80, 82, 84 ja 127 olevat yhdisteet voidaan valmistaa samalla tavalla kuin esimerkin 178 yhdiste.

PATENTTIVAATIMUS

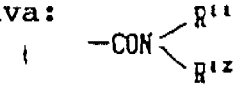
Analogiamenetelmä valmistaa seuraavan yleiskaavan (I) esittämää bentseeni-, pyridiini- tai pyrimidiinijohdannaista tai sen farmakologisesti sopivaa suolaa:

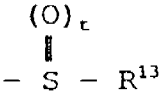


(I)

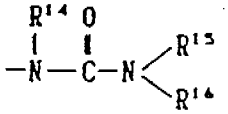
jossa R^1 on vety tai halogeeniatomi, alempi alkyyli-, alempi alkoksi-, nitro- tai syanoryhmä, ryhmä, jota esittää seuraava kaava: 

(jossa R^7 ja R^8 voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi tai alempi alkyyli- tai alempi alkyylisulfonyyliryhmä, ja u on 0 tai kokonaisluku 1 tai 2,

vaihtoehtoisesti R^7 ja R^8 voivat muodostaa renkaan yhdessä typpiatomin kanssa, johon R^7 ja R^8 ovat sitoutuneet), ryhmä, jota esittää kaava: $-CH_2OR^9$ (jossa R^9 on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä), ryhmä, jota esittää kaava: $-COOR^{10}$ (jossa R^{10} on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä), ryhmä, jota esittää kaava: 

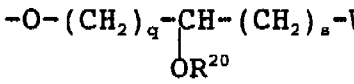
(jossa R^{11} ja R^{12} voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä), tai ryhmä, jota esittää kaava: 

(jossa t on 0 tai kokonaisluku 1 tai 2; ja R^{13} esittää vetyatomia tai alempaa alkyyliryhmää;

R^2 on ryhmä, jota esittää kaava: 

(jossa R^{14}, R^{15} ja R^{16} voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia, ja kukin on vetyatomi tai alkyyli-, sykloalkyyli-, alkenyyli- tai alkyylioksialkyyliryhmä. Vaihtoehtoisesti R^{15} ja R^{16} voivat muodostaa renkaan yhdessä typpiatomin kanssa, johon R^{15} ja R^{16} ovat sitoutuneet);

R^3 on ryhmä, jota esittää kaava: $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_m-Y$ (jossa p on 0 tai 1; m on kokonaisluku 1-6; Y on 5- tai 6-jäseninen aromaattinen heterosyklinen ryhmä, jossa on 1-4 typpiatomia, ja jossa voi olla substituentti (-entteja), 5- tai 6-jäseninen tyydyttynyt heterosyklinen rengas, jossa on 1-3 typpiatomia, ja jossa voi olla substituentti (-entteja), tai alempi alkoksiryhmä), ryhmä, jota esittää kaava:



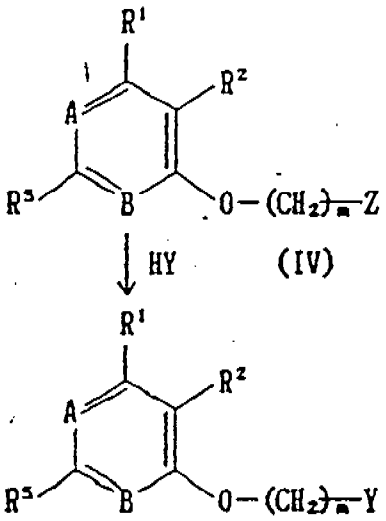
(jossa q ja s ovat molemmat kokonaisluku 1-6; R^{20} on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä; W määritellään samoin kuin Y);

A on ryhmä, jota esittää kaava:  (jossa R^6 on vetyatomi, alempi alkyyliryhmä, halogeeniatomi tai ryhmä, jota esittää kaava: $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_m-Y$ (jossa p, m ja Y ovat kukin kuten edellä määriteltiin)) tai ryhmä, jota esittää kaava: -N=;

B on ryhmä, jota esittää kaava:  [jossa R^4 on vetytai halogeeniatomi tai ryhmä, jota esittää kaava $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_m-Y$ (jossa p, m ja Y ovat kukin kuten edellä määriteltiin)] tai ryhmä, jota esittää kaava: -N=; ja

R^5 on vetyatomi, alempi alkyyliryhmä tai ryhmä, jota esittää kaava $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_m-Y$ (jossa p, m ja Y ovat kukin kuten edellä määriteltiin);

edelläolevan määritelmän lisäksi ryhmien R^1, R^4, R^5 ja R^6 suhteen, R^1, R^4, R^5 ja R^6 voivat muodostaa bentseenirenkaan, joka voi olla substituoitu, yhdessä hiiliatomien kanssa, jotka ovat toistensa vieressä ja joihin ne ovat sitoutuneet, t u n n e t t u siitä, että käytetään vaihtoehtoa A

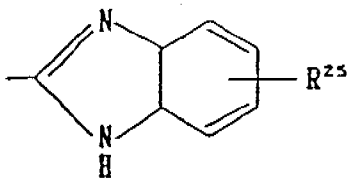


(III)

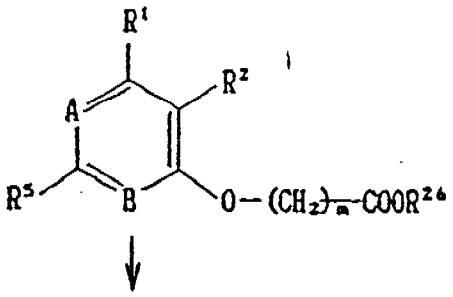
(V)

jossa A, B, R^1, R^2, R^5, m ja Y ovat kukin kuten edellä on määritelty; ja Z on halogeeniatomi tai alkyylisulfonyylioksi- tai aryylisulfonyylioksiryhmä, jossa

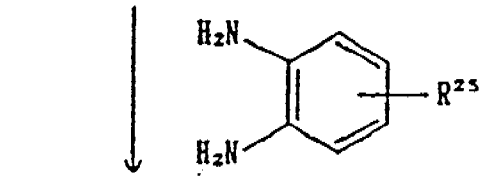
kondensoidaan yleisen kaavan (III) mukainen yhdiste yleisen kaavan (IV) mukaisen yhdisteen kanssa emäksen läsnäollessa, jolloin saadaan yhdiste (V), tai, kun Y on ryhmä, jota esittää kaava:



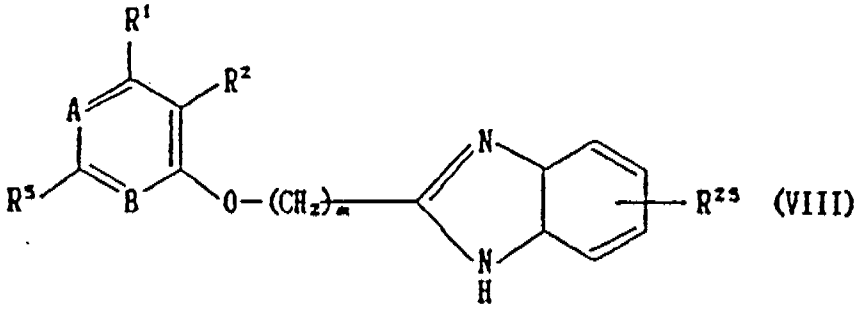
vaihtoehtoa B



(VI)



(VII)



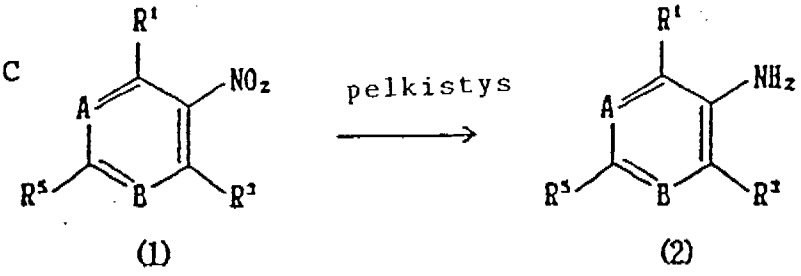
(VIII)

jossa A, B, R^1, R^2, R^5 ja m ovat kuten edellä on määritelty; R^{25} on vety- tai halogeeniatomi tai alempi alkyyli-, alkoksi- tai alkyyliamiiniryhmä; ja R^{26} on vetyatomi, alempi alkyyliryhmä tai halogeeniatomi, jossa

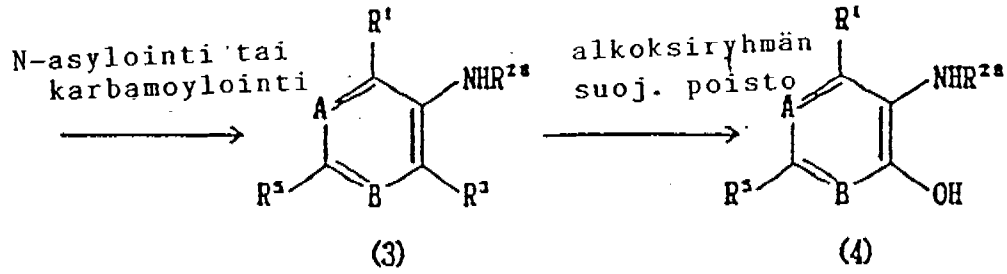
annetaan yleisen kaavan (VI) mukaisen yhdisteen reagoida yhdisteen kanssa, jota esittää kaava (VII), jolloin saadaan kaavan (VIII) mukainen yhdiste,

tai jotakin seuraavista vaihtoehdoista C - F

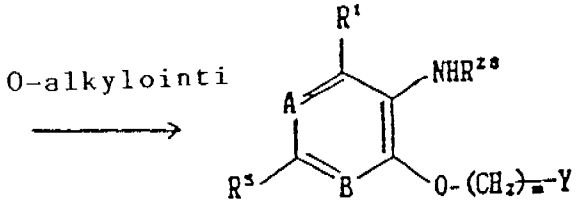
Vaihtoehto C



(1) (2)

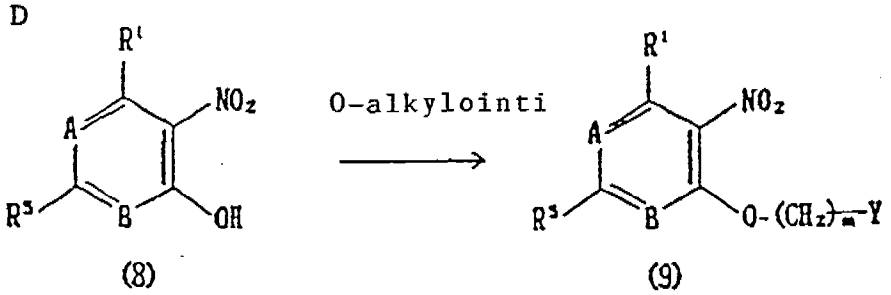


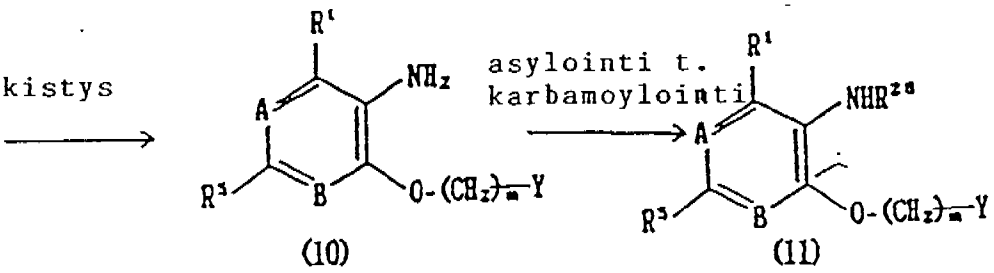
(3) (4)



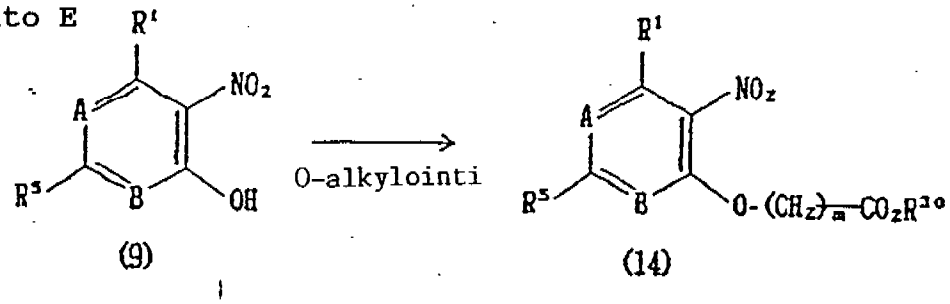
(5)

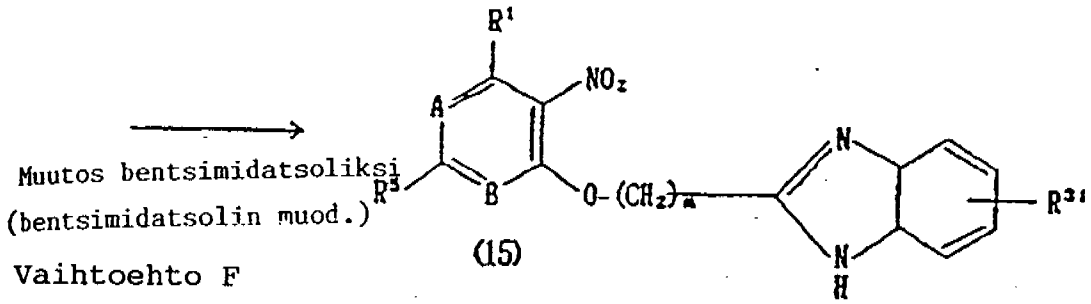
Vaihtoehto D



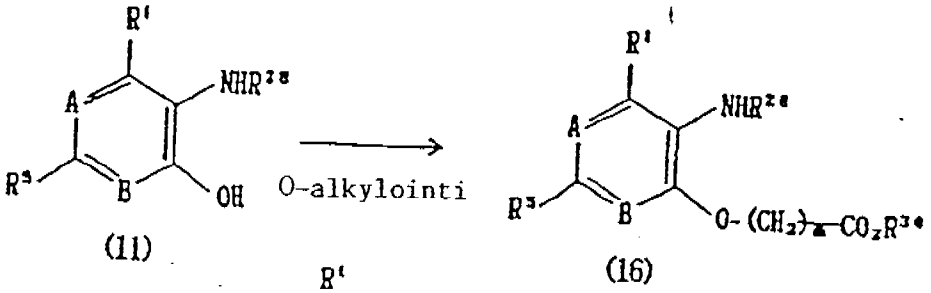


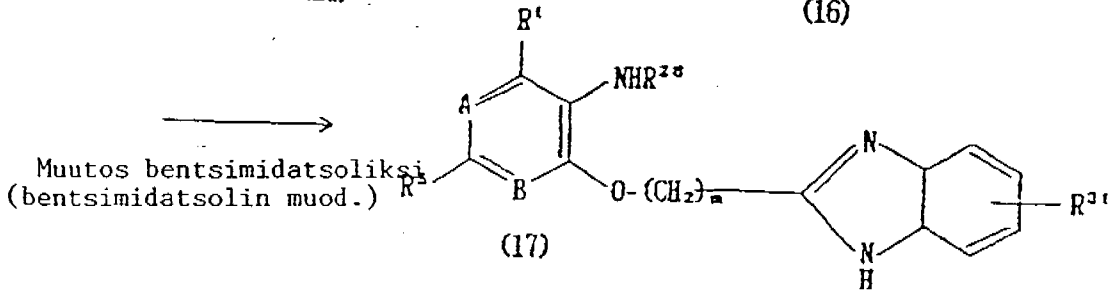
Vaihtoehto E



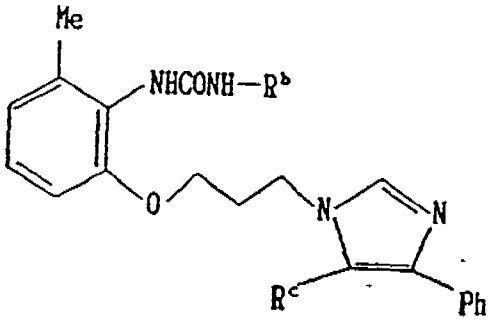


Vaihtoehto F





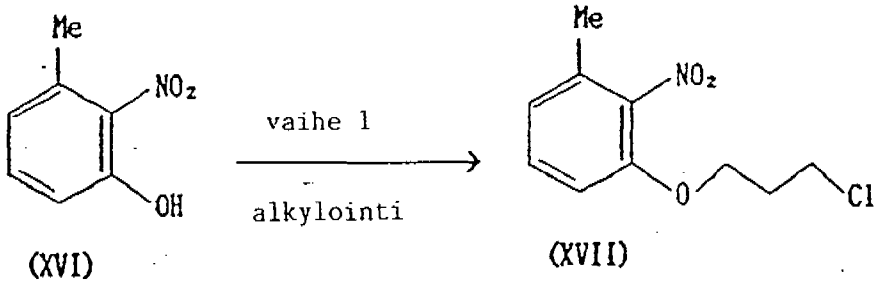
tai, kun yhdiste vastaa yleisen kaavan (XV) mukaista yhdistettä,



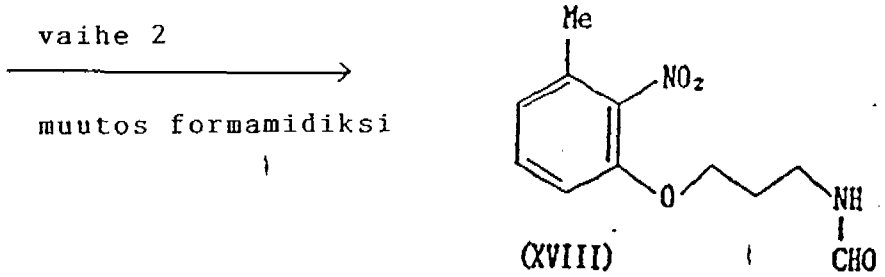
(XV)

jossa R^b on alkyyli-, sykloalkyyli- tai alkenyyliryhmä; R^c on vetyatomi tai alempi alkenyyliryhmä; Ph on fenyyliryhmä ; ja Me on metyyliryhmä,

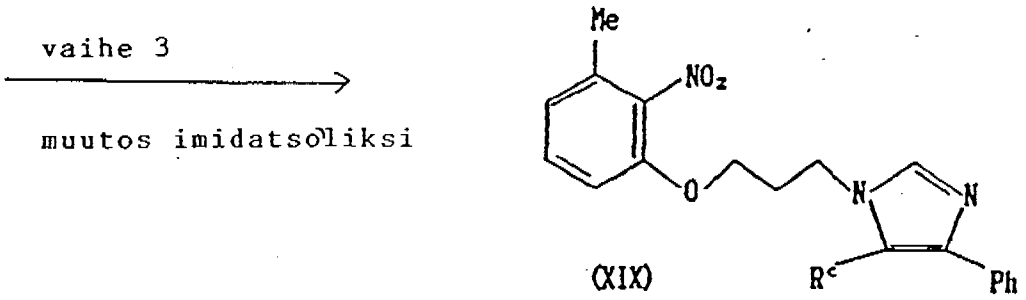
vaihtoehtoa G, joka käsittää seuraavat vaiheet:



(XVI) (XVII)



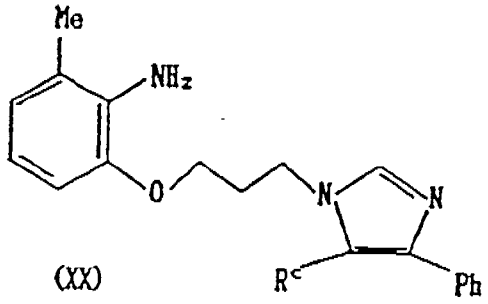
(XVIII)



(XIX)

vaihe 4

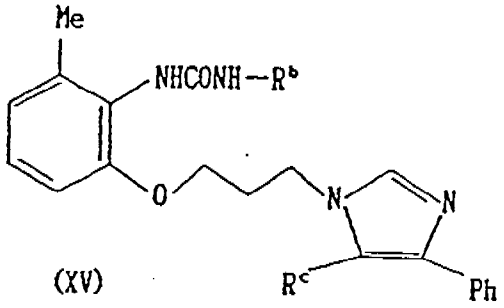
pelkistys



(XX)

vaihe 5

muutos karbamoyyli-johdannaiseksi



(XV)

jolloin vaiheessa 1 yhdisteen (XVI) annetaan reagoida esim. yhdisteen $Br-CH_2-CH_2-CH_2-Cl$ kanssa tavallisesti emäksen läsnäollessa, jolloin saadaan yhdiste (XVII) ja vaiheessa 2 yhdiste (XVII) muutetaan formamidijohdannaiseksi jonka jälkeen yhdisteen (XVII) annetaan reagoida esimerkiksi $Na(CHO)_2$:n kanssa, jonka jälkeen seuraa emäksen, kuten KOH:n lisäys, jolloin syntyy yhdiste (XVIII), joka muutetaan imidatsolijohdannaiseksi (XIX) vaiheessa 3 antamalla yhdisteen (XVIII) reagoida yhdisteen kanssa, jota esittää kaava $Ph-CO-CHZ-R^c$ (XXI) (jolloin R^c on alempi alkyyliryhmä; ja Z on halogeeniatomi), emäksen läsnäollessa jonka jälkeen saatu yhdiste (XIX) pelkistetään vaiheessa 4 tavanomaisella menetelmällä yhdisteeksi, jota esittää yleinen kaava (XX), joka edelleen muutetaan karbamoyyliyhdisteeksi (XV) antamalla reagoida alemman alkyyli-isosyanaatin, kuten butyyli-isosyanaatin kanssa.

Hak.n:o 914486

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI

CH

DE -A- 2 259 004 (Sumitomo; C07D 57/02; esim. ja vaat.)

DK

FR

GB -A- 2 056 968 (Fujisawa; C07D 295/04; esim. 4(3)-15) ja vaat.)

NO

SE

US

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

Käännä Vänd

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

TUK

Allekirjoitus