

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 920286 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 920286

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁶)

C07C257/18

C07C257/20

C07C257/22

C07C237/38

C07C255/49

C07C279/18

C07C307/10

C07C311/37

C07D211/34

C07D211/60

C07D295/22

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 23.01.1992

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 23.01.1992

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 25.07.1992

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

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

24.01.1991 DE 4102024

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Dr. Karl Thomae Gesellschaft mit, 7950 Biberach 1, BRD, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Himmelsbach, Frank, Mittelbiberach, SAKSA, (DE)

2 •Pieper, Helmut, 7950 Biberach 1, SAKSA, (DE)

3 •Austel, Volkhard, 7950 Biberach 1, SAKSA, (DE)

4 •Linz, Günter, 7951 Mittelbiberach, SAKSA, (DE)

5 •Müller, Thomas, 7950 Biberach 1, SAKSA, (DE)

6 •Eisert, Wolfgang, 7950 Biberach 1, SAKSA, (DE)

7 •Weisenberger, Johannes, 7950 Biberach 1, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

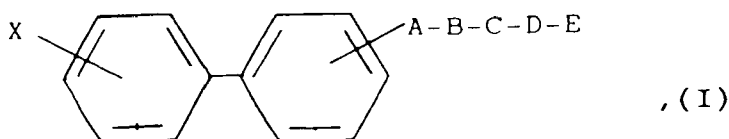
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Bifenyylijohdannaiset, näitä yhdisteitä sisältävät lääkeaineet ja menetelmä niiden valmistamiseksi

Bifenyliderivat, dessa föreningar innehållande läkemedel och förfarandeför deras framställning

Bifenyylijohdannaisia, näitä yhdisteitä sisältäviä lääkkeitä ja menetelmiä niiden valmistamiseksi. - Bifenyliderivat, läkemedel innehållande dessa föreningar och förfaranden för deras framställning.

Keksintö koskee yleisen kaavan I mukaisia bifenyylijohdannaisia



niiden stereoisomeerejä, mukaan lukien niiden seokset ja niiden suolat, erityisesti niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat epäorgaanisten tai orgaanisten happojen tai emästen kanssa, joilla on arvokkaita ominaisuuksia, erityisesti arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, erikoisesti aggregoitumista estäviä vaikutuksia, näitä yhdisteitä sisältäviä lääkkeitä ja menetelmiä niiden valmistamiseksi.

Yllä olevassa yleisessä kaavassa I tarkoittaa siinä suhteessa, että toinen bifenyyliosien renkaista voi olla kulloinkin mono- tai disubstituoitu ryhmällä R_1 ja toinen ryhmällä R_2 , jolloin

R_1 ja R_2 , jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat halogeeniatomeja, alkyyli-, hydroksi-, trifluorimetyyli-, amino-, nitro-, alkoksi-, alkyylisulfenyyli-, alkyylisulfinyyli-, alkyylisulfonyyli-, alkyylikarbonyyliamino-, N-alkyylialkyylikarbonyyliamino-, aryylikarbonyyliamino-, N-alkyyliaryylikarbonyyliamino-, alkyylisulfonyyliamino-, N-alkyylialkyylisulfonyyliamino-, aryylisulfonyyliamino- tai N-alkyyliaryylisulfonyyliaminoryhmiä, joissa aryyliosien renkaista voi olla kulloinkin fenyylirengas, joka voi olla mono-, di- tai trisubstituoitu halogeeniatomeilla, hydroksi-, amino-, alkyyli-, alkoksi-, alkyylisulfenyyli-,

alkyylisulfinyyli-, alkyylisulfonyyli-, alkyylikarbonyyliamino- ja alkyylisulfonyyliaminoryhmillä, ja alkyyliosassa voi kulloinkin sisältää 1 - 3 hiiliatomia, tai naftyylirengas,

X on syaaniryhmä tai amino-, aminoalkyyli-, amidino-, guanidino- tai guanidinoalkyyli-ryhmä, jolloin kulloinkin 1 vetyatomeista yhdessä typpi-atomeista voi olla korvattu hydroksi-, amino- tai syaaniryhmällä, C_1-C_3 -alkoksiryhmällä, C_1-C_4 -alkyyli-ryhmällä, alkoksikarbonyyli-ryhmällä, jossa on yhteensä 2 - 5 hiiliatomia, fenyylialkoksikarbonyyli-ryhmällä, jossa on alkyyliosassa 1 - 3 hiiliatomia, fenyylioksikarbonyyli-, bentsoyyli-, alkyylikarbonyyli- tai fenyylialkyylikarbonyyli-ryhmällä, jolloin alkyyliosassa voi kulloinkin sisältää 1 - 3 hiiliatomia- ja edellä mainitut fenyyli-ryhmät voivat olla mono- tai disubstituoituja edellä mainituilla ryhmillä R_1 ja R_2 ,

A on sidos, happi- tai rikkiatomi, ryhmä $-NR_3-CO-$, $-CO-NR_3-$, $-NR_4-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-CO-$, $-SO_2-NR_3-$, $-NR_3-SO_2-$, $-NR_3-CO-NR_3-$ tai $-NR_3-SO_2-NR_3-$,

B on sidos, suoraketjuinen tai haaroitunut C_1-C_6 -alkyleeniryhmä, joka voi olla kerran tai moninkertaisesti tyydyttymätön, jolloin kaksoissidos ei voi olla liittynyt suoraan ryhmien A, C tai E happi-, rikki- tai fosforiatomiin, eikä kolmoissidos voi olla liittynyt suoraan ryhmien A, C tai E heteroatomiin, C_3-C_7 -sykloalkyleeniryhmä, fenyleeni- tai naftyleeniryhmä, jotka voivat kulloinkin olla mono-, di- tai trisubstituoituja aromaattiseen ytimeen halogeeniatomeilla, amino-, hydroksi-, alkyyli- tai alkoksiryhmillä, joissa on kulloinkin alkyyliosassa 1 - 3 hiiliatomia,

C on sidos, $-CO-$, $-CO-NR_3-$, $-CO-NR_3-(CH_2)_n-R_5CR_6-$, $-CO-NR_3-(CH_2)_n-NR_5-$ tai $-CO-NR_3-(CH_2)_n-CR_5=CH-$ ryhmä, tai myös, kun ryhmän A heteroatomi ei ole kiinnittynyt samaan ryhmän B hiiliatomiin, kuin ryhmä C, happi- tai rikkiatomi, $-SO-$, $-SO_2-$,

-NR₄-, -NR₃-CO- tai -NR₃-(CH₂)_n-CHR₅-ryhmä, jolloin yleensä ryhmän C happi- tai rikkiatomi ei voi seurata välittömästi ryhmän A happi- tai rikkiatomia tai CO-ryhmää, eikä ryhmän C happiatomi tai sulfenyyli- tai sulfinyyli-ryhmä voi seurata välittömästi ryhmän A typpiatomia, eikä ryhmän C CO-ryhmä voi seurata välittömästi ryhmän A happi- tai rikkiatomia tai -CO-NR₃-ryhmää,

D on sidos, suoraketjuinen tai haaroittunut C₁-C₄-alkyleeni-ryhmä, joka voi olla keraan tai moninkertaisesti tyydyttymätön, jolloin kaksoissidos ei voi olla liittynyt suoraan ryhmien A, C tai E happi-, rikki- tai fosforiatomiin tai ryhmän B kolmoissidokseen, eikä kolmoissidos voi olla välittömästi liittynyt ryhmien A, C tai E heteroatomiin tai ryhmän B kaksois- tai kolmoissidokseen, fenyleeni- tai alkyleenifenyleeniryhmä, jossa on alkyyliosassa 1 - 3 hiiliatomia, jolloin fenyleeniryhmä voi kulloinkin olla mono-, di- tai trisubstituoitu halogeeniatomeilla, amino-, hydroksi-, alkyyli- tai alkoksiryhmillä, joissa on kulloinkin 1 - 3 hiiliatomia alkyyliosassa, ja

E on karboksi-, sulfo-, fosfono-, 5-tetratsolyyli- tai O-alkyy-lifosfonoryhmä, jossa on alkyyliosassa 1 - 3 hiiliatomia, (R₃)₂NCO-ryhmä, alkoksikarbonyyli-ryhmä, jossa on yhteensä 2 - 6 hiiliatomia, joka voi olla substituoitu alkoksiosan 1-, 2- tai 3-asemaan fenyyli-ryhmällä, joka voi olla mono- tai disubstituoitu edellä mainituilla ryhmillä R₁ ja R₂, pyridyyli-ryhmällä tai 2- tai 3-asemaan pyrrolidino-, piperidino-, heksametyleenimino-, 2-okso-1-pyrrolidinyyli-, morfolino-, tiomorfolino-, 1-oksidotiomorfolino- tai 1,1-dioksidotiomorfolinoryhmällä tai mahdollisesti 4-asemaan ryhmällä R₅ substituoitulla piperatsinoryhmällä, jolloin vähintään yksi ryhmistä A, B, C tai D ei ole sidos, ryhmä E ei voi seurata välittömästi ryhmien A ja C heteroatomia, ja mikäli X on aminoalkyyli-ryhmä, lyhin etäisyys NH₂-ryhmän ja ryhmän E välillä on vähintään 12 sidosta, jolloin

n on luku 0, 1 tai 2,

R_3 on vetyatomi tai mahdollisesti fenyyli-ryhmällä substituoitu C_1 - C_3 -alkyyli-ryhmä, jolloin fenyyli-ryhmä voi olla mono- tai disubstituoitu edellä mainituilla ryhmillä R_1 ja R_2 ,

R_4 on vetyatomi, mahdollisesti fenyyli-ryhmällä substituoitu C_1 - C_3 -alkyyli-ryhmä, formyyliryhmä, C_1 - C_3 -alkyyli-ryhmällä, fenyyli- C_1 - C_3 -alkyyli-ryhmällä tai fenyyli-ryhmällä substituoitu karbonyyli- tai sulfonyyli-ryhmä, jolloin fenyyli-ryhmä voi kulloinkin olla mono- tai disubstituoitu edellä mainituilla ryhmillä R_1 ja R_2 , ja

R_5 on vetyatomi tai C_1 - C_3 -alkyyli-ryhmä tai $-CO-NR_3$ -alkyleeni-fenyyli-ryhmä, jossa alkyleeniosa voi sisältää 1 - 3 hiiliatomia, fenyyli-ryhmä voi olla mono- tai disubstituoitu edellä mainituilla ryhmillä R_1 ja R_2 , ja R_3 on edellä määriteltä, tai mikäli ryhmä C on substituoitu ryhmillä R_3 ja R_5 , R_5 on yhdessä R_3 :n kanssa C_2 - C_4 -alkyleeni-ryhmä, ja

R_6 on vetyatomi, hydroksi-, karboksialkyyli- tai alkoksikarbonyyli-alkyyli-ryhmä, jolloin alkyyli- ja alkoksiosa voi kulloinkin sisältää 1 - 3 hiiliatomia.

Edullisia edellä olevan yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa, siinä suhteessa, että toinen bifenyyli-osan renkaista voi olla substituoitu R_1 :llä ja toinen R_2 :lla, jolloin

R_1 ja R_2 , jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat fluori-, kloori- tai bromatomeja, alkyyli-, hydroksi-, trifluorimetyyli-, amino-, nitro-, alkoksi-, alkyyli-sulfonyyli-, alkyyli-sulfonyyli-, alkyyli-sulfonyyli-, alkyyli-karbonyyli-amino-, bentsoyli-amino-, alkyyli-sulfonyyli-amino- tai fenyyli-sulfonyyliami-

noryhmiä, joissa alkyyli- ja alkoksiosa voi kulloinkin sisältää 1 - 3 hiiliatomia,

tai siinä suhteessa, että toinen bifenyyliosan renkaista voi olla R_1 :llä ja toinen R_2 :lla disubstituoitu, jolloin

R_1 ja R_2 , jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat C_1 - C_3 -alkyyli-ryhmiä, kloori- tai bromiatomeja,

X on syaaniryhmä, aminoalkyyli-ryhmä, jossa on alkyylisosassa 1 - 3 hiiliatomia, amino-, amidino- tai guanidinoryhmä, jolloin kulloinkin 1 vetyatomeista yhdessä typpi-atomeista voi edellä mainituissa ryhmissä olla substituoitu aminoryhmällä, C_1 - C_4 -alkyyli-ryhmällä, C_1 - C_3 -alkoksiryhmällä, alkoksikarbonyyli-ryhmällä, jossa on yhteensä 2 - 5 hiiliatomia, bentsyylioksikarbonyyli-, 1-fenyylitoksikarbonyyli-, 2-fenyylitoksikarbonyyli- tai fenyylioksikarbonyli-ryhmällä,

A on sidos, happi- tai rikkiatomi, $-NR_3-CO-$, $-CO-NR_3-$, $-NR_4-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-CO-$, $-SO_2-NR_3-$, $-NR_3-CO-NR_3-$ tai $-NR_3-SO_2-NR_3$ -ryhmä,

B on sidos, suoraketjuinen tai haaroittunut C_1 - C_6 -alkyleeniryhmä, C_3 - C_5 -alkenyleeni- tai -alkinyleeniryhmä, jolloin kaksois-sidos ei voi olla liittynyt ryhmien A, C tai E happi-, rikki- tai fosforiatomiin, eikä kolmoissidos voi olla liittynyt suoraan ryhmien A, C tai E heteroatomin kanssa, sykloheksyleeni- tai fenyleeniryhmä,

C on sidos,

$-CO-NR_3-$, $-CO-NR_3-(CH_2)_n-R_5CR_6-$, $-CO-NR_3-(CH_2)_n-NR_5-$ tai $-CO-NR_3-(CH_2)_n-CR_5=CH$ -ryhmä, tai myös, kun ryhmän A heteroatomi ei ole liittynyt samaan ryhmän A hiiliatomiin kuin ryhmä C, happi- tai rikkiatomi, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR_4-$, $-NR-CO-$ tai $-NR_3-(CH_2)_n-CHR_5$ -ryhmä, jolloin yleisesti ryhmän C happi- tai

rikkiatomi ei voi seurata välittömästi ryhmän A happi- tai rikkiatomia tai CO-ryhmää, eikä ryhmän C happiatomi tai sulfonyyli- tai sulfonyyliryhmä voi seurata välittömästi ryhmän A typpiatomia, eikä ryhmän C CO-ryhmä voi välittömästi seurata ryhmän happi- tai rikkiatomia tai -CO-NR_3 -ryhmää,

D on sidos, suoraketjuinen tai haaroittunut $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyleeniryhmä, fenyleeni- tai alkyleenifenyleeniryhmä, jossa on alkyleeniosassa 1 - 3 hiiliatomia, ja

E on karboksi-, sulfo-, fosfono-, 5-tetratsolyyli- tai O-alkyyli-
fosfonoryhmä, jossa on alkyyliosassa 1 - 3 hiiliatomia,
 $(\text{R}_3)_2\text{NCO}$ -ryhmä, alkoksikarbonyyliryhmä, jossa on yhteensä 2 - 6
hiiliatomia, ja jossa alkoksiosa voi olla substituoitu 1-, 2-
tai 3-asemaan fenyyli- tai pyridyyliryhmällä tai 2- tai 3-ase-
maan 2-okso-1-pyrrolidinyyli-, morfolino-, tiomorfolino- tai 1-
oksidotiomorfolinoryhmällä, jolloin vähintään 1 ryhmistä A, B,
C tai D ei ole sidos, ryhmä E ei voi seurata välittömästi ryh-
män A tai C heteroatomia, ja mikäli X on aminoalkyyli-ryhmä,
niin lyhin etäisyys NH_2 -ryhmän ja ryhmän E välillä on vähintään
12 sidosta, jolloin

n on luku 0, 1 tai 2,

R_3 on vetyatomi tai $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alkyyli-ryhmä,

R_4 on vetyatomi, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alkyyli-ryhmä, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alkyyli-ryhmällä tai
fenyyli-ryhmällä substituoitu karbonyyli- tai sulfonyyliryhmä,
ja

R_5 on vetyatomi tai $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alkyyli-ryhmä tai -CO-NR_3 -alkyleenife-
nyyli-ryhmä, jossa alkyleeniosassa voi olla 1 - 3 hiiliatomia,
fenyyliosassa voi kulloinkin olla substituoitu 1 tai 2 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -al-
koksiryhmällä, ja R_3 on edellä määritelty, tai mikäli ryhmä C

on substituoitu ryhmillä R_3 ja R_5 , on R_5 yhdessä R_3 :n kanssa C_2 - C_4 -alkyleeniryhmä, ja

R_6 on vetyatomi, hydroksi-, karboksialkyyli- tai alkoksikarbonyylialkyliryhmä, jolloin alkyyli- ja alkoksiosa voi kulloinkin sisältää 1 - 3 hiiliatomia,

niiden stereoisomeerit, mukaan lukien niiden seokset ja niiden suolat.

Erityisen edullisia yllä olevan yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa

ryhmän X kanssa liittynyt fenyylirengas voi olla substituoitu fluori-, kloori- tai bromiatomilla,

ryhmän A kanssa liittynyt fenyylirengas voi olla substituoitu fluori- tai klooriatomilla, hydroksi-, metoksi-, trifluorimetyyli-, metyyliisulfonyyli-, metyyliisulfonyyli-, metyyliisulfonyyli-, nitro-, amino-, asetyyliamino-, bentsoyyliamino-, metaanisulfonyyliamino- tai bentseenisulfonyyliaminoryhmällä tai 1 tai 2 metyyliiryhmällä tai 1 tai 2 bromiatomilla,

X on aminometyyli-, amidino- tai guanidinoryhmä, joissa vetyatomi yhdessä tyypiatomeista voi olla korvautunut C_1 - C_4 -alkyyli-, metoksikarbonyyli-, etoksikarbonyyli- tai bentsyylioksi-karbonyyliiryhmällä,

A on sidos, happi- tai rikkiatomi, $-NH-CO-$, $-NCH_3-CO-$, $-CO-NH-$, $-CO-NCH_3-$, $-NCH_3-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-SO_2-NH-$, $-SO_2-NCH_3-$, $-CO-$, $-NH-CO-NH-$, $-NH-SO_2-NH-$ tai $-NCH_3-CO-NCH_3$ -ryhmä,

B on sidos, suoraketjuinen tai haaroittunut C_1 - C_5 -alkyleeniryhmä, suoraketjuinen tai haaroittunut C_3 -alkenyleeniryhmä, jolloin kaksoissidos ei voi olla suoraan liittynyt ryhmien A, C

tai E happi-, rikki- tai fosforiatomiin, sykloheksyleeni- tai fenyleeniryhmä,

C on sidos,

-CO-NH-, -CO-NCH₃-, -CO-NH-(CH₂)₂-CH(CH₂-COOH)-, -CO-NCH₃-(CH₂)₂-CH(CH₂-COOH)-, -CO-NH-(CH₂)₂-CH(CH₂-COOCH₃)-, -CO-NCH₃-(CH₂)₂-CH(CH₂-COOCH₃)-, pyrrolidinyleeni-N-karbonyyli-, piperidinyleeni-N-karbonyyli-, piperatsinyleeni-N-karbonyyli- tai 4-metanylylideenipiperidinokarbonyyliryhmä, jolloin ryhmä -D-E on liittynyt metanylylideeniryhmään, 4-hydroksi-4-piperidinyleeni-N-karbonyyli-, 4-karboksimetyyli-4-piperidinyleeni-N-karbonyyli- tai 4-metoksikarbonyylimetyyli-4-piperidinyleeni-N-karbonyyliryhmä, jolloin ryhmä -D-E on liittynyt 4-asemaan, tai [[[2-(metoksifenyyli)etyyli]aminokarbonyyli]metyleeniaminokarbonyyliryhmä, jolloin ryhmä -D-E on liittynyt metyleenihiiliatomiin, tai myös, kun ryhmän A heteroatomi ei ole liittynyt samaan ryhmän B hiiliatomiin kuin ryhmä C, happi- tai rikkiatomi, -SO-, -SO₂-, -NH-, -NCH₃-, -N(COCH₃)-, -N(bentsoyyli)-, -N(SO₂CH₃)-, -NH-CO-, 1-pyrrolidinyleeni- tai 1-piperidinyleeniryhmä, jolloin yleisesti ryhmän C happi- tai rikkiatomi ei voi seurata välittömästi ryhmän happi- tai rikkiatomia tai CO-ryhmää, eikä ryhmän happiatomi tai sulfenyyli- tai sulfinyyli-ryhmä voi seurata välittömästi ryhmän A typpiatomia, eikä ryhmän C CO-ryhmä voi seurata välittömästi ryhmän A happi- tai rikkiatomia tai -CO-NH- tai -CO-NCH₃-ryhmää,

D on sidos, suoraketjuinen tai haaroitunut C₁-C₃-alkyleeniryhmä tai alkyleenifenyylienryhmä, jossa on alkyleeniosassa 1 tai 2 hiiliatomia, ja

E on karboksi-, sulfo-, fosfono-, 5-tetratsolyyli- tai O-metyylifosfonoryhmä, alkoksikarbonyyliryhmä, jossa on yhteensä 2 - 5 hiiliatomia, ja jossa alkoksiosa voi olla substituoitu 1- tai 2-asemaan fenyyli-ryhmällä, aminokarbonyyli-, metyyliaminokarbonyyli- tai dimetyyliaminokarbonyyliryhmä, jolloin vähintään 1

ryhmistä A, B, C tai D ei ole sidos, ryhmä E ei voi seurata välittömästi ryhmän A tai C heteroatomia, ja mikäli X on aminometyyliryhmä, niin lyhin etäisyys aminoryhmän ja ryhmän E välillä on vähintään 12 sidosta,

niiden stereoisomeerit, mukaan lukien niiden seokset ja niiden suolat.

Aivan erityisen edullisia yllä olevan yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat kuitenkin sellaiset, joissa

ryhmän X liittynyt fenyylirengas on substituoimaton ja ryhmän A kanssa liittynyt fenyylirengas voi olla substituoitu hydroksi- tai metoksiryhmällä,

X on aminometyyli- tai amidinoryhmä, jossa vetyatomi yhdessä typpiatomeista voi olla korvattu metoksikarbonyyli-, etoksikarbonyyli- tai bentsyylioksikarbonyyliryhmällä,

A on sidos, happiatomi, -NH-CO- , -CO-NH- , $\text{-CO-NCH}_3\text{-}$, $\text{-SO}_2\text{-NH-}$ tai $\text{-NH-SO}_2\text{-NH-}$ ryhmä,

B on sidos, suoraketjuinen $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkyleeniryhmä, sykloheksyleeni- tai fenyleeniryhmä,

C on sidos, tai mikäli C ei seuraa välittömästi ryhmän A happiatomia tai -CO-NH- tai $\text{-CO-NCH}_3\text{-}$ ryhmää, -CO-NH- ryhmä, piperidinyleeni-N-karbonyyliryhmä, joka on liittynyt 3- tai 4-asemassa ryhmän -D-E kanssa, 4-piperatsinyleeni-N-karbonyyli- tai 4-metanylylideeni-piperidinokarbonyyliryhmä, jolloin ryhmä -D-E on liittynyt metanylylideeniryhmään, 4-hydroksi-4-piperidinyleeni-N-karbonyyli-, 4-karboksimeetyyli-4-piperidinyleeni-N-karbonyyli- tai 4-metoksikarbonyylimetyyleeni-piperidinyleeni-N-karbonyyliryhmä, jolloin ryhmä -D-E on liittynyt 4-asemaan, tai $[[[2-(4\text{-metoksifenyyli})\text{etyyli}]\text{aminokarbonyyli}]\text{metyyleeni}]\text{amino-}$

karbonyyliryhmä, jolloin ryhmä -D-E on liittynyt metyleenihii-
liatomiin, tai mikäli C ei seuraa välittömästi ryhmän A happi-
atomia tai karbonyyliryhmää, eikä ryhmän A heteroatomi ole
liittynyt samaan B:n hiiliatomiin, jossa on ryhmä C, -NH-CO-
ryhmä, tai jos C ei seuraa välittömästi ryhmän A happiatomia,
eikä ryhmän A heteroatomi ole liittynyt samaan B:n hiiliato-
miin, jossa on ryhmä C, 1-piperidinyleeniryhmä,

D on sidos, metyleeni-, etyleeni-, metyleenifenyleeni- tai
etyleenifenyleeniryhmä ja

E on karboksyyli-, metoksikarbonyyli-, etoksikarbonyyli-, bent-
syylioksikarbonyyli-, aminokarbonyyli-, dimetyyliaminokarbonyy-
li- tai 5-tetratsolyyliryhmä, jolloin vähintään 1 ryhmistä A,
B, C tai D ei ole sidos, eikä E voi seurata välittömästi ryh-
mien A tai C heteroatomia, ja mikäli X on aminometyyliryhmä,
niin lyhin etäisyys aminoryhmän ja ryhmän E välillä on vähin-
tään 12 sidosta,

erityisesti ne yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa

bifenyylyliryhmä on substituoimaton,

X on aminometyyli- tai amidinoryhmä, jossa vetyatomi yhdessä
typpi-atomeista voi olla korvattu metoksikarbonyyli- tai bent-
syylioksikarbonyyliryhmällä,

A on sidos, happiatomi, -NH-CO- tai -CO-NH-ryhmä,

B on sidos, suoraketjuinen C₁-C₅-alkyleeniryhmä tai syklohek-
syleeniryhmä,

C on sidos, tai mikäli C ei seuraa välittömästi ryhmän A hete-
roatomia tai karbonyyliryhmää, -CO-NH-ryhmä, piperidinyleeni-N-
karbonyyliryhmä, joka on liittynyt 3- tai 4-asemassa ryhmän -D-

E kanssa, piperatsinyleeni-N-karbonyyliryhmä, jolloin ryhmä -D-E on liittynyt 4-asemaan, tai [[[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-aminokarbonyyli]metyleeni]aminokarbonyyliryhmä, jolloin ryhmä -D-E on liittynyt metyleenihiliatomiin,

D on sidos, metyleeni- tai etyleeniryhmä ja

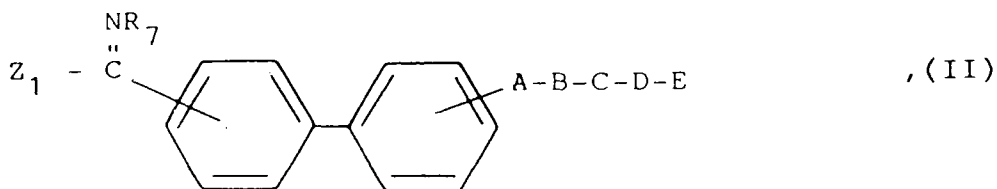
E on karboksyyli-, metoksikarbonyyli-, etoksikarbonyyli- tai bentsyylioksikarbonyyliryhmä, jolloin vähintään 1 ryhmistä A, B, C tai D ei ole sidos eikä E voi seurata välittömästi ryhmien A ja C heteroatomia, ja mikäli X on aminometyyliryhmä, niin lyhin etäisyys aminoryhmän ja ryhmän E välillä on vähintään 12 sidosta,

niiden stereoisomeerit, mukaan lukien niiden seokset ja niiden suolat.

Yleisen kaavan I mukaiset uudet yhdisteet saadaan keksinnön mukaisesti esimerkiksi seuraavilla sinänsä tunnetuilla menetel- millä:

a) yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa X sisältää amidinoryhmän:

Mahdollisesti reaktioseoksessa muodostuneen kaavan II mukaisen yhdisteen reaktio

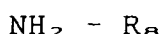


jossa

A, B, C, D ja E ovat edellä määritellyt, R₇ on vetyatomi tai

C₁-C₄-alkyyli-ryhmä ja

Z₁ on alkoksi- tai aralkoksiryhmä, kuten metoksi-, etoksi, n-propoksi-, isopropoksi- tai bentsyylioksiryhmä, tai alkyylitio- tai aralkyyli-työryhmä, kuten metyyli-työ-, etyyli-työ-, n-propyyli-työ- tai bentsyyli-työryhmä, tai aminoryhmä, yleisen kaavan III mukaisen amiinin kanssa



III

jossa

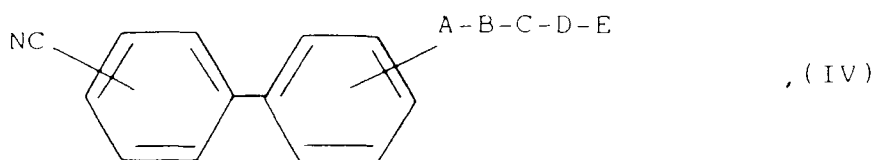
R_a on vetyatomi, C₁-C₄-alkyyli-ryhmä, hydroksiryhmä, C₁-C₃-alkoksiryhmä tai aminoryhmä, tai sen happoadditiosuolojen kanssa.

Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa, kuten metanoli, etanoli, n-propanoli, vesi, metanoli/vesi, tetrahydrofuraani tai dioksaani lämpötiloissa välillä 0 ja 150°C, edullisesti lämpötiloissa välillä 20 ja 120°C, vastaavan vapaan amiinin tai vastaavan happoadditiosuolan, kuten esimerkiksi ammoniumkarbonaatin kanssa.

Yleisen kaavan II mukainen yhdiste saadaan esimerkiksi vastaavan nitriliin reaktiolla vastaavan alkoholin, kuten etanolin, etanolin, n-propanolin, isopropanolin tai bentsyylialkoholin kanssa hapon, kuten suolahapon läsnä ollessa, tai vastaavan amidin reaktiolla trialkyylioksoniumsuolan, kuten trietyylioksoniumtetrafluoriboraatin kanssa liuottimessa, kuten metyleenikloridi, tetrahydrofuraani tai dioksaani lämpötiloissa välillä 0 ja 50°C, edullisesti kuitenkin 20°C:ssa, tai vastaavan nitriliin reaktiolla rikkivedyn kanssa tarkoituksenmukaisesti liuottimessa, kuten pyridiini tai dimetyyliformamidi ja emäksen, kuten trietyyliamiinin läsnä ollessa ja seuraavalla muodostuneen tioamidin alkyloinnilla vastaavalla alkyyli- tai aralkyylihalogenidilla.

b) Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa X on aminometyleeniryhmä:

Yleisen kaavan IV mukaisen yhdisteen pelkistys



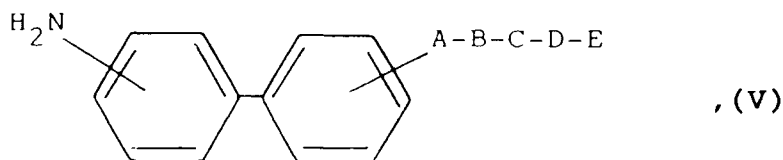
jossa

A, B, C, D ja E ovat edellä määritellyt.

Pelkistys suoritetaan edullisesti sopivassa liuottimessa, kuten metanoli, metanoli/vesi, metanoli/vesi/ammoniakki, etanoli, eetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani tai dimetyyliformamidi katalyyttisesti aktivoidun vedyn läsnä ollessa, esimerkiksi vedyn Raney-nikkelin, platinan tai Pd/C:n läsnä ollessa, tai metallihydridin, kuten natriumborohydridin, litiumborohydridin tai litiumaluminiumhydridin läsnä ollessa lämpötiloissa välillä 0 ja 100°C, edullisesti lämpötiloissa välillä 20 ja 80°C.

c) Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa X on guanidinoryhmä:

Yleisen kaavan V mukaisen yhdisteen reaktio



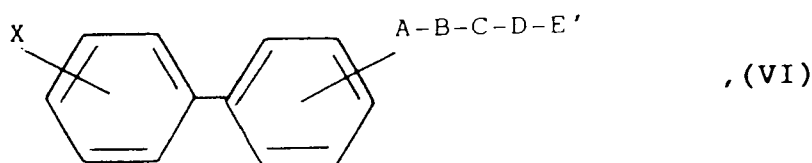
jossa

A, B, C, D ja E ovat edellä määritellyt, tai sen happoadditio-suolan, syaaniamidin kanssa.

Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa, kuten dioksaani, dioksaani/vesi tai tetrahydrofuraani edullisesti lämpötiloissa välillä 60 ja 120°C, esimerkiksi reaktioseoksen kiehumispisteessä.

d) Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa E on karboksyyli-ryhmä:

Yleisen kaavan VI mukaisen yhdisteen muutos



jossa

A, B, C, D ja X ovat edellä määritellyt ja E', joka on liittynyt hiiliatomiin, on hydrolyysillä, hapoilla käsittelemällä, termolyysillä tai hydrogenolyysillä karboksyyli- tai bis(hydroksikarbonyyli)metyyliryhmäksi muutettavissa oleva ryhmä, ja vaadittaessa seutraava dekarboksylointi.

Esimerkiksi karboksyyli-ryhmän funktionaaliset johdannaiset, kuten niiden substituoimattomat tai substituoituvat amidit, esterit, tioesterit, trimetyylisilyyliesterit, ortoesterit, iminoesterit, amidiinit tai anhydrit, tai nitriili-ryhmä voidaan muuttaa hydrolyysillä karboksyyli-ryhmäksi, esterit tertiääristen alkoholien kanssa, esimerkiksi tert-butyyliesteri, voidaan muuttaa hapolla tai termolyysillä käsittelemällä karboksyyli-ryhmäksi, ja

esterit aralkanolien kanssa, esimerkiksi bentsyyliesteri, voidaan muuttaa hydrogenolyysillä karboksyyli-ryhmäksi.

Hydrolyysi suoritetaan tarkoituksenmukaisesti joko hapon, kuten suolahapon, rikkihapon, fosforihapon, trikloorietikkahapon tai trifluorietikkahapon läsnä ollessa, emäksen, kuten litiumhydroksidin, natriumhydroksidin tai kaliumhydroksidin läsnä ollessa sopivassa liuottimessa, kuten vesi, vesi/metanoli, etanoli, vesi/etanoli, vesi/isopropanoli tai vesi/dioksaani lämpötiloissa välillä -10 ja 120°C , esimerkiksi lämpötiloissa välillä huoneenlämpötila ja reaktioseoksen kiehumispiste. Käsitteltäessä orgaanisella hapolla, kuten trikloorietikkahappo tai trifluorietikkahappo voivat mahdollisesti esiintyvät alkoholiset hydroksiryhmät muuttua samanaikaisesti vastaavaksi asyylioksiryhmäksi, kuten trifluoriasetoksiryhmä.

Jos E' kaavan VI mukaisessa yhdisteessä on syaani- tai aminokarbonyyli-ryhmä, niin nämä ryhmät voidaan muuttaa karboksyyli-ryhmäksi myös nitriitillä, esimerkiksi natriumnitriitillä, hapon, kuten rikkihapon läsnä ollessa, jolloin tätä käytetään tarkoituksenmukaisesti samanaikaisesti liuottimena, lämpötiloissa välillä 0 ja 50°C .

Jos E' kaavan VI mukaisessa yhdisteessä on esimerkiksi tert-butylioksikarbonyyli-ryhmä, niin tert-butyli-ryhmä voidaan lohkaista myös käsittelemällä hapolla, kuten trifluorietikkahappo, muurahaishappo, p-tolueenisulfonihappo, rikkihappo, fosforihappo tai polyfosforihappo, mahdollisesti inertissä liuottimessa, kuten metyleenikloridi, kloroformi, bentseeni, tolueeni, tetrahydrofuraani tai dioksaani edullisesti lämpötiloissa välillä -10 ja 120°C , esimerkiksi lämpötiloissa välillä 0 ja 60°C , tai myös termisesti mahdollisesti inertissä liuottimessa, kuten metyleenikloridi, kloroformi, bentseeni, tolueeni, tetrahydrofuraani tai dioksaani, ja edullisesti katalyyttisen määrän happoa, kuten p-tolueenisulfonihapon, rikkihapon,

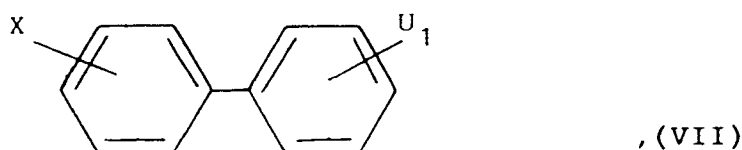
fosforihapon tai polyfosforihapon läsnä ollessa edullisesti käytetyn liuottimen kiehumispisteessä, esimerkiksi lämpötiloissa välillä 40 ja 100°C.

Jos E' kaavan VI mukaisessa yhdisteessä on esimerkiksi bentsyylioksidikarbonyyliryhmä, niin bentsyyliiryhmä voidaan myös pelkistää hydrogenolyytisesti hydrauskatalysaattorin, kuten Pd/C:n läsnä ollessa sopivassa liuottimessa, kuten metanoli, etanoli, etanoli/vesi, jääetikka, etyyliasetaatti, dioksaani tai dime-tyyliformamidi edullisesti lämpötiloissa välillä 0 ja 50°C, esimerkiksi huoneenlämpötilassa, ja vetypaineessa 100-500 kPa. Hydrogenolyysissä voivat samanaikaisesti pelkistyä mukana myös muita ryhmiä, esimerkiksi nitroryhmä aminoryhmäksi, tai bentsyylioksiryhmä hydroksiryhmäksi.

Mahdollisesti vaadittava seuraava dekarboksylointi suoritetaan edullisesti liuottimessa, kuten jääetikka korotetuissa lämpötiloissa, esimerkiksi reaktioseoksen kiehumispisteessä.

e) Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa A on $-NR_3-CO-$, $-CO-NR_3-$, $-SO_2-NR_3-$ tai $-NR_3-SO_2-$ ryhmä:

Yleisen kaavan VIII mukaisen yhdisteen reaktio



yleisen kaavan VIII mukaisen yhdisteen kanssa



joissa

C, D, E ja X ovat edellä määritellyt, toinen ryhmistä U_1 tai U_2 on HNR_3 -ryhmä, jolloin

R_3 on edellä määritelty, ja

toinen ryhmistä U_1 tai U_2 on Z_2 -A'-ryhmä, jolloin

A' on karbonyyli- tai sulfonyyliryhmä ja

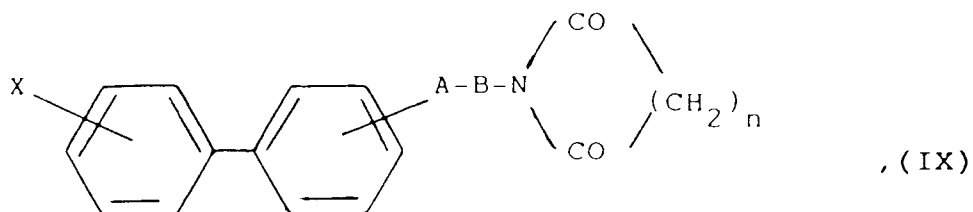
Z_2 on hydroksiryhmä tai nukleofiilinen poistuva ryhmä, kuten halogeeniatomi, alkoksi-, aralkoksi-, aryylioksi-, alkyylitio-, aryylitio- tai alkoksikarbonyylioksiryhmä, esimerkiksi kloori-, bromi- tai jodiatomi, metoksi-, etoksi-, bentsyylioksi-, fenoksi-, metyylitio-, fenyylitio- tai isobutyylioksikarbonyylioksiryhmä,

tai sen reaktiokykyisten johdannaisten, kuten sen sisäisten anhydridien kanssa.

Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa, kuten metanoli, metyleenikloridi, kloroformi, hiilitetrakloridi, eetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani, bentseeni, tolueeni, asetonitriili, dimetyylisulfoksidi, sulfolaaani tai dimetyyli-formamidi mahdollisesti epäorgaanisten tai orgaanisten emästen läsnä ollessa, mahdollisesti reaktion kiihdyttäjän, kuten 4-dimetyyliaminopyridiinin, kuparin tai kupari(I)kloridin läsnä ollessa, tai myös kun Z_2 on hydroksiryhmä, mahdollisesti happoa aktivoivan aineen, kuten N,N'-karbonyylidi-imidatsoli- tai N,N'-disykloheksyyli-karbodi-imidin läsnä ollessa mahdollisesti hydroksibentstriatsolin tai hydroksisukkinimidin läsnä ollessa tai mahdollisesti vettäpoistavan aineen läsnä ollessa tai mahdollisesti aminoryhmää aktivoivan aineen läsnä ollessa lämpötiloissa välillä -20 ja 200°C , edullisesti kuitenkin lämpötiloissa välillä -10 ja 160°C .

f) Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa E-D-C-ryhmä on $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{NH}$ -ryhmä:

Yleisen kaavan IX mukaisen yhdisteen hydrolyysi



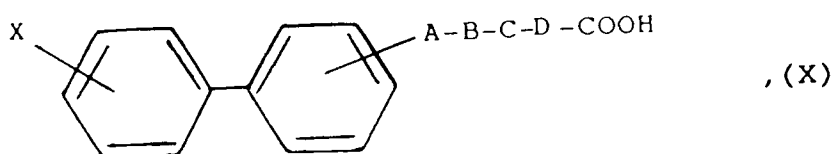
jossa

A, B, X ja n ovat edellä määritellyt.

Hydrolyysi suoritetaan tarkoituksenmukaisesti emäksen, kuten natriumhydroksidin tai kaliumhydroksidin läsnä ollessa sopivassa liuottimessa, kuten vesi, vesi/metanoli, etanoli, vesi/etanoli, vesi/isopropanoli tai vesi/dioksaani lämpötiloissa välillä -10 ja 120°C , esimerkiksi lämpötiloissa välillä huoneenlämpötila ja reaktioseoksen kiehumispiste.

g) Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa E on alkoksikarbonyyliryhmä, jossa on yhteensä 2 - 6 hiiliatomia, jossa alkoksiosa voi olla substituoitu 1-, 2- tai 3-asemaan aryyli- tai pyridyyliryhmällä tai 2- tai 3-asemaan pyrrolidino-, piperidino-, heksametyyleeni-imino-, 2-okso-1-pyrrolidinyyli-, morfolino-, tiomorfolino- tai 1,1-dioksidotiomorfolinoryhmällä tai mahdollisesti 4-asemaan ryhmällä R_5 substituoidulla piperatsinoryhmällä:

Yleisen kaavan X mukaisen yhdisteen reaktio



jossa

A, B, C, D ja X ovat edellä määritellyt, tai sen reaktiokykyisten johdannaisten kuten sen esterien, anhydridien tai halogenidien, yleisen kaavan XI mukaisen yhdisteen kanssa



jossa

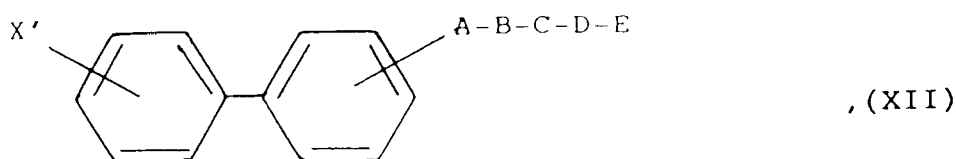
R_9 on C_1 - C_5 -alkoksiryhmä, jossa alkoksiosa voi olla substituoitu 1-, 2- tai 3-asemaan aryyli- tai pyridyyli- tai pyridiyliryhmällä tai 2- tai 3-asemaan pyrrolidino-, piperidino-, heksametyyleeni-imino-, 2-okso-1-pyrrolidinyyli-, morfolino-, tiomorfolino- tai 1,1-dioksidiotiomorfolinoryhmällä tai mahdollisesti 4-asemaan ryhmällä R_5 substituoidulla piperatsinoryhmällä.

Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa, kuten tetrahydrofuraani, kloroformi, dimetyyliformamidi, tai vastaavassa alkoholissa happoa aktivoivan aineen tai vettä poistavan aineen läsnä ollessa, esimerkiksi kloorimuuraishaishappoisobutyyliesterin, tionyylikloridin, trimetyylikloorisilaanin, suolahapon, rikkihapon, metaanisulfonihapon, p-tolueenisulfonihapon, fosforitrikloridin, fosforipentoksidin, N,N'-disykloheksyylikarbodiimidin, N,N'-disykloheksyylikarbodiimidi/N-hydroksisukkinimidin tai 1-hydroksibentstriatsolin, N,N'-karbonyylidiimidatsolin tai N,N'-tionyyliidiimidatsolin tai trifenyylifosfiini/hiilitetrakloridin, tai aminoryhmää aktivoivan aineen, esimerkiksi fosforitrikloridin läsnä ollessa, ja mahdollisesti emäksen, kuten natriumkarbonaatin, kaliumkarbonaatin, kaliumtert-butylaatin tai 1-hydroksibentstriatsoli/trietyyliamiinin läsnä ollessa tai tertiäärisen orgaanisen emäksen, kuten trietyyliamiinin, N-etyyliidi-isopropylamiinin, N-metyylimorfoliinin tai pyridiinin läsnä ollessa, jotka voivat samanaikaisesti toimia liuottimena, lämpötiloissa välillä -30 ja 100°C , edullisesti kuitenkin lämpötiloissa välillä -10 ja 80°C . Reaktio voidaan kuitenkin suorittaa myös vastaavalla happohalogenidilla

tai happoanhydridillä mahdollisesti happoa sitovan aineen läsnä ollessa edellä kuvatulla tavalla.

h) Yleisen kaavan XII mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa ryhmä X sisältää syaani-, alkoksikarbonyyli- tai aralkoksikarbonyyliryhmän:

Yleisen kaavan XII mukaisen yhdisteen reaktio



jossa

A, B, C, D ja E ovat edellä määritellyt ja X' on amino-, aminoalkyyli-, amidino-, guanidino- tai guanidinoalkyyli-ryhmä, bromisyaanin tai yleisen kaavan XIII mukaisen esterin kanssa



jossa

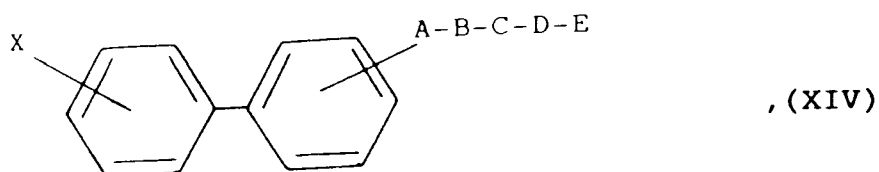
R_3' on mahdollisesti fenyyli-ryhmällä substituoitu C_1 - C_3 -alkyyli-ryhmä ja Z_3 on nukleofiilinen poistuva ryhmä, kuten halogeeniatomi, atsidoryhmä, alkoksikarbonyylioksi-, aralkoksikarbonyylioksi- tai aryylioksi-ryhmä, esimerkiksi kloori- tai bromiatomi, metoksikarbonyylioksi-, etoksikarbonyylioksi-, bentsyylioksidikarbonyylioksi- tai nitrofenyylioksi-ryhmä.

Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa, kuten tetrahydrofuraani, kloroformi, dimetyyliformamidi, dioksaani, metyleenikloridi tai dietyylieetteri mahdollisesti emäksen, kuten natriumkarbonaatin, kaliumkarbonaatin, kalium-tert-butylaatin tai 1-hydroksibentstriatsoli/trietyyliamiinin läsnä

ollessa tai tertiäärisen orgaanisen emäksen, kuten trietyyliamiinin, N-etyylidi-isopropyyliamiinin, N-metyylimorfoliinin, 4-dimetyyliaminopyridiinin tai pyridiinin läsnä ollessa, jotka voivat samanaikaisesti olla liuottimina, lämpötiloissa välillä -30 ja 100°C , edullisesti kuitenkin lämpötiloissa välillä -10 ja 80°C .

i) Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa A tai C on sulfinyyli- tai sulfonyyliryhmä tai R_1 tai R_2 on alkyyli-sulfinyyli- tai alkyyli-sulfonyyliryhmä, tai E on 1-oksidiomorfolino- tai 1,1-dioksidiomorfolinoryhmä:

Yleisen kaavan XIV mukaisen yhdisteen hapetus



jossa

A, B, C, D, E ja X ovat siinä suhteessa edellä määritellyt, että A tai C on rikkiatomi tai sulfinyyli- tai sulfonyyliryhmä, tai R_1 tai R_2 sisältävät sulfinyyli- tai sulfinyyli- tai sulfonyyliryhmän, tai E sisältää tiomorfolino- tai 2-oksidiomorfolinoryhmän.

Hapetus suoritetaan edullisesti liuottimessa tai liuotinseoksessa, esimerkiksi vedessä, vesi/pyridiinissä, asetonissa, jääetikassa, metyleenikloridissa, jääetikka/asetanhydridissä, laimeassa rikkihapossa tai trifluorietikkahapossa, kulloinkin käytetyn hapetusreagenssin mukaan tarkoituksenmukaisesti lämpötiloissa välillä -80 ja 100°C .

Yleisen kaavan I mukaisen vastaavan S-oksidiyhdisteen valmistamiseksi hapetus suoritetaan tarkoituksenmukaisesti käytetyn

hapetusreagenssin ekvivalentilla, esimerkiksi vetyperoksidilla jääetikassa, trifluorietikkahapossa tai muurahaishapossa 0 - 20 °C:ssa tai asetonissa 0 - 60°C:ssa, perhapolla, kuten permuurahaishapolla jääetikassa tai trifluorietikkahapossa 0 - 50 °C:ssa, tai m-klooriperbentsoehapolla metyleenikloridissa tai kloroformissa -20 - 60°C:ssa, natriummetaperjodaatilla metanolin tai etanolin vesiliuoksessa -15 - 25°C:ssa, bromilla jääetikassa tai etikkahapon vesiliuoksessa, N-bromisukkinimidillä etanolissa, tert-butyylhypokloriitilla metanolissa -80 - -30 °C:ssa, jodbentsodikloridilla pyridiinin vesiliuoksessa 0 - 50 °C:ssa, typpihapolla jääetikassa 0-20°C:ssa, kromihapolla jääetikassa tai asetonissa 0 - 20°C:ssa, ja sulfonyylikloridilla metyleenikloridissa -70°C:ssa, tällöin saatu tioetteri/kloori-kompleksi hydrolysoidaan tarkoituksenmukaisesti etanolin vesiliuoksella.

Yleisen kaavan I mukaisen S,S-dioksidiyhdisteen valmistamiseksi hapetus suoritetaan tarkoituksenmukaisesti 2 tai useammalla ekvivalentilla käytettyä hapetusreagenssia, esimerkiksi vetyperoksidilla jääetikka/asetanhydridissä, trifluorietikkahapossa tai muurahaishapossa 20 - 100°C:ssa tai asetonissa 0-60°C:ssa, perhapolla, kuten permuurahaishappo tai m-klooriperbentsoehappo jääetikassa, trifluorietikkahapossa, metyleenikloridissa tai kloroformissa lämpötiloissa välillä 0 ja 60°C, typpihapolla jääetikassa 0 - 20°C:ssa, kromihapolla tai kaliumpermanganaatilla jääetikassa, vesi/rikkihapossa tai asetonissa 0-20°C:ssa.

Edellä kuvatuissa reaktioissa a) - i) voidaan mahdollisesti läsnä olevat reaktiiviset ryhmät, kuten hydroksi-, karboksi-, amino- tai alkyyliminoryhmät suojata reaktion aikana tavallisilla suojaryhmillä, jotka voidaan reaktion jälkeen lohkaista jälleen.

Esimerkiksi hydroksiryhmän suojaryhmänä tulee kyseeseen trimetyylisilyyli-, asetyyli-, bentsoyyli-, tert-butyyl-, trityy-

li-, bentsyyli- tai tetrahydropyranyyliryhmä, karboksyyli-ryhmän suojaryhminä trimetyylisilyyli-, metyyli-, etyyli-, tert-butyli-, bentsyyli- tai tetrahydropyranyyli-ryhmä, ja amino-, alkyylimino- tai iminoryhmän suojaryhmänä asetyyli-, bentsoyyli-, etoksikarbonyyli-, tert-butoksikarbonyyli-, bentsyylioksikarbonyyli-, bentsyyli-, metoksibentsyyli- tai 2,4-dimetoksibentsyyli-ryhmä, ja aminoryhmälle lisäksi ftalyyli-ryhmä.

Mahdollisesti seuraava läytetyn suojaryhmän lohkaus tapahtuu esimerkiksi hydrolyyttisesti vesipitoisessa liuottimessa, esimerkiksi vedessä, isopropanoli/vedessä, tetrahydrofuraani/vedessä tai dioksaani/vedessä, hapon, kuten trifluorietikkahapon, suolahapon tai rikkihapon läsnä ollessa, tai alkaliemäksen, kuten natriumhydroksidin tai kaliumhydroksidin läsnä ollessa, tai eetterilohkaisulla, esimerkiksi joditrimetyylisilaanin läsnä ollessa lämpötiloissa välillä 0 ja 100°C, edullisesti lämpötiloissa välillä 10 ja 50°C.

Bentsyyli-, metoksibentsyyli- tai bentsyylioksikarbonyyliryhmän lohkaus tapahtuu kuitenkin esimerkiksi hydrogenolyttisesti, esimerkiksi vedyllä katalysaattorin, kuten Pd/C:n läsnä ollessa liuottimessa, kuten metanoli, etanoli, etyyliasetaatti tai jääetikka lisäten mahdollisesti happoa, kuten suolahappo lämpötiloissa välillä 0 ja 50°C, edullisesti kuitenkin huoneenlämpötilassa, ja vetypaineessa 100 - 700 kPa, edullisesti kuitenkin 300 - 500 kPa.

Metoksibentsyyli-ryhmän lohkaus voi tapahtua myös hapetusreagenssin, kuten Cer(IV)ammoniumnitraatin läsnä ollessa liuottimessa, kuten metyleenikloridi, asetonitriili tai asetonitriili/vesi lämpötiloissa välillä 0 ja 50°C, edullisesti kuitenkin huoneenlämpötilassa.

2,4-dimetoksibentsyyli-ryhmän lohkaistu tapahtuu kuitenkin edullisesti trifluorietikkahapossa anisolin läsnä ollessa.

Tert-butyyl- tai tert-butyyl-oksikarbonyyli-ryhmän lohkaistu tapahtuu edullisesti käsittelemällä hapolla, kuten trifluorietikkahappo tai suolahappo käyttämällä mahdollisesti liuotinta, kuten metyleenikloridi, dioksaani tai eetteri.

Ftalyyli-ryhmän lohkaistu tapahtuu edullisesti hydratsiin tai primääriseen amiiniin, kuten metyyliamiiniin, etyyliamiiniin tai n-butyliamiiniin läsnä ollessa liuottimessa, kuten metanoli, etanoli, isopropanoli, tolueeni/vesi tai dioksaani lämpötiloissa välillä 20 ja 50°C.

Lisäksi voidaan saadut yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet kuten jo mainittiin, erottaa enantiomeereikseen ja/tai diastereomeereikseen. Niin esimerkiksi cis-/trans-seokset voidaan erottaa cis- ja trans-isomeeriksi, ja yhdisteet, joissa on vähintään 1 optisesti aktiivinen hiiliatomi, voidaan erottaa enantiomeereikseen.

Niin voidaan esimerkiksi saadut cis-/trans-seokset erottaa kromatografialla cis- ja trans-isomeereikseen, saadut yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, jotka ovat rasemaatteina, voidaan erottaa optisesti antipodeiksi sinänsä tunnetuilla menetelmillä (katso: Allinger N. L. ja Eliel E. L. teoksessa "Topics in Stereochemistry", vol. 6, Wiley Interscience, 1971)), ja yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa on vähintään 2 asymmetristä hiiliatomia, voidaan erottaa fysikokemialliten erojen perusteella sinänsä tunnetuilla menetelmillä, esimerkiksi kromatografialla ja/tai fraktiokiteytyksellä diastereomeereikseen, jotka mikäli ne ovat raseemisessa muodossa, voidaan seuraavaksi erottaa enantiomeereikseen yllä kuvatulla tavalla.

Enantiomeerien erotus tapahtuu edullisesti kolonnierotuksella kiraalisilla faaseilla tai uudelleenkiteyttämällä optisesti aktiivisesta liuottimesta tai saattamalla reagoimaan raseemisen yhdisteen suoloja tai johdannaisia, kuten esimerkiksi estereitä tai amideja muodostavan optisesti aktiivisen aineen kanssa, erityisesti happojen ja niiden aktiivisten johdannaisten, tai alkoholien, ja erottamalla tällä lailla saadun diastereomeerisen suolaseoksen tai johdannaisen, esimerkiksi erilaisten liukoisuuksien perusteella, jolloin vapaat antipodit voidaan vapauttaa puhtaista diastereomeerisistä suoloista tai johdannaisista sopivan aineen vaikutuksella. Erityisen käyttökelpoisia, optisesti aktiivisia happoja ovat esimerkiksi viinihapon tai dibentsoyyliviinihapon, di-o-tolyyliviinihapon, omenahapon, mantelihapon, kamferisulfonihapon, glutamiinihapon, asparagiinihapon tai kiinahapon D- ja L-muodot. Optisesti aktiivisena alkoholina tulee kyseeseen esimerkiksi (+)- tai (-)-mentoli, ja optisesti aktiivisena asyyliiryhmänä amideissa esimerkiksi (+)- tai (-)-mentyylioksidikarbonyyli.

Lisäksi saadut yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa erityisesti farmaseuttista käyttöä varten fysiologisesti hyväksyttäväksi suoloikseen epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa. Happoina tulevat tähän tarkoitukseen kyseeseen esimerkiksi suolahappo, bromivetyhappo, rikkihappo, fosforihappo, fumaarihappo, meripihkahappo, maitohappo, sitruunahappo, viinihappo tai maleiinihappo.

Lisäksi näin saadut kaavan I mukaiset yhdisteet, mikäli ne sisältävät karboksyyliiryhmän, muuttaa toivottaessa seuraavaksi additiosuoloikseen epäorgaanisten tai orgaanisten emästen kanssa, erityisesti farmaseuttista käyttöä varten fysiologisesti hyväksyttäväksi additiosuoloiksi. Emäksinä tulevat tällöin kyseeseen esimerkiksi natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, sykloheksyyliamiini, etanoliamiini, dietanoliamiini ja trietanoliamiini.

Lähtöaineina käytetyt kaavojen II - XIV mukaiset yhdisteet ovat osaksi kirjallisuuden tuntemia tai ne saadaan kirjallisuuden tuntemilla menetelmillä (katso esimerkkejä). Lisäksi nämä kuvataan osaksi ei-julkiseksi tullessa SF-patenttihakemuksessamme 915136.

Kuten jo mainittiin, on uusilla yleisen kaavan I mukaisilla bifenyylijohdannaisilla ja niiden additiosuoloilla, erityisesti niiden fysiologisesti hyväksyttävillä additiosuoloilla epäorganisten tai orgaanisten happojen tai emästen kanssa, arvokkaita ominaisuuksia. Niin uusilla yleisen kaavan I mukaisilla yhdisteillä, joissa X on mahdollisesti substituoitu amino-, amidino- tai guanidinoryhmä tai mahdollisesti in vivo mahdollisesti substituoituksi amino-, amidino- tai guanidinoryhmäksi muuttuva ryhmä, esimerkiksi alkoksikarbonyyliryhmällä substituoitu amino-, amidino- tai guanidinoryhmä, ja -C-D-E sisältää karboksyyli-, sulfo-, fosfono-, O-alkyyllifosfono- tai 5-tetratsolyyliryhmiä tai in vivo karboksyyli-, sulfo-, fosfono-, O-alkyyllifosfono- tai tetratsolyyliryhmiksi muuttuvia ryhmiä, esimerkiksi alkoksiryhmällä substituoituja karbonyyliryhmiä, on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, tulehduksia estävän ja luiden hajoamista estävän vaikutuksen ohella erityisesti antitromboottisia, aggregoitumista vastustavia ja kasvaimia tai metastaaseja estäviä vaikutuksia.

Yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, jossa X on syaaniryhmä, ovat arvokkaita välituotteita yleisen kaavan I mukaisten vastaavien aminometyyli- ja amidinoyhdisteiden valmistuksessa.

Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden biologiset vaikutukset tutkittiin esimerkiksi seuraavasti:

Fibrinogeenin sitoutuminen ihmisen verihiutaleisiin

Kyynärtaipeen laskimon lävistyksellä saatua verta tehdään hyy-

tymättömäksi trinatriumsitraatilla (loppukonsentraatio: 13 mM) ja sentrifugoidaan 10 min 170 *g:llä. Päällä oleva verihiutale-rikas plasma lisätään Sepharose 2B-kolonnille (Pharmacia), ja eluoidaan liuoksella, jossa on 90 mM keittosuolaa, 14 mM trinatriumsitraattia, 5 mM glukoosea ja 50 mM tris(hydroksimetyyli)aminometaania, säädettynä pH-arvoon 7,4. Ennen plasmaproteiineja ilmaantuvia geelisuodatettuja verihiutaleita (GFP) käytetään sitoutumiskokeisiin.

50 µl 60 mM kalsiumkloridiliuosta, 50 µl 0,6 mM adensiinidifosfaattiliuosta, 100 µl aineen liuosta tai liuotinta ja 50 µl fibrinogeeniliuosta (sisältäen 3 µg ¹²⁵I-fibrinogeeniä) lisätään 750 µl:aan GFP:tä ja inkuboidaan huoneenlämpötilassa 20 min. Ei-spesifinen sitoutuminen määritetään, kun läsnä on 3 mg/ml kylmää fibrinogeeniä.

900 µl inkubaattiaspipetoidaan varovasti 250 µl:aan silikoniöljyä (AP 38: AR 20, 1:2 tilavuus/tilavuus, Wacker Chemie) Eppendorf-putkissa ja sentrifugoidaan 2 min nopeudella 10 000 *g. Päällä oleva vesipitoinen kerros ja osa öljyä imetään pois, putken kärki verihiutalepelletin kanssa leikataan pois ja määritetään sitoutuneen fibrinogeenin määrä gammalaskurilla. Konsentraatioaluessta saadaan selville ainekonsentraatio, joka estää fibrinogeenin sitoutumisen 50-%:isesti, ja ilmoitetaan IC₅₀-arvona.

2. Antitromboottinen vaikutus

Metodiikka: verihiutaleiden aggregoituminen mitataan terveiden koehenkilöiden verihiutalerikkaassa plasmassa menetelmällä, jonka ovat kuvanneet Born ja Cross (J. Physiol. 170 (1964) 397). Vereen lisätään hyytymisen estämiseksi 3,14-% natriumsitraattia tilavuussuhteessa 1:10.

Kollageenin indusoima aggregoituminen: Verihiutalesuspension optisen tiheyden aleneminen aggregoitumisen käynnistävän aineen lisäyksen jälkeen mitattiin fotometrisesti ja merkittiin muistiin. Tiheyskäyrän kaltevuuskulmasta päätellään aggregoitumisenopeus. Käyrän pistettä, jossa on suurin valonläpäisykyky, käytetään optisen tiheyden laskemiseen.

Kollageenimäärä valitaan mahdollisimman pieneksi, mutta kuitenkin niin, että se antaa tulokseksi irreversiibelisti etenevän reaktiokäyrän. Käytetään kaupallista kollageenia yhtiöstä Hormonchemie, München.

Plasmaa inkuboidaan kulloinkin 10 min yhdisteen kanssa 37°C:ssa ennen kollageenilisäystä.

Saaduista mittausarvoista määritetään graafisesti EC_{50} , joka perustuu optisen tiheyden 50-%:iseen muutokseen aggregoitumisen estossa.

Seuraava taulukko sisältää havaitut tulokset:

yhdiste (esimerkki no.)	fibrinogeenin sitoutumistesti	verihiutaleiden agg- regoitumisen esto
	IC_{50} [nM]	EC_{50} [nM]
1	2901	100
1(1)	1601	100
1(2)	120	7000
1(3)	1800	13000
1(4)	350	1700
1(5)	65000	>100000
1(6)	330	1200
1(7)	1900	3800
1(39)	24	100
1(41)	520	2600

yhdiste (esimerkki no.)	fibrinogeenin sitoutumistesti IC ₅₀ [nM]	verihiutaleiden agg- regoitumisen esto EC ₅₀ [nM]
1(45)	220	2000
1(47)	470	2700
1(65)	220	2400
1(67)	180	350
1(68)	560	3400
1(69)	3100	12000
1(74)	2700	10700
1(80)	31	40
1(94)		40
2	210	10000
2(1)	>10000	56000
2(2)	464	5000
2(11)	360	2200
3 1	300	16000
6	570	2600
6(1)	5600	3700
6(2)	14000	40000
6(3)	18000	17000
6(4)	47000	4400
6(8)	5200	3400
6(9)	970	1300
6(46)	19000	82000
6(47)	4900	42000
6(48)	25000	590
6(49)	32000	36000
6(50)	340	890
6(52)	16000	38000
6(56)	5900	4900
6(58)	34000	23000
6(72)	7400	3400

yhdiste (esimerkki no.)	fibrinogeenin sitoutumistesti IC ₅₀ [nM]	verihiutaleiden agg- regoitumisen esto EC ₅₀ [nM]
6(74)	24000	3200
6(75)	27000	3200
6(81)	25000	34000
6(86)	5700	21000
6(87)	3800	60
6(98)		370
8(7)	59000	>10000
10(1)	800	1800

Lisäksi esimerkiksi esimerkin 8(5) yhdiste estää kollageenilla indusoidun verihiutaleiden aggregoitumisen ex vivo resusapi-noilla oraalisen annon jälkeen annoksella 1 mg/kg yli 8 tuntia.

Uudet yhdisteet ovat hyvin hyväksyttäviä, koska esimerkiksi laskimonsisäisen annon jälkeen annoksella 60 mg/kg esimerkin 1(39) yhdistettä hiirelle ei kolmesta testatusta eläimestä kuollut yksikään. Samanlaisia tuloksia saatiin esimerkkien 1, 1(1) ja 2(11) yhdisteille annoksella 30 mg/kg, jolloin injektiovaiheen aikana esimerkkien 1(1) ja 2(11) yhdisteillä 1 tai 2 eläintä oli rauhoitettu. Lisäksi annettaessa oraalisesti 2,0 g/kg esimerkin 8(5) yhdistettä ei rotalla eikä hiirellä havaittu toksisia vaikutuksia.

Estovaikutukseensa solu-solu- tai solu-matriisi-vaikutuksia estävien vaikutuksena perusteella kaavan I mukaiset uudet syk-liset iminojohdannaiset ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät additiosuolat soveltuvat vastustamaan tai parantamaan sairauk-sia, joissa esiintyy pienempiä tai suurempia soluaggregaatteja tai solu-matriisi-vuorovaikutuksilla on merkitystä, esimerkiksi

torjumaan tai estämään laskimo- ja valtimoveritulppia, aivo/-verisuoni-sairauksia, keuhkoveritulppia, sydäninfarktia, valtimonkovetustautia, osteoporoosia ja kasvainten metastaasinmuodostusta. Edelleen nämä soveltuvat myötähoitoon veritulppien hajottamisessa fibrinolyttisillä aineilla tai verisuonten kohdistuvissa toiminnoissa, kuten transluminaalisessa verisuonten uudelleenmuotoilussa, tai myös shokkitilojen, diabetesin ja tulehdusten hoidossa.

Annos on edellä mainittujen sairauksien vastustamiseen tai estoon välillä 0,1 μg ja 20 mg/kg kehonpainoa, edullisesti 1 μg - 10 mg/kg kehonpainoa, jopa 4 annolla päivässä. Tällöin keksinnön mukaisesti saadut kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan mahdollisesti työstää yhdistelmänä muiden vaikuttavien aineiden kanssa yhdessä 1 tai usean inertin tavallisen väliaineen ja/tai laimennusaineen kanssa, esimerkiksi maissitärkkelyksen, maitosokerin, ruokosokerin, mikrokiteisen selluloosan, magnesiumstearaatin, polyvinyylipyrrolidonin, sitruunahapon, viinihapon, veden, vesi/etanolin, vesi/glyseriinin, vesi/sorbitolin, vesi/polyetyleeniglykolin, propyleeniglykolin, stearyylialkoholin, karboksimeytylliselluloosan, tai rasvapitoisten aineiden, kuten kovetettu kasvisrasva, tai näiden sopivien seosten, tavallisiksi galeenisiksi valmisteiksi, kuten tabletit, rakeet, kapselit, jauheet, suspensiot, liuokset, suihkeet tai lääkepuikkilot.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä lähemmin:

Esimerkki I

4'-Syaano-bifenyyli-4-etikkahappo

Seosta, jossa oli 11,3 g 4'-bromi-bifenyyli-4-etikkahappoa (sulamispiste: 172-175°C, valmistettu 4-asetyyli-4'-bromibifenyylistä käsittelemällä morfoliinilla ja rikillä ja sitä seuraavalla hydrolyysillä kaliumhydroksidilla), 3,48 g kupari-

(I)-syanidi ja 100 ml dimetyyliformamidi kuumennetaan 12 tuntia paluujäähdyttäen ja jäähdytyksen jälkeen haihdutetaan. Jäännös liuotetaan 1n natronlipeään ja metyleenikloridiin, johon on lisätty jonkin verran metanolia. Vesifaasi tehdään happameksi ja uutetaan metyleenikloridilla. Metyleenikloridifaasi käsitellään aktiivihiilellä, haihdutetaan, kiinteä jäännös hierretään seoksella, joka muodostuu eetteristä ja petrolieetteristä ja erotetaan suodattamalla.

Saanto: 5,1 g (55 % teoreettisesta),

R_f -arvo: 0,46 (silikageeli; metyleenikloridi/etanolli = 9:1)

Samalla tavoin saadaan seuraava yhdiste:

(1) 4-Syaano-bifenyyli-4'-karboksyylihappo-metyyliesteri

Sulamispiste: 140-142°C

Vaadittava lähtöyhdiste 4-bromi-4'-bifenyylikarboksyylihappo-metyyliesteri (sulamispiste: 140-142°C) saadaan esteröimällä happo metanolipitoisella suolahapolla. 4-Bromi-4'-bifenyyli-karboksyylihappo saadaan saatamalla 4-asetyyli-4'-bromibifenyyli reagoimaan bromin ja natronlipeän kanssa.

Esimerkki II

4-Syaano-4'-(2-hydroksietyyli)-bifenyyli

20,5 g 4'-Syaano-bifenyyli-4-etikkahappometyyliesteriä liuotetaan 350 ml:aan tetrahydrofuraania. Lisätään sekoittaen 1,8 g litiumboorihydridi ja sekoitetaan kaksi päivää huoneenlämpötilassa. Liuotin erotetaan tislamalla, lisätään vettä ja muodostunut sakka erotetaan suodattamalla. Suoritetaan neutraalipesu ja ilman lisäpuhdistusta käytetään edelleen.

Saanto: 17,2 g (94 % teoreettisesta)

R_f -arvo: 0,38 (silikageeli; metyleenikloridi)

Samalla tavoin saadaan seuraava yhdiste:

(1) 4-Syaano-4'-hydroksimetyyli-bifenyyli

Esimerkki III

4-(2-Bromietyyli)-4'-syaano-bifenyyli

Seosta, jossa on 17,2 g 4-syaano-4'-(2-hydroksietyyli)-bifenyyliä, 6,8 ml pyridiiniä ja 75 ml metyleenikloridia jäähdytetään -5°C ja siihen lisätään tipoitain 7,8 ml tionyylibromidia sekoittaen. Annetaan nousta huoneenlämpötilaan, kuumennetaan 2 tunnin jälkeen vielä tunnin 45°C:ssa ja annetaan seistä yön yli huoneenlämpötilassa. Metyleenikloridifaasi pestään jäävedellä kunnes voimakkaasti hapan reaktio on poistunut, suodataan ja haihdutetaan. Jäännös käytetään ilman lisäpuhdistusta edelleen.

Saanto: 20,4 g (93 % teoreettisesta)

R_F-arvo: 0,60 (silikageeli; metyleenikloridi)

Samalla tavoin saadaan seuraava yhdiste:

(1) 4-Bromimetyyli-4'-syaano-bifenyyli

Esimerkki IV

2-[(2-Etoksikarbonyyli-etyyli)-aminosulfonyylioksi]fenoli

1,54 g β-alaniini-etyyliesteri-hydrokloridia liuotetaan lisäämällä 1,55 g N-etyylidi-isopropyliamiinia 10 ml:aan dimetyyli-formamidia ja jäillä jäähdyttäen lisätään 1,9 g bentsodioksiatsol-2,2-dioksidia. Sekoitetaan 2 tuntia huoneenlämpötilassa, erotetaan dimetyyliformamidi tyhjössä (kylpylämpötila korkeintaan 30°C) ja puhdistetaan jäännös kromatografisesti

silikageelillä (eluointiaine: sykloheksaani/etikkaesteri = 8:2).

Saanto: 1,4 g (48 % teoreettisesta),

R_f -arvo: 0,31 (silikageeli; sykloheksaani/etikkaesteri = 7:3)

Esimerkki V

3-Karboksi-4'-syaano-4-hydroksi-bifenyyli

30 minuuttia -20°C :ssa sekoitettuun seokseen, jossa on 25 ml oksalyylikloridia, 50 ml metyleenikloridia ja 25 g alumiinikloridi, lisätään tipoittain liuos, jossa on 12 g 4-syaano-4'-metoksi-bifenyyliä 75 ml:ssa metyleenikloridia. Sekoitetaan 5 tuntia -20°C :ssa, aannetaan ensin jäällä jäähdyttäen nousta 16 tunnin aikana huoneenlämpötilaan ja sekoitetaan sitten vielä 3 tuntia. Kaadetaan jääveteen, sekoitetaan 30 minuuttia, uuteen etikkaesterillä ja haihdutetaan etikkaesterifaasi kiteytymiseen saakka.

Saanto: 10,3 g (75 % teoreettisesta),

Sulamispiste: $244-246^{\circ}\text{C}$

Esimerkki VI

4-(Karboksimetyylioksi)-4'-syaano-bifenyyli

32,9 g 4-(tert.butyylioksidikarbonyylimetyylioksi)-4'-syaano-bifenyyliä liuotetaan 250 ml:aan metyleenikloridia ja lisätään hitaasti 137 ml trifluorietikkahappoa. Sekoitetaan 3 tuntia huoneenlämpötilassa, haihdutetaan kuiviin ja hierretään jäännös vedellä.

Saanto: 26,3 g (98 % teoreettisesta),

Sulamispiste: $202-204^{\circ}\text{C}$

Esimerkki VII4-(tert. Butyylioksikarbonyylimetyylioksi)-4'-syaano-bifenyyli

Valmistettu esimerkin 13 mukaisesti 4-syaano-4'-hydroksi-bifenyylistä ja bromietikkahappo-tert.butyyliesteristä.

Sulamispiste: 110-112°C

Esimerkki VIII3-Kloorisulfonyyli-4'-syaano-4-metoksi-bifenyyli

Valmistettu 6,1 g:sta natrium-4'-syaano-4-metoksi-3-bifenylyyli-sulfonaattia 3,5-tuntisella refluksointikeitolla 30 ml:lla fosforioksikloridia ja sekoittaen joukkoon vettä.

Saanto: 4,7 g (81 % teoreettisesta)

R_F-arvo: 0,29 (silikageeli; sykloheksaani/etikkaesteri = 2:1)

Lähtömaterial saadaan sulfonoimalla 4'-syaano-4-metoksi-bifenyyli kloorisulfonhapolla.

Loppuyhdisteen valmistusEsimerkki 14-Amidiino-4'-[[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-metyyli]-bifenyyli

0,5 g 4-amidiino-4'-[[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-metyyli]-bifenyyliä sekoitettiin 16 tuntia 10 ml:lla 1n natronlipeää huoneenlämpötilassa. Lisätään 0,7 g ammoniumkloridia, haihdutetaan ja jäännös sekoitetaan veteen. Muodostuneet kiteet erotetaan imulla ja pestään asetonilla.

Saanto: 0,41 g (97 % teoreettisesta),

Sulamispiste: yli 250°C

R_F-arvo: 0,04 (silikageeli; metyleenikloridi/etanoli/väk.
ammoniakki = 4:1:0,25)

Samalla tavoin saadaan seuraavia yhdisteitä:

(1) 4-Amidiino-4'-(4-karboksibutyryyliamino)-bifenyyli
(saippuoimiseen käytetään seosta, jossa oli saman suuruisia
osia 1n natronlipeää ja metanolia)

Sulamispiste: yli 240°C

R_F-arvo: 0,50 (silikageeli; butanoli/jäätikka/vesi = 3:1:1)

(2) 4-Amidiino-4'-[(3-karboksi-propyyli)-aminokarbonyyli]-
bifenyyli

Sulamispiste: yli 260°C

(saippuoimiseen käytetään litiumhydroksidia)

R_F-arvo: 0,06 (silikageeli; metyleeniklorid/etanoli/väk.
ammoniakki = 4:1:0,25)

(3) 4-Amidiino-4'-[[(karboksimeytyyliamino)-karbonyyli]-
metoksi]bifenyyli

Sulamispiste: 285°C (haj.)

Lask. (x 0,5 H₂O): C 60,71 H 5,39 N 12,49

Saatu: 60,36 5,27 12,01

(4) 4-Amidiino-4'-[[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-
metyylioksi]-bifenyyli

Sulamispiste: 290°C (haj.)

Lask. (x 0,75 H₂O): C 60,91 H 5,78 N 11,84

Saatu: 61,38 5,88 11,55

(5) 4-Amidiino-4'-[[(3-karboksimeytyyli-fenyyli)-
aminokarbonyyli]metyyli]-bifenyyli

(saippuoimiseen käytetään litiumhydroksidia)

Sulamispiste: 262-264°C

(6) 4-Amidiino-4'-[[(4-karboksi-piperidiino)-karbonyyli]-
metyylioksi]-bifenyyli

Sulamispiste: yli 250°C

R_F-arvo: 0,62 (Reversed Phase Fertigplatte RP8 (E. Merck);
metanoli/5%inen natriumkloridi-liuos = 6:4)

(7) 4-Amidiino-4'-[[(3-karboksi-piperidiino)-karbonyyli]-
metyylioksi]-bifenyyli

Sulamispiste: yli 250°C

R_F-arvo: 0,55 (Reversed Phase Fertigplatte RP8 (E. Merck);
metanoli/5%inen natriumkloridi-liuos = 6:4)

(8) 4-Amidiino-4'-[N-(4-karboksi-butyryyli)-N-metyyli-amino]-
bifenyyli

(9) 4-Amidiino-4'-[N-(3-karboksi-propionyyli)-N-metyyli-amino]-
bifenyyli

(10) 4-Amidiino-4'-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-
bifenyyli

(11) 4-Aminometyyli 4'-[N-(4-karboksi-butyryyli)-N-metyyli-
amino]bifenyyli

(12) 3-(5-Karboksi-valeryyliamino)-3'-guanidiino-bifenyyli

(13) 4-Amidiino-4'-[N-[(karboksimetyyliamino)-karbonyylimetyy-
li]-N-metyyli-amino]-bifenyyli

(14) 4-Amidiino-3'-bromi-4'-(4-karboksi-butyryyliamino)-
bifenyyli

(15) 4-Amidiino-4'-(4-karboksi-butyryyliamino)-3',5'-dibromi-
bifenyyli

- (16) 4-Amidiino-4'-[2-(karboksimeetyyli)-etyyli]-bifenyyli
- (17) 4-Amidiino-4'-[(3-karboksi-propyyli)-etyyli]-bifenyyli
- (18) 4-Amidiino-4'-[(karboksimeetyylioksi)-metyylikarbonyyli-amino]bifenyyli
- (19) 4-Amidiino-4'-[(N-karboksimeetyyli-N-metyyli-amino)metyylikarbonyliamino]-bifenyyli
- (20) 4-Amidiino-4'-[(2-karboksi-etyyli)-metyyli-karbonyyli]-bifenyyli
- (21) 4-Amidiino-4'-(5-karboksi-pentyylioksi)-3'-metoksi-bifenyyli
- (22) 4-Amidiino-4'-[[N-(3-karboksi-2-propenyyli)-N-metyyli-amino]karbonyyli]-bifenyyli
- (23) 4-(5-Karboksi-pentyylioksi)-4'-(N-metyyli-amidiino)-bifenyyli
- (24) 4-(5-Karboksi-pentyylioksi)-4'-(N-metoksi-amidiino)-bifenyyli
- (25) 4-(5-Karboksi-pentyylioksi)-4'-hydratsidiino-bifenyyli
- (26) 4-[(3-Karboksi-propyyli)-aminokarbonyyli]-4'-(N-etoksi-karbonyyli-amidiino)-bifenyyli
- (27) 4-(N-Bentsyylioksi-karbonyyli-amidiino)-4'-[(3-karboksi-propyyli)aminokarbonyyli]-bifenyyli
- (28) 4-Amidiino-4'-[[[N-(2-karboksi-etyyli)-N-metyyli-amino]-karbonyyli]-metyylioksi]-bifenyyli

(29) 4-[2-[N-Asetyyli-N-(2-karboksi-etyyli)-amino]-etyylioksi]-4'-amidiino-bifenyyli

(30) 4-Amidiino-4'-[2-[N-(2-karboksi-etyyli)-N-metaanisulfonyyliamino]-etyylioksi]-bifenyyli

(31) 4-Amidiino-4'-[2-[N-bentsoyyli-N-(2-karboksi-etyyli)-amino]etyylioksi]-bifenyyli

(32) 4-Amidiino-4'-[(3-karboksi-propyyliamino)-sulfonyyli]-bifenyyli

(33) 4-Amidiino-4'-[[N-(3-karboksi-propyyli)-N-metyyli-amino]-sulfonyyli]-bifenyyli

(34) 4-Amidiino-4'-[(2-karboksi-etyyliamino)-karbonyyliamino]-bifenyyli

(35) 4-Amidiino-4'-[N-[N-(2-karboksi-etyyli)-N-metyyli-amino]-karbonyyli]-N-metyyli-amino]-bifenyyli

(36) 4-Amidiino-4'-[(3-karboksिमetyyli-fenyyli)-aminokarbonyyli]bifenyyli

(saippuoimiseen käytetään litiumhydroksidia)

Sulamispiste: yli 260°C

(37) 4-Amidiino-4'-[[3-(2-karboksi-etyyli)-fenyyli]-aminokarbonyyli]-bifenyyli

(saippuoimiseen käytetään litiumhydroksidia)

Sulamispiste: yli 260°C

(38) 4-Amidiino-4'-[[3-(2-karboksi-etyyli)-fenyyli]-aminokarbonyylimetyyli]-bifenyyli

(saippuoimiseen käytetään litiumhydroksidia)

Sulamispiste: 262-264°C

(39) 4-Amidiino-4'-[(4-karboksimetyyli-piperidiino)-karbonyyli]bifenyyli-hydrokloridi
(saippuoimiseen käytetään litiumhydroksidia)
Sulamispiste: 241-245°C (haj.)

(40) 4-Amidiino-4'-[(4-karboksimetyyli-piperidiino)-metyyli]-bifenyyli
Sulamispiste: 318-320°C (haj.)

(41) 4-Amidiino-4'-[(3-karboksimetyyli-piperidiino)-karbonyyli]bifenyyli-hydrokloridi
(saippuoimiseen käytetään litiumhydroksidia)
Sulamispiste: 240-244°C (haj.)

(42) 4-Amidiino-4'-[(3-karboksimetyyli-piperidiino)-metyyli]-bifenyyli

(43) 4-Amidiino-4'-[(3-karboksimetyyli-pyrrolidiino)-karbonyyli]bifenyyli

(44) 4-Amidiino-4'-[(3-karboksimetyyli-pyrrolidiino)-metyyli]-bifenyyli

(45) 4-Amidiino-4'-[(4-karboksi-piperidiino)-karbonyylimetyyli]bifenyyli-hydrokloridi
(saippuoimiseen käytetään litiumhydroksidia)
Sulamispiste: 260-264°C (haj.)

(46) 4-Amidiino-4'-[2-(4-karboksi-piperidiino)-etyyli]-bifenyyli

(47) 4-Amidiino-4'-[(3-karboksimetyyli-piperidiino)-karbonyyli-metyyli]-bifenyyli-hydrokloridi
(saippuoimiseen käytetään litiumhydroksidia),
R_F-arvo: 0,16 (silikageeli; metyleenikloridi/etanoli = 4:1)

(48) 4-Amidiino-4'-[2-(3-karboksimetyyli-piperidiino)-etyyli]-bifenyyli

(49) 4-Amidiino-4'-[(3-karboksimetyyli-pyrrolidiino)-karbonyylimetyyli]-bifenyyli

(50) 4-Amidiino-4'-[2-(3-karboksimetyyli-pyrrolidiino)-etyyli]-bifenyyli

(51) 4-Amidiino-4'-[(3-karboksi-piperidiino)-karbonyylimetyyli]bifenyyli

(52) 4-Amidiino-4'-[2-(3-karboksi-piperidiino)-etyyli]-bifenyyli

(53) 4-Amidiino-4'-(5-karboksi-pentyylioksi)-3'-metaanisulfonyyliamino-bifenyyli

(54) 4-Amidiino-3'-bentseenisulfonyyliamino-4'-(5-karboksi-pentyylioksi)-bifenyyli

(55) 4-Amidiino-4'-(4-karboksi-butyylitio)-bifenyyli

(56) 4-Amidiino-4'-[(4-karboksi-butyyli)-sulfinyyli]-bifenyyli

(57) 4-Amidiino-4'-[(4-karboksi-butyyli)-sulfonyyli]-bifenyyli

(58) 4-Amidiino-4'-[(3-karboksi-propyyli)-sulfinyylimetyyli]-bifenyyli

(59) 4-Amidiino-4'-[(3-karboksi-propyyli)-sulfonyylimetyyli]-bifenyyli

(60) 4-Amidiino-4'-(5-karboksi-pentyylioksi)-3'-hydroksi-bifenyyli

(61) 4-Amidiino-4'-(5-karboksi-pentyylioksi)-3'-metyyllitio-bifenyyli

(62) 4-Amidiino-4'-(5-karboksi-pentyylioksi)-3'-metyyllisulfi-nyylibifenyyli

(63) 4-Amidiino-4'-(5-karboksi-pentyylioksi)-3'-metyyllisulfo-nyylibifenyyli

(64) 4-Amidiino-4'-[(4-karboksimetyyli-piperidiino)-karbonyyli-metyyli]-bifenyyli-hydrokloridi
(saippuoimiseen käytetään litiumhydroksidia)

(65) 4-Amidiino-4'-[(4-karboksi-butyli)-aminokarbonyyli]-bifenyylihydrokloridi
(saippuoimiseen käytetään litiumhydroksidia)
Sulamispiste: 275-278°C (haj.)

(66) 4-Amidiino-4'-(4-karboksi-butylioksi)-bifenyyli
Sulamispiste: yli 300°C

Lask. (x 0,1 H₂O): C 68,80 H 6,45 N 8,92

Saatu: 68,80 6,47 8,52

(67) 4-Amidiino-4'-[(4-karboksimetyyli-piperatsiino)-karbonyyli]-bifenyyli-hydrokloridi

(saippuoimiseen käytetään litiumhydroksidia)

Sulamispiste: yli 300°C

Lask. x 1 HCl: C 59,62 H 5,75 Cl 8,80 N 13,91

Saatu: 59,09 5,80 9,15 13,30

(68) 4-Amidiino-4'-[[4-(2-karboksi-etyyli)-piperatsiino]-karbonyyli]-bifenyyli-dihydrokloridi

(saippuoimiseen käytetään litiumhydroksidia)

Sulamispiste: 282-286°C (haj.)

(69) 4-Amidiino-4'-[(2-karboksi-etyyli)-aminosulfonyyliamino]-bifenyyli

(saippuoimiseen käytetään litiumhydroksidia)

Sulamispiste: yli 265°C

R_F-arvo: 0,84 (Reversed Phase Fertigplatte RP8 (E. Merck);

metanoli/10%inen natriumkloridiliuos = 60:40)

(70) 4-Butyyliamidiino-4'-[(4-karboksimetyyli-piperidiino)-karbonyyli]-bifenyyli

(71) 4-[(4-Karboksimetyyli-piperidiino)-karbonyyli]-4'-metyyliamidiino-bifenyyli

(72) 4-Amidiino-4'-[(4-karboksimetyyleeni-piperidiino)-karbonyyli]-bifenyyli

Sulamispiste: 317-319°C (haj.)

(73) 4-Amidiino-4'-(4-karboksimetyylioksi-fenyyli)-bifenyyli

(74) 4-Amidiino-4'-[(4-karboksi-piperidiino)-karbonyyli]-bifenyylihydrokloridi

(saippuoimiseen käytetään litiumhydroksidia)

Sulamispiste: 303-308°C (haj.)

(75) 4-Aminometyyli-4'-[(4-karboksi-piperidiino)-karbonyyli]-metyyli]-bifenyyli

(76) 4-Aminometyyli-4'-[(4-karboksimetyyli-piperidiino)-metyyli]-bifenyyli

77) 4-Amidiino-4'-[(4,4-bis-karboksimetyyli-piperidiino)-karbonyyli]-bifenyyli

(78) 4-Aminometyyli-4'-[(4-karboksimetyyleeni-piperidiino)-karbonyyli]-bifenyyli

(79) 4-Aminometyyli-4'-[(4,4-bis-karboksimetyyli-piperidiino)-karbonyyli]-bifenyyli

(80) 4-Amidiino-4'-[(4-karboksi-sykloheksyyli)-aminokarbonyyli]-bifenyyli-hydrokloridi

Sulamispiste: 344-348°C (haj.)

(81) 4-Aminometyyli-3'-[(4-karboksi-butyli)-aminosulfonyyli]-4'-metoksi-bifenyyli

Sulamispiste: 268-270°C (sintrautuu lähtien 190°C)

R_F-arvo: 0,14 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli/väk.

ammoniakki = 4:1:0,25)

(82) 4-Amidiino-3'-[(4-karboksi-butyli)-aminosulfonyyli]-4'-metoksi-bifenyyli

R-arvo: 0,13 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli/väk.

ammoniakki = 2:1:0,25)

(83) 4-Aminometyyli-3'-[(4-karboksi-butyli)-aminokarbonyyli]-4'-metoksi-bifenyyli

(84) 4-Amidiino-3'-[(4-karboksi-butyli)-aminokarbonyyli]-4'-metoksi-bifenyyli

(85) 4-Amidiino-4'-(2-karboksi-etyylioksi)-bifenyyli

(86) 4-Amidiino-4'-(karboksimetyylioksi)-bifenyyli

(87) 4-Amidiino-4'-[(3,3-bis-karboksimetyyli-propyyli)-aminokarbonyyli]-bifenyyli

(88) 4-Amidiino-4'-[N-(3,3-bis-karboksimetyyli-propyyli)-N-metyyli]-aminokarbonyyli]-bifenyyli

(89) 4-Amidiino-3'-[(4-karboksi-sykloheksyyli)-aminokarbonyyli]-4'-metoksi-bifenyyli

R_F-arvo: 0,40 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli = 2:1)

(90) 4-Amidiino-3'-[(4-karboksi-sykloheksyyli)-aminokarbonyyli]-4'-hydroksi-bifenyyli-

(91) 4-Amidiino-3'-[N-(4-karboksi-sykloheksyyli)-N-metyyli-aminokarbonyyli]-4'-metoksi-bifenyyli

(92) 4-Amidiino-3'-[(4-karboksi-sykloheksyyli)-aminosulfonyyli]-4'-metoksi-bifenyyli

(93) 4-Aminometyyli-3'-[(4-karboksi-sykloheksyyli)-aminokarbonyyli]bifenyyli

(94) 4-Amidiino-4'-[N-(4-karboksi-sykloheksyyli)-N-metyyliaminokarbonyyli]-bifenyyli

Sulamispiste: 323-326°C

(95) 4-Amidiino-4'-[N-(3-karboksi-propyyli)-N-metyyliaminokarbonyyli]-bifenyyli

Sulamispiste: 282-285°C (haj.)

(96) 4-Aminometyyli-3'-[N-(4-karboksi-sykloheksyyli)-N-metyyliaminokarbonyyli]-4'-hydroksi-bifenyyli

(saippuoimiseen käytetään litiumhydroksidia)

Sulamispiste: 245-250°C (haj.)

R-arvo: 0,05 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli/väk. ammoniakki = 2:1:0,5)

(97) 4-Aminometyyli-3'-[(4-karboksi-sykloheksyyli)-aminokarbonyyli]-4'-metoksi-bifenyyli

(98) 4-Amidiino-3'-[N-(4-karboksi-sykloheksyyli)-N-metyyli-aminokarbonyyli]-4'-hydroksi-bifenyyli

Sulamispiste: lähtien 290°C (haj.)

R_f-arvo: 0,34 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli = 8:2)

Esimerkki 2

4-Amidiino-4'-(5-karboksi-pentyylioksi)-bifenyyli-hydrokloridi

0,5 g Di-[4-amidiino-4'-(5-metoksikarbonyyli-pentyylioksi)-bifenyyli]-divetykarbonaattia sekoitetaan 15 ml:ssa 8n suolahappoa 5 viikkoa huoneenlämpötilassa ja 5 päivää 40°C. Laimennetaan vedellä, erotetaan suodattamalla ja pestään jäännös vedellä ja asetonilla.

Saanto: 0,43 g (92 % teoreettisesta),

Sulamispiste: yli 250°C

Lask. (x 0,6 HCl): C 65,53 H 6,54 N 8,04 Cl 6,11

Saatu: 65,30 6,51 7,55 6,31

Samalla tavoin saadaan seuraavia yhdisteitä:

(1) 4-Amidiino-4'-(3-karboksi-propyylioksi)-bifenyyli

Sulamispiste: yli 290°C

Lask. (x 0,75 HCl x 0,25 H₂O): C 61,84 H 5,88 N 8,48 Cl 8,05

Saatu: 61,85 5,90 8,46 8,27

(2) 4-Amidiino-4'-(4-karboksi-butyylioksi)-bifenyyli

(3) 4-Amidiino-4'-(5-karboksi-pentyylioksi)-3'-nitro-bifenyyli

(4) 4-Amidiino-3'-amino-4'-(5-karboksi-pentyylioksi)-bifenyyli

(5) 3-Asetyyliamino-4'-amidiino-4-(5-karboksi-pentyylioksi)-bifenyyli

(6) 4-Amidiino-3'-bentsyyliamino-4'-(5-karboksi-pentyylioksi)-bifenyyli

(7) 4-Amidiino-4'-(5-karboksi-pentyylioksi)-3-kloori-bifenyyli

(8) 4-Amidiino-4'-(5-karboksi-pentyylioksi)-3-fluori-bifenyyli

(9) 4-Amidiino-4'-(5-karboksi-pentyylioksi)-2',3'-dimetyyli-bifenyyli

(10) 4-Amidiino-4'-(5-karboksi-pentyylioksi)-3'-trifluorimetyyli-bifenyyli

(11) 4-Amidiino-4,-[[2-karboksi-1-[[2-(4-metoksi-fenyyli)-etyyli]-aminokarbonyyli]-etyyliamino]-karbonyylimetyyli]-bifenyylihydrokloridi

(käytetään 2n suolahapon ja tetrahydrofuraanin 1:1-seosta, reaktion kesto 72 tuntia)

R_F-arvo: 0,50 (Reversed Phase Fertigplatte RP18 (E. Merck); asetoniitriili/vesi/etikkahappo = 5:5:0,1)

Esimerkki 3

4-Amidiino-4'-[[[2-karboksi-1-[[2-(4-metoksi-fenyyli)-etyyli]-aminokarbonyyli]-etyyliamino]-karbonyylimetyyli]-aminokarbonyyli]-bifenyyli-hydrokloridi

0,67 g 4-(N-Bentsyylioksikarbonyyli-amidiino)-4'-[[[2-bentsyylioksikarbonyyli-1-[[2-(4-metoksi-fenyyli)-etyyli]-aminokarbonyyli]-etyyliamino]-karbonyylimetyyli]-aminokarbonyyli]-bifenyyliä hydrataan 100 ml:ssa metanolia vedyllä paineessa 5 bar 0,2 g 5%isen palladiumhiilen läsnäollessa huoneenlämpötilassa 2 tuntia. Katalysaattori erotetaan suodattamalla, pestään metanolilla ja pienellä määrällä 1n suolahappoa ja haihdutetaan

suodos. Jäännös hierretään eetterillä ja erotetaan suodattamalla.

Saanto: 0,48 g (92 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 202-205°C (haj.)

Samalla tavoin saadaan seuraavia yhdisteitä:

(1) 4-[(3-Karboksi-propyyliamino)-karbonyyli]-4'-(N-metoksikarbonyyli-amidiino)-bifenyyli
(liuottimena käytetään dimetyyliformamidia ja katalyyttinä 10%ista palladiumhiiltä)

(2) 4-Amidiino-4'-[(4-karboksimetyyli-4-hydroksi-piperidiino)-karbonyyli]-bifenyyli

(3) 4-[(4-Karboksimetyyli-piperidiino)-karbonyyli]-4'-(N-metoksikarbonyyli-amidiino)-bifenyyli

Työskennellään 10%isella palladiumhiilellä dioksaanissa.

Sulamispiste: 194-196°C (haj.)

R_F-arvo: 0,14 (silikageeli; metyleenikloridi/etanoli = 9:1)

Esimerkki 4

4-Amidiino-4'-[2-[(2-karboksi-etyyli)-karbonyyliamino]-etyyli]-bifenyyli

0,27 g 4-Amidiino-4'-(2-sukkiini-imido-etyyli)-bifenyyliä liuotetaan 10 ml:aan dimetyylisulfoksidia, lisätään 0,8 ml 1n natrionlipeää ja sekoitetaan 5 tuntia huoneenlämpötilassa. Muodostunut saostuma erotetaan suodattamalla, pestään dimetyylisulfoksidilla, digeroidaan 0,01n suolahapolla, erotetaan imulla ja pestään vedellä.

Saanto: 0,07 g (25 % teoreettisesta),

Sulamispiste: yli 240°C

R_F-arvo: 0,51 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli = 8:2)

Esimerkki 54-Amidiino-4'-[(4-bentsyylioksikarbonyylimetyyli-piperidiino)-karbonyyli]-bifenyylitolueenisulfonaatti

Seosta, jossa on 1,6 g 4-amidiino-4'-[(4-karbonyylimetyylipiperidiino)-karbonyyli]-bifenyylihydrokloridia, 50 ml bentsyylialkoholia ja 1 g p-tolueenisulfonihappoa kuumennetaan paineessa 100 mbar sekoittaen 4 tuntia 70°C:ssa ja sen jälkeen haihdutetaan vesisuihkutyhjössä 140-150°C:ssa. Jäännös hierretään eetterillä, saatu kiinteä tuote erotetaan suodattamalla, liuotetaan dimetyyliformamidiin, haihdutetaan liuos ja jäännös hierretään eetterillä.

Saanto: 2,46 g (98 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 218-223°C (haj.)

Vastaavalla tavalla saadaan seuraavia yhdisteitä, jolloin työkennellään dimetyyliformamidilla 12-kertaisella molaarisella ylimäärällä kyseistä alkoholia ja 15-kertaisella ylimäärällä p-tolueenisulfonihappoa:

(1) 4-Amidiino-4'-[[4-(n-butylioksikarbonyylimetyyli)-piperidiino]karbonyyli]-bifenyylitolueenisulfonaatti

(2) 4-Amidiino-4'-[[4-(2-fenyylityyli)-oksikarbonyylimetyylipiperidiino]-karbonyyli]-bifenyylitolueenisulfonaatti

(3) 4-Amidiino-4'-[[4-[2-(2-okso-pyrrolidiiniyl)-etyyli]-oksikarbonyylimetyyli-piperidiino]-karbonyyli]-bifenyylitolueenisulfonaatti

(4) 4-Amidiino-4'-[[4-[(3-pyridyyli)-metyyli]-oksikarbonyylimetyylipiperidiino]-karbonyyli]-bifenyylitolueenisulfonaatti

(5) 4-Amidiino-4'-[[4-(2-morfoliino-etyyli)-oksikarbonyyli-metyylipiperidiino]-karbonyyli]-bifenyyli-tolueenisulfonaatti

(6) 4-Amidiino-4'-[[4-(2-tiomorfoliino-etyyli)-oksikarbonyyli-metyyli-piperidiino]-karbonyyli]-bifenyyli

(7) 4-[[4-(n-Butyylioksikarbonyyli-metyyli)-piperidiino]-karbonyyli]-4'-(N-metyyli-amidiino)-bifenyyli

Esimerkki 6

Di-[4-amidiino-4'-(5-metoksikarbonyyli-pentyylioksi)-bifenyyli]-divetykarbonaatti

75 ml:an metanolin päälle kaadetaan 30 ml petrolieetteriä ja johdetaan jäällä jäähdyttäen kloorivetykaasu kyllästymiseen saakka. Lisätään nyt 2,1 g 4-syaano-4'-(5-etoksikarbonyyli-pentyylioksi)-bifenyyli ja sekoitetaan 18 tuntia huoneenlämpötilassa. Hahdutetaan tyhjössä kuiviin, suspendoidaan jäännös metanoliin, lisätään 5,36 g ammoniumkarbonaattia ja sekoitetaan 16 tuntia huoneenlämpötilassa. Saatua saostuma erotetaan suodattamalla ja pestään sekoittamalla metyleenikloridi/metanoliin (85:15) ja veteen.

Saanto: 1,75 g (75 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 185-189°C (haj.)

Lask. (x 0,5 H₂CO₃): C 66,31 H 6,74 N 7,55

Saatu: 66,75 6,85 7,41

Samalla tavoin saadaan seuraavia yhdisteitä:

(1) 4-Amidiino-4'-(4-metoksikarbonyyli-butyryyliamino)-bifenyyli-hydrokloridi

Sulamispiste: lähtien 210°C (haj.)

R_F-arvo: 0,13 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli = 7:3)

(2) 4-Amidiino-4'-[[(4-metoksikarbonyyli-metyyli)-aminokarbonyyli]metyylioksi]-bifenyyli-hydrokloridi

Sulamispiste: 223-225°C (haj.)

R_F-arvo: 0,06 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli = 10:1)

(3) 4-Amidiino-4'-[[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]metyylioksi]-bifenyyli-hydrokloridi

Sulamispiste: 155°C (haj.)

R_F-arvo: 0,18 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli = 10:1)

(4) 4-Amidiino-4'-[[3-(metoksikarbonyyli-metyyli)-fenyyli]-aminokarbonyyli]-bifenyyli-hydrokloridi

Sulamispiste: yli 260°C

R_F-arvo: 0,27 (silikageeli; metyleenikloridi/etanoli = 4:1)

(5) 4-Amidiino-4'-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyylimetyyli]-bifenyyli

[tuote puhdistetaan kromatograafisesti silikageelillä (eluointiaine: metyleenikloridi/etanoli/väk. ammoniakki = 4:1:0,25)]

R_F-arvo: 0,20 (silikageeli; metyleenikloridi/etanoli/väk. ammoniakki = 4:1:0,25)

(6) 4-Amidiino-4'-[(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-aminokarbonyyli]bifenyyli-hydrokloridi

Sulamispiste: 210-212°C

R_F-arvo: 0,17 (silikageeli; metyleenikloridi/etanoli/väk. ammoniakki = 4:1:0,25)

(7) 4-Amidiino-4'-[N-(3-metoksikarbonyyli-butyryyli)-N-metyyli-amino]-bifenyyli-hydrokloridi

(8) 4-Amidiino-4'-(3-metoksikarbonyyli-propyylioksi)-bifenyyli-divetykarbonaatti

Sulamispiste: 203-205°C

(9) 4-Amidiino-4'-(4-metoksikarbonyyli-butyrylioksi)bifenyyli-hydrokloridi

(välituotteena muodostuneen iminoesterin muuntamiseen amidiksi käytetään metanolin ja väkevän ammoniakki-vesiliuoksen 10:1-seosta)

Sulamispiste: 190-194°C

(10) 4-Amidiino-4'-[N-(3-metoksikarbonyyli-propionyyli)-N-metyyliamino]-bifenyyli-hydrokloridi

(11) 4-Amidiino-4'-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bifenyyli-hydrokloridi

(12) 4-Amidiino-4'-[N-[(metoksikarbonyyli-metyyli)-aminokarbonyylimetyyli]-N-metyyli-amino]-bifenyyli-hydrokloridi

(13) 4-Amidiino-3'-bromi-4'-[(4-metoksikarbonyyli-butyryyli)-amino]-bifenyyli-hydrokloridi

(14) 4-Amidiino-3',5'-dibromi-4'-[(4-metoksikarbonyylibutyryyli)-amino]-bifenyyli-hydrokloridi

(15) 4-Amidiino-4'-(5-metoksikarbonyyli-pentyylioksi)-3'-nitro-bifenyyli-hydrokloridi

(16) 4-Amidiino-3'-amino-4'-(5-metoksikarbonyyli-pentyylioksi)-bifenyyli-hydrokloridi

(17) 3-Asetyyliamino-4'-amidiino-4-(5-metoksikarbonyylipentyylioksi)-bifenyyli-hydrokloridi

(18) 4-Amidiino-3'-bentsoyyliamino-4'-(5-metoksikarbonyyli-pentyylioksi)-bifenyyli-hydrokloridi

(19) 4-Amidiino-3'-metaanisulfonyyliamino-4'-(5-metoksikarbonyylipentyylioksi)-bifenyyli-hydrokloridi

(20) 4-Amidiino-3'-bentseenisulfonyyliamino-4'-[(5-metoksikarbonyylipentyylioksi)-bifenyyli-hydrokloridi

(21) 4-Amidiino-4'-(4-metoksikarbonyyli-butyylitio)-bifenyyli-hydrokloridi

(22) 4-Amidiino-4'-[(4-metoksikarbonyyli-butyylitio)-sulfonyyli]-bifenyyli-hydrokloridi

(23) 4-Amidiino-4'-[2-(metoksikarbonyyli-metyylitio)-etyyli]-bifenyyli-hydrokloridi

(24) 4-Amidiino-4'-[(3-metoksikarbonyyli-propyylitio)-metyyli]-bifenyyli-hydrokloridi

(25) 4-Amidiino-4'-[(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-sulfonyyli-metyyli]-bifenyyli-hydrokloridi

(26) 4-Amidiino-4'-[[(metoksikarbonyyli-metyylioksi)-metyyli]-karbonyyliamino]-bifenyyli-hydrokloridi

(27) 4-Amidiino-4'-[[N-(metoksikarbonyyli-metyyli)-N-metyyliamino]-metyyli]-karbonyyliamino]-bifenyyli-hydrokloridi

(28) 4-Amidiino-4'-[(2-metoksikarbonyyli-etyylitio)-metyyli-karbonyyli]-bifenyyli-hydrokloridi

(29) 4-Amidiino-3'-hydroksi-4'-(5-metoksikarbonyyli-pentyylioksi)-bifenyyli-hydrokloridi

(30) 4-Amidiino-3'-metoksi-4'-(5-metoksikarbonyylipentyylioksi)-bifenyyli-hydrokloridi

(31) 4-Amidiino-3-kloori-4'-(5-metoksikarbonyyli-pentyylioksi)-bifenyyli-hydrokloridi

(32) 4-Amidiino-3-fluori-4'-(5-metoksikarbonyyli-pentyylioksi)-bifenyyli-hydrokloridi

(33) 4-Amidiino-2',3'-dimetyyli-4'-(5-metoksikarbonyylipentyylioksi)-bifenyyli-hydrokloridi

(34) 4-Amidiino-4'-(5-metoksikarbonyyli-pentyylioksi)-3'-trifluorimetyyli-bifenyyli-hydrokloridi

(35) 4-Amidiino-4'-[[N-(3-metoksikarbonyyli-2-propenyli)-N-metyyli-amino]-karbonyyli]-bifenyyli-hydrokloridi

(36) 4-[(5-Metoksikarbonyyli-pentyylioksi)-4'-(N-metyyli-amidiino)bifenyyli
(iminoesteri liuotetaan absoluuttiseen metanoliin ja saatetaan reagoimaan 20-kertaisella ylimäärällä metanolipitoista metyyliamiiniliuosta)

(37) 4-Amidiino-4'-[[[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-N-metyyli-amino]-karbonyyli]-metyylioksi]-bifenyyli-hydrokloridi

(38) 4-[2-[N-Asetyyli-N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amino]-etyylioksi]-4'-amidiino-bifenyyli-hydrokloridi

(39) 4-Amidiino-4'-[2-[N-metaanisulfonyyli-N-(2-metoksikarbonyylietyyli)-amino]-etyylioksi]-bifenyyli-hydrokloridi

(40) 4-Amidiino-4'-[2-[N-bentsoyyli-N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)amino]-etyylioksi]-bifenyyli-hydrokloridi

(41) 4-Amidiino-4'-[(3-metoksikarbonyyli-propyyliamino)-sulfonyyli]bifenyyli-hydrokloridi

(42) 4-Amidiino-4'-[[N-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-N-metyyliamino]-sulfonyyli]-bifenyyli-hydrokloridi

(43) 4-Amidiino-4'-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyliamino]-bifenyyli-hydrokloridi

(44) 4-Amidiino-4'-[N-[[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-N-metyyliamino]-karbonyyli]-N-metyyli-amino]-bifenyyli-hydrokloridi

(45) 4-Amidiino-4'-[[3-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-fenyyli]-aminokarbonyyli]-bifenyyli-hydrokloridi
Sulamispiste: 266-268°C (haj.)

(46) 4-Amidiino-4'-[[[3-(metoksikarbonyyli-metyyli)-fenyyli]-aminokarbonyyli]-metyyli]-bifenyyli-hydrokloridi
R_f-arvo: 0,48 (silikageeli; metyleenikloridi/etanoli = 4:1)

(47) 4-Amidiino-4'-[[[3-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-fenyyli]-aminokarbonyyli]-metyyli]-bifenyyli-hydrokloridi
R_f-arvo: 0,38 (silikageeli; metyleenikloridi/etanoli = 4:1)

(48) 4-Amidiino-4'-[[4-metoksikarbonyyli-piperidiino)-karbonyyli]metyylioksi]-bifenyyli-hydrokloridi
Sulamispiste: 240°C (haj.)
R_f-arvo: 0,33 (silikageeli; metyleenikloridi/etanoli = 9:1)

(49) 4-Amidiino-4'-[[3-metoksikarbonyyli-piperidiino)-karbonyyli]metyylioksi]-bifenyyli-hydrokloridi
R_f-arvo: 0,78 (silikageeli; metyleenikloridi/etanoli = 8:2)

(50) 4-Amidiino-4'-[(4-metoksikarbonyylimetyyli-piperidiino)-karbonyyli]-bifenyyli-hydrokloridi
Sulamispiste: 268-270°C

(51) 4-Amidiino-4'-[(4-metoksikarbonyylimetyyli-piperidiino)-metyyli]-bifenyyli-hydrokloridi
Sulamispiste: 148-150°C (haj.)

(52) 4-Amidiino-4'-[(3-metoksikarbonyylimetyyli-piperidiino)-karbonyyli]-bifenyyli-hydrokloridi
Sulamispiste: 277-280°C

(53) 4-Amidiino-4'-[(3-metoksikarbonyylimetyyli-piperidiino)-metyyli]-bifenyyli-hydrokloridi

(54) 4-Amidiino-4'-[(3-metoksikarbonyylimetyyli-pyrrolidiino)-karbonyyli]-bifenyyli-hydrokloridi

(55) 4-Amidiino-4'-[(3-metoksikarbonyylimetyyli-pyrrolidiino)-metyyli]-bifenyyli-hydrokloridi

(56) 4-Amidiino-4'-[(4-metoksikarbonyyli-piperidiino)-karbonyylimetyyli]-bifenyyli-hydrokloridi
Sulamispiste: 224-228°C (haj.)

(57) 4-Amidiino-4'-[2-(4-metoksikarbonyyli-piperidiino)etyyli]-bifenyyli-hydrokloridi

(58) 4-Amidiino-4'-[(3-metoksikarbonyylimetyyli-piperidiino)-karbonyylimetyyli]-bifenyyli-hydrokloridi
Sulamispiste: 166-172°C

(59) 4-Amidiino-4'-[2-(3-metoksikarbonyylimetyyli-piperidiino)-etyyli]-bifenyyli-hydrokloridi

(60) 4-Amidiino-4'-[(3-metoksikarbonyylimetyyli-pyrrolidiino)-karbonyylimetyyli]-bifenyyli-hydrokloridi

(61) 4-Amidiino-4'-[2-(3-metoksikarbonyylimetyyli-pyrrolidii-no)etyyli]-bifenyyli-hydrokloridi

(62) 4-Amidiino-4'-[(3-metoksikarbonyyli-piperidiino)-karbonyylimetyyli]-bifenyyli-hydrokloridi

(63) 4-Amidiino-4'-[2-(3-metoksikarbonyyli-piperidiino)-etyyli]bifenyyli-hydrokloridi

(64) 4-Amidiino-4'-(4-sulfo-butylioksi)-bifenyyli

(65) 4-Amidiino-4'-(4-fosfono-butylioksi)-bifenyyli-hydrokloridi

(66) 4-Amidiino-4'-[4-(0-metyyli-fosfono)-butylioksi]-bifenyyli-hydrokloridi

(67) 4-Amidiino-4'-(5-metoksikarbonyyli-pentylioksi)-3'-metyylitio-bifenyyli-hydrokloridi

(68) 4-Amidiino-4'-(5-metoksikarbonyyli-pentylioksi)-3'-metyylisulfonyyli-bifenyyli-hydrokloridi

(69) 4-Amidiino-4'-[3-(5-tetratsolyyli)-propylioksi]-bifenyylihydrokloridi

(70) 4-Amidiino-4'-[[2-metoksikarbonyyli-1-[[2-(4-metoksifenyyli)-etyyli]-aminokarbonyyli]-etyyliamino]-karbonyylimetyyli]-bifenyyli

R_F-arvo: 0,11 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli = 9:1)

(71) 4-Amidiino-4'-[(4-metoksikarbonyylimetyyli-piperidiino)-karbonyylimetyyli]-bifenyyli-hydrokloridi

Sulamispiste: 172-177°C

(72) 4-Amidiino-4'-[(4-metoksikarbonyylibutyli)-aminokarbonyyli]bifenyyli-hydrokloridi

Sulamispiste: 208-212°C

(73) 4-Amidiino-4'-[(4-etoksikarbonyylimetyyli-piperidiino)-karbonyyli]-bifenyyli

R_F-arvo: 0,19 (silikageeli; metyleenikloridi/etanoli = 4:1)

(74) 4-Amidiino-4'-[(4-metoksikarbonyylimetyyli-piperatsiino)-karbonyyli]-bifenyyli-dihydrokloridi

Sulamispiste: 274-276°C

(75) 4-Amidiino-4'-[[(4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsiino]karbonyyli]-bifenyyli-dihydrokloridi

Sulamispiste: 292-296°C (haj.)

Lask. (x 2 HCl x H₂O): C 54,43 H 6,23 N 11,54 Cl 14,61

Saatu: 54,44 5,93 11,50 14,41

(76) 4-Amidiino-4'-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminosulfonyyliamino]-bifenyyli-hydrokloridi

Sulamispiste: sintrautuu lähtien 176°C (haj.)

Lask.: C 48,63 H 5,32 N 12,97 S 7,42 Cl 9,03

Saatu: 48,58 5,27 12,66 7,51 8,81

(77) 4-(N-Butyyli-amidiino)-4'-[(4-metoksikarbonyylimetyyli-piperidiino)-karbonyyli]-bifenyyli

(reaktion toisessa vaiheessa lisätään n-butyylimiinia).

(78) 4-[(4-Metoksikarbonyylimetyyli-piperidiino)-karbonyyli]-4'-(N-metyyli-amidiino)-bifenyyli

(reaktion toisessa vaiheessa lisätään vesipitoinen metyyliamiiniliuos).

(79) 4-Amidiino-4'-[(4-metoksikarbonyylimetyyleeni-piperidiino)-karbonyyli]-bifenyyli-hydrokloridi
Sulamispiste: 298-300°C (haj.)

(80) 4-Amidiino-4'-(4-metoksikarbonyylimetyylioksi-fenyyli)-bifenyyli

(81) 4-Amidiino-4'-[(4-metoksikarbonyyli-piperidiino)-karbonyyli]bifenyyli
Sulamispiste: 294-296°C (haj.)

(82) 4-Amidiino-4'-[(4-dimetyyliaminokarbonyylimetyyli-piperidiino)-karbonyyli]-bifenyyli

(83) 4-Amidiino-4'-[(4-sulfometyyli-piperidiino)-karbonyyli]-bifenyyli
Sulamispiste:

(84) 4-Amidiino-4'-[(4-(5-tetratsolyyli-metyyli)-piperidiino)-karbonyyli]-bifenyyli

(85) 4-Amidiino-4'-[(4,4-bis-metoksikarbonyylimetyyli-piperidiino)-karbonyyli]-bifenyyli

(86) 4-Amidiino-4'-(aminokarbonyylimetyyli-aminokarbonyyli)-bifenyyli-hydrokloridi (valmistettu 4-syaano-4'-(metoksikarbonyylimetyyli-aminokarbonyyli)-bifenyylistä)
Sulamispiste: yli 260°C

R_F-arvo: 0,28 (silikageeli; metyleenikloridi/etanoli = 4:1)

(87) 4-Amidiino-4'-[(4-metoksikarbonyyli-sykloheksyyli)-aminokarbonyyli]-bifenyyli-hydrokloridi
Sulamispiste: 302-305°C (haj.)

(88) 4-Amidiino-4'-(2-metoksikarbonyyli-etyylioksi)-bifenyyli

(89) 4-Amidiino-4'-(metoksikarbonyyli-metyylioksi)-bifenyyli

(90) 4-Amidiino-4'-[(3,3-bis-metoksikarbonyylimetyyli-propyyli)aminokarbonyyli]-bifenyyli

(91) 4-Amidiino-4'-[N-(3,3-bis-metoksikarbonyylimetyyli-propyyli)-N-metyyli-aminokarbonyyli]-bifenyyli

(92) 4-Amidiino-4'-metoksi-3'-[(4-metoksikarbonyyli-butyyli)-aminosulfonyyli]-bifenyyli-hydrokloridi

R_F-arvo: 0,19 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli/väk. ammoniakki = 4:1:0,25)

(93) 4-Amidiino-4'-metoksi-3'-[(4-metoksikarbonyyli-butyyli)-aminokarbonyyli]-bifenyyli

(94) 4-Amidiino-4'-metoksi-3'-[(4-metoksikarbonyyli-sykloheksyyli)aminokarbonyyli]-bifenyyli

R_F-arvo: 0,15 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli = 9:1)

(95) 4-Amidiino-4'-hydroksi-3'-[(4-metoksikarbonyyli-sykloheksyyli)aminokarbonyyli]-bifenyyli

(96) 4-Amidiino-4'-metoksi-3'-[N-(4-metoksikarbonyyli-sykloheksyyli)-N-metyyli-aminokarbonyyli]-bifenyyli

(97) 4-Amidiino-4'-metoksi-3'-[(4-metoksikarbonyyli-sykloheksyyli)aminosulfonyyli]-bifenyyli

(98) 4-Amidiino-4'-[N-(4-metoksikarbonyyli-sykloheksyyli)-N-metyyliaminokarbonyyli]-bifenyyli-hydrokloridi

Sulamispiste: 295-300°C

(99) 4-Amidiino-4'-[N-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-N-metyyli-aminokarbonyyli]-bifenyyli

Sulamispiste: 235-238°C (haj.)

(100) 4-Amidiino-4'-hydroksi-3'-[N-(4-metoksikarbonyyli-sykloheksyyli)-N-metyyli-aminokarbonyyli]-bifenyyli

Sulamispiste: ab 195°C (haj.)

R_f-arvo: 0,12 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli = 9:1)

Esimerkki 7

4-Hydratsidiino-4'-(5-metoksikarbonyyli-pentyylioksi)-bifenyyli

Annetaan 4-amidiino-4'-(5-metoksikarbonyyli-pentyylioksi)-bifenyyli-hydrokloridin reagoida 30-kertaisella ylimäärällä hydratsiiniä metanolissa huoneenlämpötilassa. Reaktion kesto on 3 päivää.

Samalla tavoin saadaan seuraava yhdiste:

(1) 4-(N-Metoksi-amidiino)-4'-(5-metoksikarbonyyli-pentyylioksi)bifenyyli

(Käytetään O-metyyli-hydroksilamiini-hydrokloridia ja etyyliidi-isopropyliamiinia emäksenä)

Esimerkki 8

4-(N-Etoksikarbonyyli-amidiino)-4'-[(4-metoksikarbonyylimetyyli-piperidiino)-karbonyyli]-bifenyyli

0,4 g:aan 4-amidiino-4'-[(4-metoksikarbonyylimetyyli-piperidiino)-karbonyyli]-bifenyyli-hydrokloridia ja 0,11 ml:aan kloorimuurahaishappoetyyliesteriä 80 ml:ssa metyleenikloridi lisätään voimakkaasti sekoittaen 0,1 N natronlipeää, seoksen

pH-arvo pidetään arvossa 9. Orgaaninen faasi erotetaan ja haihdutetaan kuiviin.

Saanto: 0,27 g (60 % teoreettisesta),

R_F-arvo: 0,60 (silikageeli; metyleenikloridi/etanoli = 9:1)

Samalla tavoin saadaan seuraavia yhdisteitä:

(1) 4-(N-Metoksikarbonyyli-amidiino)-4'-[(3-metoksikarbonyyli-propyyliamino)-karbonyyli]-bifenyyli

(2) 4-[(3-Bentsyylioksikarbonyyli-propyyli)-aminokarbonyyli]-4'-(N-metoksikarbonyyli-amidiino)-bifenyyli

(3) 4-(N-Bentsyylioksikarbonyyli-amidiino)-4'-[(3-metoksikarbonyylipropyyli)-aminokarbonyyli]-bifenyyli

(4) 4-(N-Etoksikarbonyyli-amidiino)-4'-[(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-aminokarbonyyli]-bifenyyli

(5) 4-(N-Metoksikarbonyyli-amidiino)-4'-[(4-metoksikarbonyylimetyyli-piperidiino)-karbonyyli]-bifenyyli

R_F-arvo: 0,59 (silikageeli; metyleenikloridi/etanoli = 9:1)

(6) 4-(N-Bentsyylioksikarbonyyli-amidiino)-4'-[(4-metoksikarbonyylimetyyli-piperidiino)-karbonyyli]-bifenyyli

Sulamispiste: 139-142°C,

R_F-arvo: 0,66 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli = 9:1)

(7) 4-(N-Etoksikarbonyyli-amidiino)-4'-[(4-etoksikarbonyylimetyyli-piperidiino)-karbonyyli]-bifenyyli

Sulamispiste: 126-130°C,

R_F-arvo: 0,57 (silikageeli; metyleenikloridi/etanoli = 9:1)

(8) 4-(N-Bentsyylioksikarbonyylimetyyli-piperidiino)-karbonyyli]-4'-(N-metoksikarbonyyli-amidiino)-bifenyyli

Sulamispiste: 126-128°C,

R_f-arvo: 0,63 (silikageeli; sykloheksaani/etikkaesteri = 1:3)

(9) 4-(N-Metoksikarbonyyli-amidiino)-4'-[(4-metoksikarbonyyli-sykloheksyyli)-aminokarbonyyli]-bifenyyli

Sulamispiste: 349-351°C (haj.)

(10) 4-(N-Metoksikarbonyyli-amidiino)-4'-[N-(4-metoksikarbonyylisykloheksyyli)-N-metyyli-aminokarbonyyli]-bifenyyli

Sulamispiste: 218-220°C

Esimerkki 9

4-Amidiino-4'-[(4-metoksikarbonyyli-butyli)-sulfinyyli]-bifenyyli

Valmistettu 4-amidiino-4'-(4-metoksikarbonyyli-butyylitio)bifenyylistä hapettamalla m-kloori-perbentsoehapolla metyleenikloridissa -20°C:ssa 15 tuntia.

Samalla tavoin saadaan seuraavia yhdisteitä:

(1) 4-Amidiino-4'-[[4-[[2-(1-oksidio-tiomorfoliino)-etyyli]-oksikarbonyylimetyyli]-piperidiino]-karbonyyli]-bifenyyli

(2) 4-Amidiino-4'-[(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-sulfinyyli-metyyli]bifenyyli

(3) 4-Amidiino-4'-(5-metoksikarbonyyli-pentyylioksi)-3'-metyylisulfinyyli-bifenyyli

Esimerkki 10

4-Aminometyyli-4'-[(4-metoksikarbonyylimetyyli-piperidiino)-karbonyyli]-bifenyyli-hydrokloridi

1,89 g 4-Syaano-4'-[(4-metoksikarbonyylimetyyli-piperidiino)-karbonyyli]-bifenyyliä liuotetaan 40 ml:aan metanolia, johon on lisätty 2 ml metanolipitoista suolahappoa. Hydrataan vedyllä paineessa 5 bar huoneenlämpötilassa 0,4 g:n 10%isen palladiumhiilen läsnäollessa. 2,2 tunnin kuluttua suodatetaan katalyysaattori pois ja haihdutetaan. Jäännös puhdistetaan kromatografisesti silikageelillä (eluointiaine; metyleenikloridi/metanoli = 9:1)

Saanto: 0,78 g (37 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 188-192°C

R_F-arvo: 0,57 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli = 4:1)

Samalla tavoin saadaan seuraavia yhdisteitä:

(1) 4-Aminometyyli-4'-[(4-karboksimetyyli-piperidiino)-karbonyyli]bifenyyli-hydrokloridi

Yhdiste muodostuu sivutuotteena yllä kuvatussa reaktiossa 15%isena saantona.

Sulamispiste: 160-164°C

R_F-arvo: 0,16 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli = 4:1)

(2) 4-Aminometyyli-4'-[(4-metoksikarbonyyli-piperidiino)-karbonyyli]-metyyli]-bifenyyli

(3) 4-Aminometyyli-4'-[(4-metoksikarbonyylimetyyli-piperidiino)metyyli]-bifenyyli

(4) 4-Aminometyyli-4'-[(4,4-bis-metoksikarbonyylimetyyli-piperidiino)-karbonyyli]-bifenyyli

(5) 4-Aminometyyli-4'-metoksi-3'-[(4-metoksikarbonyyli-butyyli)aminosulfonyyli]-bifenyyli

R_F-arvo: 0,17 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli = 15:1)

(6) 4-Aminometyyli-4'-metoksi-3'-[(4-metoksikarbonyyli-butyyli)aminokarbonyyli]-bifenyyli

(7) 4-Aminometyyli-3'-[(4-metoksikarbonyyli-sykloheksyyli)-aminokarbonyyli]-bifenyyli

(8) 4-Aminometyyli-4'-hydroksi-3'-[N-(4-metoksikarbonyyli-sykloheksyyli)-N-metyyli-aminokarbonyyli]-bifenyyli-hydrokloridi
Sulamispiste: 220°C (sintrautuu lähtien 160°C, hajoaa lähtien 180°C)

R_f-arvo: 0,30 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli/väk. ammoniakki = 9:1:0,1)

(9) 4-Aminometyyli-4'-metoksi-3'-[(4-metoksikarbonyyli-sykloheksyyli)-aminokarbonyyli]-bifenyyli

Esimerkki 11

3-(5-Karboksivaleryyli-amino)-3'-guanidiino-bifenyyli

Valmistetaan 3-tuntisella 3-amino-3'-[(5-karboksivaleryyli)-amino]-bifenyyli-hydrokloridin refluksoinilla syaaniamidin kanssa dioksaanisa.

Samalla tavoin saadaan seuraava yhdiste:

(1) 3-Guanidiino-3'-(5-metoksikarbonyyli-valeryyliamino)-bifenyyli

Esimerkki 12

4-Syaano-4'-[[[3-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-fenyyli]-aminokarbonyyli]-metyyli]-bifenyyli

Seokseen, jossa on 1 g 4'-syaano-bifenylyyli-4-etikkahappoa, 1,2 g 3-(3-aminofenylyli)-propioniihappo-metyyliesteriä, 0,57 g 1-hydroksi-1H-bentstriatsoli-hydraattia ja 100 ml tetrahydrofuraania, lisätään tipoittain jäällä jäähdyttäen liuos, jossa on 1,4 g disykloheksyylikarbodi-imidiä 20 ml:ssa tetrahydrofuraania. Sekoitetaan vielä tunti, annetaan nousta huoneen lämpötilaan ja suodatetaan saostunut disykloheksyylikarbamidi. Suodos haihdutetaan ja jäännös puhdistetaan kromatograafisesti silikageelillä (eluointiaine: metyleenikloridi/metanoli = 30:1).

Saanto: 1,58 g (95 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 166-168°C

Samalla tavoin saadaan seuraavia yhdisteitä:

(1) 4-Syaano-4'-[[3-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-fenyyli]-amino-karbonyyli]-bifenylyli

Sulamispiste: 129-132°C

(2) 4-Syaano-4'-[[[3-(metoksikarbonyyli-metyyli)-fenyyli]-aminokarbonyyli]-metyyli]-bifenylyli

Sulamispiste: 142-144°C

(3) 4-Syaano-4'-[[3-(metoksikarbonyyli-metyyli)-fenyyli]-amino-karbonyyli]-bifenylyli

(liuottimena käytetään dimetyyliformamidia)

Sulamispiste: 148-149°C

(4) 4-Syaano-4'-[(metoksikarbonyyli-metyylioksi)-metyylikarbonyyliamino]-bifenylyli

(5) 4-Syaano-4'-[[N-(metoksikarbonyyli-metyyli)-N-metyyli-amino]metyylikarbonyyliamino]-bifenylyli

(6) 4-Syaano-4'-[(4-metoksikarbonyylimetyyli-piperidiino)-
karbonyyli]-bifenyyli
Sulamispiste: 130-134°C

(7) 4-Syaano-4'-[(3-metoksikarbonyylimetyyli-piperidiino)-
karbonyyli]-bifenyyli
Sulamispiste: 130-134°C

(8) 4-Syaano-4'-[(3-metoksikarbonyylimetyyli-piperidiino)-
karbonyylimetyyli]-bifenyyli
R_f-arvo: 0,71 (silikageeli; metyleenikloridi/etanoli = 9:1)

(9) 4-Syaano-4'-[(4-metoksikarbonyylimetyyli-piperidiino)-
karbonyylimetyyli]-bifenyyli
Sulamispiste: 116-118°C

(10) 4-Syaano-4'-[(4-metoksikarbonyyli-butyli)-aminokarbonyy-
li]-bifenyyli
Sulamispiste: 148-150°C

(11) 4-Syaano-4'-[[4-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-piperatsii-
no]karbonyyli]-bifenyyli
R-arvo: 0,62 (silikageeli; metyleenikloridi/etanoli = 9:1)

(12) 4-Syaano-4'-[(4-metoksikarbonyylimetyyli-piperatsiino)-
karbonyyli]-bifenyyli
Sulamispiste: 170-172°C

(13) 4-Syaano-4'-[(4-metoksikarbonyyli-sykloheksyyli)-aminokar-
bonyyli]-bifenyyli
Sulamispiste: 273-275°C (haj.)

(14) 4-(N-Bentsyylioksikarbonyyli-amidiino)-4'-[[[2-bentsyyli-
oksikarbonyyli-1-[2-(4-metoksi-fenyyli)-etyyli]-aminokarbo

nyyli]-etyyliamino]-karbonyylimetyyli]-aminokarbonyyli]-
bifenyyli

Sulamispiste: 162-165°C

4'-(N-Bentsyylioksidikarbonyyli-amidiino)-bifenyyli-4-karboksyyliahapon valmistamiseksi lähdetään 4'-syaano-bifenyyli-4-karboksyyliahappo-metyyliesteristä, joka esimerkin 6 mukaisesti muunnetaan 4'-amidiino-bifenyyli-4-karboksyyliahappometyyliesteriksi. Tämä muunnetaan N-bentsyylioksidikarbonyyli-johdannaiseksi saattamalla se reagoimaan metyleenikloridin ja metanolin 4:1-seoksessa 1N natronlipeän läsnäollessa kloorimuura-haishappobentsyyliesterin läsnäollessa. Metyyliesterin saipuointi karboksyyliahapoksi taphtuu litiumhydroksidilla.

Glysyli-asparagiinihappo-β-bentsyyliesteri-α-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-amida valmistetaan tunnetuilla peptidisynteesin menetelmillä, jollion ensiksi esimerkin 15 mukaisesti N-tert-butylioksidikarbonyyli-asparagiinihappo-β-bentsyyliesteri kondensoidaan 2-(4-metoksifenyyli)-etyyliamiinin kanssa, asparagiinihappo-osan aminofunktion suojauksen jälkeinen tuote saate-taan taas reagoimaan N-tert-butylioksidikarbonyyli-glysiinin kanssa kuten esimerkissä 15 ja suojataan jälleen.

(15) 4-Syaano-4'-hydroksi-3'-[N-(4-metoksikarbonyyli-sykloheksyyli)-N-metyyli-aminokarbonyyli]-bifenyyli

R_F-arvo: 0,40 (silikageeli; sykloheksaani/etikkaesteri = 7:3)

(16) 4-Syaano-4'-[N-(4-metoksikarbonyyli-sykloheksyyli)-N-metyyliaminokarbonyyli]-bifenyyli

Sulamispiste: 218-220°C

Esimerkki 13

4-Syaano-4'-(5-etoksikarbonyyli-pentyylioksi)-bifenyyli

1,95 g 4-Syaano-4'-hydroksi-bifenyyliä liuotetaan 25 ml:aan dimetyyliformamidia. 0°C:seen jäädytettyyn seokseen lisätään 0,44 g 55%inen dispersio natriumhydridiä öljyssä ja sekoitetaan 0,5 tuntia. Lisätään 1,28 g 6-bromi-kapronihappoa ja vielä 10 ml dimetyyliformamidia ja sekoitetaan 2 tuntia huoneenlämpötilassa. Dimetyyliformamidia poistetaan tislamalla tyhjössä, jäännös hierretään vedellä, muodostunut saostuma erotetaan suodattamalla ja uudelleenkiteytetään etanolista.

Saanto: 2,1 g (62 % teoreettisesta),

Sulamispiste: sintrautuu lähtien 62°C

Lask.: C 74,75 H 6,87 N 4,15

Saatu: 74,40 6,76 4,24

Samalla tavoin saadaan seuraavia yhdisteitä:

(1) 4-Syaano-4'-(3-metoksykarbonyyli-propyylioksi)-bifenyyli

Sulamispiste: 107-108°C

(2) 4-Syaano-4'-(4-metoksykarbonyyli-butylioksi)-bifenyyli

Sulamispiste: 97-99°C

(3) 4-Syaano-4'-(5-etoksykarbonyyli-pentylioksi)-3'-nitro-bifenyyli

(4) 4-Syaano-4'-(4-metoksykarbonyyli-butyylitio)-bifenyyli

(5) 3-Kloori-4-syaano-4'-(5-etoksykarbonyyli-pentylioksi)-bifenyyli

(6) 4-Syaano-4'-(5-etoksykarbonyyli-pentylioksi)-3-fluori-bifenyyli

(7) 4-Syaano-2',3'-dimetyyli-4'-(5-etoksykarbonyyli-pentylioksi)-bifenyyli

(8) 4-Syaano-4'-(5-etoksikarbonyyli-pentyylioksi)-3'-trifluorimetyyli-bifenyyli

(9) 4-Syaano-4'-[[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]metyylioksi]-bifenyyli

(4-Syaano-4'-[[[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-N-metyyli-amino]karbonyyli]-metyylioksi]-bifenyyli saadaan 4-syaano-4'-[[[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-metyylioksi]-bifenyylistä metyloimalla metyylijodidilla)

(10) 4-[2-[N-asetyyli-N-(2-metoksikarbonyyli-etyyliamino)-etyylioksi]-4'-syaano-bifenyyli

(11) 4-Syaano-4'-[2-[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-N-metaanisulfonyyli-amino]-etyylioksi]-bifenyyli

(12) 4-[2-[N-Bentsoyyli-N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amino]-etyylioksi]-4'-syaano-bifenyyli

(13) 4-Syaano-4'-[(metoksikarbonyylimetyyli-aminokarbonyyli)-metyylioksi]-bifenyyli

(14) 4-Syaano-4'-[N-[(metoksikarbonyylimetyyli-aminokarbonyyli)-metyyli]-N-metyyli-amino]-bifenyyli

(Emäksenä käytetään etyyliidi-isopropyliamiinia)

(15) 4-Syaano-4'-[N-[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-N-metyyli-amino]-karbonyyli]-N-metyyli-amino]-bifenyyli (valmistettu 4-syaano-4'-[[[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)aminokarbonyyli]-amino]-bifenyylistä metyloimalla metyylijodidilla).

(16) 4-Syaano-4'-[[[(4-metoksikarbonyyli-piperidiino)-karbonyyli]metyylioksi]-bifenyyli

(17) 4-Syaano-4'-(5-metoksikarbonyyli-pentyylioksi)-3'-metyyli-tio]bifenyyli

(18) 4-Syaano-4'-[N-(3-metoksikarbonyyli-propionyyli)-N-metyyliamino]-bifenyyli

(valmistettu 4-syaano-4'-[(3-metoksikarbonyyli-propionyyli)-amino]-bifenyylistä metyloimalla metyylijodidilla)

(19) 4-Syaano-4'-[N-(4-metoksikarbonyyli-butyryyli)-N-metyyliamino]-bifenyyli

(valmistettu 4-syaano-4'-[(4-metoksikarbonyyli-butyryyli)-amino]-bifenyylistä metyloimalla metyylijodidilla)

(20) 4-Syaano-4'-[[N-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-N-metyyliamino]-sulfonyyli]-bifenyyli

(valmistettu 4-syaano-4'-[(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-amino-sulfonyyli]-bifenyylistä metyloimalla metyylijodidilla)

(21) 4-Syaano-4'-[N-(4-metoksikarbonyyli-butyryyli)-N-metyyliamino]-bifenyyli

(valmistettu 4-syaano-4'-(4-metoksikarbonyyli-butyryyliamino)-bifenyylistä metyloimalla metyylijodidilla)

(22) 4-Syaano-4'-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-tiometyyli]-karbonyyli]-bifenyyli

(valmistettu 4-bromiasetyyli-4'-syaano-bifenyylistä ja 3-merkaptopropionihappometyyliesteristä)

(23) 4-Syaano-4'-[2-(metoksikarbonyyli-metyylitio)-etyyli]-bifenyyli

(valmistettu kohdan (22) mukaisesti)

(24) 4-Syaano-4'-[(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-tiometyyli]-bifenyyli

(valmistettu kohdan (22) mukaisesti)

Esimerkki 144-Syaano-4'-[[(3-etoksikarbonyyli-piperidiino)-karbonyyli]-
metyylioksi]-bifenyyli

Liuokseen, jossa on 7,6 g 4-(karboksimetyylioksi)-4'-syaano-bifenyyliä (valmistettu 4-syaano-4'-hydroksi-bifenyylistä ja bromietikkahappo-tert.butyyliesteristä esimerkin 13 mukaisesti, kuitenkin käyttämällä kalium-tert.butylaattia emäksenä, ja sen jälkeen esterilohkaisu trifluorietikkahapolla) 30 ml:ssa tetrahydrofuraani, lisätään 5,35 g karbonyylidi-imisatsolia ja sekoitetaan 0,5 tuntia huoneenlämpötilassa. Lisätään 5,1 ml piperidiini-3-karboksyylihappo-etyyliesteriä ja sekoitetaan 22 tuntia huoneenlämpötilassa. Tetrahydrofuraani poistetaan haihduttamalla, jäännös liuotetaan etikkaesteriin ja pestään peräkkäin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella, 0,1N suolahapolla ja vedellä. Orgaanisen faasin haihduttamisen jälkeen saadaan jäännöksenä öljy.

Saanto: 10,5 g (89 % teoreettisesta),

Lask.: C 70,39 H 6,16 N 7,14

Saatu: 70,12 6,45 7,14

Samalla tavoin saadaan seuraavia yhdisteitä:

(1) 4-Syaano-4'-[[(4-etoksikarbonyyli-piperidiino)-karbonyyli]-metyylioksi]-bifenyyli

Sulamispiste: 98-100°C

(2) 4-Syaano-4'-[(4-metoksikarbonyylimetyyli-piperidiino)-karbonyyli]-bifenyyli

Sulamispiste: 124-125°C,

R_F-arvo: 0,61 (silikageeli; metyleenikloridi/etanoli = 1:1)

(3) 4-Syaano-4'-[(3-etoksikarbonyylimetyyli-piperidiino)-karbonyyli]-bifenyyli

(4) 4-Syaano-4'-[(3-metoksikarbonyylimetyyli-pyrrolidiino)-karbonyyli]-bifenyyli

(5) 4-Syaano-4'-[(4-etoksikarbonyyli-piperidiino)-karbonyylimetyyli]-bifenyyli

(6) 4-Syaano-4'-[(3-etoksikarbonyylimetyyli-piperidiino)-karbonyylimetyyli]-bifenyyli

(7) 4-Syaano-4'-[(3-metoksikarbonyylimetyyli-pyrrolidiino)-karbonyylimetyyli]-bifenyyli

(8) 4-Syaano-4'-[(3-etoksikarbonyyli-piperidiino)-karbonyylimetyyli]-bifenyyli

(9) 4-(N-Bentsyylioksikarbonyyli-amidiino)-4'-[(4-bentsoyylioksikarbonyylimetyyli-4-hydroksi-piperidiino)-karbonyyli]-bifenyyli

(10) 4-Syaano-4'-[(4-metoksikarbonyylimetyyleeni-piperidiino)-karbonyyli]-bifenyyli

(11) 4-Syaano-4'-[(4,4-bis-metoksikarbonyylimetyyli-piperidiino)karbonyyli]-bifenyyli

(12) 4-Syaano-4'-[(4-sulfometyyli-piperidiino)-karbonyyli]-bifenyyli

(13) 4-Syaano-4'-[[4-(5-tetratsolyyli-metyyli)-piperidiino]-karbonyyli]-bifenyyli

Esimerkki 15

4-Syaano-4'-[(2-etoksikarbonyyli-etyyliamino)-karbonyyli]-bifenyyli

Seos, jossa on 2 g 4'-syaano-bifenylyyli-4-etikkahappoa, 1,9 ml N-metyyli-morfoliinia ja 100 ml tetrahydrofuraania, jäähdytetään -30°C ja lisätään 1,1 ml kloorimuurahaishappo-isobutyyliesteriä. Sekoitetaan tunti, lisätään 1,3 g β -alaniinietyyliesteri-hydrokloridia ja sekoitetaan vielä 50 tuntia huoneenlämpötilassa. Saatu liuos sekoitetaan 300 ml:aan 0,5 molaarista kaliumvetysulfaattiliuosta ja uutetaan etikkaesterillä. Etikkaesterifaasi haihdutetaan ja lisätään eetteriä, jolloin tuote saostuu kiteinä.

Saanto: 1,1 g (39 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 132-136°C

Samalla tavoin saadaan seuraavia yhdisteitä:

(1) 4-Syaano-4'-[(3-etoksikarbonyyli-propyyliamino)-karbonyyli]-bifenylyli

(2) 4-Syaano-4'-[[2-etoksikarbonyyli-etyyliamino)-karbonyyli]-bifenylyli

(3) 4-Syaano-4'-[[N-(3-metoksikarbonyyli-2-propenyli)-N-metyyliamino]-karbonyyli]-bifenylyli

(4) 4-[[2-Bentsyylioksikarbonyyli-1-[[2-(4-metoksi-fenylyli)-etyyli]aminokarbonyyli]-etyyliamino]-karbonyylimetyyli]-4'-syaano-bifenylyli

(5) 4-Syaano-4'-[(4-etoksikarbonyylimetyyli-piperidiino)-karbonyyli]-bifenylyli

Sulamispiste: 118-120°C

(6) 4-Syaano-4'-[(4-dimetyyliaminokarbonyylimetyyli-piperidiino)karbonyyli]-bifenylyli

Esimerkki 164-Syaano-4'-(4-metoksikarbonyyli-butyryyliamino)-bifenyyli

6,6 g 4-amino-4'-syaano-bifenyyli (Sulamispiste: 171-173°C, valmistettu pelkistämällä 4-syaano-4'-nitro-bifenyyli, joka on saatu nitraamalla 4-syaano-bifenyyli savuavalla typpihapolla, vedyllä palladium/hiilen läsnäollessa etikkaesterissä) ja 5,8 g N-etyyli-di-isopropyyliamiinia liuotetaan 70 ml metyleenikloridi ja lisätään sekoittaen 5,6 g glutaarihappomonometyyliesterikloridia. Sekoitetaan vielä kaksi tuntia huoneenlämpötilassa. Orgaaninen faasi pestään peräkkäin 0,1N natronlipeällä, 0,1N suolahapolla ja vedellä. Orgaanisen faasin haihdutuksen jälkeen jäännös uudelleenkiteytettiin etanolista.

Saanto: 7,5 g (68 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 153-155°C

Samalla tavoin saadaan seuraavia yhdisteitä:

(1) 3-Amino-3'-(5-metoksikarbonyyli-valeryyliamino)-bifenyyli

(2) 3-Bromi-4'-syaano-4-(4-metoksikarbonyyli-butyryyliamino)-bifenyyli

(Tämä yhdiste voidaan myös saada bromaamalla 4-syaano-4'-(4-metoksikarbonyyli-butyryyliamino)-bifenyyli bromilla jääetikkassa)

(3) 4-Syaano-3',5'-dibromi-4'-(4-metoksikarbonyyli-butyryyliamino)bifenyyli

(4) 3-Asetyyliamino-4'-syaano-4-(5-metoksikarbonyyli-pentyylioksi)bifenyyli

(5) 3-Bentsoyyliamino-4'-syaano-4-(5-metoksikarbonyyli-pentyylioksi)bifenyyli

(6) 4-Syaano-3'-metaanisulfonyyliamino-4'-(5-metoksikarbonyyli-pentyylioksi)-bifenyyli

(7) 3-Bentseenisulfonyyliamino-4'-syaano-4-(5-metoksikarbonyyli-pentyylioksi)-bifenyyli

(8) 4-Syaano-4'-[(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-aminosulfonyyli]-bifenyyli

(9) 4-Syaano-4'-metoksi-3'-[(4-metoksikarbonyyli-butylyli)-aminosulfonyyli]-bifenyyli

(Valmistettu välituotteena saadusta 5-trimetyyllisilyyliamino-valeriaanahappo-trimetyyllisilyyliesteristä ja sen jälkeen esteröimällä metanolipitoisella suolahapolla)

R_f-arvo: 0,31 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli = 15:1)

Esimerkki 17

4-Syaano-4'-[(4-metoksikarbonyyli-butylyli)-sulfonyyli]-bifenyyli

Liuokseen, jossa on 4-syaano-4'-(4-metoksikarbonyyli-butylyli-tio)-bifenyyliä etikkahappoanhydridin ja jääetikan 10:6-seoksessa, lisätään 90°C hitaasti 30%inen vetyperoksidi. Kuumennetaan vielä tunnin, kaadetaan jääveteen, neutraloidaan ja uuteetaan etikkaesterillä. Etikkaesterifaasi haihdutetaan ja jäännös puhdistetaan pylväskromatograafisesti.

Samalla tavoin saadaan seuraavia yhdisteitä:

(1) 4-Syaano-4'-[(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-sulfonyyli]-bifenyyli

(2) 4-Syaano-4'-(5-metoksikarbonyyli-pentyylioksi)-3'-metyyli-sulfonyyli-bifenyyli

Esimerkki 183-Amino-4'-syaano-4-(5-metoksikarbonyyli-pentyylioksi)-
bifenyyli

Valmistettu 4-syaano-4'-(5-metoksikarbonyyli-pentyylioksi)-3'-nitro-bifenyylistä hydraamalla vedyllä 5 bar paineessa metanolissa 10%isen palladiumhiilen läsnäollessa huoneenlämpötilassa.

Esimerkki 194-Syaano-4'-[(4-metoksikarbonyylimetyyli-piperidiino)-metyyli]-
bifenyyli

Valmistettu alkyloimalla piperidyyli-4-etikkahappo-metyyliesteri 4-bromimetyyli-4'-syaano-bifenyyllillä dimetyyliformamidissa di-isopropylietyyliamiinin läsnäollessa.

Samalla tavoin saadaan seuraavia yhdisteitä:

(1) 4-Syaano-4'-[(3-metoksikarbonyylimetyyli-piperidiino)-metyyli]bifenyyli

(2) 4-Syaano-4'-[2-(4-metoksikarbonyyli-piperidiino)-etyyli]-bifenyyli

(3) 4-Syaano-4'-[2-(3-metoksikarbonyylimetyyli-piperidiino)-etyyli]-bifenyyli

(4) 4-Syaano-4'-[(3-metoksikarbonyylimetyyli-pyrrolidiino)-metyyli]-bifenyyli

(5) 4-Syaano-4'-[2-(3-metoksikarbonyylimetyyli-pyrrolidiino)-etyyli]-bifenyyli

(6) 4-Syaano-4'-[2-(3-metoksikarbonyyli-piperidiino)-etyyli]-bifenyyli

Esimerkki 20

4-Syaano-4'-[(2-etoksikarbonyylietyyli-aminokarbonyyli)-amino]-bifenyyli

Valmistettu saattamalla 4-amino-4'-syaano-bifenyyli reagoimaan 3-isosyanaatto-propionihappo-etyyliesterin kanssa dioksaanissa 50°C.

Esimerkki 21

4-Syaano-4'-[(2-etoksikarbonyyli-etyyli)-aminosulfonyyliamino]-bifenyyli

0,68 g 4-amino-4'-syaani-bifenyyliä ja 1,1 g 2-[(2-etoksikarbonyyli-etyyli)-aminosulfonyylioksi]-fenolia kuumennetaan 5 ml:ssa dimetyyliformamidia 15 tuntia 80°C:ssa. Dimetyyliformamidi poistetaan tislamalla tyhjössä ja jäännös liuotetaan etikkaesteriin. Pestään vedellä, minkä jälkeen orgaaninen faasi haihdutetaan ja saatu jäännös puhdistetaan pylväskromatograafisesti (silikageeli; eluointiaine: sykloheksaani/etikkaesteri = 7:3).

Saanto: 0,8 g (62 % teoreettisesta),

R_F-arvo: 0,19 (silikageeli; sykloheksaani/etikkaesteri = 7:3)

Esimerkki 22

Kuiva-ampullit, joissa on 2,5 mg vaikuttavaa ainetta 1 ml kohti

Koostumus:

Vaikuttava aine	2,5 mg
Mannitoli	50,0 mg
Vettä injektiotarkitukseen	ad 1,0 ml

Valmistus:

Vaikuttava aine ja mannitoli liuotetaan veteen. Täytön jälkeen pakastekuivataan.

Liuotus käyttövalmiiksi liuoksesksi suoritetaan vedellä injektiotarkoituksiin.

Esimerkki 23

Kuiva-ampullit, joissa on 35 mg vaikuttavaa ainetta 2 ml kohti

Koostumus:

Vaikuttava aine	35,0 mg
Mannitoli	100,0 mg
Vettä injektio- tarloituksiin	ad 2,0 ml

Valmistus:

Vaikuttava aine ja mannitoli liuotetaan veteen. Täytön jälkeen pakastekuivataan.

Liuotus käyttövalmiiksi liuokseksi suoritetaan vedellä injektiotarkoituksiin.

Esimerkki 24

Tabletit, joissa on 50 mg vaikuttavaa ainetta

Koostumus:

(1) vaikuttavaa ainetta	50,0 mg
(2) Maitosokeri	98,0 mg
(3) Maissitärkkelys	50,0 mg
(4) Polyvinyylipyrrolidoni	15,0 mg
(5) Magnesiumstearaatti	<u>2,0 mg</u>
	215,0 mg

Valmistus:

(1), (2) ja (3) sekoitetaan ja granuloidaan (4):n vesiliuoksen kanssa. Kuivattuun granulaattiin sekoitetaan (5). Tästä seoksesta puristetaan tabletit, kaksin puolin molempipuolisella fasetilla ja yksipuolisella osauralla.

Tabletin halkasija: 9 mm.

Esimerkki 25

Tabletit, joissa on 350 mg vaikuttavaa ainetta

Koostumus:

(1) vaikuttavaa ainetta	350,0 mg
(2) Maitosokeri	136,0 mg
(3) Maissitärkkelys	80,0 mg
(4) Polyvinyylipyrrolidon	30,0 mg
(5) Magnesiumstearaatti	<u>4,0 mg</u>
	600,0 mg

Valmistus:

(1), (2) ja (3) sekoitetaan ja granuloidaan (4):n vesiliuoksen kanssa. Kuivattuun granulaattiin sekoitetaan (5). Tästä seoksesta puristetaan tabletit, kaksin puolin molempipuolisella fasetilla ja yksipuolisella osauralla.

Tabletin halkasija: 12 mm.

Esimerkki 26

Kapseleita, joissa on 50 mg vaikuttavaa ainetta

Koostumus:

(1) vaikuttavaa ainetta	50,0 mg
(2) Maissitärkkelys kuivattu	58,0 mg
(3) Maitosokeri pulveroitu	50,0 mg
(4) Magnesiumstearaatti	<u>2,0 mg</u>
	160,0 mg

Valmistus:

(1) hierretään (3):n kanssa. tähän hierrätykseen lisätään (2):n ja (4):n seos voimakkaasti sekoittaen.

Tämä jauheseos täytetään kapselintäyttökoneessa kokoa 3 oleviin kovagelatiini-yksittäiskapseleihin.

Esimerkki 27

Kapseleita, joissa on 350 mg vaikuttavaa ainetta

Koostumus:

(1) vaikuttavaa ainetta	300,0 mg
(2) Maissitärkkelys kuivattu	46,0 mg
(3) Maitosokeri pulveroitu	30,0 mg
(4) Magnesiumstearaatti	<u>4,0 mg</u>
	430,0 mg

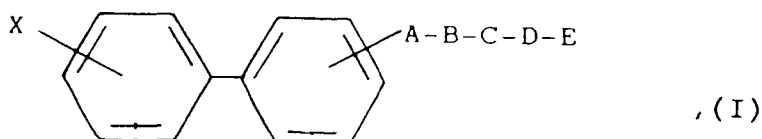
Valmistus:

(1) hierretään (3):n kanssa. tähän hierrätykseen lisätään (2):n ja (4):n seos voimakkaasti sekoittaen.

Tämä jauheseos täytetään kapselintäyttökoneessa kokoa 0 oleviin kovagelatiini-yksittäiskapseleihin.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä valmistaa bifenyylijohdannaisia, joilla on yleiskaava



jossa, sillä ehdolla että toinen bifenyyliosan rengas voi olla R_1 :llä ja toinen R_2 :lla mono- tai disubstituoitu, jolloin

R_1 ja R_2 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, on halogeeniatomi, alkyyli-, hydroksi-, trifluorimetyyli-, amino-, nitro-, alkoksi-, alkyylisulfenyyli-, alkyylisulfinyyli-, alkyylisulfonyyli-, alkyylikarbonyyliamino-, N-alkyylialkyylikarbonyyliamino-, aryylikarbonyyliamino-, N-alkyyliaryylikarbonyyliamino-, alkyylisulfonyyliamino-, N-alkyylialkyylisulfonyyliamino-, aryylisulfonyyliamino- tai N-alkyyliaryylisulfonyyliaminoryhmän, joissa aryyliosaa on fenyylirengas, joka voi olla halogeeniatomilla, hydroksi-, amino-, alkyyli-, alkoksi-, alkyylisulfenyyli-, alkyylisulfinyyli-, alkyylisulfonyyli-, alkyylikarbonyyliamino- ja alkyylisulfonyyliaminoryhmällä mono-, di- tai trisubstituoitu ja alkyyliosa sisältää 1 - 3 hiiliatomia, tai naftyylirengas,

X on syaanoryhmä tai amino-, aminoalkyyli-, amidiino-, guaniidiino- tai guanidiinoalkyyli-ryhmä, jolloin yhteen typpi-atomeista liittyvä vetyatomi voi olla korvattu hydroksi-, amino- tai syaanoryhmällä, alkoksiryhmällä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia, alkyyliryhmällä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, alkoksikarbonyyli-ryhmällä, jossa on yhteensä 2 - 5 hiiliatomia, fenyyli-alkoksikarbonyyli-ryhmällä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia alkyyliosassa,

fenyylioksidikarbonyyli-, bentsoyyli-, alkyylikarbonyyli- tai fenyylialkyylikarbonyyliryhmällä, jolloin alkyyliosassa sisältää 1 - 3 hiiliatomia ja edellä mainittu fenyyli- tai alkyyli-ryhmä voi olla mono- tai disubstituoitu edellä mainituilla ryhmillä R_1 ja R_2 ,

A on sidos, happi- tai rikkiatomi, $-NR_3-CO-$, $-CO-NR_3-$, $-NR_4-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-CO-$, $-SO_2-NR_3-$, $-NR_3-SO_2-$, $-NR_3-CO-NR_3-$ tai $-NR_3-SO_2-NR_3-$ -ryhmä,

B on sidos, suoraketjuinen tai haarautunut alkyleeniryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, joka voi olla yksin- tai moninkertaisesti tyydyttymätön, jolloin kaksoissidos ei suoraa voi olla liitetty ryhmien A, C tai E happi-, rikki- tai fosforiatomiin ja kolmoissidos ei voi olla suoraan liitetty ryhmien A, C tai E heteroatomiin, sykloalkyleeniryhmä, jossa on 3 - 7 hiiliatomia, fenyleeni- tai naftyleeniryhmä, joiden aromaattinen ydin voi olla halogeeniatomilla, amino-, hydroksi-, alkyyli- tai alkoksiryhmillä, joissa on 1 - 3 hiiliatomia alkyyliosassa, mono-, di- tai tri-substituoitu,

C on sidos, $-CO-$, $-CO-NR_3-$, $-CO-NR_3-(CH_2)_n-R_5CR_6-$, $-CO-NR_3-(CH_2)_n-NR_5-$ tai $-CO-NR_3-(CH_2)_n-CR_5=CH-$ -ryhmä, tai myös, kun ryhmän A heteroatomi ei ole liittynyt ryhmän B samaan hiiliatomiin kuin ryhmä C, happi- tai rikkiatomi, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR_4-$, $-NR_3-CO-$ tai $-NR_3-(CH_2)_n-CHR-$ -ryhmä, jolloin yleisesti ryhmän C happi- tai rikkiatomi ei välittömästi seuraa ryhmän A happi- tai rikkiatomia tai CO-ryhmää ja ryhmän C happiatomi tai sulfonyyli- tai sulfinyyliryhmä ei välittömästi seuraa ryhmän A typiatomia ja ryhmän C CO-ryhmä ei välittömästi seuraa ryhmän A happi- tai rikkiatomia tai $-CO-NR_3-$ -ryhmää,

D on sidos, suoraketjuinen tai haarautunut alkyleeniryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, joka voi olla yksin- tai moninkertaisesti tyydyttymätön, jolloin kaksoissidos ei voi olla suoraa liittynyt ryhmien A, C tai E happi-, rikki- tai fosforiatomiin

tai ryhmän B kolmoissidokseen ja kolmoissidos ei voi olla suoraa liittynyt ryhmien A, C tai E heteroatomiin tai ryhmän B kaksois- tai kolmoissidokseen, fenyleeni- tai alkyleenifenyleeniryhmä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia alkyleeniosassa, jolloin fenyleeniryhmä voi olla halogeeniatomilla, amino-, hydroksi-, alkyyl- tai alkoksiryhmällä, joissa on 1 - 3 hiiliatomia alkyyliosassa, mono-, di- tai trisubstituoitu, ja

E on karboksi-, sulfo-, fosfono-, 5-tetratsolyyli- tai O-alkyyli-fosfonoryhmä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia alkyyliosassa, (R₃)₂NCO-ryhmä, alkoksikarbonyyliryhmä, jossa on yhteensä 2 - 6 hiiliatomia, jossa alkoksiosa 1-, 2- tai 3-asemassa voi olla fenyyli-ryhmällä, joka voi olla edellä mainituilla ryhmillä R₁ ja R₂ mono- tai disubstituoitu, pyridyyliryhmällä tai 2- tai 3-asemassa pyrrolidiino-, piperidiino-, heksametyleeni-imino-, 2-okso-1-pyrrolidinyyli-, morfoliino-, tiomorfoliino-, 1-oksido-tiomorfoliino- tai 1,1-dioksidotiomorfoliinoryhmällä tai mahdollisesti 4-asemassa ryhmällä R₅ substituoidulla piperatsiino-ryhmällä substituoitu, jolloin ainakin yksi ryhmistä A, B, C tai D ei tarkoita sidosta, ryhmä E ei seuraa välittömästi ryhmän A tai C heteroatomia, ja , mikäli X on aminoalkyyli-ryhmä, lyhin etäisyys NH₂-ryhmän ja ryhmän E välillä on vähintään 12 sidosta, jolloin

n on luku 0, 1 tai 2,

R₃ on vetyatomi tai mahdollisesti fenyyli-ryhmällä substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia, jolloin fenyyli-ryhmä voi olla edellä mainituilla ryhmillä R₁ ja R₂ mono- tai disubstituoitu,

R₄ on vetyatomi, mahdollisesti fenyyli-ryhmällä substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia, formyyliryhmä, alkyyliryhmällä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia, fenyylialkyyli-ryhmällä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia alkyyliosassa tai fenyyli-ryhmällä

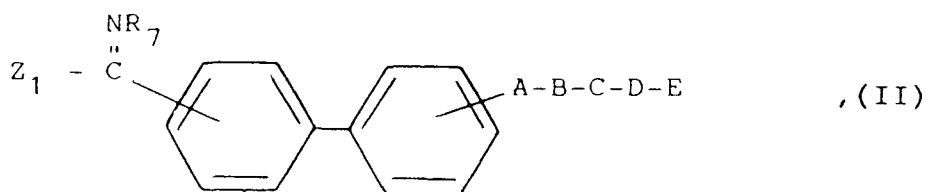
substituoitu karbonyyli- tai sulfonyyliryhmä, jolloin fenyyli-ryhmä voi olla edellä mainituilla ryhmillä R_1 ja R_2 mono- tai disubstituoitu, ja

R_3 on vetyatomi tai alkyyli-ryhmä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia tai -CO-NR₃-alkyleeni-fenyyli-ryhmä, jossa alkyleeniosa sisältää 1 - 3 hiiliatomia, fenyyli-ryhmä voi olla edellä mainituilla ryhmillä R_1 ja R_2 mono- tai disubstituoitu ja R_3 on määritelty edellä, tai, mikäli ryhmä C on substituoitu ryhmillä R_3 ja R_5 , R_5 yhdessä R_3 :n kanssa tarkoittaa alkyleeniryhmää, jossa on 2 - 4 hiiliatomia ja

R_6 on vetyatomi, hydroksi-, karboksialkyyli- tai alkoksikarbo-nyylialkyyli-ryhmä, jolloin alkyyli- ja alkoksiosa sisältää 1 - 3 hiiliatomia,

niiden stereoisomeereja, mukaan lukien niiden seoksia ja suoloja,
t u n n e t t u siitä, että

a) yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleiskaava I, jossa X sisältää amidiinoryhmän, mahdollisesti reaktioseoksessa muodostunut yhdiste, jolla on yleiskaava



jossa

A, B, C, D ja E on määritelty edellä,

R_7 on vetyatomi tai alkyyli-ryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia ja

Z_1 on alkoksi-, aralkoksi-, alkyyli- tai aralkyyli-

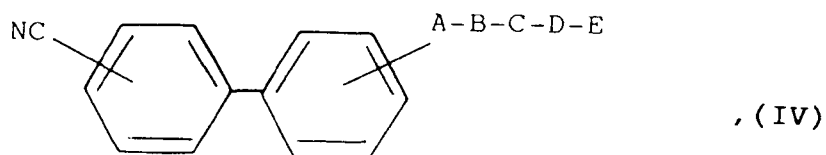
aminoryhmä, saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jolla on yleiskaava



jossa

R_8 on vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, hydroksiryhmä, alkoksiryhmä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia tai aminoryhmä, tai sen happoadditiosuolan kanssa tai

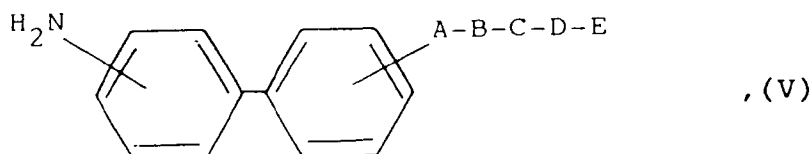
b) yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleiskaava I, jossa X on aminometyleeniryhmä, yhdiste, jolla on yleiskaava



jossa

A, B, C, D ja E on edellä määritelty, pelkistetään tai

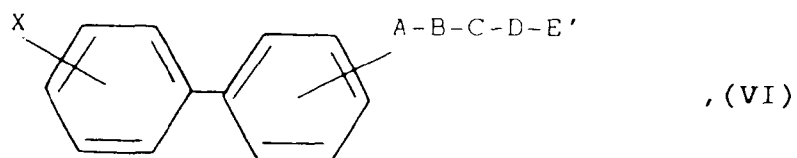
c) yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleiskaava I, jossa X on guanidiinoryhmä, saatetaan yhdiste, jolla on yleiskaava



jossa

A, B, C, D ja E on määritelty edellä, tai sen happoadditiosuola, reagoimaan syaaniamidin kanssa tai

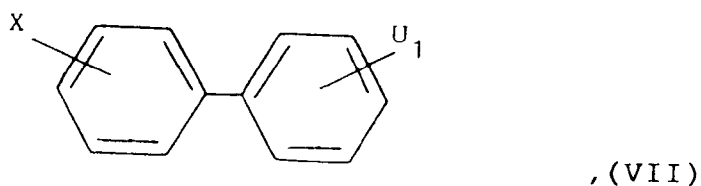
d) yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleiskaava I, jossa E on karboksyyli-ryhmä, yhdiste, jolla on yleiskaava



jossa

A, B, C, D ja X on edellä määritelty ja E', joka on liittynyt hiiliatomiin, on hydrolyysillä, happokäsittelyllä, termolyysillä tai hydrogenolyysillä karboksyyli- tai bis(hydroksikarbonyyli)metyyli-ryhmäksi muunnettavissa oleva ryhmä, muunnetaan vastaavaksi yhdisteeksi ja mikäli tarpeen sen jälkeen näin saatu bis(hydroksikarbonyyli)metyyli-yhdiste dekarboksyloidaan tai

e) yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleiskaava I, jossa A on $-NR_3-CO-$, $-CO-NR_3-$, $-SO_2-NR_3-$ tai $-NR_3-SO_2-$ ryhmä, saatetaan yhdiste, jolla on yleiskaava



reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleiskaava



joissa

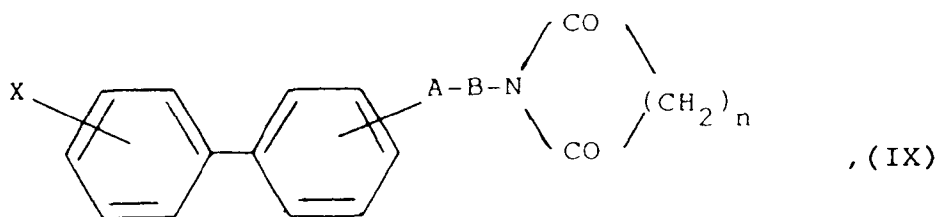
C, D, E ja X on edellä määritelty, toinen ryhmistä U_1 tai U_2 on HNR_3 -ryhmä, jolloin R_3 on edellä määritelty, ja toinen ryhmistä U_1 tai U_2 on Z_2 -A'-ryhmä, jolloin

A' on karbonyyli- tai sulfonyyliryhmä ja

Z_2 on hydroksiryhmä tai nukleofiilinen poistuva ryhmä,

tai sen reaktiokykyisen johdannaisen kanssa tai

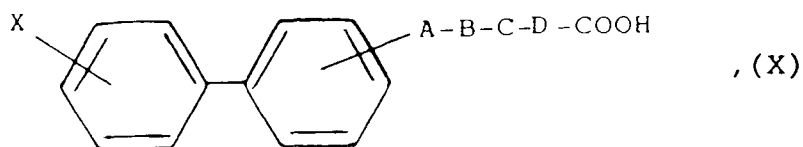
f) yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleiskaava I, jossa E-D-C-ryhmä on $HOOC-(CH_2)_n-CO-NH$ -ryhmä, yhdiste, jolla on yleiskaava



jossa

A, B, X ja n on määritelty edellä, hydrolysoidaan tai

g) yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleiskaava I, jossa E on alkoksikarbonyyliryhmä, jossa on yhteensä 2 - 6 hiiliatomia, jossa alkoksiosa 1-, 2- tai 3-asemassa voi olla aryyli- tai pyridyyliryhmällä tai 2- tai 3-asemassa pyrrolidiino-, piperidiino-, heksametyleenimino-, 2-okso-1-pyrrolidinyyli-, morfoliino-, tiomorfoliino- tai 1,1-dioksido-tiomorfoliinoryhmällä tai mahdollisesti 4-asemassa ryhmällä R_5 substituodulla piperatsiinoryhmällä substituoitu, saatetaan yhdiste, jolla on yleiskaava



jossa

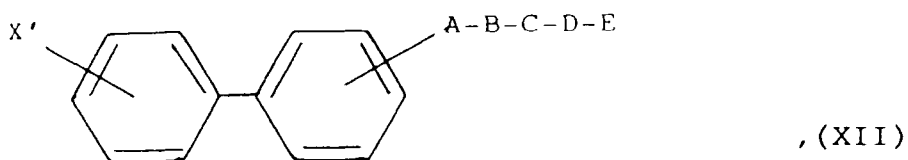
A, B, C, D ja X on edellä määritelty, tai sen reaktiokykyinen johdannainen, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleiskaava



jossa

R_9 on alkoksiryhmä, jossa on 1 - 5 hiiliatomia, jonka alkoksiosa 1-, 2- tai 3-asemassa voi olla aryyli- tai pyridyyliryhmällä tai 2- tai 3-asemassa pyrrolidiino-, piperidiino-, heksametyyleeni-imino-, 2-okso-1-pyrrolidinyyli-, morfoliino-, tiomorfoliino- tai 1,1-dioksido-tiomorfoliinoryhmällä tai mahdollisesti 4-asemassa ryhmällä R_9 substituoidulla piperatsiinoryhmällä substituoitu, tai

h) yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleiskaava I, jossa ryhmä X sisältää syaano-, alkoksikarbonyyli- tai aralkoksikarbonyyliryhmän, saatetaan yhdiste, jolla on yleiskaava



jossa

A, B, C, D ja E on edellä määritelty ja

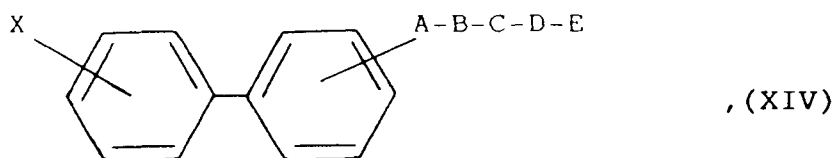
X' on amino-, aminoalkyyli-, amidiino-, guanidiino- tai guanidiinoalkyyli-ryhmä, reagoimaan bromisyaanin kanssa tai esterin kanssa, jolla on yleiskaava



jossa

R_3' on mahdollisesti fenyyli-ryhmällä substituoitu alkyyli-ryhmä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia ja Z_3 on nukleofiilinen poistuva ryhmä tai

i) yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleiskaava I, jossa A tai C on sulfinyyli- tai sulfonyyli-ryhmä tai R_1 tai R_2 on alkyyli-sulfinyyli- tai alkyyli-sulfonyli-ryhmä tai E sisältää 1-oksidiomorfoliino- tai 1,1-dioksidiomorfoliinoryhmän, yhdiste, jolla on yleiskaava



jossa

A, B, C, D, E ja X ehtoineen on edellä määritelty, että A tai C on rikkiatomi tai sulfinyyli-ryhmä tai R_1 tai R_2 on sulfenyyli- tai sulfinyyli-ryhmä tai E sisältää tiomorfoliino- tai 1-oksidiomorfoliinoryhmän, hapetetaan ja

mikäli tarpeen reaktioissa a) - i) reaktiivisten ryhmien suojaksi käytetyt suojaryhmät lohkaistaan pois ja/tai

tarpeen mukaan näin saatu yhdiste, jolla on yleiskaava I erotetaan cis-/trans-isomeereikseen, enantiomeereikseen ja/tai diastereomeereikseen ja/tai

näin saatu yhdiste, jolla on yleiskaava I muunnetaan suoloikseen, erityisesti farmatseuttiseen käyttöön fysiologisesti siedettäväksi suoloikseen epäorgaanisen tai orgaanisen hapon tai emäksen kanssa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan seuraavat yleiskaavan I mukaiset yhdisteet

4-Amidiino-4'-[(4-karboksimetyyli-piperidiino)-karbonyyli]-bifenyyli,

4-Amidiino-4'-[(4-karboksimetyyli-piperatsiino)-karbonyyli]-bifenyyli,

4-Amidiino-4'-[(4-karboksi-sykloheksyyli)-aminokarbonyyli]-bifenyyli,

4-Amidiino-4'-[(4-metoksikarbonyylimetyyli-piperidiino)-karbonyyli]-bifenyyli,

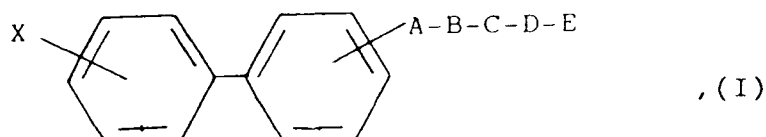
4-Amidiino-4'-[(4-metoksikarbonyyli-sykloheksyyli)-aminokarbonyyli]-bifenyyli ja

4-(N-Metoksikarbonyyli-amidiino)-4'-[(4-metoksikarbonyli-metyyli-piperidiino)-karbonyyli]-bifenyyli,

niiden stereoisomeereja, mukaan lukien niiden seoksia ja niiden suoloja.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av bifenylderivat med den allmänna formeln



där förutsatt att den ena av bifenyldelens ringar kan vara mono- eller disubstituerad med R_1 och den andra med R_2 , varvid

R_1 och R_2 , som kan vara lika eller olika, är en halogenatom, alkyl-, hydroxi-, trifluormetyl-, amino-, nitro-, alkoxi-, alkylsulfenyl-, alkylsulfinyl-, alkylsulfonyl-, alkylkarbonylamino-, N-alkylalkylkarbonylamino-, arylkarbonylamino-, N-alkylarylkarbonylamino-, alkylsulfonylamino-, N-alkylalkylsulfonylamino-, arylsulfonylamino- eller N-alkylarylsulfonylaminogruppn, där aryldelen är en fenyling, som med en halogenatom, hydroxi-, amino-, alkyl-, alkoxi-, alkylsulfenyl-, alkylsulfinyl-, alkylsulfonyl-, alkylkarbonylamino- och alkylsulfonylaminogrupp kan vara mono-, di- eller trisubstituerad och alkyldelen innehåller 1 - 3 kolatomer, eller naftylring,

X är en cyanogrupp eller amino-, aminoalkyl-, amidino-, guanidino- eller guanidinoalkylgrupp, varvid en vid kväveatomen bunden väteatom kan vara ersatt med en hydroxi-, amino- eller cyanogrupp, en alkoxigrupp med 1 - 3 kolatomer, alkylgrupp med 1 - 4 kolatomer, alkoxikarbonylgrupp med tillsammans 2 - 5 kolatomer, fenylalkoxikarbonylgrupp med 1 - 3 kolatomer i alkyldelen, fenylloxikarbonyl-, bensoyl-, alkylkarbonyl- eller fenylalkylkarbonylgrupp, varvid alkyldelen innehåller 1 - 3 kolatomer,

er och ovan nämnda fenylgrupp kan vara mono- eller disubstituerad med de ovan nämnda grupperna R_1 och R_2 ,

A är en bindning, en syre- eller svavelatom, en $-NR_3-CO-$, $-CO-NR_3-$, $-NR_4-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-CO-$, $-SO_2-NR_3-$, $-NR_3-SO_2-$, $-NR_3-CO-NR_3-$ eller $-NR_3-SO_2-NR_3$ -grupp,

B är en bindning, rakkedjig eller förgrenad alkylengrupp med 1 - 6 kolatomer, som kan vara enkelt eller flerfladigt omättad, varvid dubbelbindningen inte rakt kan vara bunden vid gruppernas A, C eller E syre-, svavel- eller fosforatom och trefaldiga bindning inte kan vara rakt bunden vid gruppernas A, C eller E heteroatom, cykloalkylengrupp med 3 - 7 kolatomer, fenyl- eller naftylengrupp, vilkas aromatiska kärna kan vara mono-, di- eller trisubstituerad med en halogenatom, amino-, hydroxi-, alkyl- eller alkoxigrupper med 1 - 3 kolatomer i alkyldelen,

C är en bindning, en $-CO-$, $-CO-NR_3-$, $-CO-NR_3-(CH_2)_n-R_5CR_6-$, $-CO-NR_3-(CH_2)_n-NR_5-$ eller $-CO-NR_3-(CH_2)_n-CR_5=CH$ -grupp, eller också, då gruppens A heteroatom inte är bunden vid gruppens B samma kolatom som gruppen C, en syre- eller svavelatom, en $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR_4-$, $-NR_3-CO-$ eller $-NR_3-(CH_2)_n-CHR$ -grupp, varvid allmänt gruppens C syre- eller svavelatom inte omedelbart följer på gruppens A syre- eller svavelatomer eller CO-grupp och gruppens C syreatom eller sulfenyl- eller sulfinylgrupp inte omedelbart följer på gruppens A kväveatom och gruppens C CO-grupp inte omedelbart följer på gruppens A syre- eller svavelatomer eller $-CO-NR_3$ -grupp,

D är en bindning, en rakkedjig eller förgrenad alkylengrupp med

1 - 4 kolatomer, som kan vara enkelt eller flerfladigt omättad, varvid dubbelbindning ei kan vara rakt bunden vid gruppernas A, C eller E syre-, svavel- eller fosforatom eller gruppens B trefaldiga bindning och den trefaldiga bindningen kan inte vara

direkt bunden vid gruppernas A, C eller E heteroatom eller gruppens B dubbel- eller trefaldiga bindning, en fenyl- eller alkylfenylengrupp med 1 - 3 kolatomer i alkylendelen, varvid fenylengrupp med en halogenatom, amino-, hydroxi-, alkyl- eller alkoxigrupper med 1 - 3 kolatomer i alkyl delen, kan vara mono-, di- eller trisubstituerad, och

E är en karboxi-, sulfo-, fosfono-, 5-tetrazolyl- eller O-alkyl-fosfonogrupp med 1 - 3 kolatomer i alkyl delen, en (R₃)₂NCO-grupp, alkoxikarbonylgrupp med tillsammans 2 - 6 kolatomer, där alkoxidelen i 1-, 2- eller 3-ställning med en fenylgrupp, som kan vara mono- eller disubstituerad med nämnda grupperna R₁ och R₂, pyridylgrupp eller i 2- eller 3-ställning med en pyrrolidino-, piperidino-, hexametylen-imino-, 2-oxo-1-pyrrolidiny-, morfolino-, tiomorfolino-, 1-oxido-tiomorfolino- eller 1,1-dioxidotiomorfolinogrupp eller eventuellt i 4-ställning med en grupp R₅ substituerad piperazinogrupp, kan vara substituerad, varvid åtminstone en av grupperna A, B, C eller D inte avser en bindning, gruppen E följer inte omedelbart på gruppens A eller C heteroatom, och, såvida X är en aminoalkylgrupp, det kortaste avståndet mellan NH₂-gruppen och gruppen E är åtminstone 12 bindningar, varvid

n är talet 0, 1 eller 2,

R₃ är en väteatom eller en eventuellt med en fenylgrupp substituerad alkylgrupp med 1 - 3 kolatomer, varvid fenylgruppen kan vara mono- eller disubstituerad med ovan nämnda grupperna R₁ och R₂,

R₄ är en väteatom, en eventuellt med en fenylgrupp substituerad alkylgrupp med 1 - 3 kolatomer, formylgrupp, alkylgrupp med 1 - 3 kolatomer, fenylalkylgrupp med 1 - 3 kolatomer i alkyl delen eller med en fenylgrupp substituerad karbonyl-

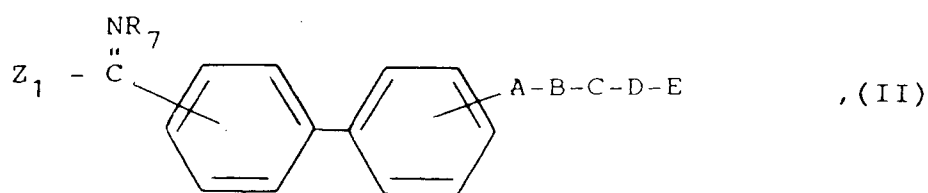
eller sulfonylgrupp, varvid fenylgrupp kan vara mono- eller disubstituerad med ovan nämnda grupperna R_1 och R_2 , och

R_5 är en väteatom eller en alkylgrupp med 1 - 3 kolatomer eller en $-\text{CO}-\text{NR}_3$ -alkylen-fenylgrupp, där alkylendel innehåller 1 - 3 kolatomer, fenylgrupp kan vara mono- eller disubstituerad med ovan nämnda grupperna R_1 och R_2 och R_3 är definierad ovan, eller, såvida gruppen C är substituerad med grupperna R_3 och R_5 , R_5 tillsammans med R_3 avser en alkylen-grupp med 2 - 4 kolatomer och

R_6 är en väteatom, en hydroxi-, karboxialkyl- eller alkoxi-karbonylalkylgrupp, varvid alkyl- och alkoxidelen innehåller 1 - 3 kolatomer,

deras stereoisomerer, medräknat deras blandningar och salter, k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, där X innehåller en amidinogrupp, en eventuellt i reaktionsblandning bildad förening med den allmänna formeln



där

A, B, C, D och E är definierade ovan,

R_7 är en väteatom eller en alkylgrupp med 1 - 4 kolatomer och

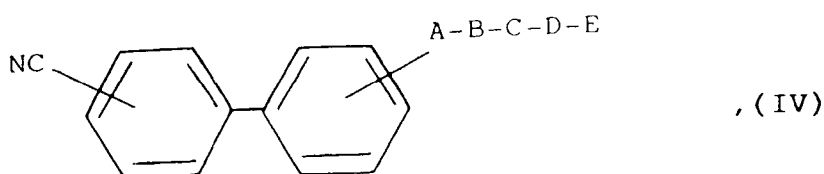
Z_1 är en alkoxi-, aralkoxi-, alkyltio-, aralkyltio- eller aminogrupp, omsätts med amin med den allmänna formeln



där

R_8 är en väteatom, en alkylgrupp med 1 - 4 kolatomer, hydroxi-grupp, alkoxigrupp med 1 - 3 kolatomer eller aminogrupp, eller dess syraadditionssalt eller

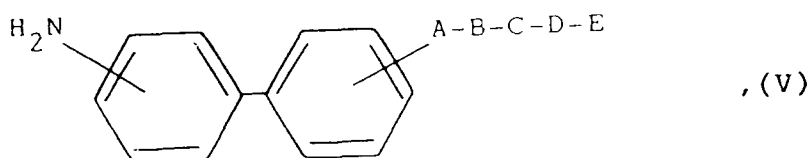
b) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, där X är en aminometylengrupp, en förening med den allmänna formeln



där

A, B, C, D och E är ovan definierade, reduceras eller

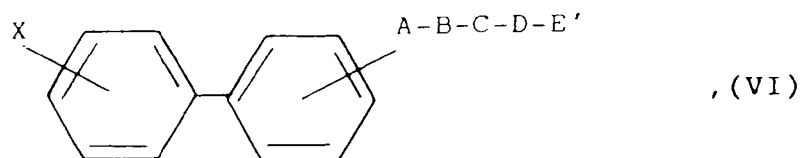
c) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, där X är en guanidinogrupp, en förening med den allmänna formeln



där

A, B, C, D och E är definierade ovan, eller dess syraadditions-salt, omsätts med cyanamid eller

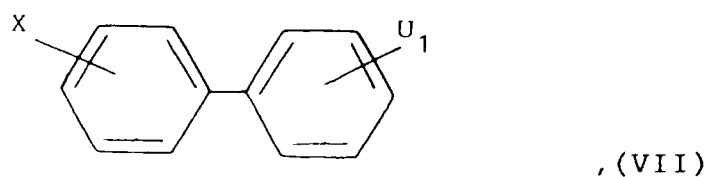
d) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, där E är en karboxylgrupp, en förening med den allmänna formeln



där

A, B, C, D och X är ovan definierade och E', som är bunden vid kolatomen, är genom hydrolys, syra-behandling, termolys eller hydrogenolys en till en karboxyl- eller bis(hydroxikarbonyl)metylgrupp överförbar grupp, omvandlas till motsvarande föreningen och vid behov därefter den så erhållna bis(hydroxikarbonyl)metyl-föreningen dekarboxyleras eller

e) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, där A är en $\text{-NR}_3\text{-CO-}$, $\text{-CO-NR}_3\text{-}$, $\text{-SO}_2\text{-NR}_3\text{-}$ eller $\text{-NR}_3\text{-SO}_2\text{-}$ grupp, en förening med den allmänna formeln



omsätts med en förening med den allmänna formeln

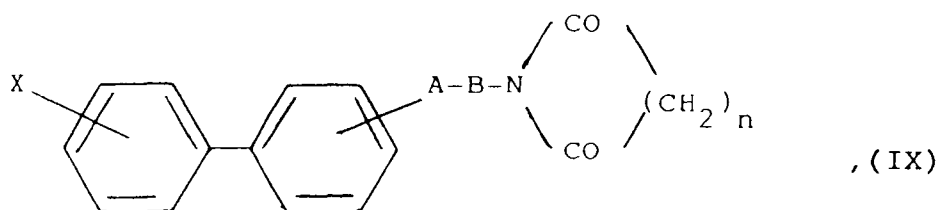


där

C, D, E och X är ovan definierade, den ena av grupperna U_1 eller U_2 är en HNR_3 -grupp, varvid R_3 är ovan definierad, och den andra av grupperna U_1 eller U_2 är en Z_2 -A'-grupp, varvid A' är en karbonyl- eller sulfonylgrupp och Z_2 är en hydroxigrupp eller nukleofil avgående grupp,

eller dess reaktiva derivat eller

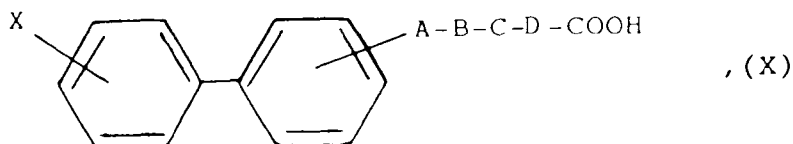
f) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, där E-D-C-gruppen är en $HOOC-(CH_2)_n-CO-NH$ -grupp, en förening med den allmänna formeln



där

A, B, X och n är definierade ovan, hydrolyseras eller

g) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, där E är en alkoxikarbonylgrupp med tillsammans 2 - 6 kolatomer, där alkoxidelen i 1-, 2- eller 3-ställning kan vara substituerad med en aryl- eller pyridylgrupp eller i 2- eller 3-ställning med en pyrroldino-, piperidino-, hexametylenimino-, 2-oxo-1-pyrroldinyl-, morfolino-, tiomorfolino- eller 1,1-dioxido-tiomorfolinogrupp eller eventuellt i 4-ställning med gruppen R_5 substituerad piperazinogrupp, en förening med den allmänna formeln



där

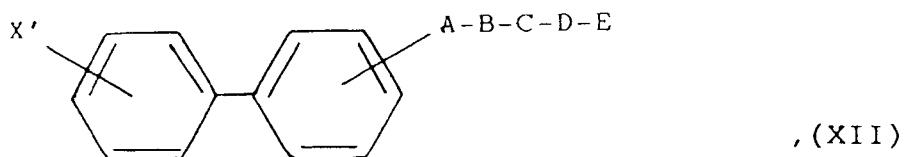
A, B, C, D och X är ovan definierade, eller dess reaktiva derivat, omsätts med en förening med den allmänna formeln



där

R_9 är en alkoxygrupp med 1 - 5 kolatomer, vars alkoxydel i 1-, 2- eller 3-ställning kan vara substituerad med en aryl- eller pyridylgrupp eller i 2- eller 3-ställning med en pyrrolidino-, piperidino-, hexametylen-imino-, 2-oxo-1-pyrrolidiny-, morfolino-, tiomorfolino- eller 1,1-dioxido-tiomorfolinogrupp eller eventuellt i 4-ställning med gruppen R_3 substituerad piperazinogrupp, eller

h) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, där gruppen X innehåller en cyano-, alkokikarbonyl- eller aralkoxikarbonylgrupp, en förening med den allmänna formeln



där

A, B, C, D och E är ovan definierade och

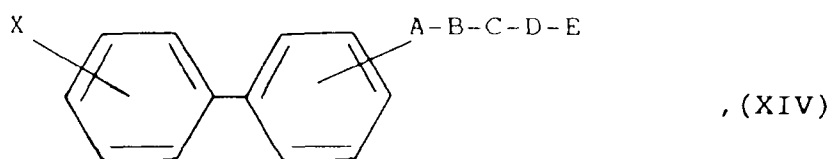
X' är en amino-, aminoalkyl-, amidino-, guanidino- eller guanidinoalkylgrupp, omsätts med bromcyan eller en ester med den allmänna formeln



där

R_3' är en eventuellt med en fenylgrupp substituerad alkylgrupp med 1 - 3 kolatomer och Z_3 är en nukleofil avgående grupp eller

i) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, där A eller C är en sulfinyl- eller sulfonylgrupp eller R_1 eller R_2 är en alkylsulfinyl- eller alkylsulfonylgrupp eller E innehåller en 1-oxidotiomorfolino- eller 1,1-dioxidotiomorfolinogrupp, en förening med den allmänna formeln



där

A, B, C, D, E och X inklusive förbehåll är ovan definierade, att A eller C är en svavelatom eller sulfinylgrupp eller R_1 eller R_2 är en sulfenyl- eller sulfinylgrupp eller E innehåller en tiomorfolino- eller 1-oxidotiomorfolinogrupp, oxideras och

vid behov i reaktionerna a) - i) som skydd för reaktiva grupper använda skyddsgrupper avspjälks och/eller

vid behov den så erhållna föreningen med den allmänna formeln I separeras i sina cis-/trans-isomerer, enantiomerer och/eller diastereomerer och/eller

den så erhållna förening med den allmänna formeln I omvandlas till sina salter, särskilt för farmaceutiskt bruk till fysiologiskt godtagbara salter med oorganiska eller organiska syror eller baser.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att följande föreningar med den allmänna formeln I framställs

4-Amidino-4'-[(4-karboximetyl-piperidino)-karbonyl]-bifenyl,

4-Amidino-4'-[(4-karboximetyl-piperazino)-karbonyl]-bifenyl,

4-Amidino-4'-[(4-karboxi-cyklohexyl)-aminokarbonyl]-bifenyl,

4-Amidino-4'-[(4-metoxikarbonylmetyl-piperidino)-karbonyl]-bifenyl,

4-Amidino-4'-[(4-metoxikarbonyl-cyklohexyl)-aminokarbonyl]-bifenyl och

4-(N-Metoxikarbonyl-amidino)-4'-[(4-metoxikarbonylmetyl-piperidino)-karbonyl]-bifenyl,

deras stereoisomerer, medräknat deras blandningar och deras salter.