

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 924054 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 924054

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D471/04
C07D235/06

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 10.09.1992

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 10.09.1992

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 15.03.1993

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

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

14.09.1991 DE 4130659 20.09.1991 DE 4131325

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Hoechst Aktiengesellschaft, 65926 Frankfurt am Main, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Heitsch, Holger, BRD, SAKSA, (DE)

2 •Wagner, Adalbert, BRD, SAKSA, (DE)

3 •Kleemann, Heinz-Werner, BAD HOMBURG, SAKSA, (DE)

4 •Gerhards, Hermann, Hofheim/Taunus, SAKSA, (DE)

5 •Schölkens, Bernward, Kelkheim(Taunus), SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Imidatsoliin liitetyt iso- ja heterosyklit, menetelmä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö

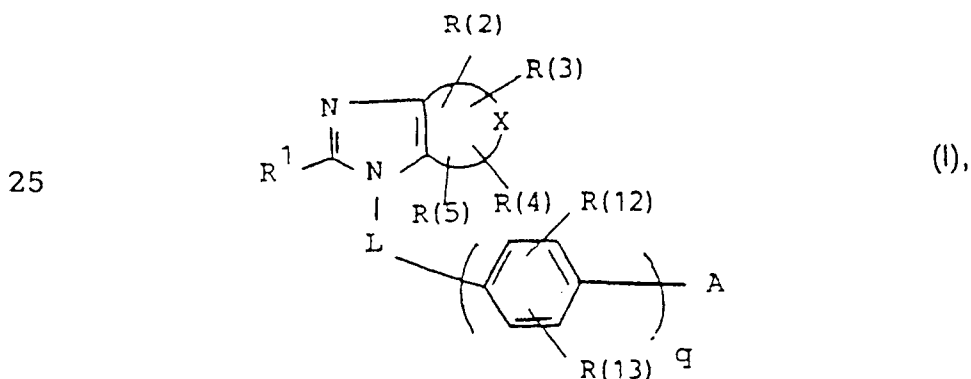
Iso- och heterocykliska föreningar kopplade med imidazol, förfarande för framställning av dessa och användning av dessa

Imidatsoliin liitetty iso- ja heterosyklit, menetelmä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö

Patenttijulkaisuista EP-A 399 731, EP-A 399 732, EP-A 400 835 ja EP-A 434 038 tunnetaan imidatsoliin liitetty, aromaattiset yhdisteet angiotensiini-II-reseptorien vastavaikuttajina. Mutta missään näistä kirjallisuusviitteistä ei kuvata yhdisteitä, jotka sisältävät samanaikaisesti syklisesti substituoidun fenyylirenkaan imidatsoliin renkaan typpiatomissa olevana substituenttina ja imidatsoliin renkaaseen liitetyn heterosyklin; yhtä vähän tunnetaan yhdisteitä, jotka sisältävät imidatsoliin liitetyn homoaromaatin ja samanaikaisesti bifenyyliryhmän imidatsolin typpiatomissa; tämän johdosta ei tunneta yhtään yhdistettä, joka sisältäisi bifenyyliryhmässä sulfonyyliurea- tai sulfonyyliuretaaniryhmän.

Nyt löydettiin imidatsoli-johdannaiset, jotka ovat yllättäen erittäin tehokkaita angiotensiini-II-reseptorien vastavaikuttajia sekä in vitro että myös in vivo.

Keksintö koskee yhdisteitä, joilla on kaava



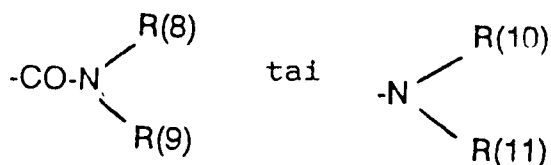
30 jossa symboleilla on seuraavat merkitykset:

X on monosyklinen ryhmä, jossa on 3, 4 tai 5 rengasatomia tai bisyklinen ryhmä, jossa on 8 - 10 rengasatomia, ja joka voi olla kokonaan tai osittain hydrattu ja, jossa yksi tai useampi CH- tai CH₂-ryhmä voi olla korvattu N:llä, 35 NH:lla tai O:lla;

R(1) on

1. (C₁-C₁₀)-alkyyli,
2. (C₃-C₁₀)-alkenyyli,
3. (C₃-C₁₀)-alkinyyli,
- 5 4. OR(6),
5. (C₃-C₈)-sykloalkyyli,
6. (C₄-C₁₀)-sykloalkyylialkyyli,
7. (C₅-C₁₀)-sykloalkyylialkenyyli,
8. (C₅-C₁₀)-sykloalkyylialkinyyli,
- 10 9. (CH₂)_m-B-(CH₂)_n-R(7),
10. bentsyyli,
11. jokin kohdassa 1, 2, 3 tai 9 määritelty ryhmä, joka on monosubstituoitu CO₂R(6):lla.
12. jokin kohdassa 1, 2, 3 tai 9 määritelty ryhmä, jossa
- 15 1 - kaikki H-atomit on substituoitu fluorilla, tai
13. kohdassa 10 määritelty ryhmä, joka on substituoitu fe-
nyyliin yhdellä tai kahdella samanlaisella tai erilaisel-
la, seuraavasta ryhmästä peräisin olevalla ryhmällä: halo-
geeni, (C₁-C₄)-alkoksi ja nitro;
- 20 R(2), R(3), R(4) ja R(5) ovat samanlaisia tai erilaisia ja
merkitsevät
1. vetyä, halogeenia, hydroksia, syaania, nitroa, sulfoa,
formyyliä, bentsoyyliä, (C₁-C₈)-asyyliä, (C₁-C₈)-asyyliok-
sia, merkaptoa, karboksia, (C₁-C₄)-alkoksikarbonyyliä,
- 25 2. suoraketjuista tai haarautunutta, mahdollisesti substi-
tuoitua, korkeintaan 6 C-atomia sisältävää alkyyli-, alke-
nyyli-, alkoksi- tai allyylitioryhmää,
3. aryyli-, aryylialkyyli- tai aryylialkenyyli-ryhmää,
jossa alkyyli- ja alkenyyli-substituentti on haarautumaton
- 30 tai haarautunut ja sisältää korkeintaan 6 C-atomia ja
aryyli-substituentti merkitsee monosyklistä ryhmää, jossa
on 5 tai 6 rengasatomia tai liittyneitä renkaita, joissa
on 8 - 14 rengasatomia, jotka sisältävät yhden tai useam-
man heteroatomin, kuten hapen, typen tai rikin, ja, jotka
- 35 on mahdollisesti substituoitu,

4. ryhmää



5

R(6) on

1. vety,
2. (C₁-C₈)-alkyyli,
3. (C₃-C₈)-sykloalkyyli,
- 10 4. fenyyli,
5. bentsyyli tai
6. kohdassa 2 määriteltä ryhmä, jossa 1 - kaikki H-atomit on substituoitu fluorilla;

R(7) on

- 15 1. vety,
2. (C₁-C₆)-alkyyli,
3. (C₃-C₈)-sykloalkyyli,
4. (C₂-C₄)-alkenyyli tai
5. (C₂-C₄)-alkinyyli;

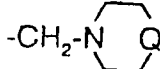
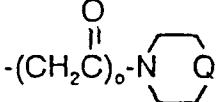
20 R(8) ja R(9) tai R(10) ja R(11) ovat joko samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät:

1. vetyä,
2. (C₁-C₆)-alkyyliä tai (C₁-C₆)-alkenyyliä, joka on substituoimaton tai halogeenilla, hydroksilla tai (C₁-C₆)-alkoksilla substituoitu,
- 25 3. aryyliä tai (C₁-C₆)-alkyyliaryyliä, jossa aryyli-ryhmä on monosyklinen, jolloin siinä on 5 tai 6 rengasatomia tai bisyklinen, jolloin siinä on 8 - 10 rengasatomia, ja, joka sisältää mahdollisesti yhden tai useamman heteroatomin,
- 30 kuten happi-, typpi- ja rikkiatomin ja, joka on substituoitu yhdellä tai kahdella, samanlaisella tai erilaisella, seuraavasta ryhmästä peräisin olevalla ryhmällä: halogeeni, hydroksi, nitro, (C₁-C₆)-alkyyli, (C₁-C₆)-alkenyyli, (C₁-C₄)-alkanoyyli, (C₁-C₄)-alkanoyylioksi ja CO₂R(6);

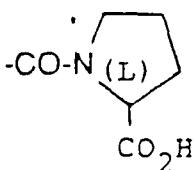
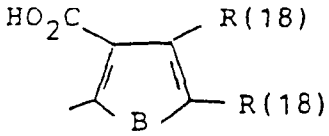
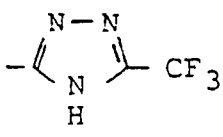
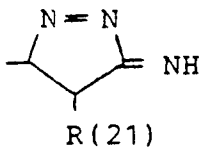
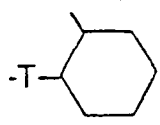
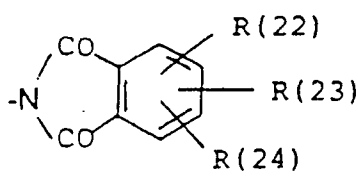
35 tai

- R(8) ja R(9) tai R(10) ja R(11) muodostavat yhdessä N-atomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, 4 - 8-jäsenisen renkaan, joka on tyydyttynyt tai tyydyttymätön, ja voi sisältää vielä ylimääräisen heteroatomin, valittu ryhmästä: N, O ja S ja, joka on substituoimaton tai halogeenilla, hydroksilla, (C₁-C₄)-alkyyllillä, (C₁-C₄)-alkenyylillä, (C₁-C₄)-alkyylioksilla ja CO₂R(6):lla substituoitu, tai
- R(10) ja R(11) ovat joko samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät asyyliiryhmää, jossa on korkeintaan 6 C-atomia tai (C₁-C₆)-alkyyli- tai (C₆-C₁₂)-aryyliiryhmää, jotka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla tai (C₁-C₆)-alkyyliryhmällä;
- L on (C₁-C₃)-alkaanidiyyli;
- R(12) ja R(13) ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät:
1. vetyä,
 2. halogeenia,
 3. nitroa,
 4. (C₁-C₄)-alkyyliä tai
 5. (C₁-C₂)-alkoksia;
- q on nolla tai 1;
- A on joko
1. 5 - 10 rengasatomia sisältävän heterosyklin ryhmä, joka voi olla mono- tai bisyklinen, jolloin korkeintaan 9 rengasatomia on C-atomeja, ja, joka on substituoimaton tai korkeintaan kuudella, edullisesti korkeintaan kolmella samanlaisella tai erilaisella ryhmällä R(14) ja R(15) substituoitu, tai
 2. bifenyyliiryhmä, joka on substituoimaton tai korkeintaan neljällä, edullisesti korkeintaan kahdella samanlaisella tai erilaisella ryhmällä R(14) ja R(15) substituoitu, mutta, jolloin A on välttämättä substituoitu vähintään yhdellä R(15):sta tapauksessa kohdassa 18, 19, 28, 40 tai 42 määritellyllä ryhmällä ja q = nolla,

R(14) on

1. halogeeni,
 2. okso,
 3. nitroso,
 - 5 4. nitro,
 5. amino,
 6. syaani,
 7. hydroksi,
 8. (C₁-C₆)-alkyyli,
 - 10 9. (C₁-C₄)-alkanoyyli,
 10. (C₁-C₄)-alkanoyylioksi,
 11. CO₂R(6),
 12. metaanisulfonyyliamino,
 13. trifluorimetaanisulfonyyliamino,
 - 15 14. -CO-NH-OR(16),
 15. -SO₂-NR(17)R(18),
 16. -CH₂-OR(18),
 17. (C₁-C₄)-heteroaryyli-(CH₂)_q-, edullisesti 1-tetratsolyy-
li,
 - 20 18. (C₇-C₁₃)-aroyyli,
 19. 
 20.  tai
 - 25 21. (C₆-C₁₂)-aryyli;
- R(15) on
1. vety,
 2. (C₁-C₆)-alkyyli,
 - 30 3. (C₃-C₈)-sykloalkyyli,
 4. (C₆-C₁₂)-aryyli,
 5. (C₇-C₁₃)-aroyyli
 6. (C₁-C₄)-alkoksi,
 7. (C₁-C₄)-alkanoyylioksi,
 - 35 8. (C₁-C₉)-heteroaryyli,
 9. CO₂R(6),

10. halogeeni,
 11. syaani,
 12. nitro
 13. $\text{NR}(17)\text{R}(18)$,
 5 14. hydroksi,
 15. $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}(19)-\text{CO}_2\text{R}(6)$,
 16. sulfo,
 17. $-\text{SO}_3\text{R}(6)$,
 18. $-\text{SO}_2-\text{NR}(18)-\text{CO}-\text{NR}(17)\text{R}(16)$, $-\text{SO}_2-\text{NR}(18)-\text{CO}-\text{O}-\text{R}(17)$,
 10 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CO}-\text{O}-\text{R}(17))_2$ tai $-\text{SO}_2-\text{NR}(18)-\text{CS}-\text{NR}(17)\text{R}(16)$,
 19. $-\text{NR}(18)-\text{CO}-\text{NR}(17)-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{R}(18)$,
 20. $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$,
 21. fosfono-oksi,
 22. $-\text{PO}_3\text{H}_2$,
 15 23. $-\text{NH}-\text{PO}(\text{OH})_2$,
 24. $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}(17)$,
 25. $-\text{CO}-\text{R}(20)$,
 26. $-\text{CO}-\text{NR}(17)\text{R}(16)$,
 20 27. $-(\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}})_6-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{Q} \end{array}$
 28. $-\text{SO}_2-\text{NH}-\overset{\oplus}{\text{S}}(\text{R}(17))\overset{\ominus}{\text{O}}(\text{R}(20))$
 25 29. $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{H}$,
 30 30. $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{Q} \end{array}$,
 31. 5-tetratsolyyli- $\text{NH}-\text{CO}-$,
 35 32. $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}-\text{SO}_2\text{CF}_3$,

33. 
- 5 34. 
- 10 35. 
- 15 36. 
37. 
- 20 38. 
- 25

39. $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}(6),$

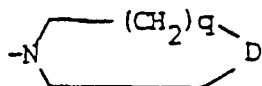
40. $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}(17),$

41. kohdassa 4 määriteltä ryhmä, joka on substituoitu yhdellä tai kahdella samanlaisella tai erilaisella, seuraavasta ryhmästä peräisin olevalla ryhmällä: halogeeni, syaani, nitro, $\text{NR}(17)\text{R}(18)$ ja hydroksi,

42. $\text{R}(15)$ merkitsee yhdessä $\text{R}(14)$ kanssa $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2$:ta; $\text{R}(16)$ ja $\text{R}(17)$ ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät:

1. vetyä,
2. (C₁-C₆)-alkyyliä,
3. (C₃-C₈)-sykloalkyyliä,
4. (C₆-C₁₂)-aryyliä, edullisesti fenyyliä,
- 5 5. (C₆-C₁₀)-aryyli-(C₁-C₄)-alkyyliä,
6. (C₁-C₉)-heteroaryyliä, joka voi olla osittain tai täydellisesti hydrattu, edullisesti 2-pyrimidinyyliä, 1-piperidinyyliä tai kinuklidinyyliä,
7. (C₃-C₆)-alkenyyliä,
- 10 8. kohdassa 4, 5, 6, 9, 14, 15, 16, 18, 19 tai 20 määriteltä ryhmää, joka on substituoitu yhdellä tai kahdella samanlaisella tai erilaisella, seuraavasta ryhmästä peräisin olevalla ryhmällä: hydroksi, metoksi, nitro, syaani, CO₂R(6), trifluorimetyyli, -NR(25)R(26) ja

15



9. (C₁-C₉)-heteroaryyli-(C₁-C₃)-alkyyliä, jolloin heteroaryylliosa voi olla osittain tai täydellisesti hydrattu,
- 20 10. kohdassa 2 määriteltä ryhmää, jossa 1 - kaikki H-atomit on substituoitu fluorilla,
11. (C₂-C₆)-alkenyyliä,
12. (C₃-C₈)-sykloalkenyyliä,
13. (C₃-C₈)-sykloalkenyyli-(C₁-C₃)-alkyyliä,
- 25 14. (C₃-C₈)-sykloalkyyli-(C₁-C₄)-alkyyliä,
15. (C₆-C₁₀)-aryyli-(C₃-C₆)-alkenyyliä,
16. (C₁-C₉)-hetaryyli-(C₃-C₆)-alkenyyliä,
17. (C₃-C₆)-alkinyyliä,
18. (C₆-C₁₀)-aryyli-(C₃-C₆)-alkinyyliä,
- 30 19. (C₁-C₉)-hetaryyli-(C₃-C₆)-alkinyyliä,

20. ryhmää, jolla on kaava , jolloin

35

R(16):lla ei voi olla 20:n merkitystä. Stereokeskukset voivat olla sekä R- että myös S-konfiguraatiossa.

21. R(16)R(17) muodostavat yhdessä N-atomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, hetaryylin, joka voi olla myös osittain tai täydellisesti hydrattu;

R(18) on

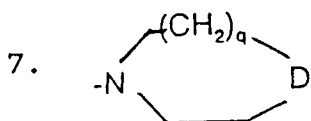
1. vety,
2. (C₁-C₆)-alkyyli,
3. (C₃-C₈)-sykloalkyyli,
- 10 4. (C₆-C₁₂)-aryyli-(C₁-C₆)-alkyyli, edullisesti bentsyyli,
5. fenyyli tai
6. (C₁-C₉)-heteroaryyli

R(19) on

1. vety,
- 15 2. (C₁-C₆)-alkyyli,
3. (C₃-C₈)-sykloalkyyli,
4. fenyyli tai
5. bentsyyli;

R(20) on

- 20 1. vety,
2. (C₁-C₆)-alkyyli,
3. (C₃-C₈)-sykloalkyyli,
4. fenyyli-(CH₂)_q-,
5. OR(19).
- 25 6. NR(25)R(26) tai



R(21) on syaani, nitro tai CO₂R(18);

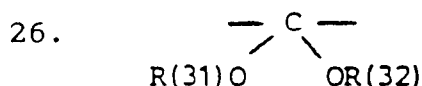
30 R(22) on CO₂R(6) tai CH₂CO₂R(6);

R(23) on vety, halogeeni, (C₁-C₄)-alkyyli tai (C₁-C₄)-alkoksi;

R(24) on vety, (C₁-C₄)-alkyyli tai fenyyli;

35 R(25) ja R(26) ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät:

1. vetyä,
2. (C₁-C₄)-alkyyliä,
3. fenyyliä
4. bentsyyliä tai
- 5 5. α-metyylibentsyyliä,
D on NR(23), O tai CH₂:
B on O, NR(18) tai S;
T on
- 10 1. yksinkertainen sidos,
2. -CO-,
3. -CH₂-,
4. -O-,
5. -S-,
6. -NR(28)-,
- 15 7. -CO-NR(28)-,
8. -NR(28)-CO-,
9. -O-CH₂-,
10. -CH₂-O-,
11. -S-CH₂-,
- 20 12. CH₂-S-,
13. -NH-CR(27)R(29)-,
14. -NR(28)-SO₂-,
15. -SO₂-NR(28)-,
16. -CR(27)R(29)-NH-,
- 25 17. -CH=CH-,
18. -CF=CF-,
19. -CH=CF-,
20. -CF=CH-,
21. -CH₂-CH₂-,
- 30 22. -CF₂-CF₂-,
23. -CH(OR(6))-,
24. -CH(OCOR(19))-,
25. $\begin{array}{c} \text{-C-} \\ \parallel \\ \text{NR(30)} \end{array}$
- 35 tai



5 R(27) ja R(29) ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, (C₁-C₅)-alkyyliä, fenyyliä, allyyliä tai bentsyyliä;

R(28) on vety, (C₁-C₆)-alkyyli, bentsyyli tai allyyli;

R(30) on

1. NR(27)R(28),
- 10 2. ureido,
3. tioureido,
4. tolueeni-4-sulfonyyli tai
5. bentseenisulfonyyliamino;

15 R(31) ja R(32) ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät (C₁-C₄)-alkyyliä tai ne ovat yhdessä -(CH₂)_q;

Q on CH₂, NH, O tai S;

n on kokonaisluku 1 - 5;

m on kokonaisluku 0 - 3;

o on kokonaisluku 1 - 10;

20 r on nolla, 1 tai 2

sekä niiden fysiologisesti käytettäviä suoloja.

Alkyyli, alkenyyli ja alkinyyli voivat olla suora-

ketjuisia tai haarautuneita. Vastaava koskee niistä joh-

dettuja ryhmiä, kuten alkanoyyliä tai alkoksia.

25 Sykloalkyyllillä tarkoitetaan myös alkyyllillä substituoituja renkaita.

(C₆-C₁₂)-aryyli on esimerkiksi fenyyli, naftyyli tai bifenylyyli, edullisesti fenyyli. Vastaava koskee siitä johdettuja ryhmiä, kuten aroyyliä tai aralkyyliä.

30 (C₁-C₉)-heteroaryyllillä tarkoitetaan erityisesti ryhmiä, jotka on johdettu fenyylistä tai naftyylistä, ja, joissa yksi tai useampi CH-ryhmistä on korvattu N:llä ja/-tai, joissa vähintään kaksi vierekkäistä CH-ryhmää (viisi-jäsenisen aromaattisen renkaan muodostuessa) on korvattu

35 S:llä, NH:lla tai O:lla. Edelleen voi myös 1 tai kumpikin

bisyyklisen ryhmien kondensaatiokohdan atomeista olla N-atomi (kuten indolitsinyylissä).

Näitä ovat esimerkiksi furanyyli, tienyyli, pyrrolyyli, imidatsolyyli, pyratsolyyli, triatsolyyli, tetratsolyyli, oksatsolyyli, isoksatsolyyli, tiatsolyyli, isotiatsolyyli, pyridyyli, pyratsinyyli, pyrimidinyyli, pyridiatsinyyli, indolyyli, indatsolyyli, kinolyyli, isokinolyyli, ftalatsinyyli, kinoksalinyyli, kinatsolinyyli, kinolinyyli.

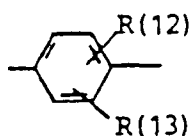
Liitetyllä heterobisyyklillä AH, josta ryhmä A on johdettu, tarkoitetaan erityisesti bisyyklistä rengassysteemiä, jossa on 8 - 10 rengasatomia, jolloin korkeintaan 9 rengasatomia on C-atomeja, joissa kaksi vierekkäistä atomia ovat molempien renkaiden yhteisiä osia. Toinen tai molemmat näistä renkaista on muodollisesti johdettu bentseenistä, jossa yksi tai useampi CH-ryhmä on korvattu N:llä, O:lla ja S:lla ja/tai, jossa kaksi vierekkäistä CH-ryhmää (viisijäsenisen aromaattisen renkaan muodostuksessa) on korvattu S:llä, NH:lla tai O:lla.

A on esimerkiksi bentsotiofeenin, bentsofuraanin, indolin, isoindolin, indatsolin, bentsimidatsolin, kinoliinin, isokinoliinin, ftalatsiinin, kinoksaliinin, kinatsoliinin, kinnoliinin, bentstiatsolin, bentstiatsoli-1,1-dioksidin, kumariinin, kromaanin, bentsoksatsolin, bentsisotiatsolin, bentsodiatsiinin, bentstriatsolin, bentstriatsiinin, bentsoksatsiinin, imidatso-pyridiinin, imidatso-pyrimidiinin, imidatso-pyratsiinin, imidatso-pyridiatsiinin, imidatsotiatsolin, pyratsolopyridiinin, tienopyridiinin ja pyrrolopyrimidiinin. Mainittu heterobisyykli AH voi myös olla osittain tai täydellisesti hydrattu. Mutta AH:n rengas pysyy kuitenkin edullisesti aromaattisena, jolloin bentseeniin liitettyä heterobisyykliä AH pidetään erittäin edullisena.

S:n sisältävien ja/tai osittain tyydyttyneiden ryhmien tapauksessa voi bisyykli olla myös esimerkiksi oksolla

substituoitu, kuten on bents-1,2,3-triatsinonin tapauksessa.

A:n liittäminen tapahtuu isosyklisestä tai heterosyklisestä osasta, jos $Q = 0$ alkaanidiyyli-sillan L
5 kautta ja, jos $Q = 1$ yksinkertaisen sidoksen kautta



ryhmäksi.

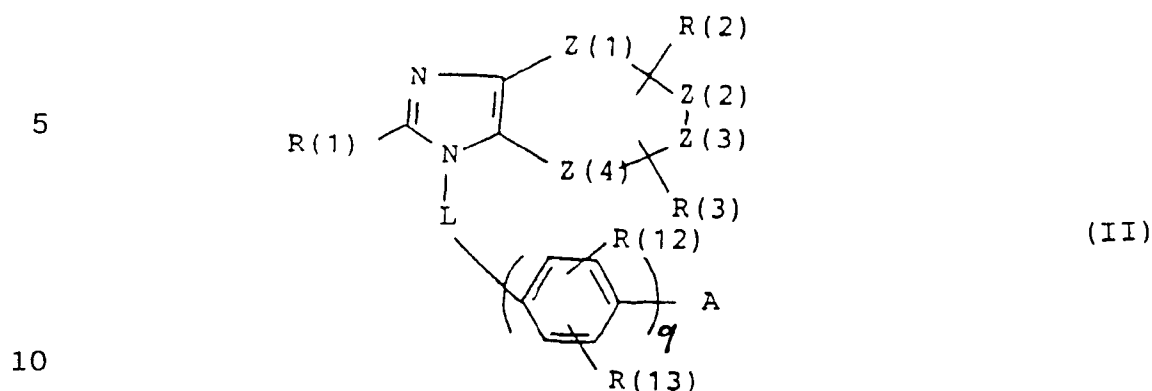
10 Iso- tai heterosyklillä XH_2 , joista mono- tai bisyklinen ryhmä X on johdettu, tarkoitetaan esimerkiksi syklopentaanin, sykloheksaanin, sykloheptaanin, syklopenteenin, syklohekseenin, syklohepteenin, bentseenin, naftaliinin, furaanin, tiofeenin, pyrrolin, pyridiinin, pyridatsiinin,
15 pyrimidiinin, piperidiinin, piperatsiinin, morfoliinin, indolin, indatsolin, oksatsolin, isoksatsolin, kinoliinin, isokinoliinin, bentstiofeenin, bentsofuraanin, bentstiatso-
solin, bentsoksatsolin, imidatsopyridiinin, imidatsopyr-
imidiinin ja furopyridiinin ryhmää.

20 Halogeeni on fluori, kloori, bromi ja jodi.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden fysiologisesti käytettävillä suoloilla tarkoitetaan sekä niiden orgaanisia että myös epäorgaanisia suoloja, kuten on kuvattu julkai-
25 sussa: "Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. Auflage, Seite 1418 (1985)".

Fysikaalisen ja kemiallisen stabiliteetin ja liu-
koisuuden johdosta happamille ryhmille pidetään edullisina
muun muassa natrium-, kalium-, kalsium- ja ammoniumsuolo-
ja, ja emäksisille ryhmille muun muassa suolahapon, rikki-
30 hapon, fosforihapon, karboksyylihappojen tai sulfonihappo-
jen, kuten etikkahapon, sitruunahapon, bentsoehapon, ma-
leiinihapon, fumaarihapon, viinihapon, p-tolueenisulfoni-
hapon kanssa muodostettuja suoloja.

Edullisina pidetään yhdisteitä, joilla on kaava II:



jossa symboleilla on seuraavat merkitykset:

Z(1), Z(2), Z(3) ja Z(4) merkitsevät:

1. $-\text{CH}_2-:a$,
 15 2. $-\text{CH}=:a$,
 3. kohdassa 2. määriteltä ryhmää, jolloin 1 tai 2 metiini-ryhmää on korvattu typellä;

Z(4) on edullisesti N,

R(1) on

- 20 1. $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -alkyyli,
 2. $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ -alkenyyl,
 3. $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ -alkinyyl,
 4. (C_3-C_8) -sykloalkyyli,
 5. bentsyyli tai
 25 6. bentsyyli, joka on substituoitu edellä kuvatulla tavalla;

R(2), R(3), R(4) ja R(5) ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät

1. vetyä,
 30 2. hydroksia,
 3. halogeenia,
 4. suoraketjuista tai haarautunutta (C_1-C_6) -alkyyli-ryhmää, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla, samanlaisella tai erilaisella, seuraavasta ryh-

mästä peräisin olevalla substituentilla: halogeeni, hydroksi, (C₁-C₄)-alkoksi, (C₁-C₄)-alkyylitio, merkaptto,

5. -CO₂R(6):a;

T on yksinkertainen sidos, -O-, -CO-, -NHCO- tai -OCH₂- ja
5 muut ryhmät ja vaihtoehdot merkitsevät samaa, kuin edellä on määritetty.

Erityisen edullisina pidetään yhdisteitä, joilla on kaava II, jossa

10 R(1) on (C₁-C₇)-alkyyli, (C₃-C₇)-alkenylyli tai (C₃-C₇)-alkinylyli;

R(6) on vety tai (C₁-C₄)-alkyyli;

R(12) ja R(13) ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä ja (C₁-C₄)-alkyyliä;

R(14) on

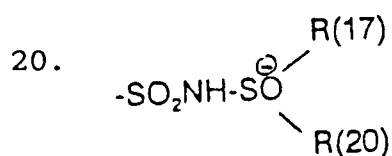
- 15 1. (C₁-C₄)-alkyyli,
2. (C₁-C₄)-alkoksi,
3. syaani,
4. amino,
5. nitro,
- 20 6. fluori, kloori tai bromi,
7. (C₁-C₄)-heteroaryyli-CH₂,
8. (C₁-C₄)-alkanoyylioksi,
9. (C₁-C₄)-alkanoyyli,
10. bentsoyyli tai
- 25 11. tetratsolyyli;

R(15) on

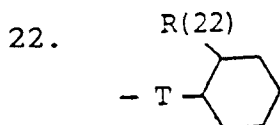
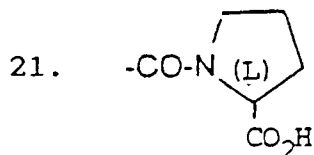
1. (C₁-C₄)-alkyyli,
2. (C₆-C₁₂)-aryyli,
3. (C₁-C₃)-alkanoyylioksi,
- 30 4. (C₁-C₄)-alkoksi,
5. (C₁-C₉)-heteroaryyli, edullisesti 5-tetratsolyyli,
6. syaani,
7. nitro
8. hydroksi,
- 35 9. -SO₃R(6),

10. kloori, bromi,
 11. $\text{CO}_2\text{R}(6)$,
 12. $\text{CO-NH-R}(19)$,
 13. $\text{CO-R}(20)$,
 5 14. $\text{SO}_2\text{-NR}(18)\text{-CO-NR}(17)\text{R}(16)$,
 15. $\text{SO}_2\text{-NR}(18)\text{-CO-O-R}(17)$ tai $\text{SO}_2\text{N}(\text{CO-OR}(17))_2$,
 16. $\text{CO-CHR}(19)\text{-CO}_2\text{H}$,
 17. $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyyli-CO}_2\text{H}$,
 18. $\text{NH-CO-NH-SO}_2\text{-CH}_2\text{-R}(19)$,

10



15



20

23. $\text{R}(14)$ ja $\text{R}(15)$ ovat yhdessä -CO-NH-SO_2 ;

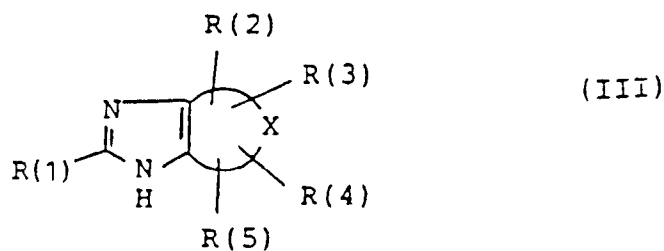
L on $\text{-CH}_2\text{-}$;

$\text{R}(18)$ on vety;

$\text{R}(25)$ ja $\text{R}(26)$ merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä
 25 tai $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyyliä}$,
 sekä niiden fysiologisesti käytettäviä suoloja.

Keksintö koskee myös menetelmää kaavan I mukaisten
 yhdisteiden valmistamiseksi, ja menetelmä on tunnettu sii-
 tä, että yhdisteet, joilla on kaava III

30

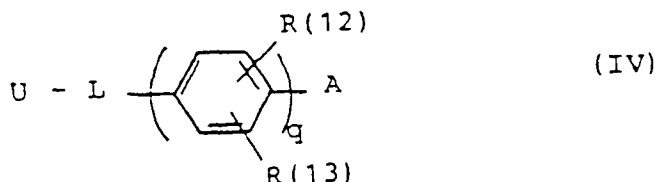


35

jossa R(1), R(2), R(3), R(4), R(5) ja X merkitsevät samaa kuin edellä,

alkyloidaan yhdisteillä, joilla on kaava IV

5



jossa L, q, R(12), R(13) ja A merkitsevät samaa kuin edellä ja U on poistuva ryhmä, mahdollisesti lohkaistaan jälleen väliaikaisesti liitettyt suojaryhmät ja saadut kaavan I mukaiset yhdisteet muutetaan mahdollisesti niiden fysiologisesti käytettäviksi suoloiksi.

Tarkoitukseen soveltuvia poistuvia ryhmiä U ovat edullisesti nukleofugiset ryhmät (vrt. Angew. Chem. 72 (1960)), kuten halogeeni, o-tolueenisulfonaatti, mesyylaatti tai triflaatti.

Menetelmät kaavan III mukaisten esivaiheiden valmistamiseksi tunnetaan muun muassa patenttijulkaisuista: US 4 880 804, DE 3 911 603, EP-A-399 731, EP-A-399 732, EP-A-400 835, EP-A-400 974, EP-A-415 886, EP-A-420 237, EP-A-425 921 ja EP-A-434 038.

Kaavan III mukaisten yhdisteiden alkyloimiseksi soveltuvat esim. vastaavat bentsyylihalogenidit, -tosylaatit, -mesylaatit tai -triflaattit tai vastaavat alkyylihalogenidit, -tosylaatit, -mesylaatit tai -triflaattit.

Näiden yhdisteiden valmistus tapahtuu sinänsä tunnetulla tavalla, esimerkiksi halogenoimalla vastaavat metyyli-esivaiheet. Tällöin käytetään edullisesti N-bromisukkinimidiä, kts. esim. J. Org. Chem. 44, 4733 (1979) ja Helv. Chim. Acta 62, 2661 (1979).

Bentsimidatsoli-, bentsotiofeeni-, imidatso-pyriidiini- ja imidatso-pyrimidini-johdannaisten synteesi CH₃-ryhmällä ytimessä tapahtui muun muassa seuraavien julkaisujen mukaisesti: R.P. Dickson et al.: J. Med. Chem.

29, 1637 (1986), E. Abignente et al.: J. Heterocyclic Chem. 26, 1875 (1989), A. Koubsack et al.: J. Org. Chem. 41, 3399 (1976) ja F. Santer et al.: Mh. Chem. 99, 715 (1968).

5 Bifenyylijohdannaisia voidaan valmistaa esim. lähtien aryyliboronihappojohdannaisista kytkemällä substituoidut aryylihalogenidit siirtymämetallikatalysoittoreihin, erityisesti palladiumiin. Vastaavia reaktioita kuvataan seuraavissa julkaisuissa: R.B. Miller et al. (Organometal-

10 lics 1984, 3, 1261) tai A. Zuzuki et al. (Synthetic Commun. 11 (7), 513 (1981)).

 Kaavan (I) mukaisia sulfonyyliuretaani-johdannaisia voidaan saada vastaavista kaavan (I) mukaisista sulfonamideista antamalla reagoida kloorihiilihiappoestereiden kanssa tai antamalla reagoida dimetyylidikarbonaatin ja emästen, kuten esim. kaliumkarbonaatin kanssa inerteissä liuottimissa lämpötilan ollessa korkeintaan vastaavan liuot-

15 timen kiehumispiste.

 Kaavan (I) mukaisia sulfonyyliurea-johdannaisia voidaan saada vaihtoehtoisesti joko vastaavista kaavan (I) mukaisista sulfonamideista antamalla reagoida isosyanaattien tai sopivan amiinin 2,2,2-triklooriasetamidi-johdannaisen kanssa inerteissä, korkealla kiehuviassa liuottimissa, kuten esim. DMSO:ssa tai kaavan (I) mukaisista sulfonyyliuretaaneista antamalla vastaavan amiinin vaikuttaa inertissä, korkealla kiehuviassa liuottimessa, kuten esim. tolueenissa, lämpötilan ollessa korkeintaan kunkin liuot-

20 timen kiehumispiste.

25 timen kiehumispiste.

 Sulfonamidi-ryhmää voidaan tarvittaessa valmistaa lähtien aminoryhmästä Meerwein-uudelleenjärjestelyä käyttäen. Tällöin amiinin hydrokloridi diatsotoidaan ensiksi ja sitten annetaan reagoida kuparikatalysoattorin läsnä ollessa rikkidioksidin kanssa jääetikassa. Antamalla ammoniakkin vaikuttaa tämän jälkeen saadaan sulfonamidoryhmä.

30 lähtien aminoryhmästä Meerwein-uudelleenjärjestelyä käyttäen. Tällöin amiinin hydrokloridi diatsotoidaan ensiksi ja sitten annetaan reagoida kuparikatalysoattorin läsnä ollessa rikkidioksidin kanssa jääetikassa. Antamalla ammoniakkin vaikuttaa tämän jälkeen saadaan sulfonamidoryhmä.

Alkylointi tapahtuu periaatteessa tunnettujen menetelmien mukaisesti vastaavalla tavalla.

Imidatsoliin liitetyt kaavan III mukaiset johdannaiset metalloidaan esimerkiksi emäksen läsnä ollessa. Edullisena pidettyjä emäksiä ovat kaavan MH mukaiset metallihydridit, kuten litium-, natrium- tai kaliumhydridi DMF:n tai DMSO:n toimiessa liuottimena tai kaavan MOR mukaiset metallialkoksidit, jolloin R on metyyli, etyyli, t-butyyl, ja reaktio suoritetaan vastaavassa alkoholissa, DMF:ssä tai DMSO:ssa. Näin muodostuneet imidatsoli-johdannaisten suolat liuotetaan aprottiseen liuottimeen, kuten DMF:ään tai DMSO:hon ja lisätään sopiva määrä alkylointi-reagenssia.

Toinen vaihtoehto imidatsoli-johdannaisten deprotonoimiseksi on esimerkiksi reagointi kaliumkarbonaatin kanssa DMF:ssä tai DMSO:ssa.

Reaktiot suoritetaan lämpötilan ollessa huoneenlämpötilan alapuolella - reaktioseoksen kiehumispisteen välillä, edullisesti +20 °C:ssa - reaktioseoksen kiehumispisteen välillä noin 1 - 10 tunnin aikana.

Kaavan (I) mukaisilla keksinnön mukaisilla yhdisteillä on antagonistinen vaikutus angiotensiini-II-reseptoreihin ja niitä voidaan tämän johdosta käyttää angiotensiini-II:sta riippuvaisen kohonneen verenpaineen hoitoon.

Käyttömahdollisuuksina ovat edelleen sydämen vajaatoiminta, sydämen suojaus, sydänlihaskinfarkti, sydämen liikakasvu, arterioskleroosi eli valtimonkoveutustauti, munuaissairaus, munuaisten vajaatoiminta sekä aivojen sydämeen ja verisuoniin liittyvät sairaudet, kuten ohimenevät iskeemiset kohtaukset ja aivohalvaus.

Reniini on proteolyttinen entsyymi, joka kuuluu aspartyyliproteaasien luokkaan ja erittyy eri ärsykkeiden seurauksena (veri- tai plasmatilavuuden aleneminen, natriumin puutos, β -reseptorien stimulaatio) munuaisten munuaiskieräsen viereisistä soluista verenkiertoon. Siellä se

lohkaisee maksasta erittyneestä angiotensinogeenista deka-peptidin - angiotensiini I:n. Tämä muuttuu "angiotensiinikonvertaasi-entsyymin" (ACE) vaikutuksesta angiotensiini II:ksi. Angiotensiini II:lla on oleellinen merkitys verenpaineen säätelyssä, koska se kohottaa suoraan verenpainetta supistamalla verisuonia. Lisäksi se stimuloi aldosteronin eritystä lisämunuaisista ja kohottaa tällä tavoin solunulkoista nestetilavuutta estämällä natriumin eritystä, mikä taas puolestaan vaikuttaa verenpaineen kohoamiseen.

Postreseptori-vaikutuksia ovat muun muassa fosfoinositoli-aineenvaihdunnan stimuloituminen (Ca^{2+} -vapautuminen), proteiinikinaasi C:n aktivoituminen ja AMP:stä riippuvaisten hormoni-reseptorien energian lisääntyminen.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden affiniteetti angiotensiini-II-reseptoriin voidaan määrittää mittaamalla ^{125}I -angiotensiini-II- tai ^3H -angiotensiini-II-sitoutumisen estyminen naudan lisämunuaisen kuorikerroksen uloimman kerroksen membraanien reseptoreihin. Tätä tarkoitusta varten preparoidut membraanit suspensoidaan puskuriin pH:n ollessa 7,4. Jotta estettäisiin radioligandin (aineen, johon on sitoutunut radioaktiivinen merkkiaine) hajoaminen inkuboinnin aikana, lisätään aprotiniinia, peptidaasi-inhibiittoria. Lisäksi käytetään noin 14 000 cpm traceria (radioaktiivista ainetta, joka kiinnitetään molekyyliin sen kulkureitin selvittämiseksi), jonka spesifinen aktiviteetti on 74 TBq/mmol (kaupallinen, Amersham Bucher) ja sellaista määrää reseptoriproteiinia, joka sitoo 50 % tracerista. Reaktio aloitetaan lisäämällä 50 µl membraanisuspensiota seokseen, jossa on 100 µl puskuria + aprotiniinia; 50 µl puskuria angiotensiini-II:n tai reseptoriantagonistin kanssa tai ilman niitä ja 50 µl traceria. Sen jälkeen, kun on inkuboitu 60 minuutin ajan 25 °C:ssa erotetaan sitoutunut ja vapaa radioligandi (aine, johon on sitoutunut radioaktiivinen merkkiaine) suodatus-analyysil-

lä käyttäen apuna Whatmann^R GFIC suodattimia Skatron^R-solujenkeräyslaitteessa.

Epäspesifiset sitoutumiset estetään käsittelemällä suodattimia 0,3-%:isella polyetyyleeni-imiinillä pH = 10
 5 (Sigma, no.: 3148). Mittaamalla radioaktiivisuus gamma-tuikelaskijalla määritetään radioligandin reseptorista syrjäytymisen voimakkuus. Ne IC₅₀-arvot, jotka tarkoittavat sitä estäjä-konsentraatiota, joka kykenee syrjäyttämään 50 % ligandista, määritetään julkaisun: "Chem et al. J.
 10 Theor. Biol. 59, 253, (1970) mukaisesti. Arvot ovat kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä alueella 1×10^{-4} - 1×10^{-9} M.

Vaihtoehtoisesti kaavan I mukaisten yhdisteiden affiniteetti angiotensiini-II-reseptoriin voidaan määrittää mittaamalla ¹²⁵I-angiotensiini-II- tai ³H-angiotensiini-
 15 II-sitoutumisen estyminen eri elinten (maksa, keuhkot, lisämunuaiset, aivot jne.) reseptorivalmisteisiin.

Tätä tarkoitusta varten preparoidut membraanit suspensoidaan inkubointipuskuriin (20 mM Tris, pH 7,4, sisältäen 135 mM NaCl:ää, 10 mM KCl:ää, 10 mM MgCl₂:a, 5 mM glu-
 20 koosia, 0,2 % naudan seerumin albumiinia sekä proteaasi-inhibiittoreita PMSF 0,3 mM ja basitrasiinia 0,1 mM) ja inkuboidaan yhdessä radioaktiivisesti merkatun angiotensiini-II:n ja eri konsentraatioiden testattavia yhdisteitä kanssa 90 minuutin ajan 25 °C:ssa. Lopuksi sitoutunut ja
 25 vapaa radioligandi (aine, johon on sitoutunut radioaktiivinen merkkiaine) erotetaan suodattamalla mikrolasikuitusuodattimen läpi (GF51, Schleicher & Schull) solujenkeräyslaitteessa (SKATRON).

Mittaamalla reseptoriin sitoutunut radioaktiivisuus suodattimissa käyttäen apuna beta- tai gamma-spektrometre-
 30 jä määritetään testiyhdisteiden vaikutuksesta tapahtuva radioligandin syrjäytymisaste reseptorista. Testiyhdisteiden vaikutuksesta tapahtuva radioligandin reseptorista syrjäytymisen voimakkuus ilmoitetaan IC₅₀-arvoina, s.o.
 35 sinä estäjä-konsentraationa, joka kykenee syrjäyttämään

reseptorista 50 % sitoutuneesta radioligandista. IC₅₀-arvojen laskeminen tapahtuu käyttäen apuna PC-ohjelmistoa (LIGAND, G.A.McPherson 1985, Elsevier-BIOSOFT, 68 Hills Road, Cambridge CB 21LA, UK). Kaavan (I) mukaisille yhdisteille
 5 mitatut IC₅₀-arvot ovat alueella $1 \times 10^{-5} - 1 \times 10^{-11}$ M.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden antagonistisen vaikutuksen määrittämiseksi in vivo voidaan mitata niiden estävä vaikutus agiotensiini-II:n aiheuttamaan verenpaineen kohoamiseen leimaamattomilla Sprague-Dawley-rotilla
 10 (Möllegard, Dänemark). Verenpaineen mittaus tapahtuu aorta carotisista. Annostelu ruiskeena laskimoon tapahtuu penis-laskimoon. Eläimen preparoinnin jälkeen ja sen jälkeen, kun on odotettu 20 minuuttia, jotta hemodynaamiset parametrit ovat stabilisoituneet, annostellaan kolmena peräkkäisenä ruiskeena 10, 30 ja 100 ng angiotensiini-II:ta
 15 0,1 ml:ssa vesipitoista liuosta 5 minuutin välein. Kaavan (I) mukaiset yhdisteet liuotetaan tislattuun veteen, mahdollisesti lisäten 10-%:ista etanolia ja/tai emäksiä (pH < 10) tai happoja (pH > 3) ja annostellaan ruiskeena
 20 laskimoon annosten ollessa 1 - 300 µg/kg tai pohjukkais-suolen sisäisesti annosten ollessa 5 - 1 000 µg/kg.

Pohjukkaissuolen sisäisessä annostelussa annetaan angiotensiini-II-ruiske 20, 40 ja 60 minuutin kuluttua, kun taas annosteltaessa ruiskeena laskimoon tapahtuu pressor response sequence (painetta kohottava reaktio jakso)
 25 10 minuutin välein.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet vaikuttavat erityisesti alueella 1 - 300 µg/kg annosteltaessa ruiskeena laskimoon tai alueella 5 - 300 µg/kg annosteltaessa pohjukkaissuolen sisäisesti.
 30

Keksintö koskee samoin farmaseuttista valmistetta, joka koostuu kaavan I mukaisesta yhdisteestä ja muista vaikuttavista aineista, kuten esim. diureeteista eli virtsan eritystä edistäväistä aineista tai ei-steroidaalisista
 35 anti-inflammatorisista vaikuttavista aineista. Kaavan I

mukaisia yhdisteitä voidaan myös käyttää reniini-angiotensiini-systeemin diagnostisoinnissa.

Farmaseuttiset valmisteet sisältävät vaikuttavan määrän kaavan I mukaista vaikuttavaa ainetta ja mahdollisesti muita vaikuttavia aineita yhdessä epäorgaanisen tai orgaanisen, farmaseuttisesti käytettävän kantaja-aineen kanssa. Käyttö voi tapahtua nenän kautta, ruiskeena laskimoon, ihonalaiseen kudokseen tai suun kautta. Vaikuttavan aineen annostus on riippuvainen lämmilveristen lajista, ruumiin painosta, iästä ja annostelutavasta.

Esillä olevan keksinnön farmaseuttisia valmisteita valmistetaan sinänsä tunnettuja liuotus-, sekoitus-, rakeistus- tai drageerausmenetelmiä käyttäen.

Suun kautta tapahtuvassa käyttömuodossa aktiivisiin yhdisteisiin sekoitetaan niissä tavallisesti käytettäviä lisäaineita, kuten kantaja-aineita, stabilointiaineita tai inerttejä laimennusaineita ja ne saatetaan tavanomaisia menetelmiä käyttäen tarkoitukseen soveltuviksi annostelumuodoiksi; kuten tableteiksi, lääkerakeiksi, piilokapseleiksi, vesipitoisiksi, alkoholipitoisiksi tai öljymäisiksi liuoksiksi. Inertteinä kantaja-aineina voidaan käyttää esim. arabikumia, magnesiumia, magnesiumkarbonaattia, kaliumfosfaattia, maitosokeria, glukoosia, magnesiumstearyyli-
 lifumaraattia tai tärkkelystä, erityisesti maissitärkkelystä. Tällöin valmistus voi tapahtua sekä kuiva- että kosteagranulaattina. Öljymäisinä kantaja-aineina tai liuottimina tulevat esimerkiksi kyseeseen kasvi- tai eläinkunnasta peräisin olevat öljyt, kuten auringonkukkaöljy ja kalanmaksaöljy.

Subkutaanisessa tai intravenöösissä annostelussa aktiiviset yhdisteet tai niiden fysiologisesti käytettävät suolat saatetaan mahdollisesti yhdessä tarkoitukseen soveltuvien aineiden, kuten liuotinvälittäjien, emulgaattorien tai muiden apuaineiden kanssa liuoksiksi, suspensioiksi tai emulsioiksi. Liuottimina tulevat kyseeseen esi-

merkiksi: vesi, fysiologinen keittosuolaliuos tai alkoholit, esim. etanoli, propaanidioli tai glyseroli, niiden ohella myös sokeriliuokset, kuten glukoosi- tai mannitoli-liuokset, tai myös mainittujen eri liuottimien seos.

- 5 Edellä esitetyn menetelmän mukaisesti määritettiin esimerkiksi esimerkkien 1, 2, 3, 15, 19, 27, 31 ja 51 yhdisteille seuraavat IC_{50} -arvot:

	Esimerkki	IC_{50} [nM]
	1	78
10	2	65
	3	149
	15	0,8
	19	0,74
	27	1,1
15	31	0,48
	51	1,8

Käytettyjen lyhenteiden luettelo:

	DCI	Desorption Chemical Ionisation
	DMF	dimetyyliformamidi
20	EE	etyyliasettaatti
	FAB	Fast atom bombardment
	h	tunti
	Hep	n-heptaani
	min	minuutti
25	NBS	N-bromisukkinimidi
	RT	huoneenlämpötila

Seuraavat esimerkit selventävät keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistusta.

Esimerkki 1

- 30 2-n-butylyli-1-[(2-karboksi-3-kloori-bentso[b]tiofen-6-yyli-fenylyli)-metyyli]-1H-bentsimidatsoli-7-karboksyylihappo

a) 2-karboksi-6-nitro-bentsoehappoamidi

- 35 30 g (0,155 moolia) 3-nitroftaaliyhappoanhydridiä lisätään annoksittain 180 ml:aan kons. ammoniakki-liuosta

ja tulokseksi saatavaa liuosta kuumennetaan sekoittaen 45 min. ajan 100 °C:ssa. Sitten haihdutetaan rotaatiohaihduttimessa, tislataan 2 x tolueenilla ja jäännös kuivataan korkeavakuuissa. Sekoitetaan EE:n kanssa, beigen värinen sakka imusuodatetaan ja kuivataan vakuuissa P₂O₅:llä. Saadaan 31,8 g otsikon yhdistettä.

Sulamispiste: 188 °C

R_f (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 1:1) = 0,3

MS (DCI): 211 (M+H).

10 **b) 2-amino-3-nitro-bentsoehappo**

31 g (0,147 moolia) esimerkin 1a) yhdistettä liuotetaan 50 ml:aan 4N natronlipeätä ja 100 ml:aan vettä, sitten lisätään 150 ml natriumhypokloridi-liuosta (ylimäärä KI-tärkkelyspaperilla) ja saatua liuosta kuumennetaan 15 60 min. ajan 100 °C:ssa. Reaktion päätyttyä jäähdytetään, lisätään 250 ml kyllästettyä Na₂CO₃-liuosta ja 400 ml kylästettyä KH₂PO₄-liuosta, liuoksen pH saatetaan 4 n HCl/-konsentroidulla HCl:llä arvoon 3 ja tuote uutetaan 3 kertaa kulloinkin 500 ml:lla EE:tä. Sen jälkeen, kun on kuivattu MgSO₄:llä, haihdutettu ja sekoitettu di-isopropyyli-eetterin kanssa, saadaan 18 g otsikon yhdistettä.

Sulamispiste: 188 - 194 °C

R_f (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 1:1) = 0,7

MS (DCI): 183 (M+H).

25 **c) 2-amino-3-nitro-bentsoehappometyyliesteri**

18 g (99 mmol) esimerkin 1b) yhdistettä sekoitetaan 200 ml:ssa metanolia 20 ml:n kanssa tionyylikloridia 48 tunnin ajan paluujäähdyttäen. Reaktioliuos haihdutetaan rotaatiohaihduttimessa, jäännös liuotetaan 400 ml:aan kylästettyä Na₂CO₃-liuosta, uutetaan 3 x EE:llä, yhdistetyt orgaaniset faasit pestään laimennetulla Na₂CO₃- ja kyllästetyllä NaCl-liuoksella, kuivataan Na₂SO₄:llä ja haihdutetaan. Kromatografioimalla SiO₂:lla käyttäen EE/n-heptaania 9:1 ja 7:3, saadaan 11,5 g otsikon yhdistettä.

Sulamispiste: 86 - 88 °C

R_f (SiO₂, EE/Hep 1:1) = 0,5

MS (DCI): 197 (M+H).

5 **d) 2-[N-(n-pentanoyyli)amino]-3-nitro-bentsoehappo-**
metyyliesteri

7 g (35,5 mmol) esimerkin 1c) yhdistettä sekoi-
tetaan 50 ml:ssa valeriaanahappokloridia 1 tunnin ajan
110 °C:ssa. Sitten haihdutetaan kuiviin, jäännöstä käsi-
tellään eetterissä 30 minuutin ajan aktiivihielellä, suo-
10 datetaan, haihdutetaan ja puhdistetaan kromatografisesti
SiO₂:lla käyttäen EE/n-heptaania 2:8. Tulokseksi saadaan
5,8 g otsikon yhdistettä.

Sulamispiste: 66 - 69 °C

R_f (SiO₂, EE/Hep 1:1) = 0,4

15 MS (DCI): 281 (M+H).

e) 6-bromimetyyli-3-kloori-2-metoksikarbonylibent-
so[b]tiofeeni

2,5 g (10,4 mmol) 3-kloori-2-metoksikarbonyyli-6-
metyyli-bentso[b]tiofeeniä (valmistettu julkaisun: J. Org.
20 Chem. 41, 3399 (1976) mukaisesti) keitetään 150 ml:ssa
klooribentseeniä 1,87 g:n kanssa NBS:ää ja 420 mg:n kanssa
di-bentsoyyliperoksidia 5 tunnin ajan paluujäähdyttäen.
Sen jälkeen, kun klooribentseeni on tislattu rotaatiohaih-
duttimessa, saatu jäännös liuotetaan EE:hen, EE-liuos pes-
25 tään kyllästetyllä NaHCO₃-, 10-%:isella Na₂SO₃- ja kylläs-
tetyllä NaCl-liuoksella, kuivataan Na₂SO₄:llä ja haihdute-
taan. Kromatografioimalla SiO₂:lla käyttäen EE/n-heptaania
1:20 saadaan 2,28 g otsikon yhdistettä.

Sulamispiste: 143 - 145 °C

30 R_f (SiO₂, EE/Hep 1:20) = 0,3

MS (DCI): 319, 321 (M+H).

f) 2-[N-(n-pentanoyyli)-(3-kloori-2-metoksikarbonyyli-bentso[b]tiofen-6-yyli)metyyli]amino-3-nitro-bentsoehappometyyliesteri

800 mg (2,86 mmol) esimerkin 1d) yhdistettä liuotetaan 5 ml:aan abs. DMF:ää, lisätään 395 mg K_2CO_3 :a ja seosta sekoitetaan 10 minuuttia huoneenlämpötilassa. Sitten tiputetaan liuos, jossa on 913 mg esimerkin 1e) yhdistettä 20 ml:ssa abs. DMF:ää ja reaktioliuosta sekoitetaan yön ajan huoneenlämpötilassa. DMF poistetaan tislamalla vakuumissa, jäännös liuotetaan EE:hen, EE-faasi pestään H_2O :lla, laimennetulla, kyllästetyllä $NaHCO_3$ - ja kyllästetyllä $NaCl$ -liuoksella, kuivataan Na_2SO_4 :llä ja haihdutetaan. Kromatografioimalla SiO_2 :lla käyttäen EE/n-heptaania 1:2 saadaan 860 mg otsikon yhdistettä.

15 R_f (SiO_2 , EE/Hep 1:2) = 0,3
MS (DCI): 519 (M+H).

g) 2-n-butylyli-1-[(3-kloori-2-metoksikarbonyyli-bentso[b]tiofen-6-yyli)metyyli]-1H-bentsimidatsoli-7-karboksyylihappometyyliesteri

20 450 mg (0,85 mmol) esimerkin 1f) yhdistettä hydrataan 50 ml:ssa etanolia 1 tunnin ajan Raney-nikkelin läsnä ollessa. Suodatetaan erilleen katalysaattorista, suodos haihdutetaan kuiviin ja tulokseksi saatavaa jäännöstä sekoitetaan 10 ml:ssa EE/isopropanolia (1:1) ja 10 ml:ssa
25 HCl :llä kyllästettyä EE-liuosta 30 min. ajan 50 °C:ssa. Haihduttamisen ja metanolista kiteyttämisen jälkeen saadaan tulokseksi 190 mg otsikon yhdistettä.

Sulamispiste: 167 - 170 °C (hajoten)
 R_f (SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ 49/1/0,1) = 0,3
30 MS (DCI): 471 (M+H).

h) 2-n-butylyli-1-[(2-karboksi-3-kloori-bentso[b]tiofen-6-yyli)metyyli]-1H-bentsimidatsoli-7-karboksyylihappo

185 mg (0,39 mmol) esimerkin 1g) yhdistettä liuotetaan 10 ml:aan etanolia, lisätään 1 ml H_2O :ta ja 1 ml kon-

sentroitua NaOH:ta ja saatua liuosta sekoitetaan 3 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. EtOH poistetaan tislaamalla vaakuumissa, vesipitoisen liuoksen pH saatetaan jääetikalla arvoon 3 ja muodostuva sakka imusuodatetaan. Sen jälkeen,

5

Sulamispiste: > 260 °C

R_f (SiO₂, EE/MeOH 2/1) = 0,18

MS (FAB): 443 (M+H).

10

Esimerkki 2

2-n-butylyli-1-[(3-karboksi-2-fenyyli-imidatso[1,2-a]pyridin-7-yyli)metyyli]-1H-bentsimidatsoli-7-karboksyylihappo

a) 2-bentsoyyli-2-bromi-etikkahappoetyyliesteri

15

25 ml (0,144 moolia) bentsoyylietikkahappoetyyliesteriä liuotetaan 50 ml:aan CCl₄:ää, 5 °C:ssa tiputetaan 8,5 ml bromia ja ruskeata liuosta sekoitetaan 1 tunti 5 °C:ssa ja 3 tuntia huoneenlämpötilassa ja 2 tuntia 60 °C:ssa. Sitten haihdutetaan kuiviin, jäännös liuotetaan

20

EE:hen, EE-liuos pestään 10-%:isella Na₂SO₃- ja kyllästetyllä NaCl-liuoksella, kuivataan MgSO₄:llä, haihdutetaan ja kuivataan korkeavakuuissa. Tulokseksi saadaan 38 g otsikon yhdistettä punaisena öljynä.

R_f (SiO₂, EE/Hep 1/6) = 0,28

25

MS (DCI): 271, 273 (M+H).

b) 7-metyyli-2-fenyyli-imidatso[1,2-a]-pyridiini-3-karboksyylihappoetyyliesteri

38 g (0,14 moolia) esimerkin 2a) yhdistettä ja 15,2 g 2-amino-4-metyylipyridiiniä sekoitetaan etanolissa paluujäähdyttären 8 tunnin ajan. Sitten haihdutetaan kuiviin, jäännökseen lisätään kyllästettyä Na₂CO₃-liuosta, uutetaan useita kertoja EE:llä, yhdistetyt orgaaniset faasit pestään kyllästetyllä NaCl:llä, kuivataan Na₂SO₄:llä ja haihdutetaan. Kromatografioimalla SiO₂:lla käyttäen

30

EE/n-heptaania 2:1, saadaan tulokseksi 12,2 g otsikon yhdistettä.

R_f (SiO₂, EE/Hep 2:1) = 0,3

MS (DCI): 281 (M+H).

5 c) 7-bromimetyyli-2-fenyyli-imidatso[1,2-a]-pyridiini-3-karboksylihappometyyliesteri

3 g (10,7 mmol) esimerkin 2b) yhdistettä bromataan 1,27 g:lla NBS:ää ja 150 mg:lla bentsoyyliperoksidia esimerkissä 1e) ilmoitetun menetelmän mukaisesti. Tulokseksi
10 saadaan 1,2 g otsikon yhdistettä.

R_f (SiO₂, EE/Hep 1/2) = 0,2

MS (DCI): 359, 361 (M+H).

15 d) 2-[N-(n-pentanoyyli)-[(3-etoksikarbonyyli-2-fenyyli-imidatso[1,2-a]-pyridin-7-yyli)metyyli]amino-3-nitro-bentsoehappometyyliesteri

800 mg:n (2,85 mmol) esimerkin 1d) yhdistettä, 1,03 g:n esimerkin 2c) yhdistettä ja 400 mg:n K₂CO₃:a annetaan reagoida esimerkissä 1f) ilmoitetun menetelmän mukaisesti. Tulokseksi saadaan 520 mg otsikon yhdistettä.

20 R_f (SiO₂, EE/Hep 1:1) = 0,2

MS (FAB): 559 (M+H).

 e) 2-n-butyli-1-[(3-etoksikarbonyyli-2-fenyyli-imidatso[1,2-a]-pyridin-7-yyli)metyyli]-1H-bentsimidatsooli-7-karboksylihappometyyliesteri

25 400 mg:n (0,71 mmol) esimerkin 2d) yhdistettä annetaan reagoida esimerkissä 1g) ilmoitetun menetelmän mukaisesti. Tulokseksi saadaan sen jälkeen, kun on saostettu metanolista dietyylieetterillä 250 mg otsikon yhdistettä. Sulamispiste: 217 - 220 °C (hajoten)

30 R_f (SiO₂, EE/Hep 9/1) = 0,5

MS (DCI): 511 (M+H).

f) 2-n-butylyli-1-[(3-karboksi-2-fenyyli-imidatso[1,2-a]pyridin-7-yyli)metyyli]-1H-bentsimidatsoli-7-karboksyylihappo

230 mg (0,45 mmol) esimerkin 1e) yhdistettä saippuoidaan esimerkissä 1h) ilmoitetun menetelmän mukaisesti. Tulokseksi saadaan 117 mg otsikon yhdistettä valkoisina kiteinä.

Sulamispiste: 202 - 204 °C

R_f (SiO₂, EE/MeOH 2/1) = 0,1

MS (FAB): 469 (M+H).

Esimerkki 3

2-n-butylyli-1-[(3-karboksi-2-fenyyli-imidatso[1,2-a]-pyrimidin-7-yyli)metyyli]-1H-bentsimidatsoli-7-karboksyylihappo

a) 7-metyyli-2-fenyyli-imidatso[1,2-a]-pyrimidiini-3-karboksyylihappoetyyliesteri

Otsikon yhdistettä valmistetaan esimerkissä 2b) kuvatun menetelmän mukaisesti esimerkin 2a) yhdisteestä ja 2-amino-4-metyylipyrimidiinistä.

R_f (SiO₂, EE/Hep 2:1) = 0,2

MS (DCI): 282 (M+H).

b) 7-bromimetyyli-2-fenyyli-imidatso[1,2-a]-pyrimidiini-3-karboksyylihappoetyyliesteri

Tämän yhdisteen valmistus tapahtuu esimerkissä 2c) ilmoitetun menetelmän mukaisesti; tällöin tulokseksi saadaan 2 g:sta (7,11 mmol) esimerkin 3a) yhdistettä 510 mg otsikon yhdistettä.

R_f (SiO₂, EE/Hep 1:2) = 0,2

MS (FAB): 360, 362 (M+H).

c) 2-[N-(n-pentanoyyli)-[(3-etoksikarbonyyli-2-fenyyli-imidatso[1,2-a]-pyrimidin-7-yyli)metyyli]amino-3-nitro-bentsoehappometyyliesteri

Tämän yhdisteen valmistus tapahtuu esimerkin 1f) menetelmän mukaisesti. 435 mg:sta (1,55 mmol) esimerkin 1d) yhdistettä ja 558 mg:sta esimerkin 3b) yhdistettä saadaan 550 mg otsikon yhdistettä.

R_f (SiO₂, EE/Hep 2:1) = 0,2

MS (DCI): 560 (M+H).

d) 2-n-butylyli-1-[(3-etoksikarbonyyli-2-fenylyli-imidatso[1,2-a]-pyrimidin-7-yyli)metyyli]-1H-bentsimidat-
5 soli-7-karboksylylihappometyyliesteri

Tätä yhdistettä valmistetaan esimerkissä 1g) esitetyn menetelmän mukaisesti; tällöin tulokseksi saadaan 380 mg:sta (0,68 mmol) esimerkin 3c) yhdistettä 102 mg otsikon yhdistettä heikosti beigen värisenä, kiteisenä
10 jäännöksenä.

Sulamispiste: 185 - 187 °C.

R_f (SiO₂, EE/Hep 1:1) = 0,2

MS (FAB): 512 (M+H).

e) 2-n-butylyli-1-[(3-karboksi-2-fenylyli-imidatso[1,2-a]pyrimidin-7-yyli)metyyli]-1H-bentsimidatsoli-7-
15 karboksylylihappo

Tämän yhdisteen valmistus tapahtuu esimerkissä 1h) esitetyn menetelmän mukaisesti. 45 mg:sta (0,09 mmol) esimerkin 3d) yhdistettä saadaan 31 mg otsikon yhdistettä.

20 Sulamispiste: > 260 °C

R_f (SiO₂, EE/MeOH) = 0,1

MS (FAB): 470 (M+H).

Esimerkki 4

2-n-butylyli-3-[(2-karboksi-3-kloori-bentso[b]tio-
25 fen-6-yyli)metyyli]-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini

a) 2-n-butylyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini

10 g (91,6 mmol) 2,3-diaminopyridiiniä ja 27,4 g valeriaanahappoa sekoitetaan 18 tunnin ajan 170 °C:ssa. Reaktion päätyttyä laimennetaan 100 ml:lla CH₂Cl₂:ta, pestään kyllästetyllä NaHCO₃-liuoksella, vedellä ja kyllästetyllä NaCl-liuoksella, kuivataan Na₂SO₄:llä ja haihdutetaan. Kromatografioimalla SiO₂:lla käyttäen EE/n-heptaania
30 20:1 saadaan 9,7 g otsikon yhdistettä.

Sulamispiste: 103 °C

35 R_f (SiO₂, EE/MeOH 20:1) = 0,3

MS (DCI): 176 (M+H).

b) 2-n-butylyli-3-[(3-kloori-2-metoksikarbonyyli-bentso[b]tiofen-6-yyli)metyyli]-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini

300 mg (0,94 mmol) esimerkin 1e) yhdistettä ja
 5 175 mg esimerkin 4a) yhdistettä sekoitetaan 552 mg:n kanssa K_2CO_3 :a 10 ml:ssa DMF:ää 8 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Sitten haihdutetaan kuiviin, jäännös liuotetaan EE:hen, EE-liuos pestään H_2O :lla, laimennetulla $KHSO_4$ -,
 kyllästetyllä $NaHCO_3$ - ja kyllästetyllä $NaCl$ -liuoksella,
 10 kuivataan Na_2SO_4 :llä ja haihdutetaan. Kromatografioimalla SiO_2 :lla käyttäen EE/n-heptaania 1:1 saadaan 130 mg otsikon yhdistettä heikosti keltaisena jauheena.

Sulamispiste: 127 - 129 °C.

R_f (SiO_2 , EE/Hep 1:1) = 0,2

15 MS (DCI): 414 (M+H).

c) 2-n-butylyli-3-[(2-karboksi-3-kloori-bentso[b]tiofen-6-yyli)metyyli]-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini

117 mg:n (0,28 mmol) esimerkin 4b) yhdistettä annetaan reagoida esimerkissä 1h) esitetyn menetelmän mukaisesti. Tulokseksi saadaan 107 mg otsikon yhdistettä valkoisena jauheena.

Sulamispiste: >260 °C

R_f (SiO_2 , EE/MeOH 2:1) = 0,3

MS (FAB): 400 (M+H).

25 **Esimerkki 5**

2-n-butylyli-3-[(3-karboksi-2-fenylyli-imidatso[1,2-a]pyridin-7-yyli)-metyyli]-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini

a) 2-n-butylyli-3-[(3-etoksikarbonyyli-2-fenylyli-imidatso[1,2-a]pyridin-7-yyli)-metyyli]-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini

Otsikon yhdistettä valmistetaan esimerkissä 4b) esitetyn menetelmän mukaisesti esimerkkien 2c) ja 4a) yhdisteistä.

35 MS (DCI): 454 (M+H).

b) 2-n-butylyli-3-[(3-karboksi-2-fenyyli-imidatso-
[1,2-a]pyridin-7-yyli)-metyyli]-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini

Otsikon yhdistettä valmistetaan esimerkissä 1h) ilmoitetun menetelmän mukaisesti esimerkin 5a) yhdisteestä.
MS (FAB): 426 (M+H).

Esimerkki 6

2-n-butylyli-3-[(3-karboksi-2-fenyyli-imidatso-
[1,2-a]pyrimidin-7-yyli)-metyyli]-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini

a) 2-n-butylyli-3-[(3-etoksikarbonyyli-2-fenyyli-imidatso[1,2-a]pyrimidin-7-yyli)-metyyli]-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini

Tätä yhdistettä valmistetaan esimerkkien 3b) ja 4a) yhdisteistä esimerkin 4b) menetelmän mukaisesti.
MS (DCI): 455 (M+H).

b) 2-n-butylyli-3-[(3-karboksi-2-fenyyli-imidatso-
[1,2-a]pyrimidin-7-yyli)-metyyli]-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini

Otsikon yhdiste saadaan tulokseksi esimerkin 6a) yhdisteestä esimerkissä 1h) kuvatun reaktion mukaisesti.
MS (FAB): 427 (M+H).

Esimerkki 7

2-n-butylyli-3-[2-(4-metyylifenyyli)-3-(1H-tetratsol-5-yyli)-imidatso[4,5-b]pyridinyyli]-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini

a) 2-(4-metyyli-fenyyli)-imidatso[4,5-a]pyridiini
8,6 g (91,4 mmol) 2-aminopyridiiniä ja 7,7 g (45,7 moolia) kloorimetyyli-p-tolyyli-ketonia (valmistettu julkaisun: Chem. Lett. 1990, 1125-1128 mukaisesti) sekoitetaan 45 minuuttia 130 °C:ssa. Lopuksi reaktioliuos laimennetaan CH₂Cl₂:lla, pestään vedellä ja kyllästetyllä NaCl-liuoksella, kuivataan MgSO₄:llä ja haihdutetaan. Kromatografioimalla SiO₂:lla käyttäen EE/n-heptaania 4:1 saadaan 6,8g otsikon yhdistettä.

Sulamispiste: 142 - 144 °C.

R_f (SiO₂, EE/Hep 1:1) = 0,2

MS (DCI): 209 (M+H).

5 b) 3-formyyli-2-(4-metyyli-fenyyli)-imidatso[4,5-a]pyridiini

21 ml:aan (0,27 moolia) DMF:ää lisätään 60 ml:ssa CH₂Cl₂:ta 0 °C:ssa 3,6 ml POCl₃:a, reaktioliuosta sekoitetaan 30 min. ajan huoneenlämpötilassa ja 0 °C:ssa tiputetaan liuos, jossa on 6,8 g (32,7 mmol) esimerkin 7a) yhdistettä. Sen jälkeen, kun on sekoitettu 2 tuntia 10 60 °C:ssa, haihdutetaan, jäännökseen lisätään liuos, jossa on 20 g NaOH:ta 200 ml:ssa H₂O:ta, sekoitetaan 1 tunti paluujäähdyttämällä ja jäähauteella jäähdyttämisen jälkeen muodostuva sakka imusuodatetaan. Uudelleenkiteyttämällä etanolista saadaan 5,5 g otsikon yhdistettä. 15

Sulamispiste: 168 - 171 °C

R_f (SiO₂, EE/Hep 8:2) = 0,4

MS (DCI): 237 (M+H).

20 c) 3-hydroksi-imino-2-(4-metyyli-fenyyli)-imidatso[4,5-a]pyridiini

2 g:aan (8,47 mmol) esimerkin 7b) yhdistettä lisätään 130 ml:ssa metanolia liuos, jossa on 883 mg hydroksyyliamiini-hydrokloridia ja 1,04 g natriumasetaattia 65 ml:ssa vettä. Reaktioliuosta sekoitetaan 5 tuntia huoneenlämpötilassa ja 1 tunti paluujäähdyttämällä. Metanoli 25 poistetaan tislamalla rotaatiohaiduttimessa, sitten laimennetaan vedellä ja jäähdyttämisen jälkeen muodostuva sakka imusuodatetaan. Sen jälkeen, kun on kuivattu P₂O₅:llä korkeavakuuissa, saadaan tulokseksi 2,04 g otsikon yhdistettä. 30

Sulamispiste: 202 - 206 °C

R_f (SiO₂, EE/Hep 1:1) = 0,3

MS (DCI): 252 (M+H).

d) 3-syaani-2-(4-metyyli-fenyyli)-imidatso[4,5-a]-pyridiini

2,1 g (9,0 mmol) esimerkin 7c) yhdistettä lisätään jäällä jäähdyttäen annoksittain ja sekoittaen 45 ml:aan
 5 tionyylikloridia ja reaktioliuosta sekoitetaan 45 min. ajan huoneenlämpötilassa. Tionyylikloridi tislataan 2 x tolueenista, jäännös liuotetaan EE:hen, EE-liuos pestään kyllästetyllä Na_2CO_3 - ja kyllästetyllä NaCl-liuoksella, kuivataan MgSO_4 :llä ja haihdutetaan. Uudelleenkiteyttämällä
 10 di-isopropyylieetteri/EE:stä saadaan 1,9 g otsikon yhdistettä.

Sulamispiste: 138 - 144 °C.

R_f (SiO_2 , EE/Hep 1:1) = 0,2

MS (DCI): 234 (M+H).

15 e) 2-(4-bromimetyyli-fenyyli)-3-syaani-imidatso[4,5-a]pyridiini

Tämän yhdisteen valmistus tapahtuu esimerkissä 1e) esitetyn menetelmän mukaisesti. 1,7 g:sta esimerkin 7d) yhdistettä saadaan tulokseksi 1,73 g otsikon yhdistettä.

20 Sulamispiste: 182 - 186 °C.

R_f (SiO_2 , EE/Hep 1:1) = 0,2

MS (DCI): 312/314 (M+H).

f) 2-n-butyli-3-[3-syaani-2-(4-metyylifenyyli)-imidatso[4,5-a]pyridinyyli]-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini

25 Otsikon yhdistettä valmistetaan esimerkkien 4a) ja 7e) yhdisteistä esimerkissä 4b) esitetyn menetelmän mukaisesti.

MS (DCI): 407 (M+H).

30 g) 2-n-butyli-3-[2-(4-metyylifenyyli)-3-(1H-tetratsol-5-yyli)-imidatso[4,5-a]pyridinyyli]-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini

210 mg (0,51 mmol) esimerkin 7f) yhdistettä sekoitetaan 5 ml:ssa tolueenia 308 mg:n kanssa trimetyylitinaatsidia 3 päivän ajan paluujäähdyttäen. Reaktioliuos laimennetaan 4 ml:lla eetteriä ja sen jälkeen, kun on lisätty

7 ml kyllästettyä KF- ja 0,2 ml HBF₄-liuosta (50-%:ista) sekoitetaan 2 päivää huoneenlämpötilassa. Laimennetaan EE:llä, suodatetaan, suodoksen orgaaninen faasi erotetaan, pestään H₂O:lla ja kyllästetyllä NaCl-liuoksella, kuivataan Na₂SO₄:llä ja haihdutetaan. Kromatografioimalla SiO₂:lla käyttäen EE/MeOH:ta 3:1 saadaan 110 mg otsikon yhdistettä. MS (FAB): 450 (M+H).

Esimerkki 8

2-n-butylyli-1-[2-(4-metyylifenyyli)-3-(1H-tetratsol-5-yyli)-imidatso[4,5-a]pyridinyyli]-1H-bentsimidatsoli-7-karboksyylihappo

a) 2-[N-(n-pentanoyyli)-(3-syaani-2-(4-metyylifenyyli)-imidatso[4,5-a]pyridinyyli)-amino-3-nitro-bentsoehappometyyliesteri

Tätä yhdistettä valmistetaan esimerkkien 1d) ja 7e) yhdisteistä esimerkissä 1f) ilmoitetun menetelmän mukaisesti. Tällöin tulokseksi saadaan 730 mg:sta (2,34 mmol) esimerkin 7e) yhdistettä ja 655 mg:sta (2,34 mmol) esimerkin 1d) yhdistettä 988 mg otsikon yhdistettä.

Sulamispiste: 128 - 131 °C.

R_f (SiO₂, EE/Hep 8:2) = 0,3

MS (DCI): 512 (M+H).

b) 2-n-butylyli-1-[3-syaani-2-(4-metyylifenyyli)-imidatso[4,5-a]pyridinyyli]-1H-bentsimidatsoli-7-karboksyylihappometyyliesteri

Otsikon yhdistettä valmistetaan esimerkin 8a) yhdisteestä esimerkin 1g) menetelmän mukaisesti.

R_f (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 95:5) = 0,2

MS (DCI): 464 (M+H).

c) 2-n-butylyli-1-[2-(4-metyylifenyyli)-3-(1H-tetratsol-5-yyli)imidatso[4,5-a]pyridinyyli]-1H-bentsimidatsoli-7-karboksyylihappo-metyyliesteri

157 mg:n (0,34 mmol) esimerkin 8b) yhdistettä annetaan reagoida esimerkissä 7g) esitetyn menetelmän mukaisesti; tulokseksi saadaan 88 mg otsikon yhdistettä.

Sulamispiste: 120 - 155 °C

R_f (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 8:2) = 0,3

MS (FAB): 507 (M+H).

5 d) 2-n-butyli-1-[2-(4-metyylifenyyli)-3-(1H-tetratsol-5-yyli)imidatso[4,5-a]pyridinyli]-1H-bentsimidatoli-7-karboksylihappo

Otsikon yhdistettä valmistetaan esimerkin 8b) yhdisteestä esimerkissä 1h) esitetyn menetelmän mukaisesti.

R_f (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}(\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$ 20:15:2:4) = 0,8

10 MS (FAB): 493 (M+H).

Esimerkki 9

5,7-dimetyyli-2-etyyli-3-(2-karboksi-3-kloori-bentso[b]tiofen-6-yyli)metyyli]-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini

15 a) 5,7-dimetyyli-2-etyyli-3-[(3-kloori-2-metoksykarbonyyli-bentso[b]tiofen-6-yyli)metyyli]-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini

500 mg:aan (2,8 mmol) 5,7-dimetyyli-2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiiniä (tunnettu patenttijulkaisusta EP-A 400 974) lisätään argon-atmosfäärissä 10 ml:ssa abs. 20 DMF:ää 165 mg NaH:ta (50-%:ista). Sen jälkeen, kun on sekoitettu 30 min. ajan, reaktioluokseen lisätään 900 mg (2,8 mmol) esimerkin 4b) yhdistettä ja sekoitetaan 2 tuntia huoneenlämpötilassa. Reaktioluokseen lisätään vettä, uutetaan EE:llä, yhdistetyt EE-uutteet pestään vedellä ja 25 kyllästetyllä NaCl-liuoksella, kuivataan MgSO_4 :llä ja haihdutetaan. Kromatografioimalla SiO_2 :lla käyttäen EE/MeOH:ta 15:1, saadaan tulokseksi 700 mg otsikon yhdistettä.

R_f (SiO_2 , EE/MeOH 15:1) = 0,3

MS (DCI): 414 (M+H).

30 b) 5,7-dimetyyli-2-etyyli-3-[(2-karboksi-3-kloori-bentso[b]tiofen-6-yyli)metyyli]-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini

680 mg:n (1,64 mmol) esimerkin 9a) yhdistettä annetaan reagoida esimerkissä 1h) esitetyn menetelmän mukaisesti. Tulokseksi saadaan 570 mg otsikon yhdistettä.

MS (DCI): 400 (M+H).

Esimerkki 10

5,7-dimetyyli-2-etyyli-3-[(3-karboksi-2-fenyyli-imidatso[1,2-a]pyridin-7-yyli)metyyli]-3H-imidatso[4,5-b]-pyridiini

5 a) 5,7-dimetyyli-2-etyyli-3-[(3-etoksikarbonyyli-2-fenyyli-imidatso[1,2-a]pyridin-7-yyli)metyyli]-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini

Tämän yhdisteen valmistus tapahtuu esimerkissä 9a) ilmoitetun menetelmän mukaisesti 5,7-dimetyyli-2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiinistä (valmistettu patenttijulkaisun EP-A 400 974 mukaisesti) ja esimerkin 2c) yhdisteestä. 280 mg:sta (0,78 mmol) esimerkin 2c) yhdistettä saadaan tulokseksi 160 mg otsikon yhdistettä.

R_f (SiO₂, EE) = 0,2

15 MS (FAB): 454 (M+H).

b) 5,7-dimetyyli-2-etyyli-3-[(3-karboksi-2-fenyyli-imidatso[1,2-a]pyridin-7-yyli)metyyli]-3H-imidatso[4,5-b]-pyridiini

Otsikon yhdistettä valmistetaan esimerkin 10b) yhdisteestä esimerkissä 1h) esitetyn menetelmän mukaisesti. MS (FAB): 426 (M+H).

Esimerkki 11

5,7-dimetyyli-2-etyyli-3-[(2-(4-metyylifenyyli)-3-(1H-tetratsol-5-yyli)-imidatso[4,5-a]pyridinyyli)-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini

25 a) 5,7-dimetyyli-2-etyyli-3-[3-syaani-2-(4-metyylifenyyli)-imidatso[4,5-a]pyridinyyli]-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini

Otsikon yhdistettä valmistetaan 5,7-dimetyyli-2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiinistä (valmistettu patenttijulkaisun EP-A 400 974 mukaisesti) ja esimerkin 7e) yhdisteestä.

MS (DCI): 407 (M+H).

b) 5,7-dimetyyli-2-etyyli-3-[(2-(4-metyylifenyyli)-3-(1H-tetratsol-5-yyli)-imidatso[4,5-a]pyridinyyli]-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini

Otsikon yhdistettä valmistetaan esimerkin 11a) yhdisteestä esimerkissä 7g) esitetyn menetelmän mukaisesti.
MS (FAB): 450 (M+H).

Esimerkki 12

3-[(2'-aminoetyylifenyyli)karbonyyliamino-sulfonyyli-bifenyl-4-yyli)-metyyli]-5,7-dimetyyli-2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini

a) Sulfonamidobromibentseeni

51,6 g (0,3 moolia) o-bromianiliinia lisätään argonatmosfäärissä liuokseen, joka koostuu 100 ml:sta konsentroitua HCl:ää ja 30 ml:sta jääetikkaa, -10 °C:ssa tiputetaan liuos, jossa on 22,4 g natriumnitriittiä 30 ml:ssa vettä ja reaktioliuosta sekoitetaan 60 min. ajan -5 °C:ssa. Saatu liuos tiputetaan SO₂:lla kyllästettyyn liuokseen, jossa on 7 g CuCl₂ x 2H₂O:ta ja 0,5 g CuCl:ää 300 ml:ssa jääetikkaa, sen jälkeen, kun on sekoitettu 60 min. ajan huoneenlämpötilassa, seos kaadetaan jää/vesiseokseen, uutetaan eetterillä, eetteriuutteet pestään kyllästetyllä NaHCO₃-liuoksella ja vedellä, kuivataan MgSO₄:llä ja haihdutetaan. Saatuun 67,8 g:aan sulfonyyli-kloridiyhdistettä lisätään 500 ml:ssa asetonia jäähdyttäen 300 ml konsentroitua ammoniakkaa. Sen jälkeen, kun asetoni on poistettu tislamalla vakuuissa, tulokseksi saatava suspensio laimennetaan vedellä, muodostuneet valkoiset kiteet imusuodatetaan, pestään H₂O:lla ja kuivataan korkeavakuuissa. Otsikon yhdistettä käytetään ilman eri puhdistusta seuraavassa reaktiossa.

b) 2-N,N-dimetyyliaminoformyyli-sulfonamidobromibentseeni

0,236 moolia esimerkin 12a) yhdistettä sekoitetaan 150 ml:ssa abs. DMF:ää 40 ml:n kanssa N,N-dimetyyli-formamididimetyyliasetaaliala 2 tuntia huoneenlämpötilassa.

Reaktioliuos kaadetaan 200 ml:aan 5-%:ista NaHSO_4 -liuosta/-jäästä (1:1), muodostuva sakka imusuodatetaan, pestään H_2O :lla ja kuivataan vakuumissa. Saadaan 67 g otsikon yhdistettä.

5 R_f (SiO_2 , EE/Hep 1:1) = 0,1
MS (DCI): 291/293 (M+H).

c) 4'-metyyli-bifenyyli-2-N,N-dimetyyliaminoformyyli-sulfonamidi

11 g:aan (37,9 mmol) esimerkin 12b) yhdistettä,
10 1 g:aan trifenyylifosfiinia, 8 g:aan Na_2CO_3 :a 150 ml:ssa tolueenia ja 40 ml:aan H_2O :ta lisätään argon-atmosfäärissä ensiksi 420 mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$:ta ja lopuksi 5,66 g (41,9 mmol) tolyyli-boroni-happoa 100 ml:ssa etanolia. Nyt kuumentaan 4 tuntia kiehuvana, sitten haihdutetaan ja liuotetaan
15 500 ml:aan EE:tä ja 500 ml:aan H_2O :ta. Muodostuva sakka suodatetaan erilleen ja karakterisoidaan otsikon yhdisteenä. EE-faasi erotetaan, kuivataan Na_2SO_4 :llä ja haihdutetaan. Kromatografioimalla SiO_2 :lla käyttäen EE:tä saadaan toinen osuus otsikon yhdistettä. Kokonaissaanto: 7,6 g.

20 R_f (SiO_2 , EE/Hep 1:1) = 0,2
MS (DCI): 303 (M+H).

d) 4'-bromimetyyllibifenyyli-2-N,N-dimetyyliaminoformyyli-sulfonamidi

Otsikon yhdistettä valmistetaan esimerkin 12c) yhdisteestä esimerkin 1e) menetelmän mukaisesti. Tällöin tulokseksi saadaan 3,8 g:sta (13,5 mmol) esimerkin 12c) yhdistettä 1,2 g otsikon yhdistettä.

R_f (SiO_2 , EE/Hep 2:1) = 0,2
MS (DCI): 381/383 (M+H).

30 **e) 5,7-dimetyyli-3-[(2'-N,N-dimetyyliaminoformyyli-sulfonamido-bifenyl-4-yyli)-metyyli]-2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini**

Otsikon yhdistettä valmistetaan esimerkin 12d) yhdisteestä ja 5,7-dimetyyli-2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiinistä esimerkin 9a) menetelmän mukaisesti. Tällöin
35

saadaan 3,2 g:sta esimerkin 12d) yhdistettä 1,1 g otsikon yhdistettä.

R_f (SiO_2 , EE/MeOH 10:1) = 0,2

MS (FAB): 476 (M+H).

5 f) 5,7-dimetyyli-2-etyyli-3-[(2'-sulfonamidobifenyl-4-yyli)-metyyli]-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini

0,6 g (1,26 mmol) esimerkin 12e) yhdistettä keitetään paluujäähdyttään 20 ml:ssa etanolia 10 ml:n kanssa konsentroitua HCl-liuosta 45 min. ajan. Etanoli poistetaan vakuuissa, neutraloidaan kyllästetyllä NaHCO_3 -liuoksella, pH saatetaan NaHSO_4 -liuoksella arvoon $\approx 5 - 6$ ja uutetaan EE:llä. EE-faasi kuivataan (Na_2SO_4) ja haihdutetaan, jolloin saadaan 380 mg otsikon yhdistettä.

R_f (SiO_2 , EE/Hep 5:1) = 0,5

15 MS (FAB): 421 (M+H).

g) 5,7-dimetyyli-2-etyyli-3-[(2'-etoksikarbonyyliaminosulfonylibifenyl-4-yyli)-metyyli]-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini

0,52 g (1,2 mmol) esimerkin 12f) yhdistettä ja 340 mg K_2CO_3 :a kuumennetaan argon-atmosfäärissä 10 ml:ssa kuivaa DMF:ää paluujäähdyttään 266 mg:n kanssa (2,4 mmol) kloorimuurahaishappoetyyliesteriä 3 tunnin ajan. Huoneenlämpötilaan jäähdyttämisen jälkeen lisätään 10 % NaHSO_4 :ää, uutetaan EE:llä ja orgaaninen faasi kuivataan MgSO_4 :llä. Haihduttamalla ja kromatografioimalla SiO_2 :lla käyttäen eluointiainena EE:tä, saadaan tulokseksi 250 mg otsikon yhdistettä.

R_f (SiO_2 , EE) = 0,2

MS (FAB): 493 (M+H).

30 h) 3-[(2'-(aminoetyylifenyyli)karbonyyliaminosulfonylibifenyl-4-yyli)-metyyli]-5,7-dimetyyli-2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini

80 mg (0,16 mmol) esimerkin 12g) yhdistettä ja 50 μl fenyylietyyliamiinia keitetään argon-atmosfäärissä paluujäähdyttään 5 ml:ssa abs. tolueenia 1,5 tunnin

ajan. Sen jälkeen, kun on haihdutettu ja kromatografioitu SiO_2 :lla käyttäen EE/MeOH:ta 10:1, saadaan tulokseksi sublimaatiokuivauksen jälkeen 70 mg otsikon yhdistettä amorfisena jauheena.

5 R_f (SiO_2 , EE/MeOH 10:1) = 0,4
MS (FAB): 568 (M+H).

Esimerkki 13

3-[(2'-(aminometyyli-sykloheksyyli)-karbonyyliami-
nosulfonylibifenyl-4-yyli)-metyyli]-5,7-dimetyyli-2-etyy-
10 li-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini

Otsikon yhdistettä valmistetaan esimerkin 12h) menetelmän mukaisesti esimerkin 12g) yhdisteestä ja sykloheksyyli-metyyliamiinista; tulokseksi saadaan 80 mg:sta (0,16 mmol) esimerkin 12g) yhdistettä sublimaatiokuivauksen jälkeen 90 mg otsikon yhdistettä amorfisena väriaineena.
15

R_f (SiO_2 , EE) = 0,3
MS (FAB): 560 (M+H).

Esimerkki 14

20 3-[(2'-(diallyyliamino)-karbonyyliaminosulfonylibifenyl-4-yyli)-metyyli]-5,7-dimetyyli-2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini

Otsikon yhdistettä valmistetaan esimerkin 12h) menetelmän mukaisesti esimerkin 12g) yhdisteestä ja diallyyliamiinista. Tulokseksi saadaan 80 mg:sta (0,16 mmol) esimerkin 12g) yhdistettä 60 mg otsikon yhdistettä amorfisena kiinteänä aineena.
25

R_f (SiO_2 , EE/MeOH 10:1) = 0,2
MS (FAB): 544 (M+H).

30 Esimerkki 15

3-[(2'-(N,N-diallyylioksikarbonyyli)aminosulfonylibifenyl-4-yyli)-metyyli]-5,7-dimetyyli-2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini

100 mg (0,23 mmol) esimerkin 12f) yhdistettä kuumennetaan argon-atmosfäärissä 10 ml:ssa abs. DMF:ää 66 mg:n kanssa (0,46 mmol) K_2CO_3 :a ja 57 mg:n kanssa (0,46
35

mmol) kloorimuuraishaishappoallyyliesteriä 45 minuutin ajan kiehuvana. Sen jälkeen, kun on haihdutettu, liuotettu EE:hen, EE-faasi on pesty 10-%:sella Na_2HSO_4 -liuoksella, on kuivattu (MgSO_4) ja kromatografioitu SiO_2 :lla käyttäen
 5 EE:tä, saadaan tulokseksi sublimaatiokuivauksen jälkeen 70 mg otsikon yhdistettä.

R_f (SiO_2 , EE) = 0,6

MS (FAB): 589 (M+H).

Esimerkki 16

10 3-[(2'-(N,N-dibentsyylioksikarbonyyli)aminosulfonylibifenyl-4-yyli)-metyyli]-5,7-dimetyyli-2-etyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini

Tätä yhdistettä valmistetaan esimerkin 15) menetelmän mukaisesti esimerkin 12f) yhdisteestä ja kloorimuuraishaishappobentsyyliesteristä. Tulokseksi saadaan 100 mg:sta
 15 (0,23 mmol) esimerkin 12f) yhdistettä 70 mg otsikon yhdistettä.

R_f (SiO_2 , EE) = 0,2

MS (FAB): 689 (M+H).

20 Esimerkki 17

3-[(2'-(sykloheksyyliimetoksikarbonyyli)aminosulfonylibifenyl-4-yyli)-metyyli]-5,7-dimetyyli-2-etyyli-imidatso[4,5-b]pyridiini

Otsikon yhdistettä valmistetaan esimerkin 12f) yhdisteestä ja kloorimuuraishaishapposykloheksyyliimetyyliesteristä esimerkin 15 menetelmän mukaisesti, jolloin amidia
 25 ja esteriä käytetään kuitenkin ekvimolaarisessa suhteessa.

R_f (SiO_2 ; metyyli-tert.-butyylietteri) = 0,2

MS (FAB): 561 (M+H).

30 Esimerkki 18

5,7-dimetyyli-2-etyyli-3-[(2'-(etyylioksikarbonyyli)aminosulfonylibifenyl-4-yyli)-metyyli]-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini

Otsikon yhdistettä saadaan esimerkin 12f) yhdisteestä ja kloorimuuraishaishappoetyyliesteristä esimerkin 17
 35 menetelmän mukaisesti.

R_f (SiO_2 , EE) = 0,2

MS (FAB): 493 (M+H).

Esimerkki 19

2-n-butylyli-1-[(2'-etoksikarbonyyliamino-sulfonyyli-bifenyl-4-yyli)-metyyli]-1H-bentsimidatsoli-7-karboksyli-happo

a) 2-[N-(n-pentanoyyli)-((2'-N,N-dimetyyliaminoformyyli)sulfonamido-bifenyl-4-yyli)metyyli]-amino-3-nitro-bentsoehappometyyliesteri

7,9 g (28,2 mmol) esimerkin 1d) yhdistettä sekoitetaan 10,7 g:n kanssa (28,2 mmol) esimerkin 12d) yhdistettä ja 11,7 g:n kanssa (84,6 mmol) K_2CO_3 :a 200 ml:ssa absoluuttista DMF:ää 24 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Lopuksi haihdutetaan kuiviin, jäännös liuotetaan EE:hen, EE-liuos pestään 3 x H_2O :lla, 1 x KHSO_4 -liuoksella (25-%:ista), 1 x kyllästetyllä NaHCO_3 -liuoksella ja 1 x kyllästetyllä NaCl -liuoksella, kuivataan MgSO_4 :llä ja haihdutetaan. Öljyisestä jäännöksestä saadaan EE/di-isopropyyli-etteristä kiteytyksen jälkeen 7,9 g otsikon yhdistettä. Kromatografioimalla haihdutettu emäliuos SiO_2 :lla käyttäen n-heptaani/EE:tä (2/3) saadaan edelleen 2,54 g otsikon yhdistettä.

Sulamispiste: 148 - 152 °C.

R_f (SiO_2 , n-heptaani/EE 2:8) = 0,33

MS (FAB): 581 (M+H).

b) 2-[N-(n-pentanoyyli)-((2'-N,N-dimetyyliaminoformyyli)sulfonamido-bifenyl-4-yyli)metyyli]amino-3-aminobentsoehappometyyliesteri

10,4 g (17,9 mmol) esimerkin 19a) yhdistettä hydrataan 800 ml:ssa metanolia 3 tunnin ajan Raney-nikkelin läsnä ollessa. Katalysaattori suodatetaan erilleen, suodos haihdutetaan kuiviin ja jäännös kuivataan korkeavakuumis-
sa. Tulokseksi saadaan 9,9 g otsikon yhdistettä amorfisena vaahtona.

R_f (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) = 0,3

MS (FAB): 551 (M+H).

c) 2-n-butylyli-1-[(2'-sulfonamidobifenyl-4-yyli)-
metyyli]-1H-bentsimidatsoli-7-karboksyylihappometyylieste-
ri

9,8 g (17,8 mmol) esimerkin 19h) yhdistettä sekoi-
tetaan paluujäähdyttäen 180 ml:ssa metanolia 90 ml:n kans-
sa konsentroitua suolahappoa 3 tunnin ajan. Liuotin haih-
dutetaan, jäljellejäävän liuoksen pH saatetaan 6 N NaOH-
liuoksella arvoon $\approx 5 - 6$, vesipitoinen liuos uutetaan 3 x
CH₂Cl₂:lla, yhdistetyt orgaaniset faasit pestään kylläste-
tyllä NaCl-liuoksella ja kuivataan MgSO₄:llä. Uudelleenki-
teyttämällä EE:stä saatiin tulokseksi 8,16 g otsikon yh-
distettä valkoisina kiteinä.

Sulamispiste: 192 - 195 °C

R_f (SiO₂, EE/n-heptaani 8:2) = 0,38

MS (FAB): 478 (M+H).

Vaihtoehtoisesti otsikon yhdistettä saadaan myös
esimerkin 19a) yhdisteestä tämän menetelmän mukaisesti.
Tällöin saadaan 100 mg:sta (0,19 mmol) esimerkin 19a) yh-
distettä 60 mg haluttua yhdistettä.

d) 2-n-butylyli-1-[(2'-dimetyyliaminoformyyliisulfon-
amido-bifenyl-4-yyli)metyyli]-1H-bentsimidatsoli-7-karbok-
syylihappometyyliesteri

150 mg:n (0,18 mmol) esimerkin 19b) yhdistettä an-
netaan seistä argon-atmosfäärissä 10 ml:ssa isopropanoli/-
EE:tä (1:1) 10 ml:n kanssa HCl:llä kyllästettyä EE-liuosta
yön ajan huoneenlämpötilassa. Haihdutetaan, jäännös liuo-
tetaan CH₂Cl₂:teen, CH₂Cl₂-faasi pestään kyllästetyllä
Na₂CO₃-liuoksella, vedellä ja kyllästetyllä NaCl-liuoksella
ja kuivataan MgSO₄:llä. Haihduttamalla ja kuivaamalla kor-
keavakuumissa saadaan tulokseksi 138 mg otsikon yhdistettä
amorfisena vaahtona.

R_f (SiO₂, CH₂Cl/MeOH 95:5) = 0,5

MS (FAB): 533 (M+H).

e) 2-n-butylyli-1-[(2'-etoksikarbonyyliamino-sulfonyyli-bifenyl-4-yyli)-metyyli]-1H-bentsimidatsoli-7-karboksyylimihappometyyliesteri

3,25 g:aan (6,81 mmol) esimerkin 19c) yhdistettä ja
 5 170 mg:aan (1,36 mmol) DMAP:tä lisätään 12 ml:ssa absoluuttista pyridiiniä argon-atmosfäärissä 0 °C:ssa 1,53 g (13,6 mmol) K-tert.-butylaattia ja sen jälkeen, kun on sekoitettu 10 min. ajan samassa lämpötilassa 0,65 ml (6,81 mmol) kloorimuurahaishappometyyliesteriä. Sitten sekoitetaan yön ajan huoneenlämpötilassa. Lopuksi liuos saatetaan
 10 jäällä jäähdyttää 25-%:isella KHSO₄-liuoksella happameen reaktioon ja uutetaan useita kertoja EE:llä. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään kyllästetyllä NaCl-liuoksella, kuivataan MgSO₄:llä ja haihdutetaan. Kromatografioimalla
 15 SiO₂:lla käyttäen CH₂Cl₂/MeOH/NH₃:a (9:1:0,1) saatiin 1,8 g otsikon yhdistettä amorfisena vaahtona.

R_f (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/HOAC 9:1:0,2) = 0,71

MS (FAB): 550 (M+H).

f) 2-n-butylyli-1-[(2'-etoksikarbonyyliamino-sulfonyyli-bifenyl-4-yyli)-metyyli]-1H-bentsimidatsoli-7-karboksyylimihappo

Otsikon yhdisteen valmistus esimerkin 19e) yhdisteestä tapahtuu esimerkissä 1h) ilmoitetun menetelmän mukaisesti.

25 R_f (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/HOAC 9:1:0,2) = 0,64

MS (FAB): 536 (M+H).

Esimerkki 20

2-n-butylyli-1-[(2'-n-propyyliaminokarbonyyliamino-sulfonyyli-bifenyl-4-yyli)-metyyli]-1H-bentsimidatsoli-7-karboksyylimihappo

30 a) 2-n-butylyli-1-[(2'-n-propyyliaminokarbonyyliamino-sulfonyyli-bifenyl-4-yyli)-metyyli]-1H-bentsimidatsoli-7-karboksyylimihappometyyliesteri

100 mg (0,21 mmol) esimerkin 19c) yhdistettä keitetään paluujäähdyttää 2 tunnin ajan 8 ml:ssa absoluuttista asetonia 90 mg:n kanssa (0,6 mmol) K₂CO₃:a 24 µl:ssa (0,25

mmol) n-propyyli-isosyanaattia. Jäähdyttämisen jälkeen liuoksen pH saatetaan 2N HCl:ää lisäämällä arvoon ≈ 1 ja uutetaan useita kertoja CH_2Cl_2 :lla. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään 1 x H_2O :lla ja 1 x kyllästetyllä NaCl-liuoksella, kuivataan MgSO_4 :llä ja haihdutetaan. Uudelleenki-

teyttämällä EE:stä saadaan 107 mg otsikon yhdistettä.

Sulamispiste: 150 - 152 °C.

R_f (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 9:1:0,2) = 0,24

MS (FAB): 563 (M+H).

10 b) 2-n-butyyli-1-[(2'-n-propyyliaminokarbonyyliamino-
nosulfonyyli-bifenyl-4-yyli)-metyyli]-1H-bentsimidatsoli-
7-karboksyylihappo

Otsikon yhdistettä valmistetaan esimerkin 20a) yhdisteestä esimerkissä 1h) esitetyn menetelmän mukaisesti.

15 38 mg:sta (0,07 mmol) esimerkin 20a) yhdistettä saadaan 30 mg haluttua yhdistettä amorfisena vaahtona.

R_f (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{ACOH}$ 9:1:0,2) = 0,2

MS (FAB): 549 (M+H).

Esimerkki 21

20 2-n-butyyli-1-[(2'-isopropyyliaminokarbonyyliamino-
sulfonyyli-bifenyl-4-yyli)-metyyli]-1H-bentsimidatsoli-7-
karboksyylihappo

206 mg:n (0,38 mmol) esimerkin 19e) yhdistettä annetaan reagoida 50 ml:ssa tolueenia 5 ml:n kanssa isopropyyliamiinia 8 tunnin ajan 80 °C:ssa autoklaavissa. Reaktioliuos haihdutetaan ja jäännös kromatografoidaan SiO_2 :lla käyttäen $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{MeOH}$:ta (95:5). Tulokseksi saadaan 38 mg otsikon yhdistettä amorfisena vaahtona.

R_f (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{ACOH}$ 9:1:0,2) = 0,35

30 MS (FAB): 549 (M+H).

Esimerkki 22

2-n-butylyli-1-[(2'-allyyliaminokarbonyyliamino-
sufonyyli-bifenyl-4-yyli)-metyyli]-1H-bentsimidatsoli-7-kar-
boksyylihappo

- 5 a) 2-n-butylyli-1-[(2'-allyyliaminokarbonyyliamino-
sufonyyli-bifenyl-4-yyli)-metyyli]-1H-bentsimidatsoli-7-
karboksyylihappometyyliesteri

Otsikon yhdistettä valmistetaan esimerkin 19c)
yhdisteestä esimerkin 20a) menetelmän mukaisesti käyt-
tään allyyli-isosyanaattia n-propyyli-isosyanaatin sijas-
ta. 150 mg:sta (0,31 mmol) esimerkin 19c) yhdistettä saa-
daan 136 mg otsikon yhdistettä.

Sulamispiste: 142 - 145 °C

R_f (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 9:1:0,2) = 0,19

15 MS (FAB): 561 (M+H).

b) 2-n-butylyli-1-[(2'-allyyliaminokarbonyyliamino-
sufonyyli-bifenyl-4-yyli)-metyyli]-1H-bentsimidatsoli-7-
karboksyylihappo

Tämän yhdisteen valmistus tapahtui esimerkin 1h)
20 menetelmän mukaisesti ja tulokseksi saatiin 123 mg:sta
(0,22 mmol) esimerkin 22a) yhdistettä 73 mg otsikon yhdis-
tettä.

Sulamispiste: 220 °C

R_f (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/ACOH 9:1:0,2) = 0,35

25 MS (FAB): 547 (M+H).

Esimerkki 23

2-n-butylyli-1-[(2'-etyyliaminokarbonyyliamino-sulfo-
nyyli-bifenyl-4-yyli)-metyyli]-1H-bentsimidatsoli-7-kar-
boksyylihappo

- 30 a) 2-n-butylyli-1-[(2'-etyyliaminokarbonyyliamino-
sufonyyli-bifenyl-4-yyli)-metyyli]-1H-bentsimidatsoli-7-
karboksyylihappometyyliesteri

Otsikon yhdistettä valmistetaan esimerkin 19c) yh-
disteestä antamalla reagoida etyyli-isosyanaatin kanssa
35 esimerkin 20a) menetelmän mukaisesti.

Sulamispiste: 182 °C

R_f (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 9:1:0,2) = 0,22

MS (FAB): 549 (M+H).

5 b) 2-n-butylyli-1-[(2'-etyyliaminokarbonyyliamino-
sulfonyyli-bifenyl-4-yyli)-metyyli]-1H-bentsimidatsoli-7-
karboksyylihappo

Tätä yhdistettä saadaan tulokseksi esimerkin 1h) menetelmän mukaisesti esimerkin 23a) yhdisteestä.

Sulamispiste: > 220 °C

10 R_f (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/HOAc 9:1:0,2) = 0,35

MS (FAB): 535 (M+H).

Esimerkki 24

15 2-n-butylyli-1-[(2'-syklopropyyylimetyyliaminokarbonyyliaminosulfonyyli-bifenyl-4-yyli)metyyli]-1H-bentsimidatsoli-7-karboksyylihappo

a) 2-n-butylyli-1-[(2'-syklopropyyylimetyyliaminokarbonyyliaminosulfonyyli-bifenyl-4-yyli)-metyyli]-1H-bentsimidatsoli-7-karboksyylihappometyyliesteri

20 139 mg (0,29 mmol) esimerkin 19c) yhdistettä sekoitetaan argon-atmosfäärissä 2 ml:ssa absoluuttista DMSO:ta 35 mg:n kanssa (0,88 mmol) jauhettua NaOH:ta ja 67 mg:n kanssa (0,32 mmol) 2,2,2-trikloori-N-syklopropyyylimetyyliasetamidia (valmistettu syklopropyyliamiinista ja triklooriasetyylikloridista) 30 min. ajan 80 °C:ssa. Reaktioliuos kaadetaan jäihin, saatetaan 2N HCl:llä happameksi
25 ja muodostuva sakka imusuodatetaan. EE:stä uudelleenkitetyksen jälkeen saadaan tulokseksi 69 mg otsikon yhdistettä. Sulamispiste: 158 - 161 °C

R_f (SiO₂, n-heptaani/EE 2:8) = 0,23

30 MS (FAB): 575 (M+H).

b) 2-n-butylyli-1-[(2'-syklopropyyylimetyyliaminokarbonyyliaminosulfonyyli-bifenyl-4-yyli)-metyyli]-1H-bentsimidatsoli-7-karboksyylihappo

35 Otsikon yhdistettä valmistetaan esimerkin 24a) yhdisteestä esimerkissä 1h) esitetyn menetelmän mukaisesti.

Sulamispiste: 234 - 236 °C

R_f (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{HOAc}$ 9:1:0,2) = 0,28

MS (FAB): 561 (M+H).

Esimerkki 25

5 2-n-butylyli-3-[(2'-etoksikarbonyyliamino-sulfonyyli-bifenyl-4-yyli)-metyyli]-3H-imidatso[4,5-b]/[5,4-b]-pyridiini

 a) 2-n-butylyli-3-[(2'-N,N-dimetyyliaminoformyyli-sulfonamido-bifenyl-4-yyli)metyyli]-3H-imidatso[4,5-b]/-
10 [5,4-b]-pyridiini

Otsikon yhdistettä valmistetaan esimerkkien 4a) ja 12d) yhdisteistä esimerkissä 4b) kuvatus menetelmän mukaisesti. Puhdistus tapahtui kromatografioimalla SiO_2 :lla käyttäen eluointiainena EE/MeOH:ta 20:1 ja kiteyttämällä
15 EE/di-isopropyylisteristä.

Sulamispiste: 205 - 211 °C

R_f (SiO_2 , EE/MeOH 20:1) = 0,15

MS (FAB): 476 (M+H).

 b) 2-n-butylyli-3-[(2'-sulfonamidobifenyl-4-yyli)-metyyli]-3H-imidatso[4,5-b]/[5,4-b]-pyridiini
20

Tätä yhdistettä valmistetaan esimerkin 25a) yhdisteestä esimerkin 19c) menetelmän mukaisesti ja kromatografioimalla SiO_2 :lla käyttäen eluointiainena EE/MeOH:ta 20:1
 R_f (SiO_2 , EE/MeOH 20:1) = 0,39

25 MS (FAB): 421 (M+H).

 c) 2-n-butylyli-3-[(2'-etoksikarbonyyliamino-sulfonylibifenyl-4-yyli)-metyyli]-3H-imidatso[4,5-b]/[5,4-b]-pyridiini

 1 g (2,38 mmol) esimerkin 25b) yhdistettä kuumentetaan argon-atmosfäärissä 25 ml:ssa abs. dimetoksietaania
30 1 g:n kanssa aktivoitua (korkeavakuumikuivaus 150 °C:ssa 3 tunnin ajan) molekyyliseulaa 4 Å, 0,66 g:n kanssa K_2CO_3 :a ja 232 µl:n kanssa kloorimuurahaishappoetyyliesteriä 6 tunnin ajan paluujäähdyttämällä. Jäähdyttämisen jälkeen lisätään
35 100 ml 10-%:ista KH_2PO_4 -liuosta (pH ~ 4), uutetaan 3 x EE:llä, yhdistetyt EE-uutteet kuivataan Na_2SO_4 :llä ja haih-

dutetaan. Kromatografioimalla SiO_2 :lla (EE/MeOH 20:1) saadaan tulokseksi 0,5 g otsikon yhdistettä.

Sulamispiste: 172 °C

R_f (SiO_2 , EE/MeOH 20:1) = 0,3

5 MS (FAB): 493 (M+H).

Esimerkki 26

2-n-butylyli-3-[(2'-isopropyliaminokarbonyyliamino-sulfonyyli-bifenyl-4-yyli)-metyyli]-3H-imidatso[4,5-b]/-[5,4-b]pyridiini

10 Otsikon yhdistettä saadaan tulokseksi 100 mg:sta (0,2 mmol) esimerkin 25c) yhdistettä, sen jälkeen, kun on keitetty paluujäähdyttään 3 tunnin ajan 209 μl :n kanssa (2,44 mmol) isopropyliamiinia 5 ml:ssa tolueenia, haihdutettu ja kromatografioitu SiO_2 :lla (EE), saannon ollessa
15 45 mg.

Sulamispiste: 113 - 114 °C

R_f (SiO_2 , EE/MeOH 20:1) = 0,36

MS (FAB): 506 (M+H).

Esimerkki 27

20 2-n-butylyli-3-[(2'-allyyliaminokarbonyyliaminosulfonyyli-bifenyl-4-yyli)-metyyli]-3H-imidatso[4,5-b]/[5,4-b]-pyridiini

Otsikon yhdistettä saadaan tulokseksi antamalla
25 esimerkin 25b) yhdisteen reagoida allyyli-isosyanaatin kanssa

esimerkissä 20a) kuvatus menetelmän mukaisesti.

Sulamispiste: 121 °C

R_f (SiO_2 , EE/MeOH 20:1) = 0,26

MS (FAB): 504 (M+H).

30 Esimerkki 28

2-n-butylyli-3-[(2'-n-propyyliaminokarbonyyliamino-sulfonyyli-bifenyl-4-yyli)-metyyli]-3H-imidatso[4,5-b]/-[5,4-b]-pyridiini

35 150 mg (0,3 mmol) esimerkin 25c) yhdistettä keitetään 5 ml:ssa tolueenia 295 μl :n kanssa (3,6 mmol) n-propyyliamiinia 3 tunnin ajan paluujäähdyttään. Sitten haih-

dutetaan ja jäännös kromatografoidaan SiO_2 :lla (EE). Sadaan 90 mg otsikon yhdistettä.

Sulamispiste: 137 - 138 °C

R_f (SiO_2 , EE) = 0,2

5 MS (FAB): 506 (M+H).

Esimerkki 29

2-n-butylyli-3-[(2'-bentsyylioksikarbonyyliamino-sulfonyyli-bifenyl-4-yyli)-metyyli]-3H-imidatso[4,5-b]/-[5,4-b]-pyridiini

10 Otsikon yhdistettä valmistetaan esimerkin 25b) yhdisteestä ja kloorimuuhaishappobentsyyliesteristä esimerkiksi 25c) kuvatun menetelmän mukaisesti.

Sulamispiste: 85 °C

R_f (SiO_2 , EE/MeOH 20:1) = 0,29

15 MS (FAB): 555 (M+H).

Esimerkki 30

2-etyyli-7-metyyli-3-[(2'-n-propyyliaminokarbonyyliaminosulfonyyli-bifenyl-4-yyli)metyyli]-imidatso[4,5-b]-pyridiini

20 a) 2-etyyli-7-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridiini
10 g:aa (65,3 mmol) 2-amino-4-metyyli-3-nitropyridiiniä hydrataan 40 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 40 ml:ssa metanolia Raney-nikkelin läsnä ollessa. Katalysaattori suodatetaan erilleen, liuotin poistetaan tislamalla vakuumissa, jäännökseen lisätään etanolipitoista HCl-liuosta ja muodostuva 2,3-diamino-4-metyylipyridiini-hydrokloridi imusuodatetaan. 7 g tätä hydrokloridia liuotetaan 57 g:aan polyfosforihappoa (28,5 g:sta P_2O_5 :ttä ja 28,5 g:sta H_3PO_4 :-ää (85-%:ista)), lisätään 1,26 ml propionihappoa ja
25 liuosta sekoitetaan 2 tuntia 100 °C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen kaadetaan jääveteen, saatetaan alkaliseksi lisäämällä Na_2CO_3 :a ja uutetaan useita kertoja EE:llä. Yhdistetyt EE-faasit pestään kyllästetyllä NaCl-liuoksella, kuivataan Na_2SO_4 :llä, haihdutetaan ja jäännös kromatografoidaan SiO_2 :lla (EE/MeOH 5:1). Tulokseksi saadaan 4,2 g otsikon yhdistettä.
35

R_f (SiO₂, EE/MeOH 5:1) = 0,4

MS (DCI): 162 (M+H).

b) 3-[(2'-N,N-dimetyyliaminoformyyliisulfonamido-bifenyl-4-yyli)metyyli]-2-etyyli-7-metyyli-3H-imidatso-
5 [4,5-b]pyridiini

3,1 g (19,26 mmol) esimerkin 30a) yhdistettä ja
9,15 g (19,26 mmol) esimerkin 12d) yhdistettä (75-%:ista)
sekoitetaan 200 ml:ssa absoluuttista DMF:ää 2,6 g:n (19,6
mmol) K₂CO₃:a läsnä ollessa huoneenlämpötilassa yön ajan.
10 Lopuksi liuotin poistetaan tislaamalla vakuumissa, jäännös
liuotetaan CH₂Cl₂:teen, CH₂Cl₂-liuos pestään H₂O:lla, kui-
vataan Na₂SO₄:llä ja haihdutetaan. Kromatografioimalla
SiO₂-:lla (EE/MeOH 20:1) saadaan 2,8 g otsikon yhdistettä.
Sulamispiste: 168 - 170 °C

15 R_f (EE/MeOH 20:1) = 0,13

MS (FAB): 462 (M+H).

c) 2-etyyli-7-metyyli-3-[(2'-sulfonamidobifenyl-4-
yyli)metyyli]-imidatso[4,5-b]pyridiini

2,8 g (6,06 mmol) esimerkin 30b) yhdistettä muute-
20 taan esimerkissä 19c) esitetyn menetelmän mukaisesti otsi-
kon yhdisteeksi (2,2 g).

Sulamispiste: 211 - 212 °C

R_f (SiO₂, EE/MeOH) = 0,35

MS (FAB): 407 (M+H).

25 d) 2-etyyli-7-metyyli-3-[(2'-n-propyyliaminokarbo-
nyyliaminosulfonyyli-bifenyl-4-yyli)metyyli]-imidatso[4,5-
b]pyridiini

Otsikon yhdistettä valmistetaan esimerkin 30c) yh-
disteetä ja n-propyyli-isosyanaatista esimerkin 20a) mene-
30 telmän mukaisesti. 70 mg:sta (0,172 mmol) esimerkin 30c)
yhdistettä saadaan tulokseksi 43 mg haluttua tuotetta.

Sulamispiste: 215 - 220 °C

R_f (SiO₂, EE/MeOH 20:1) = 0,36

MS (FAB): 492 (M+H).

Esimerkki 31

2-etyyli-3-[(2'-etyyliaminokarbonyyliaminosulfonyyli-bifenyl-4-yyli)metyyli]-7-metyyli-imidatso[4,5-b]pyridiini

5 Otsikon yhdistettä valmistetaan esimerkin 30c) yhdisteestä ja etyyli-isosyanaatista esimerkin 20a) menetelmän mukaisesti.

Sulamispiste: 240 - 245 °C

R_f (SiO₂, EE) = 0,14

10 MS (FAB): 478 (M+H).

Esimerkki 32

3-[(2'-allyyliaminokarbonyyliaminosulfonyyli-bifenyl-4-yyli)metyyli]-2-etyyli-7-metyyli-imidatso[4,5-b]pyridiini

15 Otsikon yhdisteen valmistus tapahtuu antamalla esimerkin 30c) yhdisteen ja allyyli-isosyanaatin reagoida esimerkin 20a) menetelmän mukaisesti.

Sulamispiste: 216 - 219 °C

R_f (SiO₂, EE) = 0,13

20 MS (FAB): 490 (M+H).

Esimerkki 33

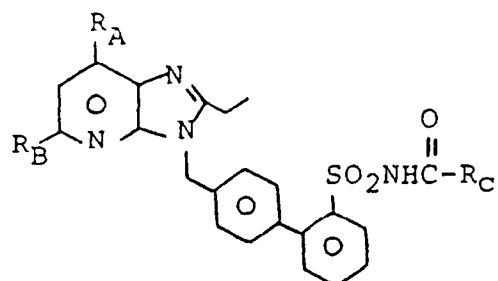
2-etyyli-3-[(2'-metoksikarbonyyliaminosulfonyyli-bifenyl-4-yyli)metyyli]-7-metyyli-imidatso[4,5-b]pyridiini

100 mg (0,245 mmol) esimerkin 30c) yhdistettä se-
 25 koitetaan 171 mg:n kanssa (1,24 mmol) K₂CO₃:a, 62 µl:n kanssa (0,62 mmol) dimetyylidikarbonaattia ja 25 mg:n kanssa DMAP:tä 10 ml:ssa dietyleeniglykolidimetyylieetteriä 2 tunnin ajan paluujäähdyttäen. Lopuksi tislataan, jäännökseen lisätään EE/KH₂PO₄-liuosta, orgaaninen faasi
 30 erotetaan ja pestään 2 x KH₂PO₄-liuoksella. Kuivaamalla Na₂SO₄:llä, haihduttamalla ja kromatografioimalla SiO₂:lla (EE) saatiin tulokseksi 44 mg otsikon yhdistettä.

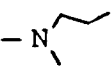
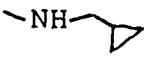
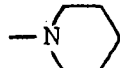
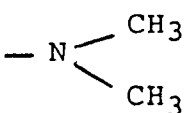
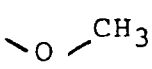
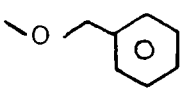
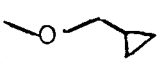
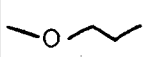
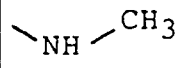
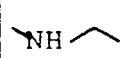
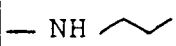
R_f (SiO₂, EE) = 0,15

MS (FAB): 465 (M+H).

Seuraavassa taulukossa esitettyjä kaavan V mukaisia
esimerkkejä valmistettiin vastaavasti, kuten esimerkeissä
1 - 33 esitetyissä ohjeissa kuvatuista rakenneosista:



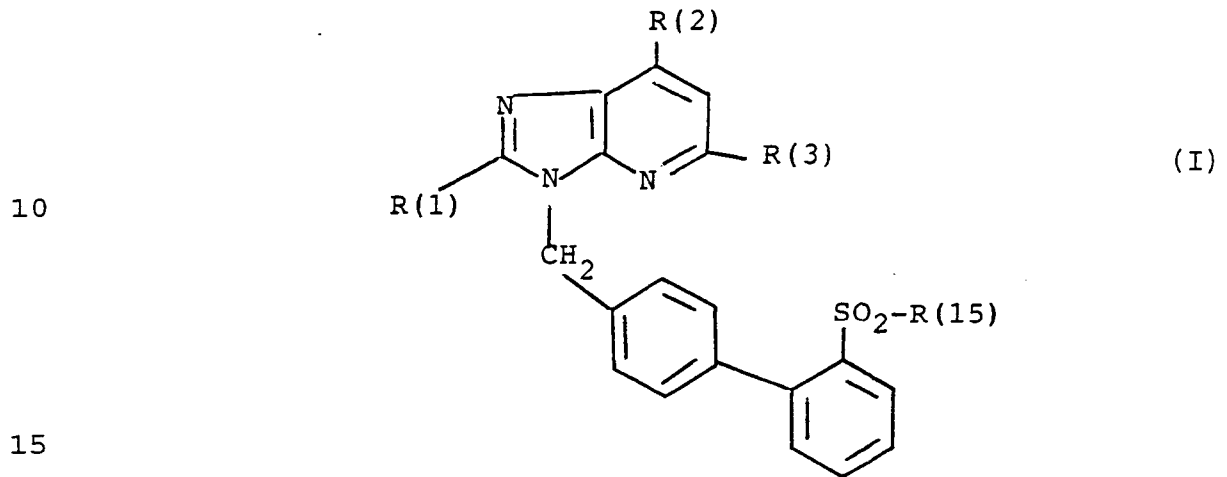
	R _A	R _B	R _C	[°C]	R _i SiO ₂	MS(FAB) [M+H]
15	34	-CH ₃	-H		0,15 (EE)	447
	35	-CH ₃	-H		0,17 (EE)	461
20	36	-CH ₃	H		0,15 (EE)	445
25	37	-CH ₃	-H		0,3 (EE/MeOH 20:1)	509
	38	-CH ₃	-H		0,2 (EE)	432
30	39	-CH ₃	-H		0,22 (EE)	508
35	40	-CH ₃	-H		0,2 (EE)	500

	R _A	R _B	R _C	[°C]	R _f SiO ₂	MS(FAB) [M+H]
5	41	-CH ₃	-H		0,28 (EE/MeOH 20:1)	474
	42	-CH ₃	H		0,16 (EE)	472
10	43	-CH ₃	H		0,18 (EE)	486
15	44	-CH ₃	H		0,3 (EE/MeOH 20:1)	446
	45	-CH ₃	-CH ₃		120 0,15 (EE)	479
20	46	-CH ₃	-CH ₃		0,29 (EE)	555
25	47	-CH ₃	-CH ₃		0,3 (EE)	519
	48	-CH ₃	-CH ₃		142 0,28 (EE)	507
30	49	-CH ₃	-CH ₃		217 0,2 (EE)	488
	50	-CH ₃	-CH ₃		205 0,2 (EE)	492
35	51	-CH ₃	-CH ₃		204 0,2 (EE)	506

5		R_A	R_B	R_C	[°C]	R_i SiO ₂	MS(FAB) [M+H]
	52	-CH ₃	-CH ₃	-NH 	189- 191	0,3 (EE)	518
10	53	-CH ₃	-CH ₃	-NH 	198	0,2 (EE)	504

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten imidatso-
[4,5-b]pyridiinijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on
5 kaava (I)



jossa

R(1) on (C₁-C₇)-alkyyli;

R(2) ja R(3) ovat samat tai erilaiset ja merkitsevät
vetyä tai (C₁-C₄)-alkyyliä;

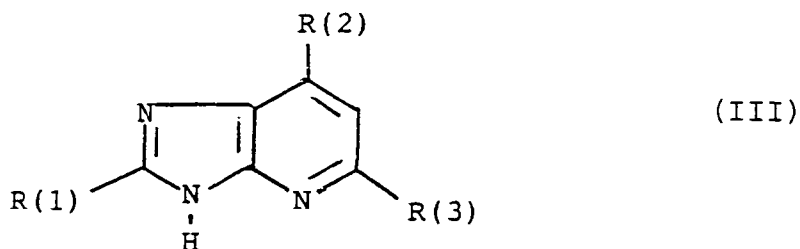
R(15) on 1) -NH-CO-NHR(16), jossa R(16) on vety, metyyli,
5 etyyli, propyyli, isopropyyli, (C₃-C₆)-syklo-
alkyyylimetyyli, (C₂-C₆)-alkenyyli tai fenyyli-
etyyli, tai

2) -NH-CO-N(R(17))₂, jossa R(17) on metyyli tai
allyyli, tai

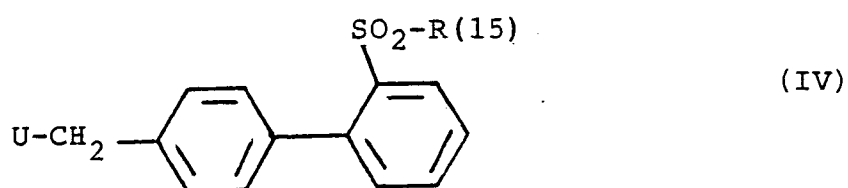
10 3) -NH-CO-OR(18), jossa R(18) on metyyli, etyy-
li, propyyli, (C₃-C₆)-sykloalkyyylimetyyli,
(C₂-C₆)-alkenyyli, fenyylietyyli tai bentsyy-
li, tai

15 4) -N-(CO-OR(19))₂, jossa R(19) on allyyli tai
bentsyyli,

sekä niiden fysiologisesti hyväksyttävien suolojen valmis-
tamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on
kaava (III)



jossa R(1), R(2) ja R(3) merkitsevät samaa kuin edellä, alkyloidaan yhdisteellä, jolla on kaava (IV)



15 jossa R(15) merkitsee samaa kuin edellä ja U on halogeeni, o-tolueenisulfonaatti, mesylaatti tai triflaatti, mahdollisesti lohkaistaan väliaikaisesti liitettyt suojaryhmät ja mahdollisesti muutetaan saatu kaavan I mukainen yhdiste sen fysiologisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

20 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R(15) on

- 1) -NH-CO-NHR(16), jossa R(16) on syklopropyyli-metyyli, sykloheksyylimetyyli tai allyyli, tai
- 25 2) -NH-CO-N(R(17))₂, jossa R(17) on metyyli tai allyyli, tai
- 3) -NH-CO-OR(18), jossa R(18) on metyyli, etyyli, propyyli, allyyli, sykloheksyylimetyyli, tai bentsyyli, tai
- 30 4) -N-(CO-OR(19))₂, jossa R(19) on allyyli tai bentsyyli.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

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

FI 95908 f 97471 GrD931/04

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

EP 400 835 G03D235/08, 400974 G02D43/04

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

30.06.94

EM

Allekirjoitus