

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) FI 951828 A7

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **951828**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁶)
**C07D471/04
C07D221:00
C07D235:00**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **18.04.1995**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **18.04.1995**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **20.10.1995**

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

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

19.04.1994 JP 6-079079

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Tanabe Seiyaku Co., Ltd., 2-10 Dosho-machi 3-chome, Chuo-ku, Osaka, JAPAN, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Sekine, Yasuo, Japan, JAPAN, (JP)

2 • Kawanishi, Eiji, Japan, JAPAN, (JP)

3 • Narita, Hiroshi, Japan, JAPAN, (JP)

4 • Hashimoto, Yoshihiro, Japan, JAPAN, (JP)

5 • Mizobe, Masakazu, Japan, JAPAN, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

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

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

Imidatsopyridiini johdokset ja menetelmä niiden valmistamiseksi

Imidazopyridinderivat och förfarande för deras framställning

Imidatsopyridiini johdannaiset ja menetelmä niiden valmistamiseksi. - Imidazopyridinderivat och förfarande för deras framställning.

5

Keksintö koskee uusia imidatsopyridiini johdannaissia, joilla on verenpainetta alentavaa vaikutusta, ja menetelmä näiden valmistamiseksi.

10 Angiotensiini II on biologisesti aktiivinen peptidi, joka koostuu kahdeksasta aminohaposta, ja jota muodostuu antiotensiini I:n spesifisellä muutoksella angiotensiiniä konvertoivan entsyymin toimesta pääasiassa verenkierron aikana keuhkoissa. Mainittu angiotensiini II supistaa verisuonten sileää
15 lihasta samoin kuin edistää aldosteronin erityystä lisämunuaisskuoressa, minkä kautta verenpaine kohoaa. Sen vuoksi on hyvin tunnettua, että angiotensiini II-reseptoriantagonistit voivat olla käyttökelpoisia liiallisen verenpaineen hoidossa.

20 Edellä mainitun mekanismin pohjalta on tunnettu, että jotkin verenpainetta alentavat aineet, esimerkiksi imidatsopyridiini johdannaiset, kuten 2-(alempi alkyyli)-5-(alempi alkanoyyli)-3-(substituoitu bifenylyyli)metyyli-4,5,6,7-tetrahydroimidatso[4,5-c]pyridiini-4-karboksyuylihapot, ja niiden far-
25 maseuttisesti hyväksyttävä suola (katso JP-julkaisua (Kokai) 279361/1993).

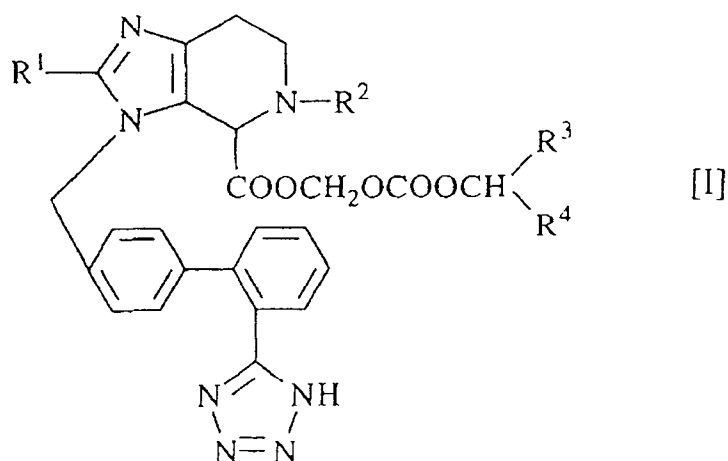
Mainituilla tunnetuilla yhdisteillä on joitain ongelmia kliinisesti käytettäessä. Jotkin yhdisteet esimerkiksi imeytyvät
30 huonosti ruoansulatuskanavasta oraalisesti annettaessa, tai myös mikäli mne imeytyvät ruoansulatuskanavasta, toiset yhdisteet muuttuvat plasmassa huonosti aktiiviseen muotoon imeytymisen jälkeen.

35 Edellä mainituissa olosuhteissa on haluttavaa kehittää yhdiste, joka voi imeytyä hyvin ruoansulatuskanavasta ja muuttuu

sen jälkeen nopeasti aktiiviseen muotoon plasmassa niin, että sillä voi olla erinomaiset farmakologiset aktiivisuudet.

Keksinnön eräänä kohteena on aikaansaada uusia imidatsopyridiini johdannaisia, jotka voivat imeytyä hyvin ruoansulatuskanavasta ja muuttua nopeasti aktiiviseen muotoon, jossa niillä on voimakas angiotensiini II-antagonistiaktiivisuus niin, että ne ovat käyttökelpoisia verenpainetta alentavina aineina. Keksinnön eräs toinen kohde on aikaansaada menetelmä mainittujen imidatsopyridiini johdannaisten valmistamiseksi. Keksinnön edelleen eräänä kohteena on aikaansaada farmaseuttinen koostumus, joka sisältää aktiivisena valmistusaineena uutta imidatsopyridiini johdannaista tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa seoksena tavanomaisen farmaseuttisesti hyväksyttävän väliaineen tai laimennusaineen kanssa. Keksinnön edelleen eräänä kohteena on aikaansaada menetelmä liiallisen verenpaineen ennalta estämiseksi tai hoitamiseksi lämmänverisillä eläimillä, mukaan lukien ihmisellä.

Keksintö koskee kaavan I mukaisia imidatsopyridiini johdannaisia:



jossa R¹ on alempi alkyliryhmä, R² on alempi alkanoyyliryhmä, ja R³ ja R⁴ ovat kumpikin alempia alkyliryhmiä, tai molemmat liittyvät päissään yhteen muodostaen alkyleeni-

ryhmän, jossa on 3 - 6 hiiliatomia, tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

Edullisia esimerkkejä keksinnön kaavan I mukaisista yhdisteistä ovat 2-n-propyyli-5-asetyyli-3-[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli-4,5,6,7-tetrahydroimidatso[4,5-c]pyridiini-4-karboksylihapon (3-pentyyli)oksikarbonyylioksimetyyliesteri, 2-n-propyyli-5-asetyyli-3-[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli-4,5,6,7-tetrahydroimidatso[4,5-c]pyridiini-4-karboksylihapon sykloheksyylioksimetyylioksimetyyliesteri ja vastaavat.

Keksinnön kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ovat käyttökelpoisia lääkkeenä liiallisen verenpaineen ennalta estossa tai hoidossa eläimillä tai muilla lämminverisillä eläimillä.

Keksinnön kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää lääkkeenä joko vapaassa muodossa tai farmaseuttisesti hyväksyttävän suolansa muodossa. Farmaseuttisesti hyväksyttävä suola on edullisesti sen hydrokloridia, jolla on erinomainen kiteisyys.

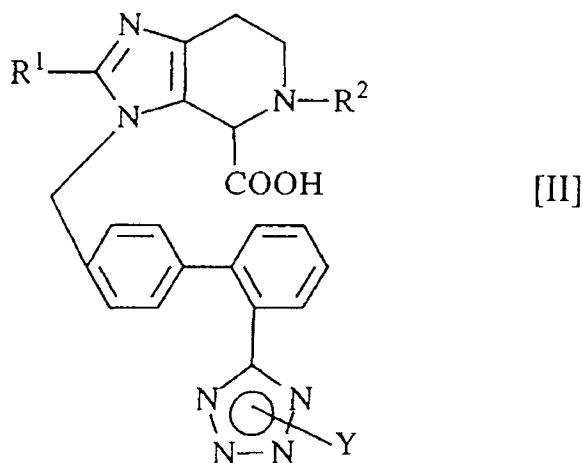
Keksinnön kaavan I mukaiset yhdisteet voivat esiintyä optisen isomeerin muodossa sen asymmetrisen hiiliatomin johdosta, ja keksintöön luetaan mukaan myös nämä optisesti aktiiviset isomeerit ja niiden seos.

Keksinnön kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävä suola soveltuvat oraaliseen antoon, mutta niitä voidaan käyttää parenteraaliseen antoon. Keksinnön kaavan I mukaisia yhdisteitä tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa voidaan käyttää myös farmaseuttisen formulaation muodossa seoksena farmaseuttisesti hyväksyttävän väliaineen tai laimennusaineen kanssa, joka soveltuu oraaliseen antoon tai parenteraaliseen antoon. Farmaseuttiset valmisteet

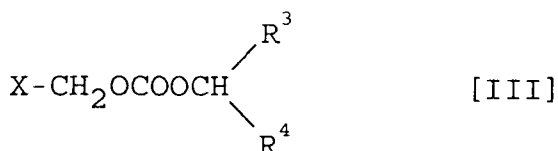
voivat olla kiinteässä muodossa kuten tabletteja, kapseleita, jauheita ja vastaavia, tai nestemäisessä muodossa kuten liuoksia, suspensioita, emulsioita tai vastaavia. Parenteraalisesti annettaessa keksinnön kaavan I mukaisia yhdisteitä tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa voidaan käyttää injektioon tarkoitetun formulaation muodossa.

Keksinnön kaavan I mukaisten yhdisteiden tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan päivittäisannos vaihtelee riippuen potilaiden iästä, painosta, tiloista ja sairauksien vakavuudesta johtuen, mutta oraalisesti annettaessa se on tavallisesti alueella 0,01 - 30 mg/kg, edullisesti alueella 0,03 - 5 mg/kg, ja parenteraalisesti annettaessa se on tavallisesti alueella 0,002 - 1 mg/kg, edullisesti alueella 0,01 - 0,3 mg/kg.

Keksinnön mukaisesti keksinnön kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa siten, että kaavan II mukainen yhdiste:



jossa Y on vetyatomi tai suojaryhmä, ja R¹ ja R² ovat edellä määritellyt, tai sen suola, tai sen reaktiivinen johdannainen sen karboksyyli ryhmässä, saatetaan reagoimaan kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa:



jossa X on reaktiivinen tähde, ja R^3 ja R^4 ovat edellä määritellyt, ja kun Y on suojaryhmä, poistetaan mainittu suojaryhmä tuotteesta sen jälkeen.

5 Kaavan II mukaisen yhdisteen reaktio, tai sen suolan tai sen reaktiivisen johdannaisen sen karboksyyliiryhmän suhteen, kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa voidaan suorittaa tavanno-
maisella menetelmällä.

10 Kaavan II mukaisen yhdisteen suola on esimerkiksi alkalimetallisuola, maa-alkalimetallisuola, orgaaninen amiinisuo-
la tai vastaavia. Kaavan I mukaisen yhdisteen reaktiivinen joh-
dannainen karboksyyliiryhmässä on edullisesti vastaava happo-
halogenidi, happoanhydridi, aktiivinen esteri tai vastaavia.

15 Reaktiivinen tähde, jota X edustaa kaavan III mukaisessa yh-
disteessä, on edullisesti halogeeniatomi (esimerkiksi kloori,
bromi, jodi tai vastaavia).

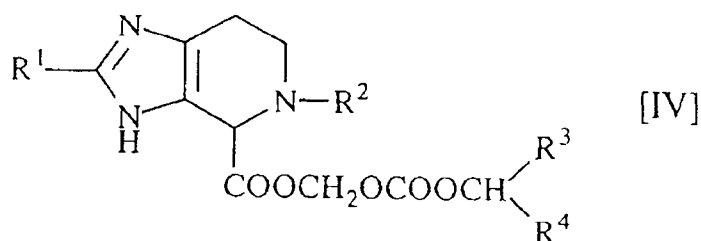
Esimerkiksi kaavan II mukaisen vapaan yhdisteen tai sen suo-
20 lan reaktio kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa suoritetaan
happoakseptorin läsnä ollessa. Happoakseptori on esimerkiksi
alkalimetallikarbonaattia (esimerkiksi kaliumkarbonaatti tai
vastaavia), alkalimetallihydridiä (esimerkiksi natriumhydri-
diä, kaliumhydridiä tai vastaavia), alkalimetallialkoksidia
25 (esimerkiksi natriummetoksidia, natriumetoksidia, kalium-t-
butoksidia tai vastaavia), orgaanista amiinia (esimerkiksi
trialkyyliamiinia, pyridiiniä tai vastaavia), alkalimetalli-
vetykarbonaattia (esimerkiksi natriumvetykarbonaattia,
kaliumvetykarbonaattia tai vastaavia).

30 Nämä reaktiot voidaan edullisesti suorittaa sopivassa liuot-
timessa (esimerkiksi eetteriliuottimessa kuten dioksaani,
tetrahydrofuraani, di-alempialkyyliformamidi, di-alempialkyy-
lisulfoksidi, aseton, metyylietyyliketoni, etyyliasetaatti,
35 asetonitriili, kloroformi, metyleenikloridi tai vastaavia)
lämpötilassa jäädytyslämpötilasta kuumennuslämpötilaan, esi-

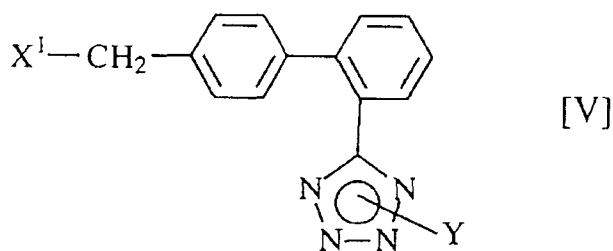
merkiksi lämpötilassa $-30 - 100^{\circ}\text{C}$, edullisesti lämpötilassa -10°C :sta huoneenlämpötilaan.

Kun edellä olevissa reaktioissa saadussa tuotteessa on suoja-ryhmä, mainittu suojaryhmä voidaan poistaa helposti tavanomaisella menetelmällä. Suojaryhmä on esimerkiksi trityyli-ryhmä, tri-alempi-alkyyilisilyyliryhmä, syaani-alempialkyyli-ryhmä, alempi-alkoksibentsyyli-ryhmä.

Keksinnön kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan myös valmistaa siten, että kaavan IV mukainen yhdiste:

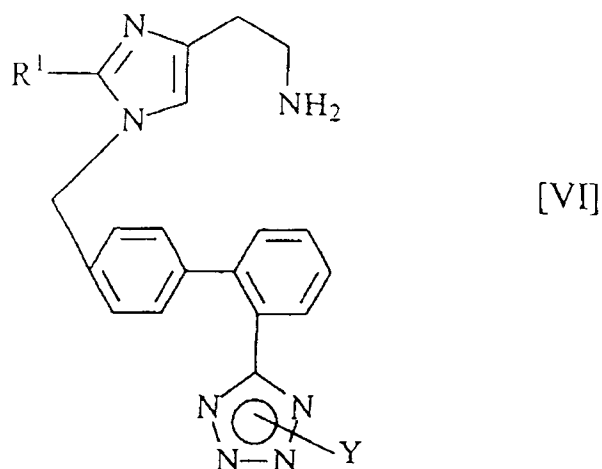


jossa R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 ovat edellä määritellyt, tai sen suola, saatetaan reagoimaan kaavan V mukaisen yhdisteen kanssa:

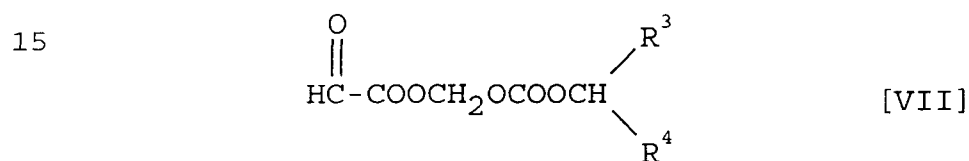


jossa X^1 on reaktiivinen tähde, ja Y on edellä määritelty, tai sen suola, ja kun Y on suojaryhmä, mainittu suojaryhmä poistetaan sen jälkeen tuotteesta.

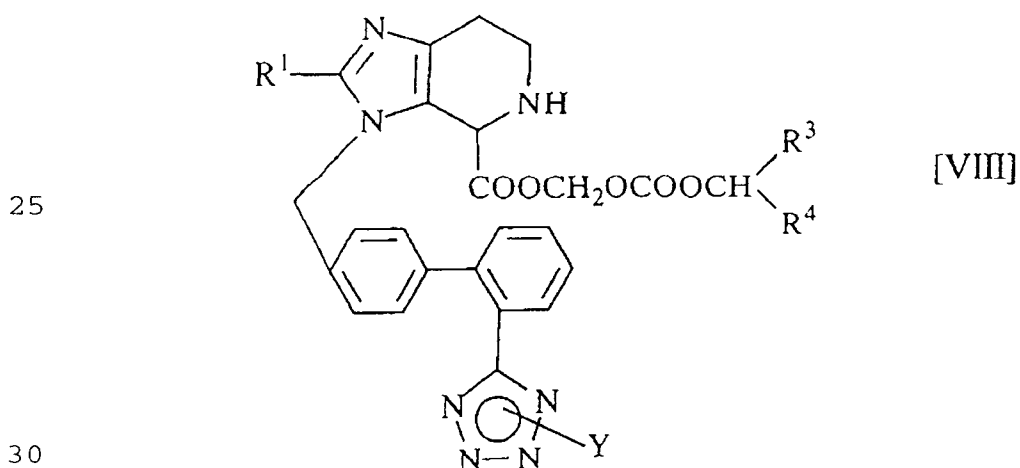
Edelleen keksinnön kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa myös siten, että kaavan VI mukainen yhdiste:



jossa R¹ ja Y ovat edellä määritellyt, tai sen suola, saate-
taan reagoimaan kaavan VII mukaisen yhdisteen kanssa:



20 jossa R³ ja R⁴ ovat edellä määritellyt, jolloin saadaan
kaavan VIII mukainen yhdiste:



jossa R¹, R³, R⁴ ja Y ovat edellä määritellyt, minkä jälkeen
kaavan VIII mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan IX
mukaisen yhdisteen kanssa:



jossa R^2 on edellä määritelty, tai sen suolan tai sen reaktiivisen johdannaisen kanssa, ja kun Y on suojaryhmä, mainittu suojaryhmä poistetaan sen jälkeen.

5 Kaavan IV mukaisen yhdisteen reaktio kaavan V mukaisen yhdisteen kanssa voidaan suorittaa alkalimetallihydridin tai alkalimetallialkoksidin läsnä ollessa, tai happoakseptorin läsnä ollessa. Sopiva esimerkki reaktiivisesta tähteestä, jota X^1 edustaa kaavan V mukaisessa yhdisteessä, on halogeeniatomi.

10

Kun reaktio suoritetaan alkalimetallihydridin tai alkalimetallialkoksidin läsnä ollessa, alkalimetallihydridi on esimerkiksi natriumhydridi, kaliumhydridi tai vastaava, ja alkalimetallialkoksidi on esimerkiksi natriummetoksidi, natriumetoksidi, kalium-t-butoksidi tai vastaava. Reaktio suoritetaan edullisesti sopivassa liuottimessa lämpötilassa jäähdytyslämpötilasta kuumennuslämpötilaan, esimerkiksi lämpötilassa -30 - 50°C, edullisesti lämpötilassa -10°C:sta huoneenlämpötilaan. Liuotin on esimerkiksi di-alempialkyyliformamidia, di-alempialkyylisulfoksidi, si-alempialkyyliasetamidi tai
15 alempi alkanoli.

20

Kun reaktio suoritetaan happoakseptorin läsnä ollessa, happoakseptori on esimerkiksi alkalimetallikarbonaatti tai vastaava. Reaktio suoritetaan edullisesti lämpötilassa jäähdytyslämpötilasta kuumennuslämpötilaan, esimerkiksi lämpötilassa -10 - 100°C. Liuotin on esimerkiksi asetonia, dimetyyli-formamidia, dimetyylisulfoksidia tai vastaavaa.

25

30 Keksinnön kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan saada kahden stereoisomeerin muodossa, jotka valmistetaan saattamalla kaavan V mukaisen yhdisteen reagoimaan kaavan IV mukaisen yhdisteen kanssa imidatsopyridiiniytimen 1-asemassa tai sen 3-asemassa. Tässä tapauksessa nämä isomeerit voidaan erottaa ta-
35 vanomaisella menetelmällä kuten silikageelipylväskromatografialla, uudelleenkiteyttämällä tai vastaavalla menetelmällä.

Kaavan VI mukaisen yhdisteen reaktio kaavan VII mukaisen yhdisteen kanssa voidaan suorittaa hapon tai emäksen läsnä ollessa tai ilman näiden läsnäoloa. Kun reaktio suoritetaan hapon tai emäksen läsnä ollessa, happo on esimerkiksi epäorgaanista happoa (esimerkiksi suolahappo, rikkihappo, fosforihappo tai vastaava), orgaanista happoa (esimerkiksi oksaalihappo, fumaarihappo tai vastaava), ja emäs on esimerkiksi epäorgaanista emästä kuten alkalimetallikarbonaatti, alkalimetallivetykarbonaatti tai vastaava. Reaktio suoritetaan sopivassa liuottimessa lämpötilassa jäähdytyslämpötilasta kuumennuslämpötilaan, esimerkiksi lämpötilassa 10 - 100°C, edullisesti lämpötilassa huoneenlämpötilasta käytettävän liuottimen kiehumispisteeseen. Liuotin on esimerkiksi vettä tai alempaa alkanolia, tai tetrahydrofuraania, dioksaania, tai näiden liuottimien ja veden seosta.

Kaavan VI mukaisen yhdisteen ja kaavan VII mukaisen yhdisteen reaktiolla saatavan, kaavan VIII mukaisen yhdisteen reaktio kaavan IX mukaisen yhdisteen kanssa suoritetaan tavanomaisella menetelmällä. Reaktio suoritetaan esimerkiksi emäksen tai dehydratoivan -/kondensointiaineen läsnä ollessa tai puuttuessa.

Kaavan IX mukaista yhdistettä voidaan käyttää reaktiivisen johdannaisen muodossa, esimerkiksi happoanhydridinsä tai happohalogeenidinsa muodossa.

Kun reaktio suoritetaan emäksen läsnä ollessa, emäs voi olla tavanomaisia emäksiä, edullisesti orgaanista emästä kuten tri-alempi alkyyliamiinia, pyridiiniä, 4-di-(alempi alkyyli)-aminopyridiiniä, ja epäorgaanista happoa kuten alkalimetallivetykarbonaattia, alkalimetallikarbonaattia, alkalimetallihydroksidia tai vastaavaa. Reaktio voidaan suorittaa sopivassa liuottimessa lämpötilassa jäähdytyslämpötilasta kuumennuslämpötilaan, esimerkiksi lämpötilassa -30 - 100°C, edullisesti lämpötilassa -10°C:sta käytettävän liuottimen kiehu-

mispisteeseen. Liuotin on esimerkiksi metyleenikloridia, kloroformia, etyyliasetaattia, tetrahydrofuraania tai näiden liuottimien ja veden seosta.

- 5 Kun reaktio suoritetaan dehydratoivan -/kondensointiaineen läsnä ollessa, dehydratoiva -/kondensointiaine on esimerkiksi disykloheksyylikarbodi-imidiä, 1-etyyli-3-(3-dimetyyliamino-propyyli)karbodi-imidiä, bentsotriatsol-1-yyli-1,3,4-tris(dimetyyliamino)fosfoniumheksafluorifosfaattia tai vastaavaa. Reaktio-
 10 järjestelmään voidaan lisätä reaktionedistäjää kuten hydroksibentsotriatsolia, N-hydroksisukkinimidiä tai vastaavaa. Reaktio suoritetaan sopivassa liuottimessa lämpötilassa jäähdytyslämpötilasta kuumennuslämpötilaan, esimerkiksi lämpötilassa -10 - 80°C, edullisesti suunnilleen huoneenlämpötilassa.
 15 Liuotin on esimerkiksi metyleenikloridia, kloroformia, di-alempialkyyli-formamidia, asetonitriiliä, tetrahydrofuraania tai vastaavaa.

- Edellä mainituissa reaktioissa lähtöaineyhdisteitä voidaan
 20 käyttää joko vapaassa muodossa tai suolansa muodossa. Kaavan IV mukaisen yhdisteen suola voi olla esimerkiksi hydrokloridia, hydrobromidia, oksalaattia tai vastaavaa. Kaavan V mukaisen yhdisteen suola voi olla esimerkiksi alkalimetallisuolaa tai vastaavaa. Kaavan VI mukaisen yhdisteen suola voi
 25 olla esimerkiksi hydrokloridia, hydrobromidia, oksalaattia tai vastaavaa. Kaavan VIII mukaisen yhdisteen suola voi olla esimerkiksi alkalimetallisuolaa, maa-alkalimetallisuolaa, raskasmetallisuolaa, orgaanista amiinisuolaa, suolaa epäorgaanisen hapon kanssa, suolaa orgaanisen hapon kanssa, tai
 30 vastaavaa. Kaavan IX mukaisen yhdisteen suola voi olla esimerkiksi alkalimetallisuolaa, maa-alkalimetallisuolaa tai vastaavaa. Kaavan VII mukaista yhdistettä voidaan käyttää hydraattinsa tai alkoholaattinsa muodossa.

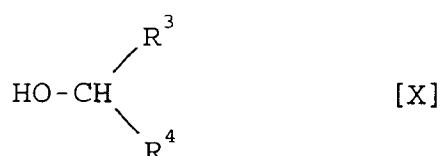
- 35 Kun täten saadut keksinnön kaavan I mukaiset yhdisteet ovat raseemisen seoksen muodossa, mainitut raseemiset kaavan I

mukaiset yhdisteet voidaan resolvoida optisesti tavanomaisella menetelmällä.

5 Kaavan II mukainen lähtöaineyhdiste ja kaavan VI mukainen lähtöaineyhdiste voidaan valmistaa menetelmällä, joka kuvataan JP-julkaisussa (Kokai) 279361/1993.

10 Kaavan IV mukainen lähtöaineyhdiste voidaan valmistaa menetelmällä, joka kuvataan JP-julkaisussa (Kokai) 167687/1986 tai 101062/1990.

15 Kaavan III mukainen lähtöaineyhdiste voidaan valmistaa menetelmällä, joka kuvataan julkaisussa Rep. Yamanouchi Cent. Res. Lab., no. 2, s. 95 (1974). Kaavan III mukaisista lähtöaineyhdisteistä kaavan III mukainen lähtöaineyhdiste, jossa X on klooriatomi, voidaan valmistaa saattamalla metyyliklooriformiaatin reagoimaan sulfuryylikloridin kanssa, jolloin saadaan monokloorimetyyliklooriformiaatti, sen jälkeen saattamalla monokloorimetyyliklooriformiaatin reagoimaan kaavan X mukaisen alkoholiyhdisteen kanssa:



25 jossa R³ ja R⁴ ovat edellä määritellyt.

Tämän patenttihakemuksen kuvauksessa ja patenttivaatimuksissa alempi alkyyliryhmä tarkoittaa alkyyliryhmiä, joissa on 1 - 6 hiiliatomia, edullisesti niitä, joissa on 1 - 4 hiiliatomia. Alempi alkanoyyliryhmä tarkoittaa alkanoyyliryhmiä, joissa on 2 - 6 hiiliatomia, edullisesti niitä, joissa on 2 - 4 hiiliatomia.

35 Alkyyliryhmiä, joissa on 1 - 4 hiiliatomia, ovat metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli, isobutyli, sec-

butyyli, tert-butyli ja vastaavat, ja alkanoyyliryhmiä, joissa on 2 - 4 hiiliatomia, ovat asetyyli, propionyyli, butyryyli, isobutyryyli ja vastaavat, ja alkyleeniryhmiä, joissa on 3 - 6 hiiltä, ovat trimetyleeniryhmä, tetrametyleeniryhmä, pentametyleeniryhmä, heksametyleeniryhmä ja vastaavat.

Keksintöä kuvataan yksityiskohtaisemmin seuraavilla esimerkeillä, mutta keksintöä ei saisi tulkita näihin rajoittuvaksi.

10

Esimerkki 1

(1) 2-n-Propyyli-5-asetyyli-3-[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)-bifenyl-4-yyli]metyyli-4,5,6,7-tetrahydroimidatso[4,5-c]-pyridiini-4-karboksyylihappometyyliesteri-1/2-fumaraattia (300 g) suspendoidaan kloroformin (2 litraa) ja veden (1 litra) seoksessa, ja seos neutraloidaan natriumvetykarbonaatilla (50 g), jolloin saadaan 2-n-propyyli-5-asetyyli-3-[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli-4,5,6,7-tetrahydroimidatso[4,5-c]pyridiini-4-karboksyylihappometyyliesteriä (270 g).

Tämä tuote (270 g) liuotetaan kloroformiin (1,5 litraa) ja siihen lisätään trietyyliamiinia (65 g) ja trityylikloridia (158 g), ja seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa yön yli. Reaktioliuos pestään, kuivataan ja haihdutetaan liuottimen poistamiseksi. Jäännös uudelleenkiteytetään etanoli-eetterin seoksesta, jolloin saadaan 2-n-propyyli-5-asetyyli-3-[2'-(1-trityyli-1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli-4,5,6,7-tetrahydroimidatso[4,5-c]pyridiini-4-karboksyylihappometyyliesteriä (325,8 g).

sp.: 188-189°C (hajonnut)

FAB-MS (m/z): 742 (M+H), 243 (emäs)

NMR (CDCl₃) δ: 0,85 ja 0,96 (kummatkin, t, J=7,3, 3H), 1,73 ja 2,20 (kummatkin, s, 3H)

- (2) Edellinen yhdiste (318 g) suspendoidaan etanolin (2 litraa) ja tetrahydrofuraanin (200 ml) seoksessa ja siihen lisätään liuos, jossa on natriumhydroksidia (20,0 g) vedessä (20 ml), ja seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa yön yli.
- 5 Seos haihdutetaan liuottimen poistamiseksi ja siihen lisätään kloroformia (2 litraa). Seos pestään, kuivataan ja haihdutetaan liuottimen poistamiseksi. Jäännöstä hierretään eetterillä, jolloin saadaan 2-n-propyyli-5-asetyyli-3-[2'-(1-trityyli-1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli-4,5,6,7-tetra-
- 10 hydroimidatso[4,5-c]pyridiini-4-karboksylihappoa (319 g).
 FAB-MS (m/z): 728 (M+1), 243 (emäs)
 NMR (DMSO-d₆) δ: 0,69 ja 0,79 (kummatkin, t, J=7,4, 3H), 1,56 ja 2,02 (kummatkin, s, 3H)
- 15 (3) Edellinen yhdiste (2,92 g) liuotetaan dimetyyliformamidiin (30 ml), ja siihen lisätään kaliumkarbonaattia (0,83 g). Seos jäähdytetään jäällä ja siihen lisätään tipotain liuos, jossa on 3-pentyylioksi-karbonyylioksimetyyli-kloridia (0,87 g) dimetyyliformamidissa (5 ml). Lisäyksen
- 20 jälkeen seos lämmitetään huoneenlämpötilaan ja sekoitetaan huoneenlämpötilassa yön yli. Seokseen lisätään etyyliasetaattia, ja seos pestään, kuivataan ja haihdutetaan liuottimen poistamiseksi. Jäännös puhdistetaan silikageelillä pylväskromatografisesti (liuotin; n-heksaani:etyyliasetaatti = 1:1),
- 25 jolloin saadaan 2-n-propyyli-5-asetyyli-3-[2'-(1-trityyli-1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli-4,5,6,7-tetrahydroimidatso[4,5-c]pyridiini-4-karboksylihappo-3-pentyylioksi-karbonyylioksimetyyliesteriä (2,95 g) karamellina.
 FAB-MS (m/z): 872 (M+H), 243 (emäs)
- 30 NMR (CDCl₃) δ: 4,60 (1H, quint), 5,18 (2H, ABq), 5,61 (2H, ABq)
- (4) Edelliseen tuotteeseen (2,92 g) lisätään 85 % muurahais-
- 35 happoa (20 ml) jäissä jäähdyttäen, ja seos lämmitetään huoneenlämpötilaan ja sekoitetaan tunnin ajan. Reaktioliuos laimennetaan jäävedellä, ja liukenemattomat ainekset

poistetaan suodattamalla ja pestään. Suodos neutraloidaan natriumvetykarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella jäässä jäädyttään ja uutetaan kloroformilla. Uute pestään, kuivataan ja haihdutetaan liuottimen poistamiseksi. Jäännös puhdistetaan silikageelillä pylväskromatografisesti (liuotin; kloroformi:metanoli=50:1), jolloin saadaan 2-n-propyyli-5-asetyyli-3-[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli-4,5,6,7-tetrahydroimidatso[4,5-c]pyridiini-4-karboksyylihappo-3-pentyylioksikarbonyylioksimetyyliesteriä (2,09 g) karamellina. Tämä tuote (0,50 g) liuotetaan etanoliin ja siihen lisätään 27 % liuos, jossa on vetykloridia etanolissa, ja seos haihdutetaan liuottimen poistamiseksi. Jäännös uudelleenkiteytetään etanoli-eetterin seoksesta, jolloin saadaan 2-n-propyyli-5-asetyyli-3-[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli-4,5,6,7-tetrahydroimidatso[4,5-c]pyridiini-4-karboksyylihappo-3-pentyylioksikarbonyylioksimetyyli-esterihydrokloridia (0,31 g)

sp.: 198-200°C (hajonnut)

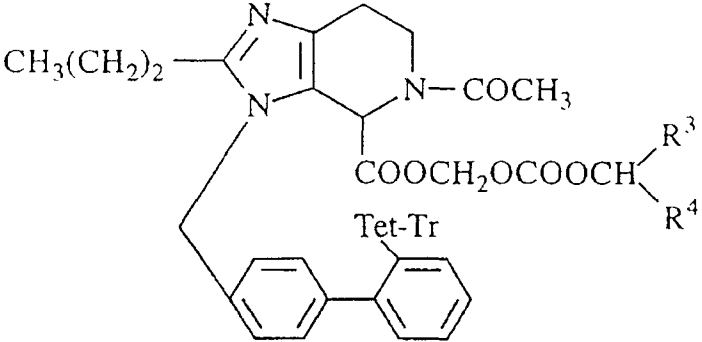
FAB-MS (m/z): 630 (M+H), 207 (emäs)

NMR (DMSO-d₆) δ: 4,54 (1H, quint)

Esimerkit 2-3

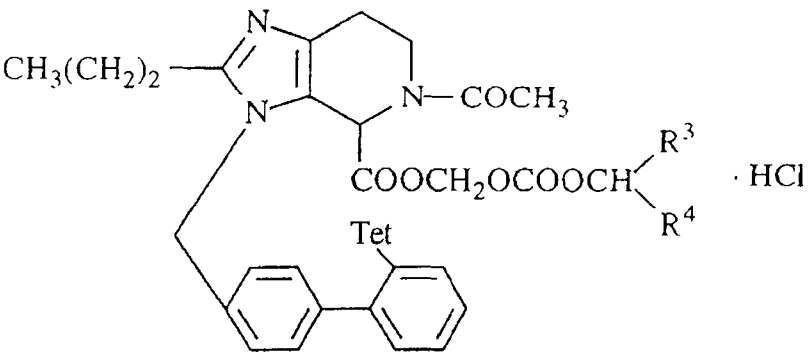
(1) Esimerkissä 1-(2) saatua 2-n-propyyli-5-asetyyli-3-[2'-(1-trityyli-1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli-4,5,6,7-tetrahydroimidatso[4,5-c]pyridiini-4-karboksyylihappoa ja vastaavaa lähtöyhdistettä [III] käsitellään esimerkin 1-(3) mukaisella tavalla, jolloin saadaan taulukossa 1 lueteltuja yhdisteitä.

Taulukko 1

Esimerkki no.	 (Tet-Tr: 1-Trityyli-1H-tetratsol-5-yyli-ryhmä)			
	R ³	R ⁴	FAB-MS (m/z)	NMR (CDCl ₃) δ
2 - (1)	-CH ₃	-CH ₃	844 (M+H) 244 (emäs)	0,85 (3H, t) 5,18 (2H, ABq) 5,57 (2H, ABq)
3 - (1)	-(CH ₂) ₅ -		884 (M+H) 243 (emäs)	0,83 (3H, t) 5,18 (2H, ABq) 5,58 (2H, ABq)

(2) Edellisiä tuotteita käsitellään esimerkin 1-(4) mukaisella tavalla, jolloin saadaan taulukossa 2 lueteltuja yhdisteitä.

Taulukko 2

Esim. no.	 (Tet: 1H-Tetratsol-5-yyliiryhmä)				
	R ³	R ⁴	sp. (°C)	FAB-MS (m/z)	NMR (DMSO-d ₆) δ
2 - (2)	-CH ₃	-CH ₃	165-169 (haj.)	602 (M+H, emäs)	0,83 (3H, t) 1,23 (6H, d)
3 - (2)	-(CH ₂) ₅ -		188-189 (haj.)	642 (M+H, emäs)	0,83 (3H, t)

Valmistus 1

- 5 Seosta, jossa on metyylikloroformaattia (25,0 g), sulfuryyli-
kloridia (35,7 g) ja α,α'-atsobis(isobutyronitriiliä)
(100 mg) refluksoidaan 8 tuntia. Jäähdytyksen jälkeen reak-
tioseos lai-ennetaan heksaanilla (150 ml) ja siihen lisätään
3-pentanolia (24,0 g). Seokseen lisätään tipottain pyridiiniä
10 (42,0 g) 20 minuutin ajan jäissä jäähdyttäen ja sekoittaen.
Seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa yön yli, minkä jälkeen
siihen lisätään heksaania (200 ml). Reaktioseos pestään
vedellä, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan liuottimen
poistami-seksi. Jäännös tislataan alipaineessa, jolloin saa-
15 daan 3-pen-tyylioksikarbonyylioksimetyylikloridia (26,3 g).
kp.: 102-105°C (34 mmHg)

Valmistukset 2-3

Metyylikloroformaattia, sulfuryylikloridia ja vastaavaa
alkoholihdistettä [X] käsitellään valmistuksen 1 mukaisesti,
5 jolloin saadaan taulukossa 3 lueteltuja yhdisteitä.

Taulukko 3

10

Valmistus no.	$\text{Cl}-\text{CH}_2\text{OCOOCH} \begin{array}{l} \nearrow \text{R}^3 \\ \searrow \text{R}^4 \end{array}$		
	R ³	R ⁴	kp.
2	-CH ₃	-CH ₃	65°C (20 mmHg)
3	-(CH ₂) ₅ -		107-109°C (9 mmHg)

15

Keksinnön vaikutukset

20

Keksinnön kaavan I mukaisilla imidatsopyridiinijohdannaisilla
ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävällä suolalla on erin-
omaisemmat angiotensiini II-antagonistiset aktiivisuudet kuin
tavanomaisilla imidatsopyridiinijohdannaisilla, ja ne ovat
käyttökelpoisia liiallisen verenpaineen ennaltaestossa ja
hoidossa lämmilverisillä eläimillä, mukaan lukien ihmisillä.

25

Esimerkiksi kun niiden verenpainetta alentava aktiivisuus
tutkittiin käyttämällä spontaanisti hypertensiivisiä rottia,
yhdellä keksinnön mukaisista halutuista yhdisteistä, 2-n-pro-
pyyli-5-asetyyli-3-[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]-
metyyli-4,5,6,7-tetrahydroimidatso[4,5-c]pyridiini-4-karbok-
syylihapon (3-pentyyli)oksikarbonyylioksimetyyliesterillä,
nähtiin kolme kertaa niin voimakas verenpainetta alentava
vaikutus kuin vastaavalla vapaalla karboksyylihappoyhdisteel-
lä tai tätä vastaavalla metyyliesterillä.

30

Lisäksi keksinnön kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävä suola voivat imeytyä hyvin ruoansulatuskanavassa ja tämän jälkeen nopeasti muuttua aktiiviseen muotoon niin, että sen konsentraatio veressä on suuri.

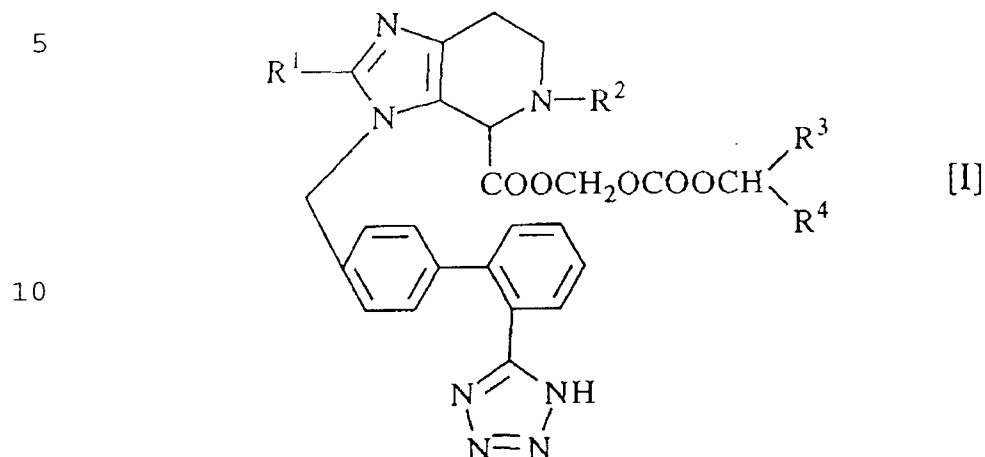
5 Siten keksinnön kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa voidaan käyttää turvallisesti ja oikein lääkkeenä.

10 Sitä paitsi keksinnön kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat (erityisesti niiden hydrokloridi) on erinomaisen kiteisiä niin, että ne voidaan eristää suurella puhtaudella. Keksinnön kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävä muoto ovat stabiileja lämpötilaa, valoa ja vastaavia vastaan niin, että
15 niitä voidaan käyttää edullisesti liiallisen verenpaineen ennaltaestossa tai hoidossa.

20 Lisäksi keksinnön kaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävällä suolalla on vähäinen toksisuus, ja siten ne ovat hyvin turvallisia lääkkeenä.

Patenttivaatimukset

1. Kaavan [I] mukainen imidatsopyridiini johdannainen



15 jossa R¹ on alempi alkyyli-ryhmä, R² on alempi alkanoyyli-ryhmä, ja R³ ja R⁴ ovat kumpikin alempia alkyyli-ryhmiä, tai molemmat liittyvät päissään yhteen muodostaen alkyleeni-ryhmän, jossa on 3 - 6 hiiliatomia, tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

20

2. 2-n-Propyyli-5-asetyyli-3-[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)-bifenyl-4-yyli]metyyli-4,5,6,7-tetrahydroimidatso[4,5-c]-pyridiini-4-karboksylihappo(3-pentyyli)oksikarbonyylioksi-metyyliesteri tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

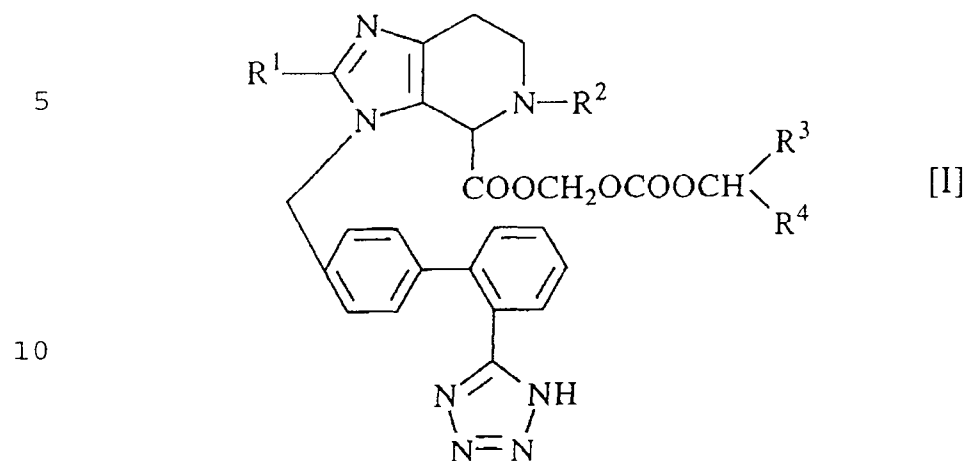
25

3. 2-n-Propyyli-5-asetyyli-3-[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)-bifenyl-4-yyli]metyyli-4,5,6,7-tetrahydroimidatso[4,5-c]-pyridiini-4-karboksylihapposykloheksyylioksikarbonyyli-oksimetyyliesteri tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

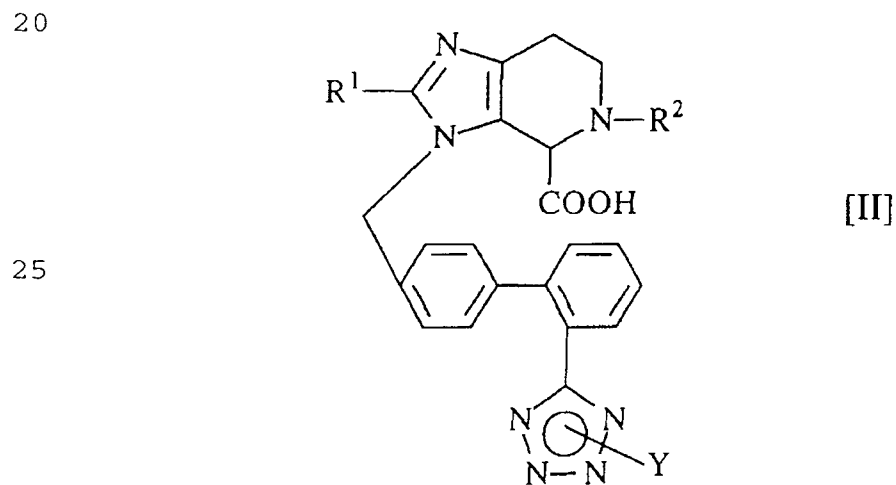
30

4. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola on hydrokloridi.

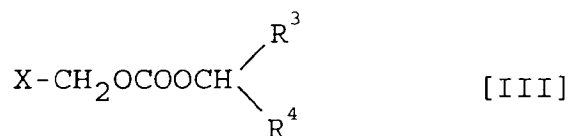
5. Menetelmä valmistaa kaavan [I] mukaista imidatsopyridiini-
johdannaista



15 jossa R¹ on alempi alkyyliryhmä, R² on alempi alkanoyyli-
ryhmä, ja R³ ja R⁴ ovat kumpikin alempia alkyyliryhmiä, tai
molemmat liittyvät päissään yhteen muodostaen alkyleeniryh-
män, jossa on 3 - 6 hiiliatomia, tai niiden farmaseuttisesti
hyväksyttävää suolaa, t u n n e t t u siitä, että kaavan
[II] mukainen yhdiste



30 jossa R¹ ja R² ovat edellä määritellyt, ja Y on vetiyatomi tai
suojarahmä, tai sen suola tai sen reaktiivinen johdannainen
karboksyyliaryhmässä, saatetaan reagoimaan kaavan [III] mukai-
sen yhdisteen kanssa:



5

jossa X on reaktiivinen tähde, ja R³ ja R⁴ ovat edellä määritellyt, ja kun Y on suojaryhmä, poistetaan mainittu suojaryhmä tuotteesta sen jälkeen, ja tarvittaessa muunnetaan tuote sen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

10

6. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää terapeuttisesti tehokkaan määrän patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä seoksena tavanomaisen farmaseuttisesti hyväksyttävän väliaineen tai laimennusaineen kanssa.

15

7. Menetelmä ennalta ehkäistä tai hoitaa liiallista verenpainetta lämmilverisellä eläimellä, t u n n e t t u siitä, että liiallisesta verenpaineesta kärsivälle kohteelle annetaan terapeuttisesti tehokas määrä patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä

20

8. Menetelmä ennalta ehkäistä tai hoitaa liiallista verenpainetta lämmilverisellä eläimellä, t u n n e t t u siitä, että liiallisesta verenpaineesta kärsivälle kohteelle annetaan terapeuttisesti tehokas määrä patenttivaatimuksen 2 mukaista yhdistettä.

25

9. Menetelmä ennaltaehkäistä tai hoitaa liiallista verenpainetta lämmilverisellä eläimellä, t u n n e t t u siitä, että liiallisesta verenpaineesta kärsivälle kohteelle annetaan terapeuttisesti tehokas määrä patenttivaatimuksen 3 mukaista yhdistettä.

30