

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 934646 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **934646**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁵)
C07D401/10

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **21.10.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **21.10.1993**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **24.04.1994**

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

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

23.10.1992 DE 4235933 08.06.1993 DE 4319041

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Bayer Aktiengesellschaft, 51368 Leverkusen, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

- 1 •Dressel, Jürgen, Germany, SAKSA, (DE)**
- 2 •Fey, Peter, Wuppertal, SAKSA, (DE)**
- 3 •Hanko, Rudolf H., 40237 Düsseldorf, SAKSA, (DE)**
- 4 •Hübsch, Walter, 42113 Wuppertal, SAKSA, (DE)**
- 5 •Krämer, Thomas, Germany, SAKSA, (DE)**
- 6 •Müller, Ulrich, Wuppertal, SAKSA, (DE)**
- 7 •Müller-Gliemann, Matthias, 42697 Solingen, SAKSA, (DE)**
- 8 •Beuck, Martin, Germany, SAKSA, (DE)**
- 9 •Kazda, Stanislav, 42115 Wuppertal, SAKSA, (DE)**
- 10 •Wohlfeil, Stefan, 40724 Hilden, SAKSA, (DE)**
- 11 •Knorr, Andreas, 40699 Erkrath, SAKSA, (DE)**
- 12 •Stasch, Johannes-Peter, 42651 Solingen, SAKSA, (DE)**
- 13 •Zaiss, Siegfried, Germany, SAKSA, (DE)**

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Trisubstituoituja bifenyyylejä

Trisubstiuerade bifenyler

Trisubstituoituja bifenyylejä

Keksintö koskee trisubstituoituja bifenyylejä, menetelmää niiden valmistamiseksi ja niiden käyttöä lääkeaineissa, erityisesti verenpainetta laskevina ja valtimon hauraskovetustaudin vastaisina aineina.

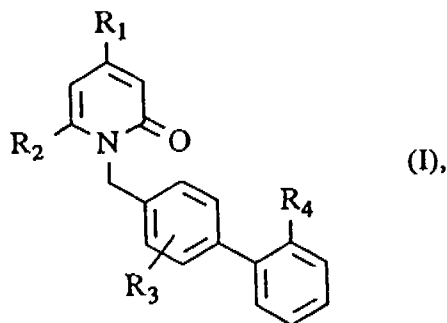
On tunnettua että reniini, joka on proteolyyttinen entsyymi, in vivo lohkaisee angiotensinogeenistä dekapeptidiä angiotensiini I:tä, joka taas hajoaa keuhkoissa, munuaisissa ja muissa kudoksissa verenpainetta korottavaksi oktapeptidiksi angiotensiini II:ksi. Angiotensiini II:n erilaiset vaikutukset kuten esimerkiksi verisuonten supistuminen, Na⁺-retentio munuaisissa, aldosteronin vapautuminen lisämunuaisissa ja sympaattisen hermoston tonuksen lisäys vaikuttavat synergistisesti verenpaineen korotuksen suhteen.

Tämän lisäksi angiotensiini II:lla on kyky edistää solujen, kuten sydänlihassolujen ja sileiden lihassolujen lisääntymistä, jolloin nämä erilaisten sairaustilojen yhteydessä (esim. kohonnut verenpaine, valtimon hauraskovetustauti ja sydämen vajaatoiminta) kasvavat ja lisääntyvät.

Mahdollinen yritys puuttua reniini-angiotensiini-systeemiin (RAS) on reniiniaktiivisuuden inhiboinnin ohella angiotensiini-konversioentsyymin (ACE) estäminen ja angiotensiini II-reseptoreiden salpaus.

EP-hakemusjulkaisuissa 487 745 ja 500 297 kuvataan pyridonisubstituoituja bifenyylejä, joilla on verenpainetta laskevaa vaikutusta.

Keksintö koskee tiettyjä yleisen kaavan (I) mukaisia trisubstituoituja bifenyylejä,



jossa

R^1 tarkoittaa karboksyyliähdettä tai C_{1-8} -alkoksikarbonyyliähdettä,

5 R^2 tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta C_{1-8} -alkyyliä,

R^3 tarkoittaa halogeenia, syaania, hydroksia, C_{1-6} -alkoksia, suoraketjuista tai haaroittunutta C_{1-8} -alkyyliä, trifluorimetyyliä, trifluorimetoksia, karboksiamidoa, karboksia, C_{1-8} -alkoksikarbonyyliä tai nitroa, ja

10 R^4 tarkoittaa karboksyyliähdettä tai tetratsolyyliä, ja niiden suoloja.

Keksinnön mukaiset trisubstituoidut bifenyylit voivat myös esiintyä suoloinaan. Yleensä tarkoitetaan tässä yhteydessä orgaanisten tai epäorgaanisten emästen suoloja.

15 Esillä olevan keksinnön piirissä ovat fysiologisesti hyväksyttävät suolat edullisia.

Trisubstituoitujen bifenyyliden fysiologisesti hyväksyttävät suolat ovat yleensä keksinnön mukaisten yhdisteiden metalli- tai ammoniumsuolat. Erityisen edullisia
20 ovat esim. litium-, natrium-, kalium-, magnesium-, tai kalsiumsuolat, kuten myös ammoniumsuolat, jotka on johdettu ammoniakista tai orgaanisista amiineista kuten etyyliamiinista, di- tai trietyyliamiinista, di- tai trietanoliamiinista, disykloheksyyliamiinista, dimetyyliaminoetanolist,
25 arginiinista, lysiinistä tai etyleenidiamiinista.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voivat esiintyä stereoisomeerisinä muotoina, enantiomeereinä tai diastereoisomeereinä. Keksintö koskee sekä enantiomeerejä että diastereoisomeerejä ja niiden kaikkia seoksia. Rasemaattiseokset
30 kuten diastereomeerit voidaan tunnetuilla menetelmillä erottaa stereoisomeerisesti yksittäisiksi aineosiksi [vrt. E. L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962]. Lisäksi on atrooppisten isomeerien muodostus mahdollista.

Edullisia ovat yleisen kaavan (I) mukaiset yhdisteet, jossa

- R^1 tarkoittaa karboksyyliähdettä tai C_{1-6} -alkoksikarbonyyliähdettä,
 5 R^2 tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta C_{1-6} -alkyyliä,
 R^3 tarkoittaa fluoria, klooria, bromia, syaania, hydroksia, C_{1-4} -alkoksia, suoraketjuista tai haaroittunutta C_{1-6} -alkyyliä, trifluorimetyyliä, trifluorimetoksia, karboksiamidoa,
 10 karboksia, C_{1-6} -alkoksikarbonyyliä tai nitroa, ja
 R^4 tarkoittaa tetratsolyyliä,
 ja niiden suolat.

Erityisen edullisia ovat yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, jossa

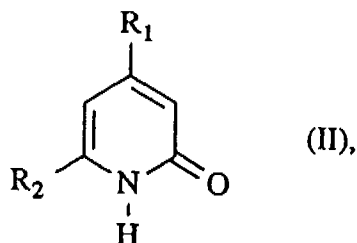
- 15 R^1 tarkoittaa karboksyyliähdettä tai C_{1-4} -alkoksikarbonyyliähdettä,
 R^2 tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta C_{1-5} -alkyyliä,
 R^3 tarkoittaa fluoria, klooria, syaania, hydroksia, C_{1-3} -alkoksia, suoraketjuista tai haaroittunutta C_{1-4} -alkyyliä,
 20 trifluorimetyyliä, trifluorimetoksia, karboksiamidoa, karboksia, C_{1-4} -alkoksikarbonyyliä tai nitroa, ja
 R^4 tarkoittaa tetratsolyyliä,
 ja niiden suolat.

- 25 Aivan erityisen edullisia ovat yleisen kaavan (I) mukaiset yhdisteet, jossa

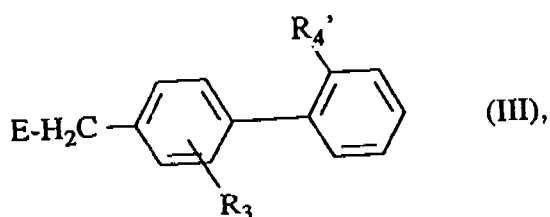
- R^1 tarkoittaa karboksia, metoksikarbonyyliä tai etoksikarbonyyliä,
 R^2 tarkoittaa propyyliä, butyyliä tai pentyyliä,
 30 R^3 tarkoittaa fluoria, klooria, syaania, hydroksia, metyyliä, etyyliä, metoksia, etoksia, trifluorimetyyliä, trifluorimetoksia, karboksiamidoa, karboksia, metoksikarbonyyliä, etoksikarbonyyliä tai nitroa, ja
 R^4 tarkoittaa tetratsolyyliä,
 35 ja niiden suolat.

Yleisen kaavan (I) mukaiset trisubstituoidut bife-
nyylit valmistetaan siten, että

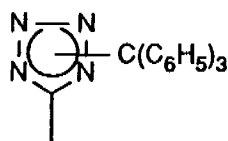
[A] yleisen kaavan (II) mukainen pyridoni



10 jossa R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan
reagoimaan yleisen kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa,

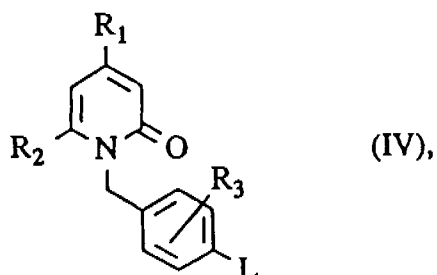


20 jossa R^3 tarkoittaa samaa kuin edellä, ja
 $R^{4'}$ tarkoittaa C_{1-6} -alkoksykarbonyyliä tai tähdettä, jonka
kaava on

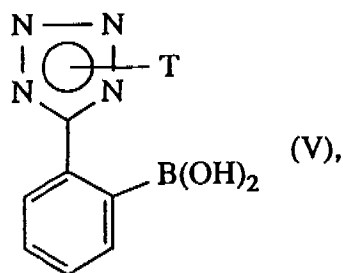


ja

30 E tarkoittaa klooria tai bromia, inertissä liuottimessa
emäksen ja mahdollisesti katalysaattorin läsnäollessa, tai
[B] siinä tapauksessa, että R^4 tarkoittaa tetratsolyyliä,
yleisen kaavan (IV) mukainen yhdiste,

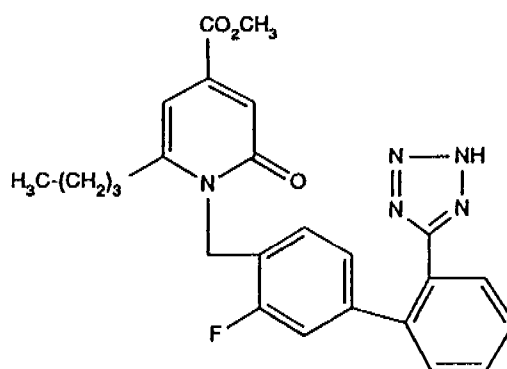


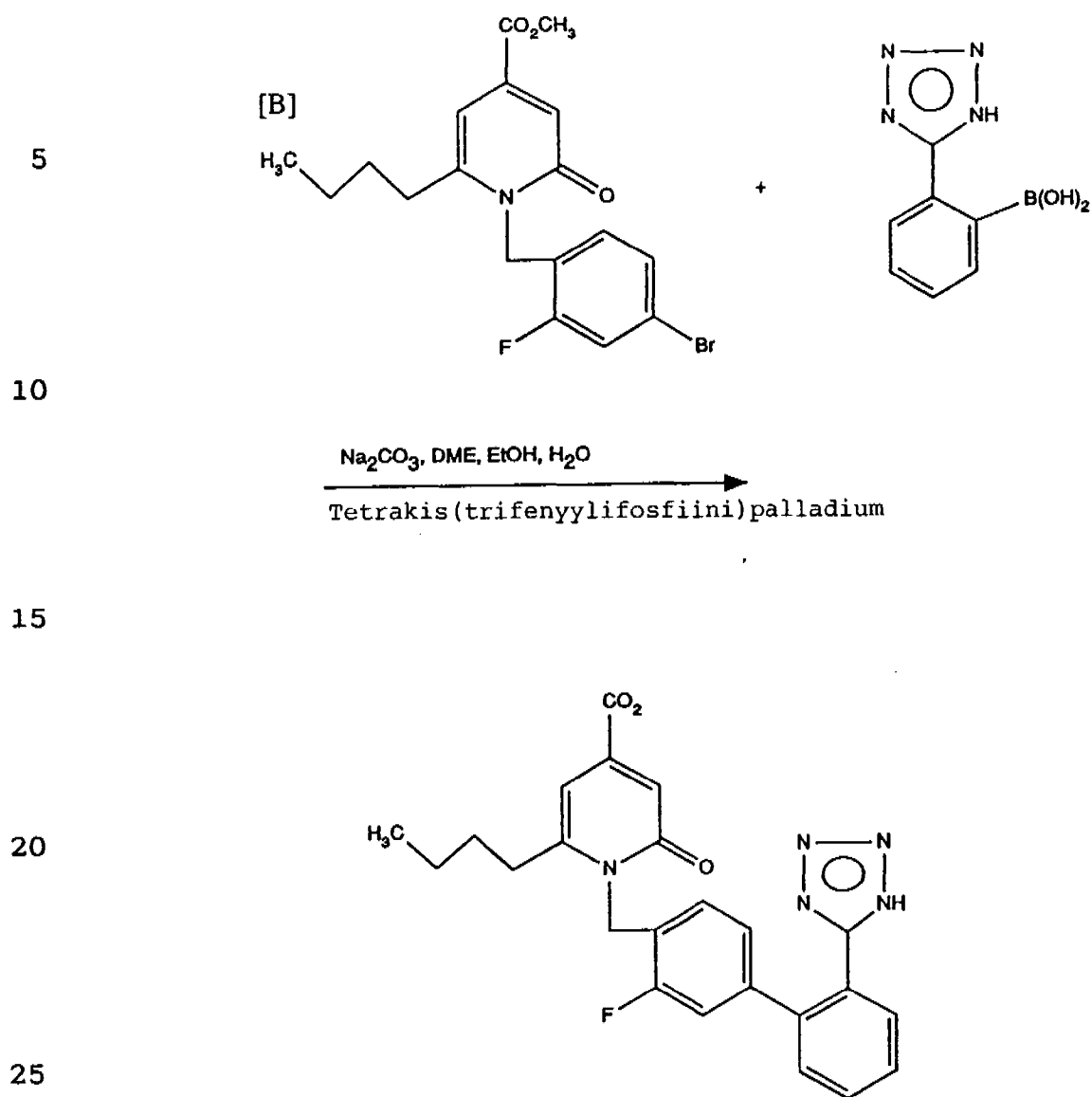
jossa R¹, R² ja R³ tarkoittavat samaa kuin edellä, ja
 L tarkoittaa tyypillistä lähtevää ryhmää, kuten esim. bro-
 mia, jodia, metaani-, tolueni-, fluori- tai trifluorime-
 taanisulfonyylioksia, edullisesti bromia,
 saatetaan reagoimaan yleisen kaavan (V) mukaisen yhdisteen
 kanssa,



jossa T tarkoittaa vetyä tai trifenyylimetyyliryhmää, iner-
 tissä liuottimessa, emäksen ja metallikatalysaattorin läs-
 näollessa,
 minkä jälkeen vapaan tetratsolin (R⁴/T) ollessa kysymykses-
 sä trifenyylimetyyliryhmä lohkaistaan hapolla orgaanisessa
 liuottimessa ja/tai vedessä, ja
 happojen ollessa kysymyksessä (R⁴/R¹) saippuoitetaan vas-
 taavat esterit ja muutetaan ne mahdollisesti emäksen avul-
 la suoloiksi.

Keksinnön mukainen menetelmä voidaan havainnollis-
 taa esimerkiksi seuraavan kaaavion avulla:





Liuottimiksi menetelmässä [A] sopivat tavanomaiset
 orgaaniset liuottimet, jotka eivät muutu reaktio-olosuh-
 teissa. Näihin kuuluvat edullisesti eetterit kuten dietyy-
 lieetteri, dioksaani, tetrahydrofuraani, dimetoksietaani,
 tai hiillivedyt kuten bentseeni, tolueeni, ksyleeni, hek-
 saani, sykloheksaani tai maaöljyfraktiot tai halogeenihii-
 livedyt kuten dikloorimetaani, trikloorimetaani, tetra-
 kloorimetaani, dikloorietyleni, trikloorietyleni tai
 klooribentseeni, tai etikkaesteri, trietyyliamiini, pyri-

diini, dimetyylisulfoksidi, dimetyyliformamidi, heksame-
 tyylifosforihappotriamidi, asetonitriili, asetoni tai nit-
 rometaani. On myös mahdollista käyttää mainittujen liuot-
 timien seoksia. Edullisia ovat tetrahydrofuraani, asetoni,
 5 dimetyyliformamidi ja dimetoksietaani.

Emäksinä voidaan keksinnön mukaisessa menetelmässä
 yleensä käyttää epäorgaanisia tai orgaanisia emäksiä. Näi-
 hin kuuluvat edullisesti alkalimetallihydroksidit kuten
 esim. litiumhydroksidi, natriumhydroksidi tai kaliumhydr-
 10 oksidi, maa-alkalimetallihydroksidit kuten esim. barium-
 hydroksidi, alkalimetallikarbonaatit kuten natriumkarbo-
 naatti tai kaliumkarbonaatti, maa-alkalimetallikarbonaatit
 kuten kalsiumkarbonaatti tai cesiumkarbonaatti, tai alka-
 limetalli- tai maa-alkalimetallialkoholaatit tai -amidit,
 15 kuten natrium- tai kaliummetanolaatti, natrium- tai kali-
 umetanolaatti tai kalium-tert-butylaatti, tai litiumdi-
 isopropyyliamidi (LDA), tai orgaaniset amiinit (trialkyy-
 li-(C₁₋₆)amiinit) kuten trietyyliamiini, tai heterosyklit
 kuten 1,4-diatsabisyklo[2.2.2]oktaani (DABCO), 1,8-diatsa-
 20 bisyklo[5,4,0]undek-7-eeni (DBU), pyridiini, diaminopyri-
 diini, metyyliipyridiini tai morfoliini. On myös mahdolls-
 ta käyttää emäksinä alkalimetalleja kuten natriumia ja
 niiden hydridejä kuten natriumhydridiä. Kaliumkarbonaatti,
 natriumhydridi, kalium-tert-butylaatti ja cesiumkarbonaat-
 25 ti ovat edullisia.

Yleensä käytetään tapauksessa [A] 0,05 - 10 moolia
 emästä, edullisesti 1 - 2 moolia, 1 moolia kaavan (III)
 mukaista yhdistettä kohti.

Keksinnön mukainen menetelmä [A] suoritetaan yleensä
 30 lämpötilavälillä -100 °C - +100 °C, edullisesti 0 -
 +80 °C:ssa.

Keksinnön mukainen menetelmä suoritetaan yleensä
 normaalipaineessa. On kuitenkin mahdollista käyttää mene-
 telmää ylipaineessa tai alipaineessa esim. välillä 0,5 - 5
 35 baaria (50 - 500 kPa).

Liuottimiksi menetelmässä [B] sopivat tavanomaiset orgaaniset liuottimet, jotka eivät muutu reaktio-olosuhteissa. Näihin kuuluvat edullisesti eetterit kuten dietyylieetteri, dioksaani, tetrahydrofuraani, dimetoksietaani, tai hiilivedyt kuten bentseeni, tolueeni, ksyleeni, heksaani, sykloheksaani tai maaöljyfraktiot tai halogeenihii-
 5 livedyt kuten dikloorimetaani, trikloorimetaani, tetra-
 kloorimetaani, dikloorietyyleeni, trikloorietyyleeni tai
 klooribentseeni, tai etikkaesteri, trietyyliamiini, pyri-
 10 diini, dimetyylisulfoksidi, dimetyyliformamidi, heksame-
 tyylifosforihappotriamidi, asetonitriili, asetoni tai nit-
 rometaani. On myös mahdollista käyttää mainittujen liuot-
 timien seoksia. Edullisia ovat tetrahydrofuraani, asetoni,
 dimetyyliformamidi ja dimetoksietaani. On myös mahdollista
 15 käyttää mainittujen liuottimien ja veden seoksia.

Keksinnön mukainen menetelmä [B] suoritetaan yleensä lämpötilavälillä $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $+150\text{ }^{\circ}\text{C}$, edullisesti $+40\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $+100\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa.

Katalysaattoreiksi sopivat yleensä nikkelin, palla-
 20 diumin tai platinan kompleksit, edullisesti palladium(0)-
 kompleksit kuten esim. tetrakistrifenyylifosfiinipalladi-
 um. On myös mahdollista käyttää faasinsiirtokatalysaatto-
 reita kuten esim. tetra-n-butyylIAMMONIUMBROMIDIA tai
 kruunueettereitä.

Katalysaattoria käytetään 0,005 - 0,2 moolia, edul-
 25 lisesti 0,01 - 0,05 moolia, 1 moolia kaavan (IV) mukaista
 yhdistettä kohti.

Emäksinä voidaan yleensä käyttää orgaanisia terti-
 aarisia, ei-nukleofiilisiä emäksiä, kuten esim. trietyyli-
 30 amiinia tai di-isopropylietyyliamiinia, tai epäorgaanisia
 emäksiä, kuten alkalimetallikarbonaatit tai -hydroksidit,
 esim. kalium-, natrium- tai talliumkarbonaattia tai -hyd-
 roksidia tai naiden alkalimetallien alkoksiedeja. Natrium-
 karbonaatti ja kaliumkarbonaatti ovat edullisia.

Yleensä käytetään 1 - 10 moolia, edullisesti 1 - 5 moolia emästä 1 moolia kaavan (IV) mukaista yhdistettä kohti.

5 Epäorgaaniset emäkset käyteään mahdollisesti vesiliuoksina.

Trifenyyylimetyyliryhmän lohkaus suoritetaan etikkahapon tai trifluorietikkahapon ja veden tai jonkin edellä mainitun alkoholin tai vesipitoisen kloorivetyhapon avulla asetonin läsnä ollessa tai myös alkoholien avulla.

10 Lohkaus suoritetaan yleensä lämpötilavälillä 0 - +150 °C, edullisesti +20 - +100 °C:ssa ja normaalipaineessa.

Katalysaattoreiksi sopivat kalium- tai natriumjodidi, edullisesti natriumjodidi.

15 Emäksinä voidaan saippuoimisessa käyttää tavanomaisia epäorgaanisia emäksiä. Näihin kuuluvat edullisesti alkalimetallihydroksidit ja maa-alkalimetallihydroksidit kuten esim. natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi tai bari-
umhydroksidi, tai alkalimetallikarbonaatit kuten natrium-
20 tai kaliumkarbonaatti tai natriumvetykarbonaatti, tai alkalimetallialkoholaatit kuten natriummetanolaatti, natriummetanolaatti, kaliummetanolaatti, kaliummetanolaatti tai kalium-tert-butylaatti. Erityisen edullisesti käytetään natriumhydroksidia tai kaliumhydroksidia.

25 Liuottimiksi saippuoimisessa sopivat vesi tai saippuoimisessa tavanomaiset orgaaniset liuottimet. Näihin kuuluvat edullisesti alkoholit kuten metanoli, etanoli, propanoli, isopropanoli tai butanoli, tai eetterit kuten tetrahydrofuraani tai dioksaani, tai dimetyyliformamidi,
30 tai dimetyylisulfoksidi. Erityisen edullisesti käytetään alkoholeja kuten metanolia, etanolia, propanolia tai isopropanolia. On myös mahdollista käyttää mainittujen liuottimien seoksia.

35 Saippuointi voidaan mahdollisesti myös suorittaa happojen kuten trifluorietikkahapon, etikkahapon, kloori-

vetyhapon, bromivetyhapon, metaanisulfonihapon, rikkihapon tai perkloorihapon, edullisesti trifluorietikkahapon avulla.

5 Saippuointi suoritetaan yleensä lämpötilavälillä 0 °C - +100 °C, edullisesti +20 °C - +80 °C.

Saippuointi suoritetaan yleensä normaalipaineessa. On kuitenkin mahdollista työskennellä alipaineessa tai ylipaineessa esim. välillä 0,5 - 5 baari (50 - 500 kPa).

10 Saippuointia suoritettaessa käytetään yleensä 1 - 3 moolia emästä, edullisesti 1 - 1,5 moolia, 1 moolia esterä kohti. Erityisen edullisesti käytetään ekvimolaarisia reaktanttimääriä.

15 tert-butyylimestereiden saippuointi suoritetaan yleensä happojen, kuten kloorivetyhapon tai trifluorimetyylietikkahapon avulla, jonkin edellä mainitun liuottimen ja/tai veden tai näiden seosten, edullisesti dioksaanin tai tetrahydrofuraanin, läsnä ollessa.

20 Yleisen kaavan (II) mukaiset yhdisteet ovat osittain tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tavanomaisin menetelmin.

Yleisen kaavan (III) mukaiset yhdisteet ovat osittain tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tavanomaisin menetelmin.

25 Kaavan (V) mukainen yhdiste on tapauksessa (T = H) uusi, ja sitä voidaan valmistaa saattamalla ensin fenyyli-tetratsoli reagoimaan suojakaasuatmosfäärissä inertissä liuottimessa emäksen läsnäollessa ja lisäämällä boorihapotrimetyyliesteriä ja hydrolysoimalla viimeisessä vaiheessa.

30 Liuottimiksi sopivat menetelmässä aproottiset liuottimet kuten etterit, esim. tetrahydrofuraani, dietyylietteri, tolueeni, heksaani tai bentseeni. Tetrahydrofuraani on edullinen.

35 Emäksinä sopivat prim-, sek- ja tert-butyylililitium. n-butyylililitium on edullinen.

Yleensä käytetään 2 - 5 moolia, edullisesti 2 - 3 moolia emästä 1 moolia fenyyllitetratsolia kohti.

Hapoiksi sopivat yleensä mineraalihatut kuten esim. kloorivetyhappo, C_{1-4} -karboksyylihatut kuten etikkahappo tai fosforihatut. Kloorivetyhappo on edullinen.

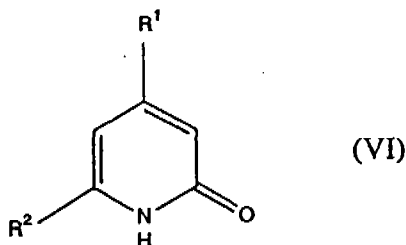
Yleensä käytetään 1 - 10 moolia, edullisesti 1 - 3 moolia happoa.

Menetelmä suoritetaan yleensä lämpötilavälillä $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $+25\text{ }^{\circ}\text{C}$, edullisesti $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $0\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa.

Keksinnön mukainen menetelmä suoritetaan yleensä normaalipaineessa. On kuitenkin mahdollista käyttää menetelmää ylipaineessa tai alipaineessa esim. välillä 0,5 - 5 baari (50 - 500 kPa).

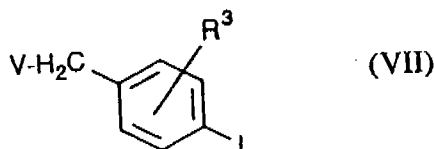
Yleisen kaavan (IV) mukaiset yhdisteet ovat suurimaksi osaksi uusia ja niitä voidaan valmistaa esim. siten, että yleisen kaavan (VI) mukainen yhdiste

20



jossa R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan yleisen kaavan (VII) mukaisen yhdisteen kanssa,

30



jossa R^3 ja L tarkoittavat samaa kuin edellä, ja V tarkoittaa halogeenia, edullisesti bromia,

inerteissä, liuottimissa, emäksen ja/tai katalysaattorin läsnä ollessa.

Liuottimiksi menetelmässä [B] sopivat tavanomaiset orgaaniset liuottimet, jotka eivät muutu reaktio-olosuhteissa. Näihin kuuluvat edullisesti eetterit kuten dietyylieetteri, dioksaani, tetrahydrofuraani, dimetoksietaani, tai hiilivedyt kuten bentseeni, tolueeni, ksyleeni, heksaani, sykloheksaani tai maaöljyfraktiot tai halogeenihii-
 5 livedyt kuten dikloorimetaani, trikloorimetaani, tetra-
 10 kloorimetaani, dikloorietyyleeni, trikloorietyyleeni tai klooribentseeni, tai etikkaesteri, trietyyliamiini, pyridiini, dimetyylisulfoksidi, dimetyyliformamidi, heksametyylifosforihappotriamidi, asetonitriili, asetoni tai nitrometaani. On myös mahdollista käyttää mainittujen liuot-
 15 timien seoksia. Edullisia ovat tetrahydrofuraani, asetoni, dimetyyliformamidi, dimetoksietaani, alkoholit kuten metanoli, etanoli tai propanoli ja metanoli/vesi-seokset.

Emäksinä voidaan keksinnön mukaisessa menetelmässä yleensä käyttää epäorgaanisia tai orgaanisia emäksiä. Näi-
 20 hin kuuluvat edullisesti alkalimetallihydroksidit kuten esim. litiumhydroksidi, natriumhydroksidi tai kaliumhydroksidi, maa-alkalimetallihydroksidit kuten esim. bariumhydroksidi, alkalimetallikarbonaatit kuten natriumkarbonaatti tai kaliumkarbonaatti, maa-alkalimetallikarbonaatit
 25 kuten kalsiumkarbonaatti tai cesiumkarbonaatti, tai alkalimetalli- tai maa-alkalimetallialkoholaatit tai -amidit, kuten natrium- tai kaliummetanolaatti, natrium- tai kaliumetanolaatti tai kalium-tert-butylaatti, tai litiumdiisopropyyliamidi (LDA), tai orgaaniset amiinit (trialkyyli-(C₁₋₆)amiinit) kuten trietyyliamiini, tai heterosyklit
 30 kuten 1,4-diatsabisyklo[2.2.2]oktaani (DABCO), 1,8-diatsabisyklo[5,4,0]undek-7-eeni (DBU), pyridiini, diaminopyridiini, metyyliipyridiini tai morfoliini. On myös mahdollista käyttää emäksinä alkalimetalleja kuten natriumia ja
 35 niiden hydridejä kuten natriumhydridiä. Kaliumkarbonaatti,

natriumhydridi, kalium-tert-butyylaatti ja natriumkarbonaatti ovat edullisia.

Yleensä käytetään 0,05 - 10 moolia emästä, edullisesti 1 - 2 moolia, 1 moolia kaavan (VII) mukaista yhdistettä kohti.

Keksinnön mukainen menetelmä suoritetaan yleensä lämpötilavälillä $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $+100\text{ }^{\circ}\text{C}$, edullisesti 0 - $+80\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa.

Keksinnön mukainen menetelmä suoritetaan yleensä normaalipaineessa. On kuitenkin mahdollista käyttää menetelmää ylipaineessa tai alipaineessa esim. välillä 0,5 - 5 baari (50 - 500 kPa).

Katalysaattoreiksi sopivat kalium- tai natriumjodidi, edullisesti natriumjodidi. On myös mahdollista käyttää faasinsiirtokatalysaattoreita kuten esim. tetra-n-butyylimmoniumbromidia tai kruunueettereitä.

Katalysaattoria käytetään 0,1 - 10 moolia, edullisesti 1 - 2 moolia, 1 moolia kaavan (VII) mukaista yhdistettä kohti.

Edellä olevat valmistusmenetelmät on selostettu lähinnä selvennykseksi. Keksinnön mukaisten yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistus ei rajoitu näihin menetelmiin, vaan kaikki näiden menetelmien muunnelmät ovat yhtä käyttökelpisiä.

Keksinnön mukaisilla trisubstituioduilla bifenyyleillä on ennalta aavistamaton arvokas farmakologinen vaikutusspektri.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on spesifinen A II-antagonistinen vaikutus koska ne inhiboivat angiotensiini II:n sitoutumista reseptoreihin. Ne estävät angiotensiini II:n vasokonstriktoriset ja aldosteronin erittymistä lisäävät vaikutukset. Tämän lisäksi ne estävät siileiden lihassolujen lisääntymistä.

Niitä voidaan sen tähden käyttää lääkaineissa hoidettaessa valtimoiden kohunnutta verenpainetta ja hauraus-

kovetustautia. Lisäksi niitä voidaan käyttää hoidettaessa sepelvaltimoiden sairauksia, sydämen vajaatoimintaa, aivo-
toiminnan häiriöitä, verettömyydestä johtuvia aivosairauk-
sia, perifeerisiä verenkiertohäiriöitä, munuaisten ja li-
sämunuaisten toimintahäiriöitä, hengitystiehyeiden keuhko-
putken kouristuksia ja verisuonisairauksia, Na^+ -retentiota
ja vesipöhöjä.

Agonisteilla aikaansaatujen supistusten estämisen tutkiminen

10 Molempia sukupuolia olevia kaniineja tapettiin lyömällä niskaan ja niistä valutettiin veri pois, tai ne nukutettiin nembutaalilla (noin 60 - 80 mg/kg i.v.) ja tapettiin avaamalla rintakehä. Rintavaltimo poistettiin, se vapautettiin sidekudoksesta ja jaettiin 1,5 mm leveisiin
15 rengassuikaleihin, jotka erikseen laitettiin kuormituksella noin 3,5 g 10 ml:aan karbogeenikaasutettua elinkylpyä, jonka lämpötila oli 37 °C ja jossa oli Krebs-Henseleit-elatusliuosta, jonka koostumus oli: 119 mmol/l NaCl; 2,5 mmol/l $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$; 1,2 mmol/l KH_2PO_4 ; 10 mmol/l glukoo-
20 sia; 4,8 mmol/l KCl; 1,4 mmol/l $\text{MgSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$ ja 25 mmol/l NaHCO_3 .

Supistukset mitattiin isometrisesti Statham UC2-soluilla siltavahvistimen avulla (ifd Mulheim tai DSM Aalen) ja ne digitalisoitiin ja analysoitiin A/D-Wandlerilla (System 570, Keithley Munchen). Agonistiannosvaikutuskäyrien mittaus (DWK) suoritettiin kerran tunnissa. Jokaista DWK:ta kohti laitettiin kylpyyn 3 tai 4 yksittäiskonsentraatiota 4 minuutin välein. DWK:n ja sitä seuraavien pesusyklien jälkeen (16 kertaa 5 sekuntia/minuutti
30 yllä mainitulla elatusliuoksella) oli 28-minuuttinen lepotaik inkubaatiofaasi, jolloin supistukset yleensä saavuttivat lähtöarvot.

Normaalitapauksen, kolmannen DWK:n korkeus pidettiin vertailuarvona tutkittaessa edelleen testattavia yhdisteitä, joita seuraavien DWK:iden mukaan lisättiin kyl-

pyihin yhä korkeammissa konsentraatioissa inkubaatioajan alussa. Jokaista valtimopalasta stimuloitiin silloin koko päivän samalla agonistilla.

Agonistit ja niiden standardikonsentraatiot (antotilavuudet yksittäistä antoa kohti = 100 µl):

5	KCl	22,7; 32,7; 42,7; 52,7	mmol/l
	L-noradrenaliini	3×10^{-9} ; 3×10^{-8} ; 3×10^{-7} ; 3×10^{-6}	g/ml
	serotoniini	10^{-8} ; 10^{-7} ; 10^{-6} ; 10^{-5}	g/ml
	B-HT 920	10^{-7} ; 10^{-6} ; 10^{-5}	g/ml
10	metoksamiini	10^{-7} ; 10^{-6} ; 10^{-5}	g/ml
	angiotensiini II	3×10^{-9} ; 10^{-8} ; 3×10^{-8} ; 10^{-7}	g/ml

Laskettaessa IC_{50} (konsentraatio, jossa tutkittava yhdiste aiheuttaa 50 %:isen inhiboinnin) verrattiin vaikutus kulloinkin kolmanteen submaksimaaliseen agonistikonsentraatioon.

Keksinnön mukaiset yhdisteet estävät angiotensiini II:lla aikaansaatuja kaniinin valtimon supistuksia suhteessa annokseen. Kaliumdepolarisaatiolla tai muilla agonisteilla aikaansaatu supistus ei estynyt tai estyi vain heikosti.

Verenpainemittaukset rotilla, joille oli ruiskutettu angiotensiini II:ta

Urospuoliset Wistarrotat (Moellegaard, Kööpenhamina, Tanska), joiden ruumiinpaino oli 300 - 350 g, anestetoitiin tiopentaalilla. Trakeotomian jälkeen sijoitettiin femoraalivaltimeen katetri angiotensiini II -infuusiota varten ja katetri yhdisteen antoa varten. Kun vegetatiiviset hermot oli salvattu antamalla pentoliinia (5 mg/kg i.v.), aloitettiin angiotensiini II-infuusio (0,3 µg/kg/min). Kun verenpainearvot olivat stabiloituneet annettiin testattavaa yhdistettä joko laskimoon tai suspensiona tai liuoksena 0,5-%:isessa tyloosissa. Yhdisteen vaikutuksesta johtuneet verenpaineen muutokset on taulukossa ilmoitettu keskiarvoina $\pm$ SEM.

Verenpainetta laskevan vaikutuksen määrittäminen rotilla, joilla on korkea verenpaine

Keksinnön mukaisten yhdisteiden verenpainetta laskeva vaikutus suun kautta annettuina tutkittiin hereillä olevien rottien avulla, joille kirurgisesti oli aiheutettu munuaisvaltimon ahtautuma. Tällöin oikeenpuolinen munuaisvaltimo ahtautettiin 0,18 mm:n hopeaclipsilla. Tämän laatu-
 5 tuisessa korkeassa verenpaineessa on plasmareniiniaktiivisuus kohonnut toimenpidettä seuraavana kuutena viikkona. Näiden eläinten valtimon verenpainetta mitattiin sovitun
 10 väliajoin verettömästi häntäkalvosimella. Tutkittavat yhdisteet annettiin tyloosisuspensiossa intragastralisesti (suun kautta) nieluletkulla eri annoksina. Keksinnön mukaiset yhdisteet laskevat valtimon verenpainetta rotilla,
 15 joilla on korkea verenpaine, kliinisesti merkityksellisellä annostuksella.

Lisäksi keksinnön mukaiset yhdisteet estävät radioaktiivisen angiotensiini II:n spesifistä sitoutumista kon-
 sentraatiosta riippumatta.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden ja angiotensiini II-reseptorin yhteisvaikutus naudan lisämunuaisen kuoren membraanifraktioilla

Naudan lisämunuaisen kuoria (NNR), jotka äsken oli poistettu ja tarkasti puhdistettu ytimeä ja kapselista,
 25 hienonnettiin sukroosiliuoksessa (0,32 M) Ultra-Turraxin avulla (Janke & Kunkel, Staufen i.B.) karkeaksi membraanihomogenisaatiksi ja puhdistettiin kahdessa sentrifugointivaiheessa osittain membraanifraktioiksi.

Reseptorisitoutumista koskevat tutkimukset suoritettiin osittain puhdistetulla naudan lisämunuaisen kuorella radioaktiivisella angiotensiini II:lla 0,25 ml:n koetilavuuksilla, joissa oli osittain puhdistetut membraanit (50 - 80 µg), ³H-angiotensiini II:ta (3 - 5 nM), testipuskuriliuosta (50 mM Tris, pH 7,2, 5 mM MgCl₂, 0,25 % BSA)
 35 ja tutkittavaa yhdistettä. 60 minuutin inkubaatioajan jäl-

keen huoneen lämpötilassa erotettiin näytteiden ei-sitoutunut radioaktiivisuus kostutetulla lasisuodattimella (Whatman GF/C) ja sitoutunut radioaktiivisuus mitattiin spektrofotometrisesti skintillaatioseoksessa sen jälkeen kun proteiini oli pesty jääkylmällä puskuriliuoksella (50 mM Tris/HCl, pH 7,4, 5 % PEG 6000). Raaka-arvot analysoitiin tietokoneella K_i - ja IC_{50} -arvoiksi (K_i : käytetyn radioaktiivisuuden suhteen korjatut IC_{50} -arvot; IC_{50} -arvot: konsentraatio, jolloin tutkittava yhdiste aikaansaa radioli-
gandin kokonaissitoutumisen 50 %:isen inhibition).

Keksinnön mukaisten yhdisteiden vaikutus sileiden lihassolujen lisääntymisen estoon

Tutkittaessa yhdisteiden lisääntymistä estävää vaikutusta käytettiin sileitä lihassoluja, jotka oli saatu rotalta Media-Explantat-tekniikalla (R. Ross, J. Cell. Biol. 50, 172, 1971). Solut kylvettiin sopiviin viljelymaljoihin, joissa pääsääntöisesti oli 24 reikää, ja niitä viljeltiin 2 - 3 vuorokautta medium 199:ssa, jossa oli 7,5 % FCS ja 7,5 % NCS, 2 mM L-glutamiinia ja 15 mM HEPES, pH 7,4 5 %:isessa hiilidioksidissa 37 °C:ssa. Tämän jälkeen solut synkronoitiin 2 - 3 vuorokautta poistamalla seerumia ja niitä stimuloitiin tämän jälkeen kasvuun A II:n seerumin ja muiden tekijöiden avulla. Samanaikaisesti lisättiin tutkittavia yhdisteitä. 16 - 20 tunnin kuluttua lisättiin 1 μ Ci 3 H-tymidiiniä ja 4 tunnin kuluttua määritettiin tämän aineen rakentuminen solujen TCA:lla saostettavissa olevaan DNA:han.

IC_{50} -arvojen määrittämiseksi laskettiin se vaikuttava konsentraatio, joka käyttäen vaikuttavien aineiden sekventaalista laimennusta aikaansai FCS:llä aiheitetun tymidiinikorporaation puolimaksimaalisen inhibition.

Uudet vaikuttavat aineet voidaan tunnetuin menetelmin saattaa tavanomaisiksi antomuodoiksi kuten tableteiksi, lääkerakeiksi, pillereiksi, jyväsiksi, aerosoleiksi, siirapeiksi, emulsioiksi, suspensioiksi ja liuottimiksi

käyttämällä myrkyttömiä, farmaseuttisesti sopivia kantaja-
aineita ja liuottimia. Tällöin on terapeuttisesti aktiivi-
nen yhdiste läsnä konsentraationa 0,5 - 90 paino-% koko-
naisseoksesta, eli määränä, joka on tarpeellinen jotta
5 saavutettaisiin mainittu annostusliikkumavara.

Antomuodot voidaan valmistaa esim. sekoittamalla
vaikuttavia aineita liuottimien ja/tai kantaja-aineiden
kanssa, mahdollisesti käyttämällä emulgointi- ja/tai dis-
pergointiaineita, jolloin käytettäessä vettä liuottimena
10 mahdollisesti voidaan käyttää orgaanisia liuottimia apu-
liuottimina.

Anto tapahtuu tavalliseen tapaan, edullisesti suun
kautta tai ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti, erityisesti
kielen limakalvon läpi tai laskimonsisäisesti.

15 Käytettäessä ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti
tapahtuvaa antoa voidaan käyttää vaikuttavan aineen liuok-
sia sopivissa nestemäisissä kantaja-aineissa.

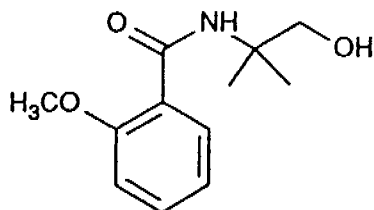
Yleensä on osoittautunut edulliseksi käytettäessä
laskimonsisäistä antoa, käyttää määriä 0,001 - 1 mg/kg,
20 edullisesti noin 0,01 - 0,5 mg/kg ruumiinpainosta tehok-
kaiden tulosten saavuttamiseksi, ja käytettäessä suun
kautta tapahtuvaa antoa on annostus noin 0,01 - 20 mg/kg,
edullisesti 0,1 - 10 mg/kg ruumiinpainosta.

Voi kuitenkin välillä olla tarpeen poiketa maini-
25 tuista määristä, riippuen ruumiinpainosta tai antotavasta,
yksittäisestä suhtautumisesta lääkeaineeseen, antomuodosta
ja -ajasta tai aikavälistä, jolloin anto tapahtuu. Siten
voi joissakin tapauksissa pienempikin määrä kuin edellä
mainittu vähimmäismäärä olla riittävä ja joissakin tapauk-
30 sissa voi olla tarpeen ylittää yläraja. Annettaessa suu-
rempia määriä voi olla edullista jakaa nämä päivän mittaan
annettaviksi pienemmiksi annoksiksi.

Lähtöaineyhdisteet

Esimerkki I

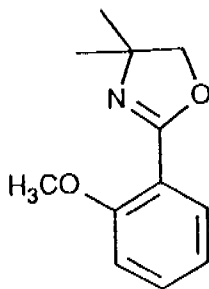
N-(1-hydroksi-2-metyyliprop-2-yyli)-2-metoksibentsoehappoamidi



15,2 g (100 mmol) 2-metoksibentsoehappoa liuotettiin 300 ml:aan dikloorimetaania ja liuokseen sekoitettiin 0 °C:ssa 14,2 g (105 mmol) 1-hydroksibentsoehappotriatsolihydraattia ja 21,66 g (105 mmol) N,N-disykloheksyylikarbodi-imidia. Näin saatua suspensiota sekoitettiin 0,5 tuntia huoneenlämpötilassa, se jääähdytettiin uudelleen 0 °C:seen ja siihen lisättiin liuos, jossa oli 9,89 g (111 mmol) 1-hydroksi-2-metyyli-2-propyyliamiinia ja 12,65 g (125 mmol) trietyyliamiinia 300 ml:ssa dikloorimetaania. Tunnin kuluttua reaktio oli mennyt loppuun. Reaktioseos pestiin 1 M kloorivetyhapolla ja kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin vakuuissa. Raakatuote sekoitettiin petroli-eetterin kanssa, imusuodatettiin, pestiin liuottimella ja kuivattiin suurvakuuissa.

Esimerkki II

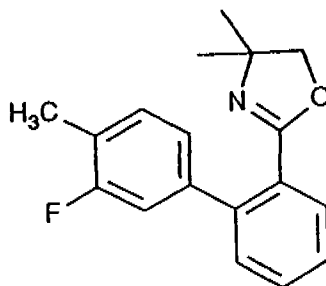
4,5-dihydro-5,5-dimetyyli-2-(metoksifenyyli)oksatsoli



16,0 g:aan (71,7 mmol) esimerkin I mukaista yhdistettä lisättiin huoneenlämpötilassa 17,1 ml (283,4 mmol) tionyylikloridia ja seosta sekoitettiin kolme tuntia huoneenlämpötilassa. Reagenssiylimäärä haihdutettiin, jäännös
 5 sekoitettiin 500 ml:n kanssa eetteriä ja se imusuodatettiin. Kiintoaine liuotettiin veteen, peitettiin eetterillä ja vastaava emäs vapautettiin 2 M natriumhydroksidiliuoksella. Vesifaasi uutettiin kolmasti etyyliasetaatilla ja yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin natriumsulfaatilla,
 10 la, haihdutettiin ja tuote vapautettiin suurvakuumissa liuotinjäännöksistä.

Esimerkki III

4,5-dihydro-5,5-dimetyyli-2-(3'-fluori-4'-metyyli-bifenyl-2-yyli)oksatsoli

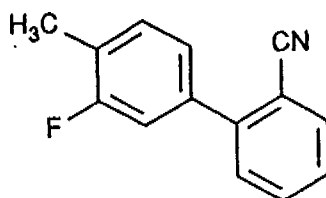


14,7 g (605,7 mmol) magnesiumlastuja laitettiin argonin alla 50 ml:aan tetrahydrofuraania p.a. ja siihen lisättiin sekoittaen 117,7 g (623 mmol) 4-bromi-2-fluoritolueenia 500 ml:ssa tetrahydrofuraania p.a. 35 -
 25 40 °C:ssa syntyi kahdessa tunnissa kirkas liuos. Siihen tiputettiin huoneenlämpötilassa liuos, jossa oli 74,0 g (360,5 mmol) esimerkin II mukaista yhdistettä 500 ml:ssa tetrahydrofuraania p.a. ja seosta sekoitettiin jäähdyttäen
 30 aluksi hieman, noin 25 °C:ssa 16 tuntia. Liuotin haihdutettiin ja raakatuote pestiin 10 °C:ssa 600 ml:lla etyyliasetaattia ja 800 ml:lla kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin
 35 vakuumissa. Puhdistusta varten tuote liuotettiin 600 ml:-

aan eetteriä, kiintoaine imusuodatettiin pois ja raakatuote uutettiin moneen kertaan vesifaasiin käyttäen 2 M kloorivetyhappoa. Liuos peitettiin eetterillä ja pH säädettiin arvoon 13 natriumhydroksidiliuoksella. Vesifaasi uutettiin kolmasti eetterillä, kuivattiin natriumsulfaatilla, haihdutettiin ja tuote vapautettiin suurvakuumissa liuotinjäännöksistä.

Esimerkki IV

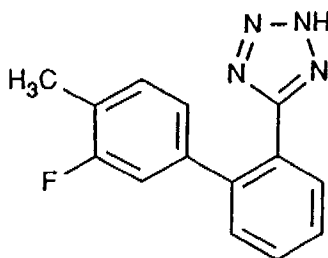
2-(3-fluori-4-metyyliifenyyl)bentsonitriili



97,0 g (343 mmol) esimerkin III mukaista yhdistettä laitettiin 500 ml:aan pyridiiniä ja siihen lisättiin 0 °C:ssa 31,3 ml (343 mmol) fosforioksidikloridia. Seosta lämmitettiin hitaasti ja sitä refluksoitettiin lopuksi tunnin ajan. Kun seos oli jäähtynyt huoneenlämpötilaan siihen lisättiin eetteriä ja niin paljon 1 M kloorivetyhappoa että vesifaasin pH oli 1,5. Orgaaninen faasi pestiin kolmasti 1 M rikkihapolla, kuivattiin natriumsulfaatilla, haihdutettiin rotavaporissa ja tuote vapautettiin suurvakuumissa liuotinjäännöksistä.

Esimerkki V

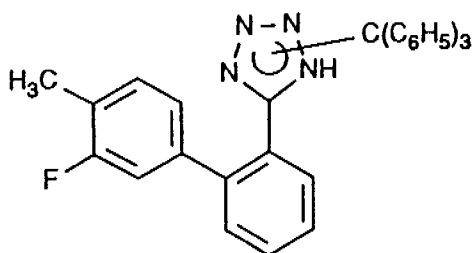
5-(3'-fluori-4'-metyylibifen-2-yyli)-1H-tetratsoli



2,26 g:aan (10,7 mmol) esimerkin IV mukaista yhdistettä lisättiin 3,48 ml (53,6 mmol) natriumatsidia ja 7,37 g (53,6 mmol) trietyyliammoniumkloridia 30 ml:ssa dimetyyliformamidia p.a. ja seosta refluksoitiin 24 tuntia. Kun seos oli jäähtynyt huoneenlämpötilaan, se jaettiin eetterin ja 1 M rikkihapon välillä, orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla ja liuotin haihdutettiin. Raakatuote sekoitettiin tolueeniin, imusodatettiin ja kuivattiin vakuuissa (1,89 g, 7,2 mmol). Emäliuos haihdutettiin rotavaporissa ja puhdistettiin uudelleen edellä mainitulla tavalla (0,43 g, 1,7 mmol).

Esimerkki VI

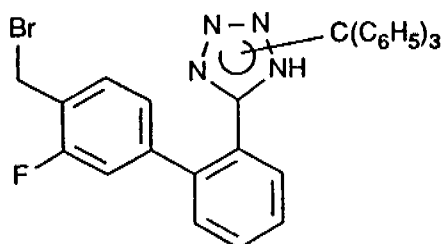
5-(3-fluori-4-metyyli-bifen-2-yyli)-N-trifenyyli-metyyli-1H-tetratsoli



50,55 g:aan (199,2 mmol) esimerkin V mukaista yhdistettä lisättiin 58,58 g (210,0 mmol) trifenyylidikloorimetaania ja 33,2 ml (239,0 mmol) trietyyliamiinia 700 ml:ssa dikloorimetaania ja seosta sekoitettiin 17 tuntia huoneenlämpötilassa. Reaktioseos pestiin kerran vedellä ja kerran 1 M sitruunahappoliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatilla, haihdutettiin rotavaporissa ja tuote vapautettiin suurvakuuissa liuotinjäännöksistä.

Esimerkki VII

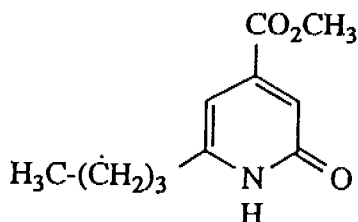
5-(4'-bromimetyyli-3'-fluoribifen-2-yyli)-N-trifenyylimetyyli-1H-tetratsoli



82,90 g (173,2 mmol) esimerkin VI mukaista yhdistettä, 30,84 g (173,2 mmol) N-bromisukkinimidia ja 0,87 g (5,3 mmol) atsobisisovoihaponitriiliä radikaali-initiaattorina refluksoitiin kuusi tuntia 1 l:ssa tetrakloorimetaania. Jäähdyneestä seoksesta suodatettiin saostunut sukkinimidi pois ja seos pestiin tetrakloorimetaanilla. Suodos haihdutettiin ja kuivattiin suurvakuumissa.

Esimerkki VIII

6-butyryli-4-metoksikarbonyyli-2-okso-1,2-dihydropyridiini

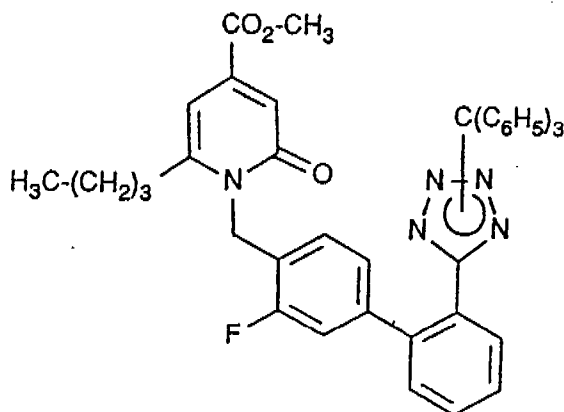


Suspensioon, jossa oli 29,25 g (0,15 mmol) 6-butyryli-2-okso-1,2-dihydroisonikotiinihappoa 200 ml:ssa metanolia, tiputettiin jäähdyttäen jäällä 12,5 ml (0,17 mol) tionyylikloridia ja seosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa. Seos haihdutettiin kuivaksi ja jäännös kromatografoitiin käyttäen 450 g piigeeliä (230 - 400 mesh) ja dikloorimetaania > dikloorimetaani/metanoli-seosta

(10:1). Tuote kiteytyi dikloorimetaani/eetteri/petrolieetteri-seoksesta, värittöminä kiteinä, sp. 106 °C.

Esimerkki IX

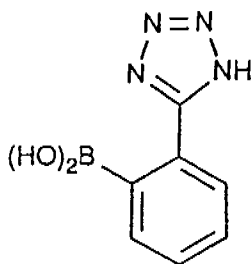
6-butyyli-4-metoksikarbonyyli-2-okso-1-([3-fluori-2'-(N-trifenyyylimetyylitetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli)-1,2-dihydropyridiini



Liuokseen, jossa oli 31,4 g (0,15 mol) esimerkin VIII mukaista yhdistettä 600 ml:ssa dimetoksietaania lisättiin 61,1 g (0,188 mol) cesiumkarbonaattia, sekoitettiin 15 minuuttia huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen lisättiin 104 g (0,18 mol) esimerkin VII mukaista yhdistettä, sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa ja refluksoitettiin kolme tuntia. Seos jaettiin veden ja etyyliasetaatin (kutakin 800 ml) välillä, orgaaninen faasi pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin. Jäännös suodatettiin 2 kg:n läpi piigeeliä (230 - 400 mesh) käyttäen petrolieetteri/etyyliaasettaatti-seosta (5:1) > (1:1).

Esimerkki X

2-(tetratsol-5-yyli)fenyyliboronihapo



Liuokseen, jossa oli 2,9 g (20 mmol) 5-fenyylylitet-
 ratsolia 50 ml:ssa tetrahydrofuraania lisättiin -5 °C:ssa
 argonin alla 17,6 ml (44 mmol) 2,5 M n-butyylilitiumin
 n-heksaaniliuosta. Seosta sekoitettiin 30 minuuttia
 5 -5 °C:ssa, minkä jälkeen siihen lisättiin tässä lämpöti-
 lassa 10 ml (88 mmol) boorihappotrimetyyliesteriä. Jäähdy-
 tyshaude poistettiin ja seokseen lisättiin huoneenlämpöti-
 lassa 10 ml puoliväkevää kloorivetyhappoa. Tunnin kuluttua
 uutettiin 100 ml:lla etyyliasetaattia, orgaaninen faasi
 10 erotettiin ja vesifaasi uutettiin kahdesti 20 ml:lla etyy-
 liasetaattia. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuvattiin nat-
 riumsulfaatilla, haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin
 piigeeilillä käyttäen tolueeni/jääetikka/metanoli-seosta
 (38:0,1:2).

15 Saanto: 2,65 g (70 % teoreettisesta).

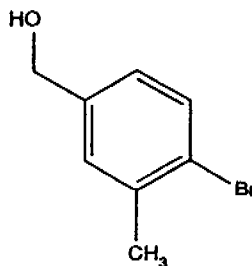
$R_f = 0,26$ (tolueeni/jääetikka/metanoli-seos = 32:8:1)

^{13}C -NMR: $\delta = 156,7; 137,9; 133,5; 129,8; 127,7; 126,9$ ppm.

Esimerkki XI

4-bromi-3-metyyllibentsyylialkoholi

20



25

Liuokseen, jossa oli 10 g (46,5 mmol) 4-bromi-3-
 metyylibentsoehappoa 100 ml:ssa tetrahydrofuraania lisät-
 tiin argonin alla 0 °C:ssa 93 ml 1 M boraani-tetrahydrofu-
 raanikompleksia tetrahydrofuraanissa. Kun reaktioseos oli
 30 lämmitetty 20 °C:seen sitä sekoitettiin 16 tuntia tässä
 lämpötilassa. Tämän jälkeen hajoitettiin boraani-komplek-
 siylimäärä lisäämällä varovasti vettä (vedynkehitys lop-
 pui), seos uutettiin kahdesti 250 ml:lla etyyliasetaattia,
 35 yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin kahdesti 100 ml:lla

kyllästettyä natriumvetykarbonaattiliuosta, vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuvattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin. Yhdiste käytettiin edelleen ilman eri puhdistusta.

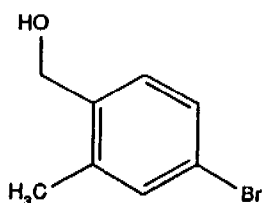
5 Saanto: 8 g (raakaa, 86 % teoreettisesta)

R_f : 0,5 (petrolieetteri/etyyliasetatti = 2:1)

Esimerkki XII

4-bromi-2-metyyllibentsyylialkoholi

10



15

Esimerkin XI mukaisella tavalla saatiin otsikon mukainen yhdiste käyttäen 10 g (46,5 mmol) 4-bromi-2-metyyllibentsoehappoa.

Saanto: 10 g (raakaa, 107 % teoreettisesta)

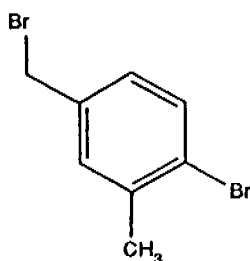
R_f : 0,73 (petrolieetteri/etyyliasetatti = 2:1)

20

Esimerkki XIII

4-bromi-3-metyyllibentsyylibromidi

25



30

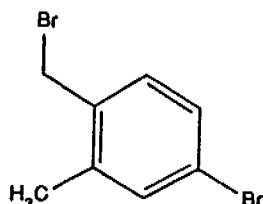
Esimerkin XLIX mukaisella tavalla saatiin otsikon mukainen yhdiste käyttäen 8 g (39,8 mmol) esimerkin XI mukaista yhdistettä.

Saanto: 6,4 g (61 % teoreettisesta)

R_f : 0,75 (petrolieetteri/etyyliasetatti = 10:1)

Esimerkki XIV**4-bromi-2-metyyllibentsyylibromidi**

5



10

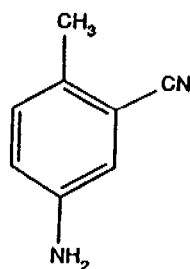
Esimerkin XLIX mukaisella tavalla saatiin otsikon mukainen yhdiste käyttäen 10 g (49,7 mmol) esimerkin XII mukaista yhdistettä.

Saanto: 10,9 g (83 % teoreettisesta)

R_f : 0,8 (petrolieetteri/etyyliasettaatti = 10:1)

Esimerkki XV**3-amino-6-metyyllibentsonitriili**

15



20

Suspensio, jossa oli 8,11 g (50 mmol) 6-metyyli-3-nitrobentsonitriiliä ja 0,81 g 10-%:ista palladiumia hiilellä 50 ml:ssa etanolia ja 50 ml:ssa etyyliasettaattia hydrogenoitiin tunnin ajan 2,9 baarin (290 kPa) paineessa. Katalysaattori suodatettiin pois, suodos haihdutettiin ja tuote kiteytettiin uudelleen eetteri/petrolieetteri-seoksesta.

25

Saanto: 59,6 % teoreettisesta

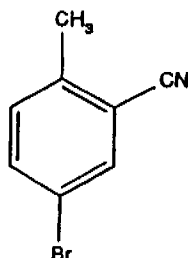
30

Sulamispiste: 88 °C.

Esimerkki XVI

3-bromi-6-metyylibentsonitriili

5



10

160 ml:ssa väkevää rikkihappoa lämmitettiin 15,2 g (0,22 mol) natriumnitriittiä 70 °C:seen ja syntynyt liuos tiputettiin 20 - 40 °C:ssa liuokseen, jossa oli 26,4 g (0,2 mol) esimerkin XV mukaista yhdistettä 400 ml:ssa jää-etikkaa. Tähän liuokseen tiputettiin 10 - 20 °C:ssa liuos, jossa oli 63,1 g (0,44 mol) kupari(I)bromidia 400 ml:ssa väkevää bromivetyhappoa ja seosta sekoitettiin puoli tuntia. Reaktioseos kaadettiin 1 l:aan vettä, saostunut saostuma imusuodatettiin, pestiin vedellä, suspendoitiin dikloorimetaaniin ja liukenematon aines imusuodatettiin pois. Suodos pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 19,2 g otsikon mukaista yhdistettä.

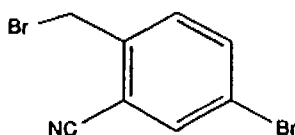
Saanto: 44,5 % teoreettisesta

25 R_f : 0,31 (petrolieetteri/dikloorimetaani = 1:2)

Esimerkki XVII

3-bromi-6-bromimetyylibentsonitriili

30



Suspensiota, jossa oli 19,1 g (97,4 mmol) esimerkin XVI mukaista yhdistettä, 17,3 g (97,4 mmol) N-bromisukkinimidia ja 0,2 g atsobisisovoihaponitriiliä refluksottiin

35

tunnin ajan 100 ml:ssa tetrakloorimetaania. Seos suodatettiin, suodos haihdutettiin ja tuote kiteytettiin uudelleen metanolista, jolloin saatiin 7,7 g otsikon mukaista yhdistettä.

5 Saanto: 28,7 % teoreettisesta

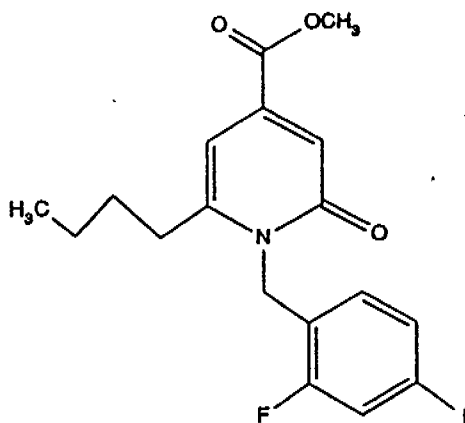
Sulamispiste: 81 °C.

Esimerkki XVIII

6-butyyli-4-metoksykarbonyyli-2-okso-1-(2-fluori-4-jodifenyylimetyyli)-1,2-dihydropyridiini

10

15



20

Liuokseen, jossa oli 2,09 g (10 mmol) esimerkin VIII mukaista yhdistettä, 3,14 g (10 mmol) 2-fluori-4-jodibentsyylibromidia ja 2,11 g (11 mmol) cesiumkarbonaattia 40 ml:ssa dimetoksietaania sekoitettiin 16 tuntia 20 °C:ssa argonin alla. Liuotin poistettiin vakuumissa, jäännös jaettiin dikloorimetaanin ja veden välillä, vesifaasi uutettiin kerran dikloorimetaanilla, yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin. Jäänös puhdistettiin piigeeelillä käyttäen petrolieetteri/etyyliasettaatti-seosta (5:1 ja 3:1).

25

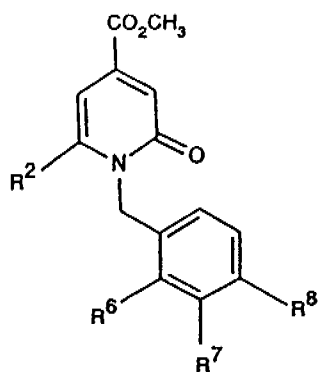
30

Saanto: 1,1 g (25 % teoreettisesta)

R_f : 0,44 (petrolieetteri/etyyliasettaatti = 3:1)

Esimerkin XVIII mukaisella tavalla valmistettiin taulukossa I mainitut yhdisteet:

Taulukko I



Esim. nro	R ²	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R _f (°)
XIX	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	-F	H	-Br	0,34 (A)
XX	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	-CH ₃	H	Br	0,44 (B)
XXI	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	H	-CH ₃	-Br	0,40 (A)
XXII	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -	-F	-H	-Br	0,11 (C)
XXIII	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	-Cl	-H	J	0,67 (D)
XXIV	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	H	F	Br	0,27 (F)
XXV	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	CN	H	Br	0,36 (F)
XXVI	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	H	Cl	Br	0,38 (G)
XXVII	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	H	Cl	J	0,41 (G)
XXVIII	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	NO ₂	H	Br	0,22 (A)
XXIX	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	H	NO ₂	Br	0,46 (H)
XXX	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	CN	H	Br	0,40 (D)

* Elventtiseokset

A: Petrolieetteri: etyyliasetaatti 3:1

B: Petrolieetteri: etyyliasetaatti 2:1

C: Petrolieetteri: etyyliasetaatti 5:1

D: Petrolieetteri: etyyliasetaatti 1:1

E: Petrolieetteri: etyyliasetaatti 1:2

F: Petrolieetteri: etyyliasetaatti 2:1

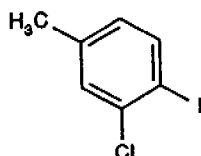
G: Heksaani: etyyliasetaatti 1:1

H: Dikloorimetaani: metanoli 20:1

Esimerkki XXXI

3-kloori-4-joditolueeni

5



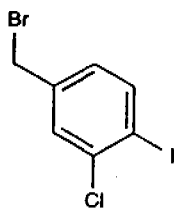
166 g jättä, 250 ml väkevää kloorivetyhappoa ja 75 g (0,53 mol) 4-amino-3-klooritolueenia sekoitettiin ja tähän tiputettiin 0 °C:ssa liuos, jossa oli 40,3 g (0,583 mol) natriumnitriittiä 170 ml:ssa vettä. 15 minuutin kulluttua suodatettiin liuos lasivillan läpi, kuten myös erä, joka oli valmistettu lähtemällä 0,30 mol:sta 4-amino-3-klooritolueenia, ja lisättiin lämpötilassa -2 °C huoneenlämpöseen liuokseen, jossa oli 455 g (2,74 mol) kaliumjodidia 1 l:ssa vettä. Seosta sekoitettiin yön yli, uutettiin kolmasti eetterillä, yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin kahdesti natriumhydroksidiliuoksella, kahdesti laimealla natriumbisulfiittiliuoksella ja vedellä. Liuos 20 kuivattiin natriumsulfaattilla, suodatettiin ja haihdutettiin ja jäännös tislattiin Vigreux-kolonnalla 1 mmHg:n paineessa. Fraktiot välillä 70 - 85 °C tuottivat 149 g keltaista öljyä [7 % teoreettisesta, $R_f = 0,57$ (heksaani/etyyliasetatti = 9:1)].

25

Esimerkki XXXII

3-kloori-4-jodibentsyylibromidi

30

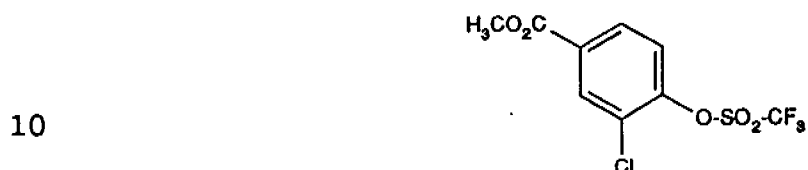


Suspensiota, jossa oli 40,4 g (160 mmol) esimerkin XXXI mukaista yhdistettä, 31,3 g (176 mmol) N-bromisukkinimidia ja 2,63 g (16 mmol) atsobisisovoihaponitriiliä 35 refluksottiin yön yli 400 ml:ssa tetrakloorimetaania.

Jäähtyneestä seoksesta suodatettiin saostuma pois ja pestiin tetrakloorimetaanilla. Yhdistetyt suodokset haihdutettiin ja tuote käytettiin sellaisenaan edelleen.

Esimerkki XXXIII

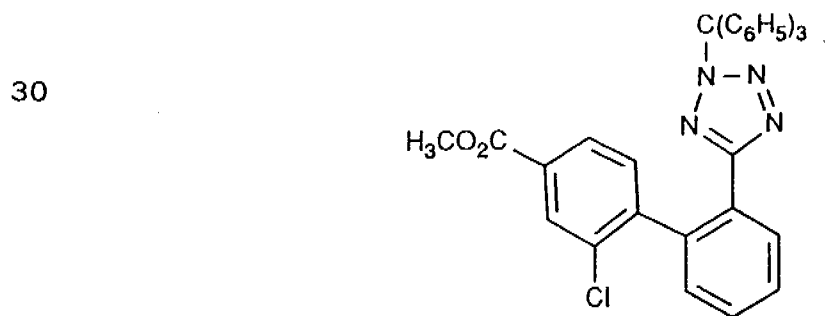
5 3-kloori-4-trifluorimetyylisulfonyylioksibentsoehappometyyliesteri



15 Liuokseen, jossa oli 5,49 g (29,4 mmol) 3-kloori-4-hydroksibentsoehappometyyliesteriä 15 ml:ssa pyridiiniä tiputettiin 0 °C:ssa hitaasti 5,5 ml (33 mmol) trifluorimetaanisulfonihappoanhydridia. Kun seosta oli sekoitettu viisi minuuttia 0 °C:ssa ja neljä tuntia huoneenlämpötilassa jaettiin reaktioseos veden ja eetterin välillä. Orgaaninen faasi pestiin peräkkäin vedellä, laimealla kloorivetyhapolla, vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuvattiin natriumsulfaatilla, haihdutettiin ja kromatografoitiin metyleenikloridilla piigeeilillä, jolloin saatiin 8,93 g vaalenkeltaista ohutta öljyä [95,2 % teoreettisesta; $R_f = 0,63$ (heksaani/etyyliasetatti = 3:1)].

25 Esimerkki XXXIV

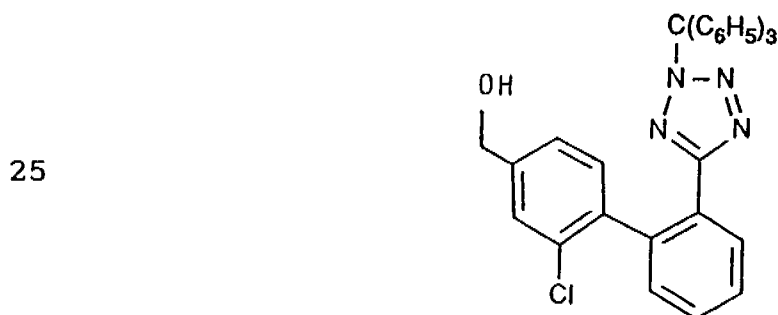
5-(2'-kloori-4'-metoksykarbonyylibifen-2-yyli)-2-trifenyylimetyyli-1H-tetratsoli



Liuoksen läpi, jossa oli 1,00 g (3,14 mmol) esimer-
 kin XXXIII mukaista yhdistettä 50 ml:ssa tolueenia johdet-
 tiin argonia. Seokseen lisättiin 168 mg (0,146 mmol)
 Pd((C₆H₅)₃)₄, 6 ml metanolia, 1,63 g (3,77 mmol) 2-(N-trife-
 5 nyyylimetyylitetratsol-5-yyli)fenyyliboronihiappoa ja liuos,
 jossa oli 333 mg (3,14 mmol) natriumkarbonaattia kaasuvapaassa vedessä ja emulsiota sekoitettiin yön yli
 100 °C:ssa. Kun seokseen lisättiin sama määrä katalysaattoria ja sitä sekoitettiin 2,5 tuntia 100 °C:ssa meni re-
 10 aktio loppuun. Seos jaettiin veden ja etyyliasetaatin välillä, orgaaninen faasi pestiin laimealla natriumkarbonaattiliuoksella ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella,
 kuivattiin natriumsulfaattilla, haihdutettiin ja kromatografoitiin piigeeilillä (heksaani/etyyliasetaatti = 10:1),
 15 jolloin saatiin 10,1 g vaalenkeltaista kiintoainetta [57,9 % teoreettisesta; R_f = 0,46 (heksaani/etyyliasetaatti = 3:1)].

Esimerkki XXXV

5-(2'-kloori-4'-hydroksimetyylibifen-2-yyli)-2-tri-
 20 fenyyylimetyyli-1H-tetratsoli



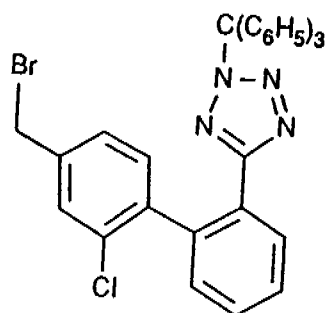
30 Liuokseen, jossa oli 22,0 g (39,6 mmol) esimerkin XXXIV mukaista yhdistettä 180 ml:ssa tetrahydrofuraania lisättiin 1,27 g (39,6 mmol) metanolia ja 1,29 g (59,4 mmol) litiumboorihydridiä ja seosta sekoitettiin 30 minuuttia huoneenlämpötilassa ja sitä refluksoitettiin tunnin
 35 ajan. Kun seokseen lisättiin vielä 0,63 g (0,20 mmol) me-

tanolia ja sitä refluksoitiin tunnin ajan, meni reaktio loppuun. Reaktioseos haihdutettiin, jäännös liuotettiin 200 ml:aan metyleenikloridia ja siihen lisättiin jäähau-
 5 teella voimakkaassa argonvirrassa 100 ml N kaliumbisulfaattiliuosta. Faasit erotettiin ja vesifaasi uutettiin metyleenikloridilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 20,5 g valkoisia kiteitä [98,19 % teoreettisesta, sp. 186 -
 10 187 °C (hajoaa); R_f = 0,15 (heksaani/etyyliasetatti = 3:1)].

Esimerkki XXXVI

5-(4'-bromimetyyli-2'-klooribifen-2-yyli)-2-trifenyylimetyyli-1H-tetratsoli

15



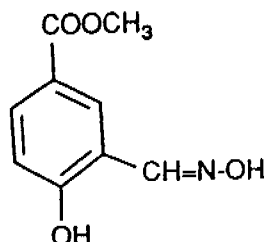
20

Liuokseen, jossa oli 11,2 g (42,5 mmol) trifenyylimetyyli-
 25 fosfiinia 100 ml:ssa metyleenikloridia lisättiin jäähau-
 teella argonin alla ensin 6,79 g (42,5 mmol) bromia ja
 sitten tipoittain 20,4 g esimerkin XXXV mukaista yhdistet-
 tä 300 ml:ssa metyleenikloridia. Seosta sekoitettiin tun-
 nin ajan huoneenlämpötilassa ja seos suodatettiin piigee-
 30 lin läpi ja eluoitiin metyleenikloridilla. Suodos haihdu-
 tettiin ja jäännös digeroitiin heksaanilla, jolloin saa-
 tiin 15,8 g valkoisia kiteitä [68,9 % teoreettisesta, sp.
 15 - 60 °C; R_f = 0,40 (heksaani/etyyliasetatti = 3:1)].

Esimerkki XXXVII

2-hydroksi-5-metoksikarbonyylibentsaldehydioksiimi

5



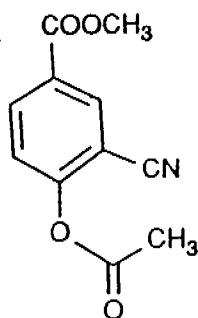
10 Liuokseen, jossa oli 80,5 g (0,45 mol) 2-hydroksi-
5-metoksikarbonyylibentsaldehydia 300 ml:ssa metanolia li-
sättiin tipoittain liuos, jossa oli 68,0 g (0,83 mol) nat-
riumasetaattia ja 68,0 g (0,98 mol) hydroksyyliamiiniklo-
ridia 300 ml:ssa vettä ja seosta sekoitettiin kaksi tuntia
15 25°C:ssa. Saostunut tuote imusuodatettiin, pestiin vedellä
ja kuvattiin vakuuissa fosforipentoksidilla, jolloin saa-
tiin 70,4 g otsikon mukaista yhdistettä.
Saanto: 80,7 % teoreettisesta
Sulamispiste: 155 °C.

20

Esimerkki XXXVIII

2-asetoksi-5-metoksikarbonyylibentsonitriili

25



30

70,3 g (0,36 mol) esimerkin XXXVII mukaista yhdis-
tettä refluksottiin 1,5 tuntia 0,5 l:ssa etikkahappoanhyd-
ridia. Seos haihdutettiin, se liuotettiin dikloorimetaa-
niin ja otsikon mukainen yhdiste kiteytyi lisäämällä pet-
rolieetteriä.
35

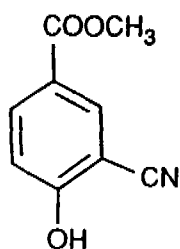
Saanto: 89,7 % teoreettisesta

Sulamispiste: 98 °C.

Esimerkki XXXIX

2-hydroksi-5-metoksikarbonyylibentsonitriili

5



10

Suspensiota, jossa oli 70,6 g (0,32 mol) esimerkin XXXVIII mukaista yhdistettä ja 3,48 g (0,06 mol) natrium-metylaattia 0,5 l:ssa metanolia refluksoitiin kolme tuntia, pH säädettiin 25 °C:ssa arvoon 6,5 lisäämällä 1 N kloorivetyhappoa, seos haihdutettiin vakuumissa, jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin, pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatilla, haihdutettiin ja kiteytettiin dietyylieetteri/petrolieetteri-seoksesta.

20

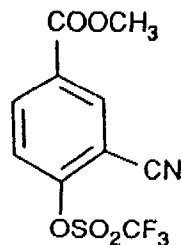
Saanto: 98 % teoreettisesta

Sulamispiste: 193 °C.

Esimerkki XL

3-syaani-4-trifluorimetyylisulfonyylioksibentsoehappometyyliesteri

25



30

Esimerkin XXXIX mukaisella tavalla saatiin käyttäen 55,8 g (0,32 mol) esimerkin XXXIX mukaista yhdistettä 98,2 g otsikon mukaista yhdistettä.

35

Saanto: 100 % teoreettisesta

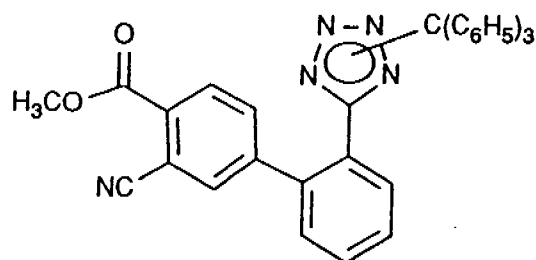
R_f : 0,63 (petrolieetteri/etyyliasetatti = 2:1).

Esimerkki XLI

5-(2'-syaani-4'-metoksimetyyli-bifen-2-yyli)-2-tri-fenyylimetyyli-1H-tetratsoli

5

10



Esimerkin XXXIV mukaisella tavalla saatiin käyttäen 3,0 g (10 mmol) esimerkin XL mukaista yhdistettä 1,4 g

15

otsikon mukaista yhdistettä.

Saanto: 26,0 % teoreettisesta

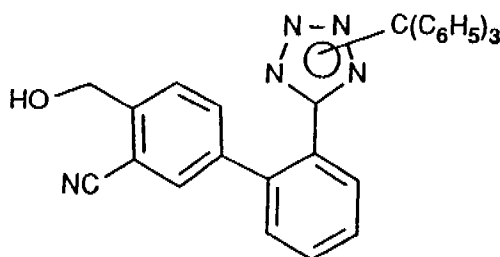
Sulamispiste: 220 - 240 °C (hajoaa).

Esimerkki XLII

5-(2'-syaani-4'-hydroksimetyyli-bifen-2-yyli)-2-tri-fenyylimetyyli-1H-tetratsoli

20

25



Esimerkin XXXV mukaisella tavalla saatiin käyttäen 410 mg esimerkin XLI mukaista yhdistettä 254 mg

30

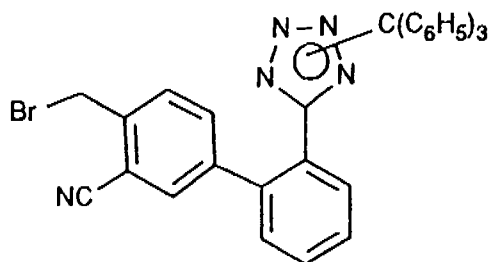
otsikon mukaista yhdistettä.

Saanto: 64,4 % teoreettisesta

Sulamispiste: 208 °C.

Esimerkki XLIII

5-(4'-bromimetyyli-2'-syäänibifen-2-yyli)-2-trifenyylimetyyli-1H-tetratsoli

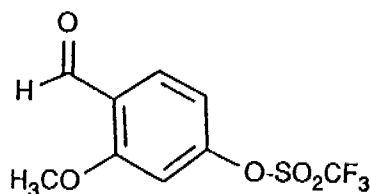


Esimerkin XXXVI mukaisella tavalla saatiin käyttäen 577 mg (2,2 mmol) esimerkin XLII mukaista yhdistettä 588 mg otsikon mukaista yhdistettä.

Saanto: 50,5 % teoreettisesta
Sulamispiste: 194 °C.

Esimerkki XLIV

Trifluorimetaanisulfonihappo(4-formyyli-3-metoksyfenyli)esteri



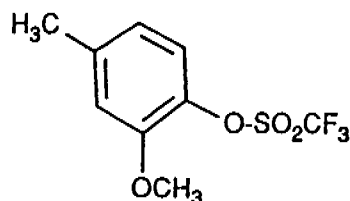
Esimerkin XXXIII mukaisella tavalla saatiin käyttäen 15,2 g (0,1 mol) 2-metoksi-4-hydroksibentsaldehydiä ja 31 g (0,11 mol) trifluorimetaanisulfonihappoanhydridiä otsikon mukainen yhdiste.

Saanto: 15,8 g (59 % teoreettisesta)
 R_f : 0,38 (petrolieetteri/etyyliasetatti = 20:1).

Esimerkki XLV

Trifluorimetaanisulfonihappo(2-metoksi-4-metyylifenyyli)esteri

5



10

Esimerkin XXXIII mukaisella tavalla saatiin käyttäen 13,8 g (0,1 mol) 2-metoksi-4-metyylifenolia ja 31 g (0,11 mol) trifluorimetaanisulfonihappoanhydridiä otsikon mukainen yhdiste.

Saanto: 26,5 g (98 % teoreettisesta)

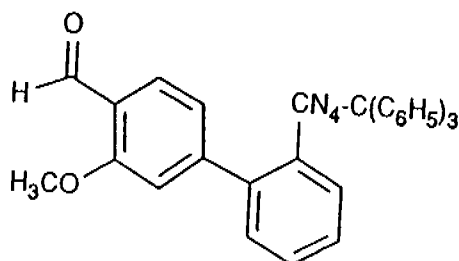
15

R_f : 0,76 (petrolieetteri/etyyliasetatti = 3:1).

Esimerkki XLVI

N-trifenyyylimetyyli-5-[2-(4'-formyyli-3'-metoksibifenyyli)]tetratsoli

20



25

Esimerkin XXXIV mukaisella tavalla saatiin käyttäen 2,46 g (10 mmol) esimerkin XLIV mukaista yhdistettä otsikon mukainen yhdiste.

Saanto: 3,1 g (56 % teoreettisesta)

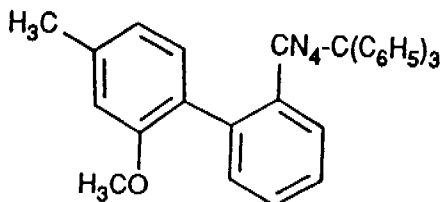
30

R_f : 0,44 (petrolieetteri/etyyliasetatti = 5:1).

Esimerkki XLVII

N-trifenyyylimetyyli-5-[2-(2'-metoksi-4'-metyyli-bifenyyli)]tetratsoli

5



10

Esimerkin XXXIV mukaisella tavalla saatiin käyttäen 2,0 g (7,4 mmol) esimerkin XLV mukaista yhdistettä otsikon mukainen yhdiste.

Saanto: 1,75 g (47 % teoreettisesta)

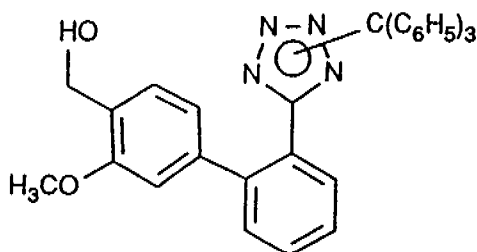
R_f : 0,48 (petrolieetteri/etyyliasetäatti = 5:1).

15

Esimerkki XLVIII

N-trifenyyylimetyyli-5-[2-(4'-hydroksimetyyli-3'-metoksibifenyyli)]tetratsoli

20



25

Liuokseen, jossa oli 15,9 g (30,5 mmol) esimerkin XLVI mukaista yhdistettä 450 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania lisättiin tipoittein argonin alla 0 °C:ssa 9,14 ml (9,14 mmol) 1 M litiumboorihydridin tetrahydrofuraaniliuosta. Kylmähaude poistettiin, seosta sekoitettiin 30 minuuttia 20 °C:ssa, siihen lisättiin 50 ml vettä ja 30 ml 15-%:ista natriumhydroksidiliuosta ja liuotin haihdutettiin vakuumissa. Jäännös liuotettiin diklorimetaani/vesiseokseen ja vesifaasi uutettiin kahdesti dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatilla ja

35

haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin piigeeilillä ja petro-

lieetteri/etyyliasettaatti-seoksella (10:1, 5:1, 3:1, 1:1).

Saanto: 11,5 g (72 % teoreettisesta)

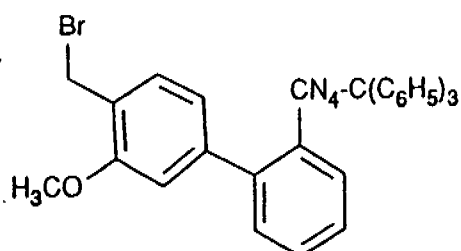
R_f : 0,2 (petrolieetteri/etyyliasettaatti = 3:1).

5

Esimerkki XLIX

N-trifenyyylimetyyli-5-[2-(4'-bromimetyyli-3'-metoksibifenyyli)]tetratsoli

10



15

Liuokseen, jossa oli 11,5 g (21,8 mmol) esimerkin XLVIII mukaista yhdistettä 42 ml:ssa eetteriä, lisättiin tipoittain 0 °C:ssa 6,2 g (23 mmol) fosforitribromidia ja seosta sekoitettiin tunnin ajan 0 °C:ssa. Reaktioseos kaadettiin jään päälle, se uutettiin kolmasti etyyliasetatilla, yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin kahdesti kyl-

20

lästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella, kuvattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin. Yhdiste käytettiin edelleen ilman eri puhdistusta.

Saanto: 8 g (raakaa, 62 % teoreettisesta)

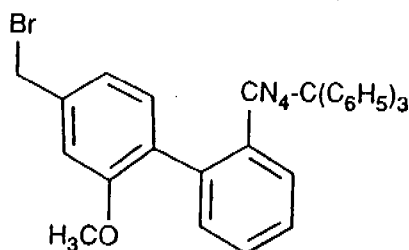
25

R_f : 0,56 (petrolieetteri/etyyliasettaatti = 5:1)

Esimerkki L

N-trifenyyylimetyyli-5-[2-(4'-bromimetyyli-2'-metoksibifenyyli)]tetratsoli

30



35

Esimerkin VII mukaisella tavalla saatiin käyttäen 7,73 g (15,2 mmol) esimerkin XLVII mukaista yhdistettä otsikon mukainen yhdiste.

Saanto: 6,57 g (74 % teoreettisesta)

5 R_f : 0,41 (petrolieetteri/etyyliasetatti = 10:1).

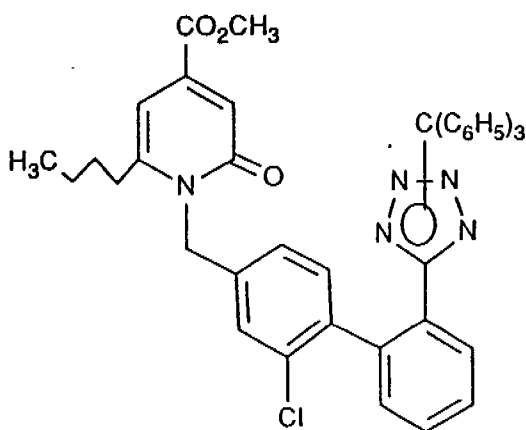
Esimerkki LI

6-butyryli-4-metoksykarbonyyli-2-okso-1-([2-kloori-2'-(N-trifenyyylimetyylitetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli)-1,2-dihydropyridiini

10

15

20



25

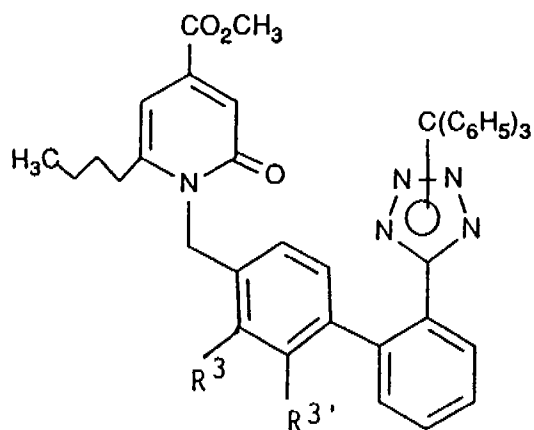
Esimerkin IX mukaisella tavalla saatiin käyttäen 6,11 g (29,2 mmol) esimerkin VIII ja 15,7 g (26,5 mmol) esimerkin XXXVI mukaista yhdistettä 6,60 g otsikon mukaisesta yhdistestä [34,6 % teoreettisesta; R_f = 0,35 (heksaani/etyyliasetatti = 3:1)].

Esimerkin IX mukaisella tavalla valmistettiin taulukossa II mainitut yhdisteet:

Taulukko II

5

10



15

Esim. nro	R ³	R ^{3'}	R _f
LII	H	CN	0,35 Sykloheksaani:etyyli- asettaatti 10:1
LIII	OCH ₃	H	0,46 Petrolieetteri:etyyli- asettaatti 1:1
LIV	H	OCH ₃	0,39 Petrolieetteri:etyyli- asettaatti 1:1

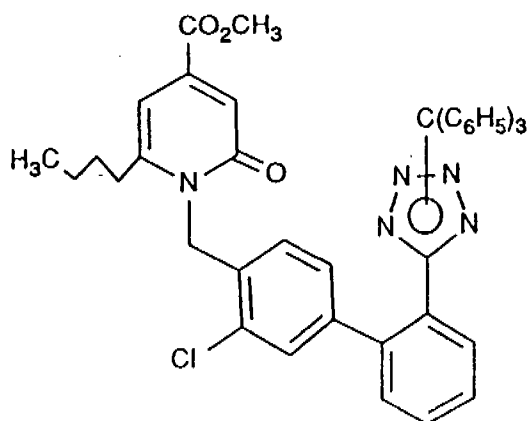
20

Esimerkki LV

6-butyyl-4-metoksikarbonyyli-2-okso-1-{[3-kloori-
2'-(N-trifenyyylimetyylitetratsol-5-yyli)bifenyl-4-
yyli]metyyli}-1,2-dihydropyridiini

25

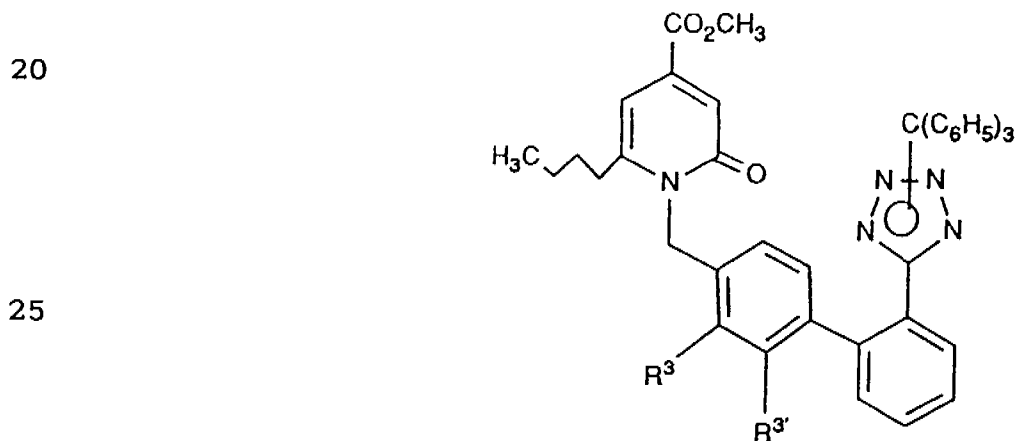
30



35

Suspension läpi, jossa oli 5,3 g (12 mmol) esimerkin XXIII mukaista yhdistettä, 5,0 g (12 mmol) 2-(N-trifenyylimetyylitetratsol-5-yyli)fenyyliboronihiappoa ja 1,22 g (11,5 mmol) natriumkarbonaattia 14 ml:ssa vettä, 14 ml:ssa metanolia ja 110 ml:ssa tolueenia johdettiin argonia, min-
 5 kää jälkeen siihen lisättiin 0,7 g (0,61 mmol) tetrakis(tri-
 fenyyli)fosfiinipalladium(0):ia. Reaktioseosta lämmitettiin
 yön yli 90 °C:ssa, laimennettiin huoneenlämpötilassa ve-
 dellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi
 10 pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin
 natriumsulfaatilla, haihdutettiin ja kromatografoitiin
 piigeeelillä (heksaani/petrolieetteri = 1:3), jolloin saa-
 tiin 3,44 g otsikon mukaista yhdistettä [41 % teoreetti-
 sesta; R_f = 0,23 (etyyliasetaatti/petrolieetteri = 1:3)].
 15 Esimerkin LV mukaisella tavalla valmistettiin tau-
 lukossa III mainitut yhdisteet:

Taulukko III



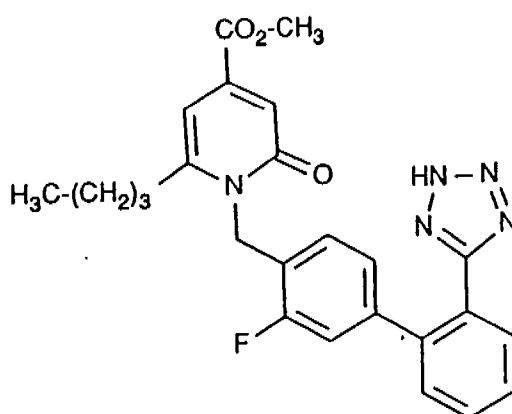
30

Esim. nro	R^3	$R^{3'}$	R_f
LVI	NO_2	H	0,12 (heksaani:etyyliase- taatti = 3:1)
LVII	H	NO_2	0,27 (heksaani:etyyliase- taatti = 2:1)
35 LVIII	H	CH_3	0,63 (tolueeni:etyyliase- taatti:jääetikka 20:20:1)

Valmistusesimerkit

Esimerkki 1

6-butyyli-4-metoksikarbonyyli-2-okso-1-[(3-fluori-
2'-tetratsol-5-yylibifenyl-4-yyli)metyyli]-1,2-di-
hydropyridiini



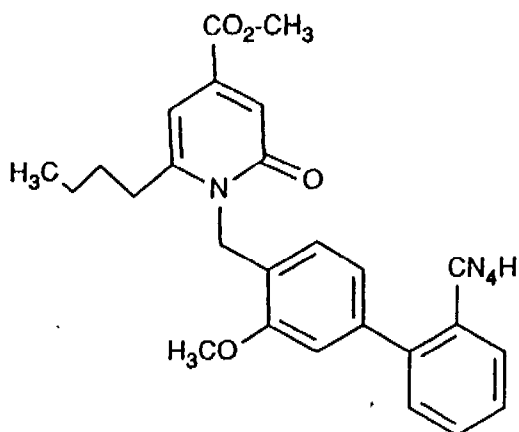
Liukseen, jossa oli 3,0 g (4,2 mmol) esimerkin IX
mukaista yhdistettä 40 ml:ssa asetonia lisättiin 0,4 ml
37-%:ista kloorivetyhappoa ja seosta sekoitettiin 30 mi-
nuuttia huoneenlämpötilassa ja lämmitettiin sitten noin
minuutin ajan vesihauteella. Kun seokseen oli lisätty vie-
lä 0,4 mol 37-%:ista kloorivetyhappoa, toistettiin mene-
telmä. Seos haihdutettiin kuivaksi ja jäännös kromatogra-
foitiin käyttäen 90 g piigeeliä (230 - 400 mesh ja diklo-
rimetaani/metanoli-seosta 50:1 > 20:1).

Saanto: 1,6 g (81 % teoreettisesta)

R_f : 0,49 (tolueeni/etyyliasetatti/jääetikka = 10:30:1).

Esimerkki 2

6-butyyli-4-metoksikarbonyyli-2-okso-1-{[3-metoksi-2'-(tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli}-1,2-dihydropyridiini



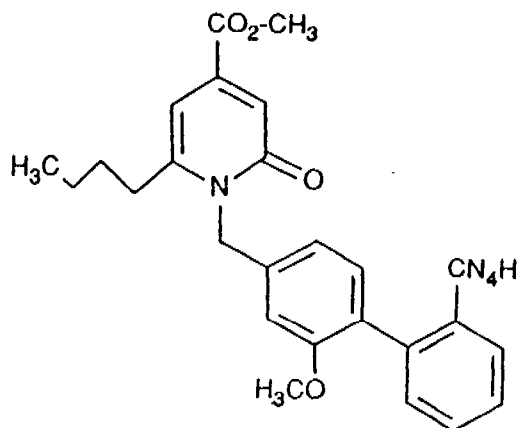
Esimerkin 1 mukaisella tavalla saatiin käyttäen 435 mg (0,61 mmol) esimerkin LIII mukaista yhdistettä ot-sikon mukainen yhdiste.

Saanto: 162 mg (56 % teoreettisesta)

R_f : 0,3 (tolueeni/etyyliasetatti/jääetikka = 20:20:1).

Esimerkki 3

6-butyyli-4-metoksikarbonyyli-2-okso-1-{[2-metoksi-2'-(tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli}-1,2-dihydropyridiini



Esimerkin 1 mukaisella tavalla saatiin käyttäen 740 mg (1,03 mmol) esimerkin LIV mukaista yhdistettä ot-sikon mukainen yhdiste.

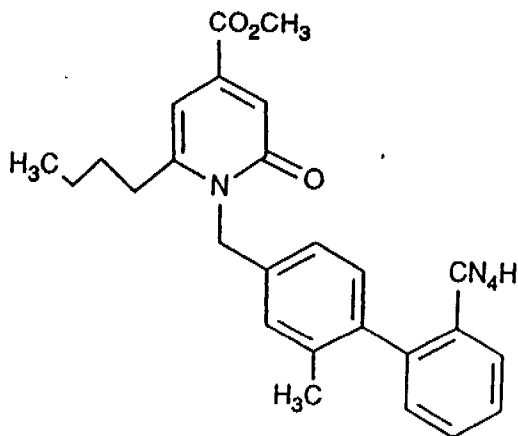
Saanto: 455 mg (93 % teoreettisesta)

5 R_f : 0,28 (tolueeni/etyyliasetatti/jääetikka = 20:20:1).

Esimerkki 4

6-butyyli-4-metoksikarbonyyli-2-okso-1-([2-metyyli-2'-(tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli)-1,2-dihydropyridiini

10



15

20

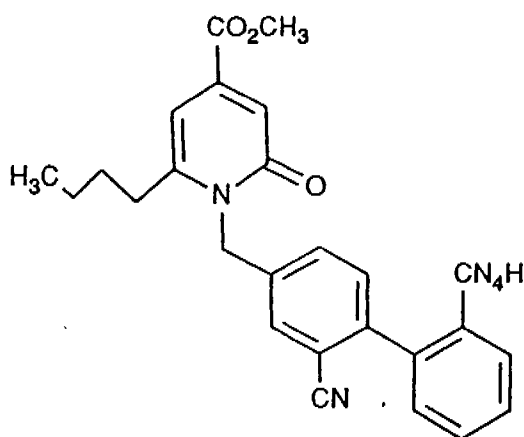
Esimerkin 1 mukaisella tavalla saatiin käyttäen 1,0 g (1,42 mmol) esimerkin LVIII mukaista yhdistettä ot-sikon mukainen yhdiste.

Saanto: 513 mg (79 % teoreettisesta)

25 R_f : 0,11 (tolueeni/etyyliasetatti/jääetikka = 30:20:1).

Esimerkki 5

6-butyyl-4-metoksikarbonyyli-2-okso-1-([2-syaani-2'-(tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli)-1,2-dihydropyridiini



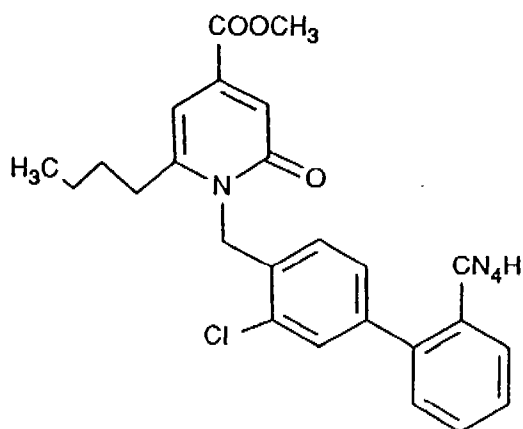
Esimerkin 1 mukaisella tavalla saatiin käyttäen 1,0 g (1,13 mmol) esimerkin LII mukaista yhdistettä ot-sikon mukainen yhdiste.

Saanto: 679 mg (91,1 % teoreettisesta)

Sulamispiste: 210 - 215 °C hajoaa).

Esimerkki 6

6-butyyl-4-metoksikarbonyyli-2-okso-1-([3-kloori-2'-(tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli)-1,2-dihydropyridiini



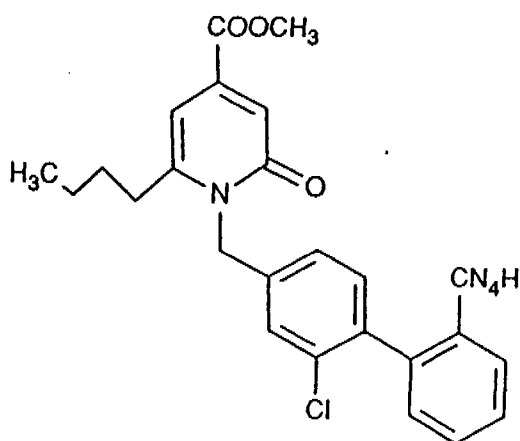
Esimerkin 1 mukaisella tavalla saatiin käyttäen 3,4 g (4,7 mmol) esimerkin LV mukaista yhdistettä otsikon mukainen yhdiste.

Saanto: 1,7 g (75 % teoreettisesta)

5 R_f : 0,25 (dikloorimetaani/metanoli = 10:1).

Esimerkki 7

6-butyyli-4-metoksikarbonyyli-2-okso-1-{[2-kloori-2'-(tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli}-1,2-dihydropyridiini



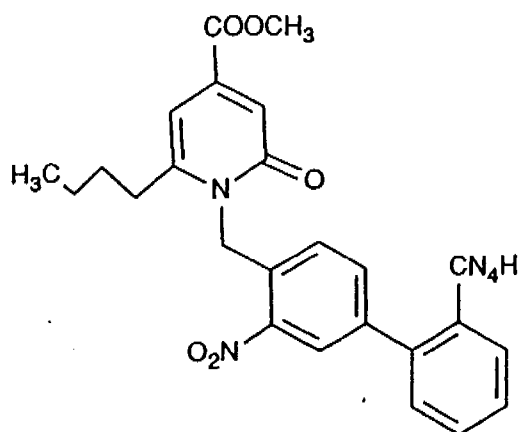
Esimerkin 1 mukaisella tavalla saatiin käyttäen 394 mg (0,55 mmol) esimerkin LI mukaista yhdistettä otsikon mukainen yhdiste.

Saanto: 115 mg (44 % teoreettisesta)

25 R_f : 0,29 (dikloorimetaani/metanoli = 20:1).

Esimerkki 8

6-butyyli-4-metoksikarbonyyli-2-okso-1-{{3-nitro-2'-(tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli}-1,2-dihydropyridiini



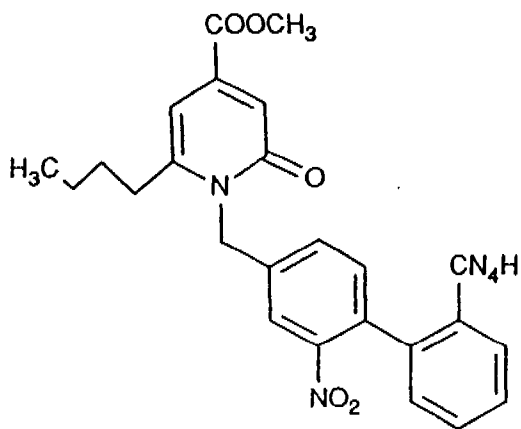
Esimerkin 1 mukaisella tavalla saatiin käyttäen 390 mg (0,53 mmol) esimerkin LVI mukaista yhdistettä ot-sikon mukainen yhdiste.

Saanto: 135 mg (52 % teoreettisesta)

R_f : 0,28 (dikloorimetaani/metanoli = 10:1).

Esimerkki 9

6-butyyli-4-metoksikarbonyyli-2-okso-1-{{2-nitro-2'-(tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli}-1,2-dihydropyridiini



Esimerkin 1 mukaisella tavalla saatiin käyttäen 790 mg (1,1 mmol) esimerkin LVII mukaista yhdistettä ot-sikon mukainen yhdiste.

Saanto: 296 mg (56 % teoreettisesta)

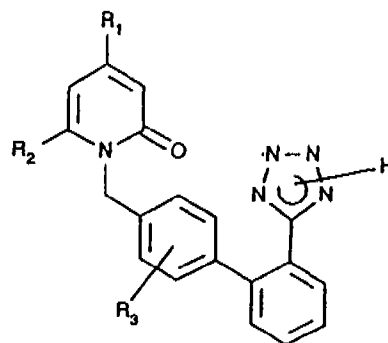
5 R_f : 0,29 (dikloorimetaani/metanoli = 10:1).

Seuraavassa taulukossa 1 esitetyt yhdisteet valmistettiin esimerkin 1 mukaisella tavalla:

Taulukko 1

10

15



20

25

30

35

Esim. nro	R^1	R^2	R^3	Suola/happo
10	CO ₂ H	C ₄ H ₉	3-F	Happo
11	CO ₂ H	C ₄ H ₉	2-Cl	Happo
12	CO ₂ H	C ₄ H ₉	3-Cl	Happo
13	CO ₂ C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	2-Me	Happo
14	CO ₂ CH ₃	C ₃ H ₇	3-Me	Mono-ki-suola
15	CO ₂ H	C ₄ H ₉	2-OH	Happo
16	CO ₂ C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	3-OH	Happo
17	CO ₂ H	C ₄ H ₉	2-CF ₃	Di-Na- suola
18	CO ₂ H	C ₃ H ₇	3-CF ₃	Happo
19	CO ₂ CH ₃	C ₃ H ₇	2-OCF ₃	Happo
20	CO ₂ H	C ₄ H ₉	3-OCF ₃	Di-Na- suola

Taulukko 1 (jatkoa)

	Esim. nro	R ¹	R ²	R ³	Suola/happo
5	21	CO ₂ CH ₃	C ₄ H ₉	2-F	Happo
	22	CO ₂ CH ₃	C ₄ H ₉	2-F	mono-K-suola
	23	CO ₂ H	C ₄ H ₉	2-F	Happo
10	24	CO ₂ CH ₃	C ₄ H ₉	2-Cl	Mono-K-suola
	25	CO ₂ CH ₃	C ₄ H ₉	3-F	Mono-K-suola
	26	CO ₂ CH ₃	C ₄ H ₉	3-Cl	Mono-K-suola
	27	CO ₂ CH ₃	C ₅ H ₁₁	3-F	Happo

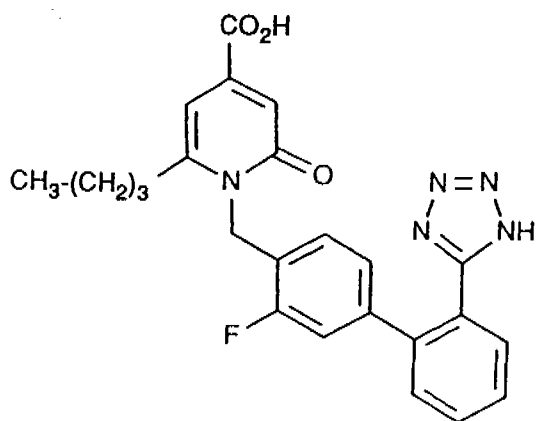
15

Esimerkki 28

6-butyli-4-karboksi-2-okso-1-[(3'-fluori-2'-(tetraatsol-5-yylibifenyl-4-yyli)metyyli]-1,2-dihydropyridiini

20

25



30

Liuokseen, jossa oli 1 g (2,25 mmol) esimerkin XVIII mukaista yhdistettä 20 ml:ssa dimetoksietaania, lisättiin peräkkäin 260 mg (10 mol-%) tetrakistrifenyyli-fosfiinipalladium(0):ia, 6,57 ml (13,5 mmol) 2 M natrium-

35

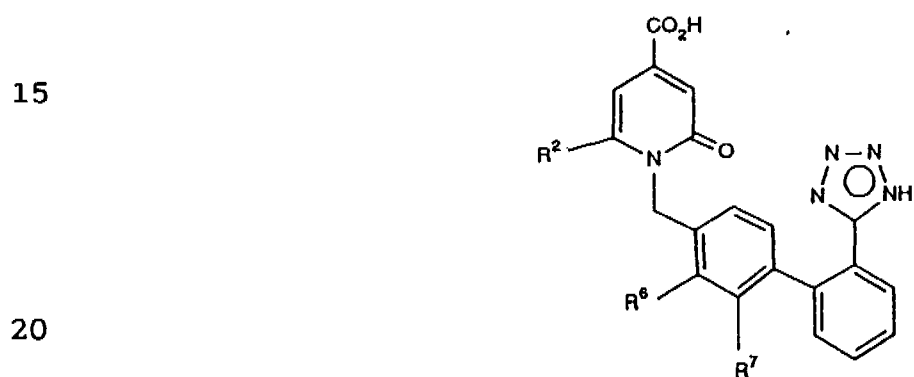
karbonaattiliuostaa, 513 mg (2,7 mmol) esimerkin X mukais-
ta yhdistettä ja 1,5 ml etanolia ja reaktioseosta refluk-
soitiin 16 tuntia. Jäähytynyt reaktioseos imusuodatettiin
piimaalla, pestiin metanolilla, liuotin haihdutettiin ja
5 jäännös puhdistettiin tolueeni/etyyliasetatti/jääetikka-
seoksella (35:5:1 ja 30:10:1).

Saanto: 219 mg (22 % teoreettisesta)

R_f : 0,16 (tolueeni/etyyliasetatti/jääetikka = 10:30:1).

Esimerkin 28 mukaisella tavalla valmistettiin tau-
10 lukossa 2 mainitut yhdisteet:

Taulukko 2



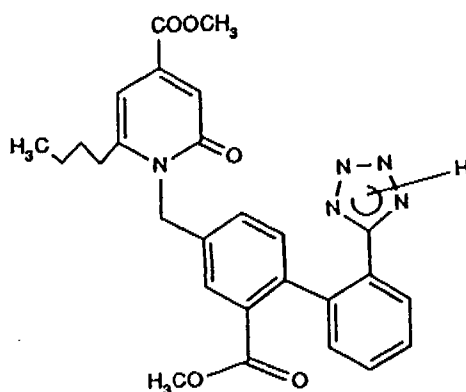
25	Esim. nro	R^2	R^6	R^7	$[M+H]^+$	R_f
	29	$CH_3-(CH_2)_3-$	-CN	H		
	30	$CH_3-(CH_2)_3-$	-CH ₃	H		0,24 (A)
	31	$CH_3-(CH_2)_3-$	H	F		0,22 (B)
30	32	$CH_3-(CH_2)_4-$	F	H	462	0,66 (A)

A: Tolueeni/etyyliasetatti/etyyli = 10:30:1

B: Dikloorimetaani/metanoli/etyyli = 10:1:0,3

Esimerkki 33

6-butyryli-4-metoksykarbonyyli-2-okso-1-[(2-metoksykarbonyyli-2'-tetratsol-5-yylibifenyl-4-yyli)metyyli]-1,2-dihydropyridiini



Liuokseen, jossa oli 166 mg (0,35 mmol) esimerkin 50 mukaista yhdistettä 5 ml:ssa metanolia lisättiin 204 ml tionyylikloridia ja seosta refluksoitiin kolme tuntia. Reaktioseos haihdutettiin kuivaksi ja jäännös kromatografoitiin piigeeelillä käyttäen dikloorimetaani/metanoli-seosta (20:1), jolloin saatiin 131 mg otsikon mukaista yhdistettä.

Saanto: 74,6 % teoreettisesta

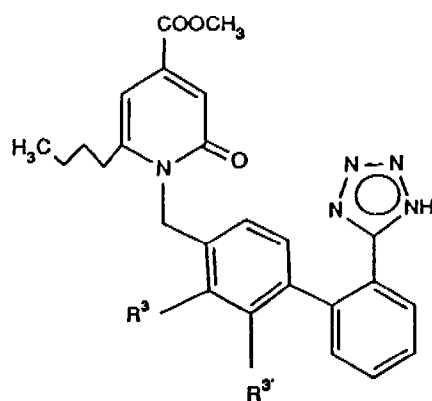
R_f : 0,54 (dikloorimetaani/metanoli = 5:1).

Esimerkin 33 mukaisella tavalla valmistettiin taulukossa 3 mainitut yhdisteet:

Taulukko 3

5

10



15

20

Esim. nro	R ³	R ^{3'}	R _f
34	H	F	0,40 Dikloorimetaani:metanoli 10:1
35	COOCH ₃	H	0,50 Dikloorimetaani:metanoli:etyyli 100:10:3
36	CN	H	0,38 Dikloorimetaani:metanoli 5:1
37	F	H	0,49 Tolueeni/etyyliasettaatti/etyyli = 10:30:1
38	CH ₃	H	0,49 Tolueeni:etyyliasettaatti:etyyli 20:20:1

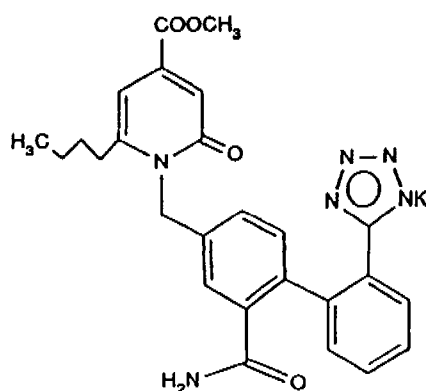
Esimerkki 39

25

6-butyli-4-metoksykarbonyyli-2-okso-1-[(2-amino-
karbonyyli-2'-tetratsol-5-yylibifenyl-4-yyli)metyy-
li]-1,2-dihydropyridiinikaliumsuola

30

35



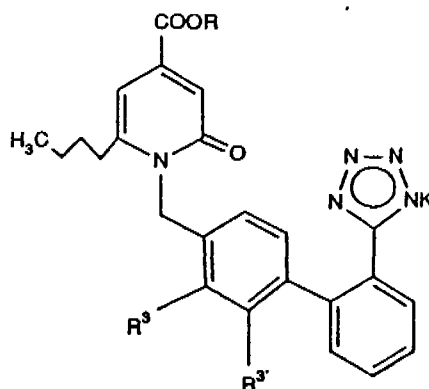
Liuos, jossa oli 400 mg (0,82 mmol) esimerkin 48 mukaista yhdistettä, ja 1 644 ml (0,82 mmol) 0,5 N kaliumvetykarbonaattiliuosta sekoitettiin. Reaktioseos laimennettiin 10 ml:lla vettä, tetrahydrofuraani haihdutettiin vakuu-
 5 vakuuissa ja tuotteen vesiliuos lyofilisoitiin, jolloin saatiin 399 mg otsikon mukaista yhdistettä.

Saanto: 92,5 % teoreettisesta

MS(FAB) 487 (M + H), 525 (M + K + H)

Esimerkin 39 mukaisella tavalla valmistettiin taulukossa 4 mainitut yhdisteet:
 10

Taulukko 4



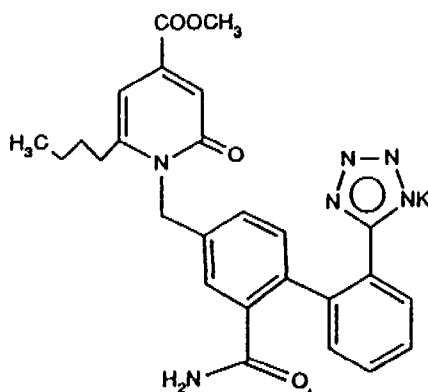
Esim. nro	R ³	R ^{3'}	R
40	H	CN	CH ₃
41	H	CN	K
42	H	F	K
43	H	F	CH ₃
44	CN	H	CH ₃
45	CN	H	K
46	F	H	CH ₃
47	F	H	K

Esimerkki 48

6-butyyli-4-metoksykarbonyyli-2-okso-1-[(2-amino-
karbonyyli-2'-tetratsol-5-yylibifenyl-4-yyli)metyy-
li]-1,2-dihydropyridiini

5

10



15

Suspensio, jossa oli 708 mg (1,5 mmol) esimerkin 5
mukaista yhdistettä 20 ml:ssa metanolia, kyllästettiin
kloorivetykaasulla ja syntynyttä kirkasta liuosta sekoi-
tettiin 48 tuntia 20 °C:ssa. Reaktioseos haihdutettiin
kuivaksi ja jäännös kromatografoitiin piigeeilillä käyttäen
etyyliasettaatti/metanoli/vesi-seosta (20:1:0 > 100:15:5),
jolloin saatiin 586 mg otsikon mukaista yhdistettä.

20

Saanto: 79,7 % teoreettisesta

R_f : 0,2 (etyyliasettaatti/metanoli/vesi = 100:15:5).

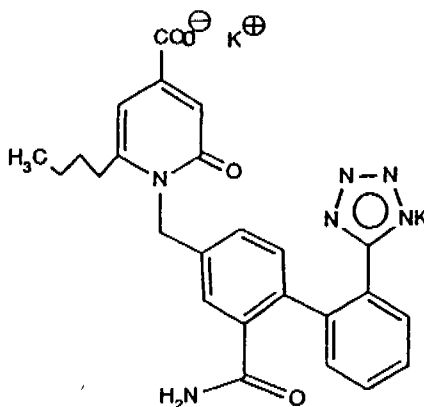
Esimerkki 49

6-butyyli-4-karboksi-2-okso-1-[(2-aminokarbonyyli-
2'-tetratsol-5-yylibifenyl-4-yyli)metyyli]-1,2-di-
hydropyridiiniidikaliumsuola

25

30

35



Liuosta, jossa oli 100 mg (0,2 mmol) esimerkin 48
mukaista yhdistettä 7 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 421 ml
(0,421 mmol) 1 N kaliumhydroksidiliuosta sekoitettiin nel-
jä tuntia 20 °C:ssa. Reaktioseos laimennettiin 10 ml:lla
5 vettä, tetrahydrofuraani haihdutettiin vakuumissa ja tuot-
teen vesiliuos lyofilisoitiin, jolloin saatiin 103 mg ot-
sikon mukaista yhdistettä.

Saanto: 91,1 % teoreettisesta

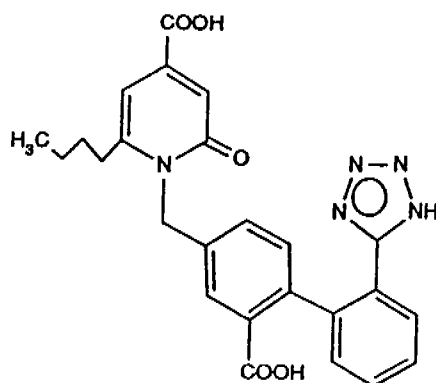
R_f: 0,15 (dikloorimetaani/metanoli/etikkahappo = 100:10:3).

10 **Esimerkki 50**

6-butyryli-4-karboksi-2-okso-1-[(2-karboksi-2'-tet-
ratsol-5-yylibifenyl-4-yyli)metyyli]-1,2-dihydropy-
ridiini

15

20



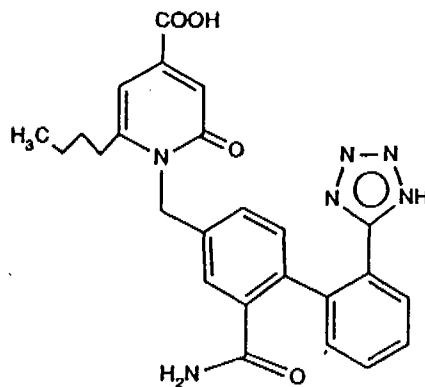
25 Liuosta, jossa oli 708 mg (1,5 mmol) esimerkin 40
mukaista yhdistettä 3 ml:ssa 5 N natriumhydroksidiliuosta
refluksoitiin kaksi tuntia, reaktioseos laimennettiin
20 °C:ssa 200 ml:lla vettä ja 10 ml:lla etyyliasetaattia
ja pH säädettiin kloorivetyhapolla arvoksi 1. Orgaaninen
30 faasi erotettiin, kuivattiin natriumsulfaatilla, haihdu-
tettiin ja kromatografoitiin piigeeelillä käyttäen di-
kloorimetaani/metanoli/etikkahappo-seosta 100:5:0,5 >
100:15:5, jolloin saatiin 204 mg otsikon mukaista yhdis-
tettä.

35 Saanto: 37,4 % teoreettisesta

R_f: 0,10 (dikloorimetaani/metanoli/etikkahappo = 100:10:5).

Esimerkki 51

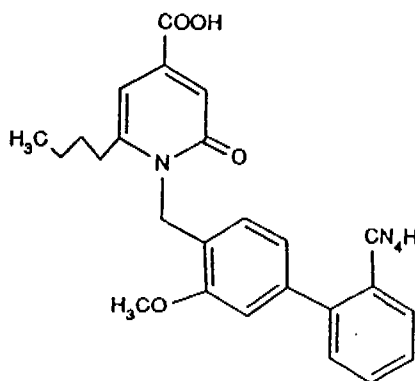
6-butyyl-4-karboksi-2-okso-1-[(2-aminokarbonyyli-2'-tetratsol-5-yylibifenyl-4-yyli)metyyli]-1,2-dihydropyridiini



Esimerkin 50 mukaisella tavalla saatiin käyttäen esimerkin 39 mukaista yhdistettä otsikon mukainen yhdiste.

Esimerkki 52

6-butyyl-4-karboksi-2-okso-1-[(3-metoksi-2'-(tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli)metyyli]-1,2-dihydropyridiini



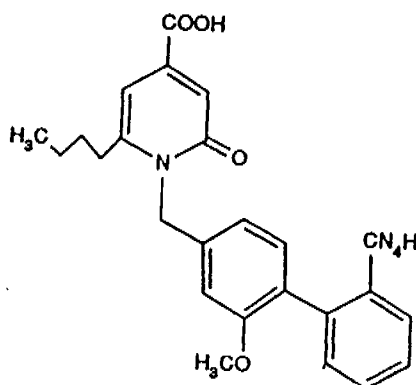
Esimerkin 50 mukaisella tavalla saatiin käyttäen 135 mg (0,28 mmol) esimerkin 2 mukaista yhdistettä otsikon mukainen yhdiste.

Saanto: 59 mg (45 % teoreettisesta)

R_f : 0,17 (tolueeni/etyyliasettaatti/jääetikka = 20:20:1).

Esimerkki 53

6-butyyl-4-karboksi-2-okso-1-[[(2-metoksi-2'-(tetra-
ratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli)-1,2-dihydro-
pyridiini



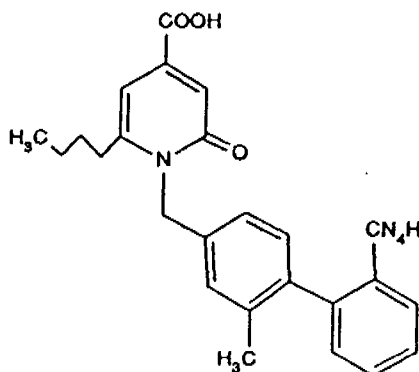
Esimerkin 50 mukaisella tavalla saatiin käyttäen
393 mg (0,83 mmol) esimerkin 3 mukaista yhdistettä otsikon
mukainen yhdiste.

Saanto: 363 mg (95 % teoreettisesta)

R_f : 0,11 (tolueeni/etyyliasettaatti/jääetikka = 10:30:1).

Esimerkki 54

6-butyyl-4-karboksi-2-okso-1-[[(3-metyyli-2'-(tetra-
ratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli)-1,2-dihydro-
pyridiini



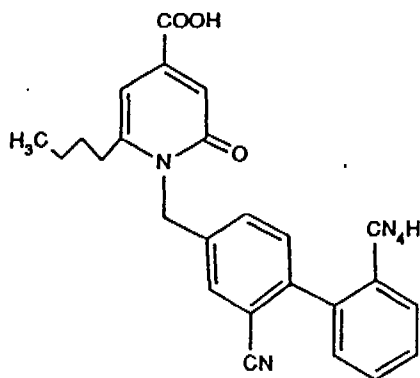
Esimerkin 50 mukaisella tavalla saatiin käyttäen 475 mg (1,04 mmol) esimerkin 4 mukaista yhdistettä otsikon mukainen yhdiste.

Saanto: 386 mg (84 % teoreettisesta)

5 R_f : 0,17 (tolueeni/etyyliasetatti/jääetikka = 10:30:1).

Esimerkki 55

6-butyryli-4-karboksi-2-okso-1-[[(2-syaani-2'-(tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli)-1,2-dihydropyridiini



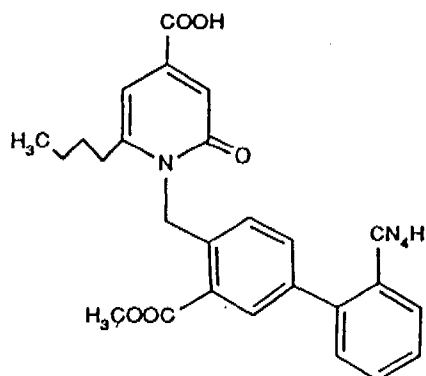
20 Esimerkin 50 mukaisella tavalla saatiin käyttäen 234 mg (0,5 mmol) esimerkin 5 mukaista yhdistettä otsikon mukainen yhdiste.

Saanto: 221 mg (97,2 % teoreettisesta)

R_f : 0,22 (dikloorimetaani/metanoli/etikkahappo = 100:10:3).

25 **Esimerkki 56**

6-butyryli-4-karboksi-2-okso-1-[[(3-karboksimetyyli-2'-(tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli)-1,2-dihydropyridiini



Esimerkin 50 mukaisella tavalla saatiin käyttäen 89 mg (0,18 mmol) esimerkin 35 mukaista yhdistettä otsikon mukainen yhdiste.

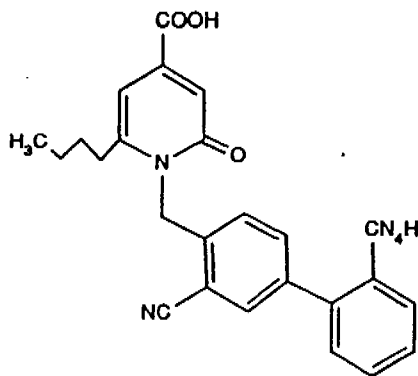
Saanto: 57 mg (66 % teoreettisesta)

5 R_f : 0,26 (dikloorimetaani/metanoli/etikkahappo = 100:10:3).

Esimerkki 57

6-butyyli-4-karboksi-2-okso-1-[[(3-syaani-2'-(tetraatsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli)-1,2-dihydro-pyridiini

10



15

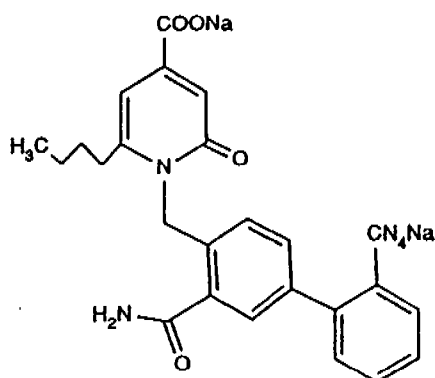
20 Esimerkin 50 mukaisella tavalla saatiin käyttäen 1,5 mg (3,2 mmol) esimerkin 36 mukaista yhdistettä otsikon mukainen yhdiste.

Saanto: 1,4 mg (100 % teoreettisesta)

R_f : 0,23 (dikloorimetaani/metanoli/etikkahappo = 100:10:3).

Esimerkki 58

6-butylyli-4-karboksi-2-okso-1-{[3-aminokarbonyyli-2'-(tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli}-1,2-dihydropyridiinidi



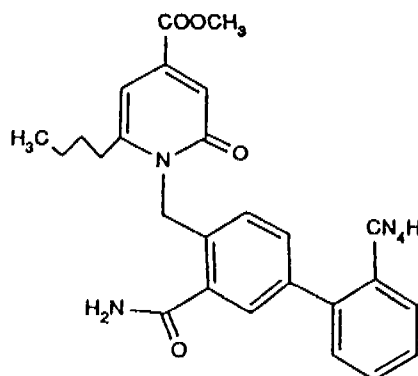
Liuosta, jossa oli 134 mg (0,28 mmol) esimerkin 59 mukaista yhdistettä ja 541 µl (0,54 mmol) 1 N natriumhydroksidiliuosta 4 ml:ssa tetrahydrofuraania sekoitettiin tunnin ajan 20 °C:ssa. Reaktioseos laimennettiin 10 ml:lla vettä, haihdutettiin ja jäljelle jäänyt vesiliuos lyofilioitiin.

Saanto: 142 mg (99,6 % teoreettisesta)

MS(FAB) 495 (M + Na), 517 (M + 2Na - H), 539 (M + 3Na - 2H).

Esimerkki 59

6-butylyli-4-metoksykarbonyyli-2-okso-1-{[3-aminokarbonyyli-2'-(tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli}-1,2-dihydropyridiini



Liuos, jossa oli 937 mg (2 mmol) esimerkin 36 mukaista yhdistettä 20 ml:ssa metanolia, kyllästettiin kloorivetykaasulla ja liuosta sekoitettiin 48 tuntia 20 °C:ssa. Reaktioseos haihdutettiin kuivaksi ja jäännös liuotettiin 100 ml:aan vettä, pestiin kolmasti 30 ml:lla etyyliasetaattia ja yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin kolmasti 30 ml:lla natriumvetykarbonaattiliuosta. Vesifaa-

5 sien pH säädettiin arvoon 1, ne pestiin kolmasti 30 ml:lla etyyliasetaattia, yhdistetyt orgaaniset faasit kuvattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin ja ne kromatografoitiin piigeeelillä käyttäen etyyliasetaatti/metanoli/vesi-

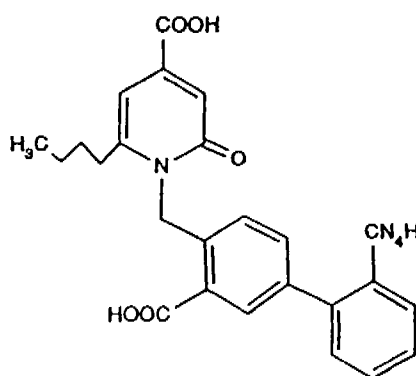
10 seosta (20:1:0 > 100:20:8), jolloin saatiin 472 mg otsikon mukaista yhdistettä.

Saanto: 47 % teoreettisesta

15 R_f : 0,55 (dikloorimetaani/metanoli/jääetikka = 100:10:3).

Esimerkki 60

6-butyyl-4-karboksi-2-okso-1-[[(3-karboksi-2'-(tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli)-1,2-dihydropyridiini



30 Liuosta, jossa oli 937 mg (2 mmol) esimerkin 36 mukaista yhdistettä 4 ml:ssa 5 N natriumhydroksidiliuosta refluksoitiin kolme tuntia, reaktioseos laimennettiin 20 °C:ssa 30 ml:lla vettä ja 10 ml:lla etyyliasetaattia ja pH säädettiin arvoksi 1. Liuos uutettiin kolmasti

35 10 ml:lla etyyliasetaattia, yhdistetyt orgaaniset faasit

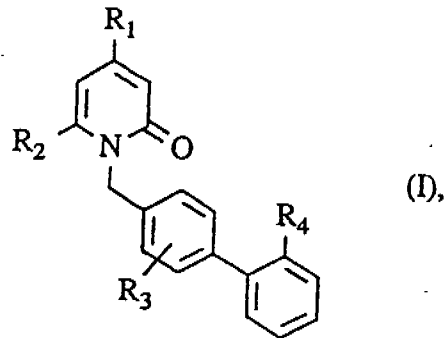
kuivattiin natriumsulfaatilla, haihdutettiin ja kromatografoidiin piigeeelillä käyttäen dikloorimetaani/metanoli/jääetikkaseosta 100:6:1 > 100:15:5, jolloin saatiin 425 mg otsikon mukaista yhdistettä.

5 Saanto: 44,9 % teoreettisesta

R_f : 0,11 (dikloorimetaani/metanoli/jääetikka = 100:10:3).

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten kaavan (I) mukaisten trisubstituoitujen bifenyylien ja niiden
 5 suolojen valmistamiseksi,



15 jossa kaavassa

R^1 on karboksyyli- tai C_{1-8} -alkoksykarbonyyli- tai

R^2 on suoraketjuinen tai haarautunut C_{1-8} -alkyyli,

R^3 on halogeeni, hydroksi, syaani, C_{1-6} -alkoksi, suoraketjuinen tai haarautunut C_{1-8} -alkyyli, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi, karboksiamido, karboksi, C_{1-8} -alkoksykarbonyyli tai nitro, ja

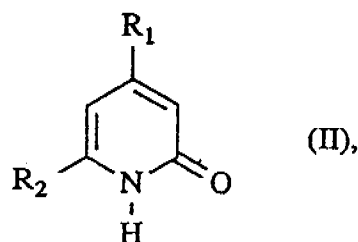
20

R^4 on karboksyyli- tai tetratsolyyli,

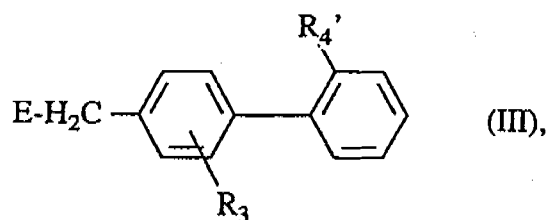
t u n n e t t u siitä, että

[A] pyridoni, jonka kaava on

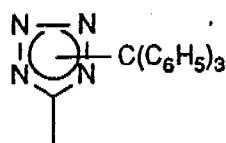
25



jossa R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan yleisen yhdisteen kanssa, jonka kaava on



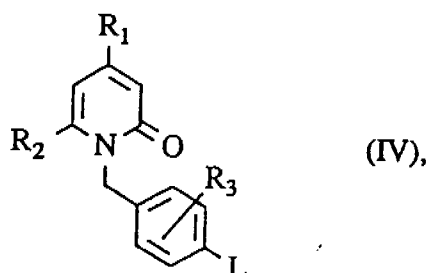
jossa R^3 tarkoittaa samaa kuin edellä, ja
 $R^{4'}$ on C_{1-6} -alkoksykarbonyyli tai tähde, jonka kaava on



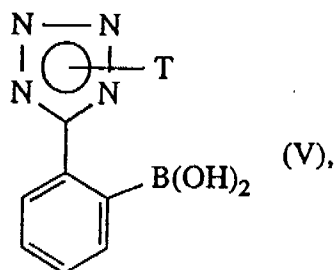
ja

E on kloori tai bromi, inertissä liuottimessa, emäksen ja mahdollisesti katalysaattorin läsnä ollessa, tai

[B] kun R^4 on tetratsolyyli, yhdiste, jonka kaava on



jossa R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja
L on tyypillinen poistuva ryhmä, kuten bromi, jodi, metaani-, tolueeni-, fluori- tai trifluorimetaanisulfonyylioksi, edullisesti bromi, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



jossa T on vety tai trifenyylimetyyliryhmä, inertissä liuottimessa, emäksen ja metallikatalysaattorin läsnä ollessa,

minkä jälkeen vapaan tetratsolin (R^4/T) ollessa kysymyksessä trifenyylimetyyliryhmä lohkaistaan hapolla orgaanisessa liuottimessa ja/tai vedessä, ja

happojen ollessa kysymyksessä (R^4/R^1) saippuoidaan vastaavat esterit ja muutetaan mahdollisesti hapot emäksen avulla suoloiksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa

10 R^1 on karboksyyli- tai C_{1-6} -alkoksykarbonyyli-
 R^2 on suoraketjuinen tai haarautunut C_{1-6} -alkyyli,
 R^3 on fluori, kloori, bromi, hydroksi, syaani, C_{1-4} -alkoksi,
 suoraketjuinen tai haarautunut C_{1-6} -alkyyli, trifluorimetyyli,
 trifluorimetoksi, karboksiamido, karboksia C_{1-6} -alkok-
 15 sikarbonyyli tai nitro, ja
 R^4 on tetratsolyyli,
 tai sen suola.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa

20 R^1 on karboksyyli- tai C_{1-4} -alkoksykarbonyyli-
 R^2 on suoraketjuinen tai haarautunut C_{1-5} -alkyyli,
 R^3 on fluori, kloori, hydroksi, syaani, C_{1-3} -alkoksi, suora-
 ketjuinen tai haarautunut C_{1-4} -alkyyli, trifluorimetyyli,
 25 trifluorimetoksi, karboksiamido, karboksi, C_{1-4} -alkoksykar-
 bonyyli tai nitro, ja
 R^4 on tetratsolyyli,
 tai sen suola.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa

30 R^1 on karboksi, metoksykarbonyyli tai etoksykarbonyyli,
 R^2 on propyyli, butyyli tai pentyyli,
 R^3 on fluori, kloori, hydroksi, syaani, metyyli, metoksi,
 35 etoksi, etyyli, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi, kar-

boksiamido, karboksi, metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli
tai nitro, ja

R⁴ on tetratsolyyli,

tai sen suola.

- 5 5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 6-butyli-4-
metoksikarbonyyli-2-okso-1-[(3-fluori-2'-tetratsol-5-yyli-
bifen-4-yyli)metyyli]-1,2-dihydropyridiini.

HAKEMUSNUMERO	LUOKITUS
934646	C07D 401/10
☐ jatkuu kääntöpuolella	

TUTKITTU AINEISTO
Patenttivirastojen julkaisut FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US: C07D 401/10, 12, 14
☐ jatkuu kääntöpuolella
Muu aineisto
☐ jatkuu kääntöpuolella

VIITEJULKAISUT		
Kategoria ^{*)}	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia
X	FI -A-925100, C07D 401/10, PL 2 § 2 mom.	6
Y	EP-A-500297, C07D 239/36	6
☐ jatkuu kääntöpuolella		
*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este		
Päiväys	Tutkija	
30.8.1999	<i>Riitta Lantela</i>	