

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 834664 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **834664**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D471/04

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **19.12.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **19.12.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **22.06.1984**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

21.12.1982 US 451,903

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • CIBA-GEIGY AG, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Browne, Leslie J., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

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

Substituoidut imidatso(1,5-a)pyridiinit.

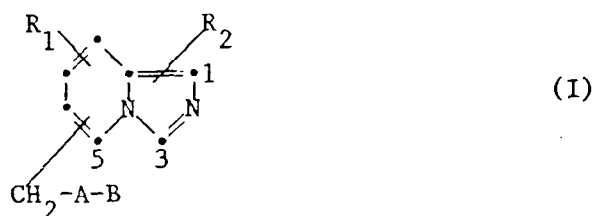
Substituerade imidazo(1,5-a)pyridiner.

Substituoidut imidatso (1,5-a) pyridiinit

Substituerade imidazo (1,5-a)pyridiner

Keksintö koskee uusia imidatso (1,5-a)pyridiinejä ja menetelmää niiden valmistamiseksi.

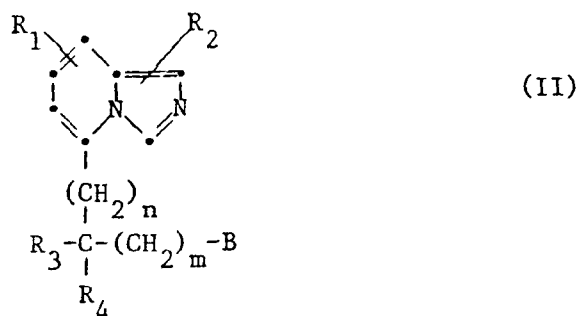
- 5 Keksintö koskee erityisesti yleisen kaavan (I) mukaisia imidatso (1,5-a)pyridiinejä.



- 10 tai niiden 5,6,7,8-tetrahydrojohdannaisia, joissa R_1 tarkoittaa vetyä, halogeenia, alempialkyyliä, alempialkoksia, hydroksia tai aryylialempialkoksia, R_2 tarkoittaa vetyä, halogeenia tai alempialkyyliä, A tarkoittaa 1-12 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä, 2-12 hiiliatomia sisältävää alkinyleeniä tai alkenyleeniä ja B tarkoittaa 5-tetratsolyyliä, hydroksikarbamoyyliä tai substituimatonta tai alempialkyyllillä substituoitua 4,5-dihydro-2-oksatsolyyliä, ja niiden
- 15 suoloja, erityisesti niiden terapeuttisesti käyttökelpoisia suoloja, sekä menetelmää niiden valmistamiseksi, farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät näitä yhdisteitä sekä niiden terapeuttista käyttöä.

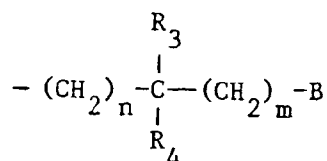
- 20 Edullisia ovat kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa ryhmä $-CH_2-A-B$ on sitoutunut 5-asemaan. Erityisen hyödyllisiä ovat kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa A tarkoittaa 1-12 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä.

Erityisen edullisia ovat yleisen kaavan (II) mukaiset yhdisteet



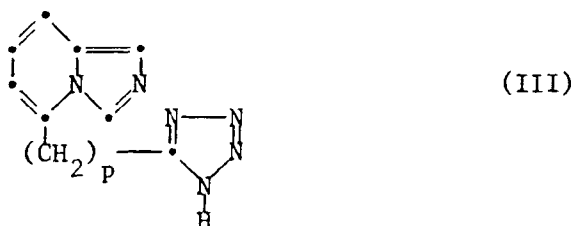
- 5 tai niiden 5,6,7,8,-tetrahydrojohdannaiset, joissa jokainen symboleista R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 tarkoittaa vetyä tai 1-4 hiiliatomia sisältävää alempialkyyliä, n on kokonaisluku 1-7, m on 0 tai 1, B tarkoittaa 5-tetratsolyyliä, hydroksikarbamoyyliä tai substituoimatonta tai alempialkyyllillä substituoitua 4,5-dihydro-2-oksatsolyyliä, ja niiden suolat, erityisesti niiden terapeuttisesti käyttökelpoiset suolat.
- 10 Aivan erityisen edullisia ovat yleisen kaavan (II) mukaiset yhdisteet tai niiden 5,6,7,8-tetrahydrojohdannaiset, joissa jokainen symboleista R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 tarkoittaa vetyä, metyyliä tai etyyliä, $(CH_2)_n$ tarkoittaa propyleeniä, butyleeniä, pentyleeniä tai heksyleeniä, m on 0 tai 1 ja B tarkoittaa 5-tetratsolyyliä, hydroksikarbamoyyliä tai 4,5-dihydro-2-oksatsolyyliä, ja niiden suolat, erityisesti niiden terapeuttisesti käyttökelpoiset suolat.
- 15

Edullisia ovat edelleen kaavan (II) mukaiset yhdisteet, joissa ryhmä



on sitoutunut 5-asemaan.

Tavattoman hyödyllisiä ovat yleisen kaavan (III) mukaiset yhdisteet



5 tai niiden 5,6,7,8-tetrahydrojohdannaiset, joissa p tarkoittaa kokonaislukua 3-8, ja niiden suolat, erityisesti niiden terapeuttisesti käyttökelpoiset suolat.

10 Erityisen arvokkaita ovat yleisen kaavan (III) mukaiset yhdisteet tai niiden 5,6,7,8-tetrahydrojohdannaiset, joissa p on 4,5 tai 6 ja niiden suolat, erityisesti niiden terapeuttisesti käyttökelpoiset suolat.

Yleiset määritelmät, joita tässä käytetään, saavat tämän keksinnön yhteydessä seuraavat merkitykset.

15 Alkyleenitähde tarkoittaa 1-12 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä, joka voi olla suoraketjuinen tai haarautunut, ja tarkoittaa mieluummin propyleeniä, butyleeniä, pentyleeniä tai heksyleeniä, jolloin mainitut tähteet ovat substituomattomia tai substituoitu yhdellä tai useammalla alempialkyliryhmällä, sillä edellytyksellä, että hiiliatomien summa ei ole suurempi kuin 12.

20 Alkenyleeni tarkoittaa 2-12 hiiliatomia sisältävää alkenyleenitähdettä, jolloin tällainen tähde voi olla suoraketjuinen tai haarautunut ja tarkoittaa mieluummin propenyleeniä,

1- tai 2-butenyleeniä, 1- tai 2-pentenyleeniä tai 1-, 2- tai 3-heksenyleeniä. Mainitut tähteet ovat substituomattomia tai substituoituja yhdellä tai useammalla alempialkyyli-ryhmällä, sillä edellytyksellä, että hiiliatomien summa ei
5 nouse yli 12.

Alkinyleeni tarkoittaa 2-12 hiiliatomia sisältävää alkinyleenitähdettä, joka on suoraketjuinen tai haarautunut ja tarkoittaa mieluummin propinyleeniä, 1- tai 2-butinyleeniä, 1- tai 2-pentinyleeniä, 1-, 2- tai 3-heksinyleeniä. Nämä tähteet
10 ovat substituomattomia tai substituoituja yhdellä tai useammalla alempialkyyli-ryhmällä, jolloin hiiliatomien summa ei nouse yli 12.

Sanonta "alempi" määrittelee, edellä esitetyssä ja jäljempänä seuraavassa, mainitut orgaaniset tähteet tai yhdisteet
15 sellaisiksi, jotka sisältävät korkeintaan 7, mieluummin korkeintaan 4, ja erityisesti 1 tai 2 hiiliatomia.

Alempialkyyli-ryhmä sisältää mieluummin 1-4 hiiliatomia ja tarkoittaa esim. etyyliä, propyyliä, butyyliä ja erityisesti metyyliä.

20 Aryyli, esim. alyyli-alempialkoksiryhmässä, tarkoittaa mieluummin substituomatonta tai alempialkyyli-ryhmällä, halogeenilla tai alempialkoksilla mono- tai disubstituoitua fenyyliä.

Alyyli-alempialkoksiryhmä on erityisesti bentsoyli-ryhmä.

Alempialkoksi sisältää mieluummin 1-4 hiiliatomia ja tarkoittaa esim. metoksia, propoksia, isopropoksia ja erityisesti etoksia.
25

Halogeeni on mieluummin fluori ja kloori, mutta tarkoittaa myös bromia tai jodia.

Suolat ovat mieluummin terapeuttisesti käyttökelpoisia suoloja, esim. mainittujen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, joissa B tarkoittaa 5-tetratsolyyliä tai hydroksikarbamoyyliä, metalli- tai ammoniumsuoloja, erityisesti alkalimetalli- tai maa-alkalimetallisuoloja, esim. natrium-, kalium-, magnesium- tai kalsiumsuoloja; ensi sijassa helposti kiteytyviä ammoniumsuoloja. Nämä johdetaan ammoniakista tai orgaanisista amiinoista, esim. mono-, di- tai tri-alempi-(alkyyli, sykloalkyyli tai hydroksialkyyli)-amiineista, alempialkyleenidiamiineista tai (hydroksialempialkyyli tai aryylialempialkyyli)-alempialkyyliammonium-emäksistä, esim. metyyliamiinista, trietyyliamiinista, disykloheksyyliamiinista, trietanoliamiinista, etyleenidiamiinista, tris-(hydroksimetyyli)-aminometaanista tai bentsyyli-trimetyyliammoniumhydroksidista. Mainitut, kaavan (I) mukaiset yhdisteet muodostavat happoadditiosuoloja. Nämä valmistetaan mieluummin sellaisten happojen kanssa, jotka tuottavat terapeuttisesti käyttökelpoisia happoadditiosuoloja. Happoja, joiden kanssa saadaan terapeuttisesti käyttökelpoisia happoadditiosuoloja, ovat esim. vahvat mineraalihatot, kuten halogeenivetyhapot, esim. kloorivety- tai bromivetyhappo, rikki-, fosfori-, typpi- tai perkloorihappo; tai orgaaniset hapot, kuten alifaattiset tai aromaattiset karboksyyli- tai sulfonihapot, esim. muurahais-, etikka-, propioni-, meripihka-, glykoli-, maito-, omena-, viini-, glukoni-, sitruuna-, askorbiini-, maleiini-, fumaari-, hydroksimaleiini-, palorypäle-, fenyylietikka-, bentsoe-, 4-aminobentsoe-, antraniili-, 4-hydroksibentsoe-, salisyili-, 4-aminosalisyili, pamoe-, nikoteeni-, metaanisulfoni-, etaanisulfoni-, hydroksietaanisulfoni-, bentseenisulfoni-, tolueenisulfoni-, naftaliinisulfoni-, sulfaniliini- tai sykloheksyylisulfamiinihappo.

Keksinnön mukaiset yhdisteet omaavat arvokkaita, farmakologisia ominaisuuksia, esim. kardiovaskulaarisia vaikutuksia,

estäen selektiivisesti imettäväisillä tromboksaani-tuotannon. Tämän estymisen aikaansaa selektiivinen väheneminen. Yhdisteet ovat täten hyödyllisiä hoidettaessa sairauksia, jotka vaikuttavat tromboksaani-syntetaasin estymiseen imettäväisillä, mukaan lukien ihmiset.

Nämä vaikutukset voidaan todeta in vitro kokeilla tai in vivo eläinkokeilla, mieluummin imettäväisillä, esim. marsuilla, hiirillä, rotilla, kissoilla, koirilla tai apinoilla. Mainitut yhdisteet voidaan antaa niille enteraalisesti tai parenteraalisesti, mieluummin oraalisesti tai subkutaanisesti, intravenöösisti tai intraperitoneaalisesti, esim. gelatiini-kapseleina tai tärkkelystä sisältävien suspensioiden tai vesipitoisten liuosten muodossa. Käytetty annos voi olla noin 0,01 - 100 mg/kg/päivä, mieluummin noin 0,05 - 50 mg/kg/päivä erityisesti noin 0,1 - 25 mg/kg/päivä.

Tromboksaani-syntetaasi-entsyymin estyminen in vitro voidaan todeta menetelmällä, jonka on esittänyt Sun, julkaisussa Biochem.Biophys.Res.Comm. 74, 1432 (1977). Testimenetelmä suoritetaan seuraavalla tavalla:

¹⁴-arakidonihappoa inkuboidaan yhdessä entsyyniseospreparaatin kanssa, joka muodostuu lampaan siemenrakkulasta saatavasta liuotetusta ja osittain puhdistetusta prostaglandiini-syklo-oksigenaasista ja raa'asta mikrosomivalmisteesta, joka saadaan lyysoitujen ihmisen verihiutaleiden tromboksaani-syntetaasista. Testattava yhdiste (liuotettuna pus-kuriin tai, tarvittaessa, pieneen määrään etanolia) lisätään inkubointiväliaineeseen. Inkubointiajan (30 minuuttia) lopussa prostaglandiini E₂ (PGE₂) pelkistetään, lisäämällä natriumboorihydridiä, prostaglandiinien F₂ α ja F₂ β seokseksi (PFG₂ (α + β)). Radioaktiivinen tuote ja ylimääräinen substraatti uutetaan etikkahappoetyyliesterillä ja

uute haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan asetoniin, siirretään tipoittain ohutkerroslevyille ja kromatografoidaan liuotinsysteemillä tolueeni:asetoni:jääetikka (100:100:3 (tilavuuksia)). Radioaktiiviset vyöhykkeet paikallistetaan. Tromboksaani B_2 (TxB_2)- ja $PGF_2 \alpha + \beta$ -vyöhykkeet siirretään tuikeputkeen nesteeseen ja lasketaan. Testattavan yhdisteen jokaiselle konsentraatiolle lasketaan lukuarvojen $TxB_2 / PGF_2 \alpha + \beta$ osamäärä ja IC_{50} -arvot määritetään graafisesti. Tämä arvo on testattavan yhdisteen konsentraatio, jossa osamäärä $TxB_2 / PGF_2 \alpha + \beta$ vähenee 50-prosenttiin kontrolliarvosta.

In vitro vaikutus prostaglandiini-syklo-oksigenaasiin mitataan menetelmämodifikaatiolla, jonka on esittänyt Takeguchi et al., julkaisussa Biochemistry 10, 2372 (1971). Testimenetelmä on seuraava:

Lampaan lyofilisoituja siemenrakkula-mikrosomeja käytetään entsyymipreparaattina prostaglandiini-synteesissä. ^{14}C -arakiidonihapon muuttuminen PGE_2 :ksi mitataan. Testattavat yhdisteet (liuotettuna puskuriin tai, tarvittaessa, pieneen määrään etanolia) lisätään inkubointiseokseen. Prostaglandiinit uutetaan ja erotetaan ohutkerroskromatografisesti. Levyt tarkistetaan, PGE_2 :ta vastaavat radioaktiiviset vyöhykkeet siirretään tuikelaskinputkeen nesteeseen ja niiden radioaktiivisuus lasketaan. Estymisen IC_{50} -arvo määritetään graafisesti. Tämä arvo tarkoittaa testattavan yhdisteen konsentraatiota, joka vähentää syntetisoituvan PGE_2 :n määrää 50-prosentilla.

In vitro vaikutus prostasykliini- (PGI_2)-syntetaasiin mitataan analogisesti menetelmällä, jonka on esittänyt Sun et al. julkaisussa Prostaglandins 14, 1055 (1977). Testimenetelmä on seuraava:

^{14}C -arakidonihappoa inkuboidaan entsyymiseoksen kanssa, joka muodostuu liuotetusta ja osittain puhdistetusta lampaan siemenrakkulan prostaglandiini-syklo-oksigenaasista ja naudan aortan mikrosomi-fraktion muodossa olevasta raaka-
 5 PGI_2 -syntetaasista.

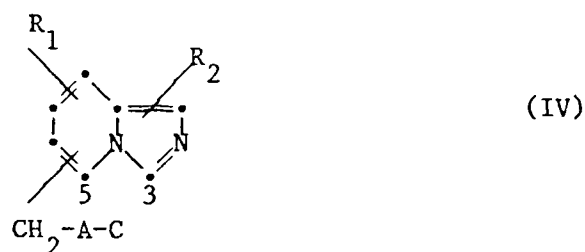
Testattava yhdiste (liuotettuna puskuriin tai, tarvittaessa, pieneen määrään etanolia) lisätään inkubointiväliaineeseen. Reaktioseosta inkuboidaan 100 mmolaarisessa tris-HCl:ssä (pH 7,5) 30 minuutin ajan 37° :ssa, hapotetaan pH-arvoon 3 ja
 10 uutetaan etikkahappoetyyliesterillä. Uute haihdutetaan kuiviin, jäännös, liuotettuna asetoniin, erotetaan ohutkerroslevyillä kromatografisesti, käyttäen liuotinsysteemiä, jonka Sun et al. ovat esittäneet. Radioaktiiviset vyöhykkeet paikallistetaan detektorilla. 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$:aa (eräs prostasykliinibiotransformaation stabiili lopputuote) ja PGE_2 :ta
 15 vastaavat vyöhykkeet siirretään tuikeputkeen nesteeseen ja lasketaan. Lukuarvojen 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}/\text{PGE}_2$ osamäärä lasketaan käytetyn, testattavan yhdisteen jokaiselle konsentraatiolle. Estymisen IC_{50} -arvot lasketaan graafisesti. Tämä arvo on
 20 testattavan yhdisteen konsentraatio, jossa osamäärä 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}/\text{PGE}_2$ pienenee 50-prosenttiin kontrolliarvosta.

Synteesin estyminen ja tromboksaani-plasmatason väheneminen määritetään in vivo siten, että testattavaa yhdistettä annetaan rotille seuraavalla tavalla (vrt. myös menetelmiä, joita
 25 ta ovat esittäneet Tai et al., Anal.Biochem. 87, 343 (1978) ja Salmon, Prostaglandins 15, 383 (1978)):

Rotat käsitellään kantaja-aineella tai testattavalla yhdisteellä; kaksi tuntia myöhemmin injektoidaan Ionophor A 23187 (0,5 mg/kg) i.v.. Kahden minuutin kuluttua Ionophor-injektiosta
 30 otetaan verinäyte analyysiä varten. Jokaisesta plasmasta otetaan näyte, josta testataan radioimmunokokeella tromboksaani B_2 ja toinen näyte, josta testataan 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$, prostasykliinin stabiili metaboliitti.

10 Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet valmistetaan sinänsä tunnettujen menetelmien mukaan, mieluummin siten, että

A) kaavan (IV) mukaisissa yhdisteissä



15 tai niiden 5,6,7,8-tetrahydrojohdannaisissa, joissa R_1 , R_2 ja A tarkoittavat samaa kuin edellä ja C tarkoittaa karboksia, reaktiokykyistä funktionaalisesti muunnettua karboksia, alempialkoksikarbonyyliä, karbamoyyliä tai syaania, tähde C muutetaan edellä kaavassa (I) määritellyksi tähteeksi B.

20 Edullisia lähtöaineita ovat kaavan (IV) mukaisten yhdis-
teiden reaktiokykyiset, funktionaaliset johdannaiset, jois-
sa C on karboksi, mieluummin happohalogenidit, yksinkertai-
set tai seka-anhydridit, esim. happokloridi, happoanhydridi
(R₂"CO)₂O tai seka-anhydridi. Viimeksi mainittu voidaan

valmistaa esim. alempialkoksikarbonyylihalogenidista, esim. kloorimuurahaishappoetyyliesteristä tai steerisesti estyneestä alempialkanoyyli-halogenidista, esim. pivalooyylikloridista sinänsä tunnettujen menetelmien mukaan.

- 5 Uudet, kaavan (IV) mukaiset välituotteet, joissa R_1 on hydroksi, alempialkoksi tai aryylialempialkoksia, mieluummin metoksi tai bentsyylioksi, R_2 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä, A tarkoittaa 2-12 hiiliatomia, mieluummin 3-8 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä tai 2-12 hiiliatomia, 10 mieluimmin 4-8 hiiliatomia sisältävää alkinyleeniä tai alkenyleeniä ja C tarkoittaa karboksia, alempialkoksikarbonyyliä, karbamoyyliä tai syaania, mieluummin karboksia, ja niiden suolat, erityisesti niiden terapeuttisesti käyttökelpoiset suolat, ovat myös tehokkaita tromboksaani-syntetaasin estäjinä. 15

- I Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa B tarkoittaa substituotumatonta tai alempialkyyllillä substituoitua 4,5-dihydro-2-oksatsolyyliä, valmistetaan mieluimmin saattamalla kaavan (IV) mukainen yhdiste, jossa C tarkoittaa karboksia tai sen reaktiokykyistä, funktionaalista johdannaista, alempialkoksi- 20 karbonyyliä tai karbamoyyliä, reagoimaan 2-hydroksietyyliamiinin kanssa, joka mahdollisesti on mono- tai di-(visinaalisesti tai geminaalisesti) substituoitu alempialkyyllillä, tai atsiridiinin kanssa, joka mahdollisesti on mono- tai di-(visinaalisesti tai geminaalisesti)-substituoitu alempialkyyllillä, esim. 2-aminoetanolin, 2-metyyli-2-aminopropanolin tai 2,2-dimetyyliatsiridiinin kanssa. 25

Kondensaatio suoritetaan sinänsä tunnettujen menetelmien mukaan, esim. kuten on esitetty julkaisussa J.Org.Chem. 39, 2787 (1974), mieluummin inertissä liuottimessa, esim. toluenissa, lämpötilassa, joka on 25-100^o, ja esim. siten kuin 30 on esitetty esimerkeissä.

Mainittu kondensaatioreaktio tapahtuu joko spontaanisti tai esim. siinä tapauksessa, että C tarkoittaa karboksia, reaktioseokseen lisätään kondensaatioaineita, esim. disubstituoituja karbodi-imidejä, kuten esim. disykloheksyylikarbodi-imidiä.

I Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa B tarkoittaa hydroksikarbamoyyliä (hydroksaamihapot), saadaan mieluummin siten, että kaavan (IV) mukainen yhdiste, jossa C tarkoittaa karboksia tai sen reaktiokykyistä, funktionaalista johdannais-
 10 reagoimaan hydroksyyliamiinin tai sen happoadditiosuolan kanssa emäksen, esim. natriumhydroksidin läsnäollessa.

Tämä reaktio suoritetaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim. kuten ovat esittäneet Barton et al., julkaisussa
 Comprehensive Organic Chemistry, vol. 2, s. 1037-1038
 15 (1979), mieluummin emäksisissä olosuhteissa, edullisesti hydroksyyliamiini-hydrokloridin kanssa inertissä, polaarisessa liuottimessa, esim. alempialkanolissa, kuten etanolissa mieluummin lämpötilassa, joka on 0° - 50° ja edullisesti huoneen lämpötilassa.

III 20 Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa B tarkoittaa 5-tetratsolyyliä, valmistetaan mieluummin siten, että kaavan (IV) mukainen yhdiste, jossa C mieluummin on syaani, saatetaan reagoimaan typpivetyhapon kanssa tai yhdisteen kanssa, joka muodostetaan in situ typpivetyhappoa, esim. tämän hapon me-
 25 talli- tai ammoniumsuolan, mieluummin alkalimetalliatsidin, kuten natriumatsidin tai ammoniumatsidin kanssa.

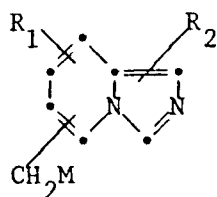
Tämä kondensaatio suoritetaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim. kuten ovat esittäneet Varton et al., julkaisussa
 Comprehensive Organic Chemistry, vol. 4, s. 407-409
 30 (1979), mieluummin kondensaatio suoritetaan orgaanisessa liuottimessa, esim. dimetyyliformamidissa ja korotetussa lämpötilassa, noin 50° - 200° :ssa, edullisesti 75° - 150° :ssa

ja hapon, esim. suolahapon tai ammoniumkloridin läsnäollessa.

Mainitut tetratsolyyliyhdisteet voidaan edelleen valmistaa kaavan (IV) mukaisesta yhdisteestä, jossa C on syaani tai
 5 karbamoyyli siten, että tähde C muutetaan ensin halogeeni- tai alempialkoksi-iminokarbonyyliksi ja sen jälkeen saate- taan reagoimaan esim. alkalimetalli- tai ammoniumatsidin kanssa.

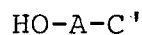
Kaavan (IV) mukaiset lähtöaineet voidaan valmistaa siten,
 10 että

1) kaavan (VI) mukainen yhdiste



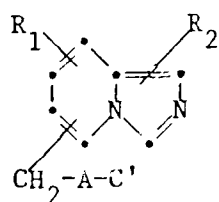
(VI),

jossa M tarkoittaa alkalimetallia, R_1 on vety, alempialkyyli, alempialkoksi, tai aryylialempialkoksi ja R_2 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä, saatetaan reagoimaan kaavan (VII)
 15 mukaisen yhdisteen reaktiokykyisen, funktionaalisen johdannaisen kanssa



(VII),

jossa kaavassa A on 1-12 hiiliatomia sisältäviä alkyleeni, 2-12 hiiliatomia sisältävä alkinyleeni tai alkenyleeni ja
 20 C' tarkoittaa karboksia, trialkoksimetyyliä, karbamoyyliä, syaania tai halogeenimetyyliä, ja saatu, kaavan (IVa) mukainen yhdiste



(IVa),

/

jossa A, C', R₁ ja R₂ tarkoittavat samaa kuin edellä, ja jossa C' on eri kuin C, muutetaan kaavan (IV) mukaiseksi yhdisteeksi.

5 Kaavan (VI) mukaiset reaktiokykyiset, organometalliset yhdisteet, joissa M tarkoittaa alkalimetalliatomia, voidaan saada metalloimalla sopivat metyyli-substituoidut imidatso-(1,5-a)pyridiinit. Niinpä esim. julkaisun J.Org.Chem. 40, 1210 (1975) mukaisesti valmistettu 5-metyyli-imidatso(1,5-a)-pyridiini saatetaan reagoimaan reaktiokykyisen metallointi-

10 aineen, esim. butyyllilitiumin tai litiumdi-isopropyyliamidin kanssa inertissä liuottimessa, esim. tetrahydrofuraanissa lämpötilassa, joka on alle huoneen lämpötilan, mieluummin noin -50^o:ssa.

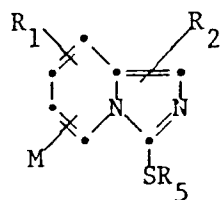
Kondensatio kaavan (VI) mukaisen välituotteen ja kaavan

15 (VII) mukaisen yhdisteen reaktiokykyisen, funktionaalisen johdannaisen välillä tapahtuu mieluummin lämpötilassa, joka on noin -75^o - +50^o. Kun C' tarkoittaa karboksia, valmistetaan ensin sopiva metallisuola, esim. vastaavan, kaavan (VII) mukaisen yhdisteen reaktiokykyisen johdannaisen litiumsuola,

20 ja tämä saatetaan reagoimaan kaavan (VI) mukaisen välituotteen kanssa.

Eräs toinen menetelmä kaavan (IV) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi perustuu siihen, että

2) kaavan (VIII) mukainen yhdiste

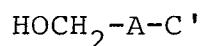


(VIII),

/

jossa M tarkoittaa alkalimetallia, R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä ja R_5 tarkoittaa alempialkyyliä, saataan reagoimaan kaavan (IX) mukaisen yhdisteen reaktio-
kykyisen, funktionaalisen johdannaisen kanssa

5



(IX),

10

jossa A tarkoittaa 1-12 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä, 2-12 hiiliatomia sisältävää alkinyleeniä tai alkenyleeniä, C' tarkoittaa karboksia, trialkoksimetyyliä, karbamoyyliä, syaania tai halogeenimetyyliä, saadussa yhdisteessä, jossa C' on eri kuin C, ryhmä C' muutetaan ryhmäksi C ja saatu yhdiste desulfuroidaan.

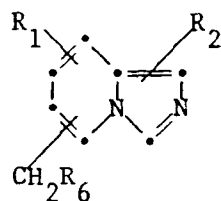
15

Kaavan (VIII) mukaisen organometallisen välituotteen valmistus ja sitä seuraava kondensaatio suoritetaan kuten edellä ja julkaisussa Tetrahedron Letters 21, 2195-2196 (1980) on esitetty. Rikin poistaminen tapahtuu mieluummin rikinpoistokatalysaattorilla, kuten Raney-nikkelillä liuottimessa, esim. etanolissa, mieluummin korotetussa lämpötilassa.

20

Edelleen kaavan (IV) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa siten, että

3) emäksisen katalysaattorin läsnäollessa yleisen kaavan (X) mukainen yhdiste



(X),

jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä ja R_6 tarkoittaa alempialkoksikarbonyyliä tai syaania, saatetaan reagoidaan kaavan (VII) mukaisen yhdisteen reaktiokykyisen, funktionaalisen johdannaisen kanssa

5

HO-A-C'

(VII),

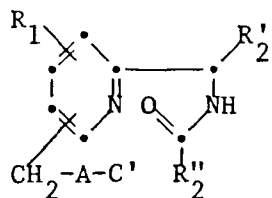
jossa A tarkoittaa 1-12 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä, 2-12 hiiliatomia sisältävää alkinyleeniä tai alkenyleeniä, C' tarkoittaa karboksia, trialkoksimetyyliä, karbamoyyliä, syaania tai halogeenimetyyliä, välituote hydrolysoidaan ja dekarboksyloidaan ja näin saatu yhdiste, jossa C' on eri

10 kuin C, muutetaan kaavan (IV) mukaiseksi yhdisteeksi.

Kaavan (X) mukaiset välituotteet voidaan valmistaa käsittelemällä edellä mainittuja, kaavan (VI) mukaisia yhdisteitä esim. hiilidioksidilla ja esteröimällä saatu karboksyylihappo, tai reaktiolla di-(alempialkyyli)-karbonaatin tai halogeenisyaanin kanssa.

15 Eräs toinen menetelmä kaavan (IV) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi perustuu siihen, että

4) kaavan (XI) mukainen yhdiste



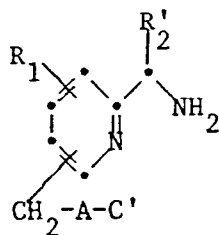
(XI),

- 5 jossa R_1 ja A tarkoittavat samaa kuin edellä, R_2' ja R_2'' tarkoittavat vetyä tai alempialkyyliä, A tarkoittaa samaa kuin edellä ja C' tarkoittaa karboksia, alempialkoksikarbonyyliä, karbamoyyliä, syaania tai halogeenimetyyliä, rengas-
- 10 yhdiste, jossa C' on eri kuin C, muutetaan kaavan (IV) mukaiseksi yhdisteeksi.

Kaavan (XI) mukaisen amidin renkaan sulkeminen suoritetaan mieluummin olosuhteissa, jollaiset on esitetty, kun 6-metyyli-2-metyyliaminopyridiini syklisoidaan 5-metyyli-imidatso-

15 (1,5-a)pyridiiniksi julkaisussa J.Org.Chem. 40, 1210 (1975). Käytetään mieluummin Lewis-happoa, esim. polyfosforihappoa, fosforioksidikloridia tai polyfosfaatti-esteriä, mahdollisesti inertissä liuottimessa, esim. tolueenissa, lämpötilassa, joka on 25° - 150° , mieluummin 50° - 120° .

- 20 Kaavan (XI) mukaiset amidit valmistetaan asyloimalla kaavan (XII) mukainen yhdiste



(XII),

jossa jokainen symboleista R_1 , R_2' , A ja C' tarkoittavat samaa kuin edellä, kaavan (XIII) mukaisella karboksyylihapolla



- 5 jossa R_2'' tarkoittaa samaa kuin edellä, tai tämän reaktiokykyisellä, funktionaalisella johdannaisella.

- Kaavan (XIII) mukaisten yhdisteiden reaktiokykyisiä, funktionaalisia johdannaisia ovat mieluummin happohalogenidit, yksinkertaiset tai seka-anhydridit, esim. happokloridi,
- 10 happoanhydridi $(R_2''CO)_2O$ tai seka-anhydridi. Viimeksi mainittu voidaan valmistaa esim. alempialkoksikarbonyyli-halogenidista, esim. kloorimuuraishaishappoetyyliesteristä, tai estyneestä alempialkanoyylihalogenidista, esim. pivalooylikloridista, sinänsä tunnettujen menetelmien mukaan.
- 15 Yhdisteiden (XII) ja (XIII) välinen kondensatio (kaavan (XII) mukaisten yhdisteiden asylointi) tapahtuu joko spontaanisti, esim. kuumentamalla muuraishaishapon kanssa tai kondensatioaineen kuten disubstituoitujen karbodi-imidien, esim. disykloheksyylikarbodi-imidin läsnäollessa.
- 20 Kaavan (XII) mukaisten yhdisteiden asylointi kaavan (XIII) mukaisten yhdisteiden reaktiokykyisellä, funktionaalisella johdannaisella, esim. asetyylikloridilla tai etikkahappoanhydridillä, suoritetaan mieluummin orgaanisen tai epäorgaanisen emäksen, esim. kaliumkarbonaatin tai trietyyli-
- 25 amiinin läsnäollessa.

- Kaavan (XII) mukaiset amiinit voidaan saada esim. vastavasti substituoiduista 2-(syaani tai hydroksi-imino-alempialkyyli)-pyridiineistä pelkistämällä, esim. hydraamalla katalysaattorin, kuten palladium-hiilikatalysaattorin läsnäollessa, tai käsittelemällä kemiallisella pelkistysaineella,
- 30 esim. boraanilla tai natriumsyaaniboorihydridillä.

Pelkistysaineen valinta riippuu aina muista, molekyyllissä esiintyvistä funktionaalisista ryhmistä. Kaavan (XII) mukaiset yhdisteet voidaan saada myös aminoimalla vastaavasti substituoidut ja reaktiokykyisesti esteröidyt 2-(hydroksimetyyli)-pyridiinit.

Yksittäiset määritelmät edellä esitetyissä menetelmissä tarkoittavat seuraavaa:

Kaavan (VII) ja (IX) mukaisen alkoholin reaktiokykyisessä, funktionaalisessa johdannaisessa on hydroksiryhmä esteröity esim. vahvalla, epäorgaanisella hapolla tai orgaanisella sulfonihapolla, ennen kaikkea halogeenivetyhapolla, esim. kloorivety-, bromivety- tai jodivetyhapolla, alifaattisella tai aromaattisella sulfonihapolla, esim. metaanisulfoni- tai p-tolueenisulfonihapolla. Nämä yhdisteet valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla.

Trialkoksimetyyli tarkoittaa mieluummin tri(alempialkoksi)-metyyliä, erityisesti trietoksi- tai trimetoksimetyyliä.

Halogeenimetyyli tarkoittaa erityisesti kloorimetyyliä, mutta myös bromimetyyliä tai jodimetyyliä.

Alkalimetalli on mieluummin litium, se voi kuitenkin olla myös kalium tai natrium.

Välituotteiden, joissa C' tarkoittaa trialkoksimetyyliä, hydrolyysi kaavan (IV) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa C on karboksi, tapahtuu mieluummin epäorgaanisilla hapoilla, kuten halogeenivety- tai rikkihapolla.

Välituotteet, esim. kaavan (IVa) mukaiset, joissa C' tarkoittaa halogeenimetyyliä, voidaan saattaa reagoimaan mieluummin metallisyanidin, esim. kaliumsyanidin kanssa sinänsä

tunnetulla tavalla. Tällöin saadaan kaavan (IV) mukaisia yhdisteitä, joissa ketju on pidentynyt yhdellä hiiliatomilla ja C tarkoittaa syaania. Nämä voidaan puolestaan muuttaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä kaavan (IV) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa C tarkoittaa karboksia tai alkoksikarbonyyliä.

Niinpä voidaan kaavan (IV) mukaiset yhdisteet, joissa C tarkoittaa syaania (nitriilit), muuttaa kaavan (IV) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa C tarkoittaa karboksia, hydrolyysillä epäorgaanisten happojen, esim. halogeenivetyhapon, kuten kloorivetyhapon tai rikkihapon kanssa vesipitoisessa liuoksessa, tai mieluummin hydrolyysillä vesipitoisten alkalimetallihydroksidien, esim. kaliumhydroksidin kanssa, mieluummin palautusjäähdytyslämpötilassa.

Mainittujen nitriilien muuttaminen kaavan (IV) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa C tarkoittaa alempialkoksikarbonyyliä, suoritetaan mieluummin käsittelemällä alempialkanolilla, esim. vedettömällä etanolilla, vahvan hapon, esim. kloorivetyhapon läsnäollessa, mieluummin palautusjäähdytyslämpötilassa ja hydrolysoimalla tämän jälkeen varovasti vedellä.

Edelleen voidaan kaavan (IVa) mukaiset välituotteet, joissa C' on halogeenimetyyli, esim. kloorimetyyli, muuttaa kaavan (IV) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa C on karboksi ja ketju on pidentynyt kahdella hiiliatomilla, seuraavalla tavalla:

Ensin valmistetaan substituoitu malonihappo-di-alempialkyyliesteri käsittelemällä esim. malonihappo-di-alempialkyyliesterillä, kuten malonihappo-dietyyliesterillä emäksen, esim. kaliumkarbonaatin tai natriumetoksidin läsnäollessa liuottimessa, esim. dimetyyliformamidissa, mieluummin lämpötilassa, joka on 50^o-100^o. Tämä hydrolysoidaan mieluummin vesipitoisella emäksellä, esim. laimealla natronlipeällä,

vastaavaksi malonihapoksi ja dekarboksyloidaan normaaliolosuhteissa, esim. kuumentamalla ksyleenissä, jolloin saadaan kaavan (IV) mukainen yhdiste, jossa C tarkoittaa karboksia. Jos malonihappo-di-alempialkyyliesteri korvataan syaanietikkahappo-alempialkyyliesterillä, saadaan vastaavat kaavan (IV) mukaiset yhdisteet, joissa C tarkoittaa syaania.

Kaavan (IV) mukaiset yhdisteet, joissa A tarkoittaa suoraa tai haarautunutta, pääteasemassa kaksoissidoksen sisältävää alkenyleenitähdettä, voidaan valmistaa esim. myös kaavan (IVa) mukaisista välituotteista, joissa C' tarkoittaa halogeenimetyyliä. Niinpä esim. tämä välituote käsitellään ensin esim. α -(aryyli- tai alkyyli-)-etikkahappo-alempialkyyliesterillä, kuten α -(fenyyli-)-etikkahappoetyyliesterillä. Reaktio suoritetaan vahvan emäksen, esim. natriumhydridin läsnäollessa. Tämän jälkeen saatu α -aryyli- tai α -alkyyli- substituoitu esteri hapetetaan vastaavaksi α -aryylisulfinyyli- tai α -alkyyli-sulfinyyliesteriksi, esim. natriumperjodaatilla, ja tämän jälkeen suoritetaan eliminointi kuumentamalla, esim. keittämällä ksyleenissä palautusjäädyttäen, jolloin saadaan yleisen kaavan (IV) mukainen yhdiste (α , β -tyydyttämätön esteri), jossa A tarkoittaa alkenyleeniiä ja C esim. alempialkoksikarbonyyliä ja ketju on pidentynyt kahdella hiiliatomilla. Samalla tavalla voidaan kaavan (IVa) mukaiset yhdisteet, joissa C' tarkoittaa halogeenimetyyliä, ensin muuttaa vastaaviksi karboksialdehydeiksi, esim. dimetyylisulfoksidilla trietyyliamiinin ja hopea-tetrafluoriboraatin läsnäollessa. Tämän jälkeen suoritettava Wittig-kondensaatio, esim. (trifenyylifosforanyli- deeni)-etikkahappoetyyliesterillä tuottaa myös edellä mainittuja α , β -tyydyttämättömiä estereitä.

Kaavan (IV) mukaiset yhdisteet, joissa C tarkoittaa substituoimatonta karbamoyyliä, voidaan dehydratoida vastaaviksi nitriileiksi sinänsä tunnetulla tavalla, esim. käsittele-

mällä forforioksikloridilla tai tionyylikloridilla inertissä liuottimessa, esim. tolueenissa.

- Vapaat karboksyylihapot voidaan esteröidä alempialkanoleilla, esim. etanolilla vahvan hapon, esim. rikkihapon läsnäollessa, mieluummin korotetussa lämpötilassa, tai diatsoalempialkaaneilla, esim. diatsometaanilla liuottimessa, esim. dietyylieetterissä, mieluummin huoneen lämpötilassa, vastaaviksi estereiksi, toisin sanoen kaavan (IV) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa C tarkoittaa alempialkoksikarbonyyliä.
- 10 Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa myös menetelmien 1), 2), 3) ja 4) mukaisella tavalla, jotka menetelmät edellä on esitetty kaavan (IV) mukaisten välituotteiden valmistamiseksi. Tällöin käytetään sellaisia lähtöaineita, jotka vastaavat kaavoja (VII), (IX) ja (XII) ja joissa tähdellä C' on korvattu ryhmällä B, joka tarkoittaa 5-tetratsolyyliä, hydroksikarbamoyyliä, tai substituoimatonta tai alempialkyyllillä substituoitua 4,5-dihydro-2-oksatsolyyliä. Nämä menetelmät esitetään patenttivaatimuksessa kohdissa B), C),
 15 D) ja E). Lähtöaineet ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti.

- Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa A on alkyleeni, voidaan muuttaa vastaaviksi 5,6,7,8-tetrahydroimidatso(1,5-a)-pyridiini johdannaiseksi siten, että ne pelkistetään vedyllä
 25 hydrauskatalysaattorin, esim. palladiumin ja hapon, esim. mineraalihapon, kuten suolahapon läsnäollessa inertissä liuottimessa, esim. etanolissa.

- Edelleen voidaan kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa A tarkoittaa suoraketjuista tai haarautunutta alkinyleeni- tai alkenyleenitähdettä, muuttaa kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa A tarkoittaa suoraketjuista tai haarautunutta alkyleeniä, hydraamalla katalyyttisesti, mieluummin
 30

neutraaleissa olosuhteissa, esim. palladium-katalysaattorilla ilmakehän paineessa inertissä liuottimessa, esim. etanolissa.

5 Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R_1 tarkoittaa esim. bentsyylioksia tai metoksia, voidaan muuttaa toisiksi kaavan (I) tai (IV) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa R_1 on hydroksi, esim. hydrolyysillä tai hydrogenolyysillä sinänsä tunnettujen menetelmien mukaan.

10 Lisäksi kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R_1 ja R_2 tarkoittavat vetyä, voidaan muuttaa vastaaviksi halogeenijohdannaisiksi, halogenoimalla suoraan kloorilla, bromilla tai jodilla.

Edellä esitetyt reaktiot suoritetaan sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti, laimennusaineen läsnäollessa tai
 15 ilman, mieluummin sellaisissa laimennusaineissa, jotka reagensseihin nähden ovat inerttejä ja liuottavat niitä, sekä katalysaattoreiden, kondensatioaineiden tai muiden edellä mainittujen aineiden läsnäollessa tai ilman niitä, ja/tai inertissä atmosfäärissä, jäädyttäen, huoneen lämpötilassa
 20 tai korotetussa lämpötilassa, mieluummin käytetyn liuottimen kiehumispisteessä, normaalissa tai korotetussa paineessa ja tarvittaessa reaktiivisia ryhmiä väliaikaisesti suoja-

Keksintö koskee myös tämän menetelmän muunnoksia, joissa lähtöaineena käytetään menetelmän missä tahansa vaiheessa
 25 saatua välituotetta ja suoritetaan puuttuvat reaktiovaiheet, tai menetelmä keskeytetään missä tahansa vaiheessa, tai joissa lähtöaine muodostetaan reaktio-olosuhteissa, tai joissa lähtöainetta käytetään suolan tai optisesti puhtaiden antipodien muodossa.

Tämän keksinnön mukaisessa menetelmässä käytetään mieluiten sellaisia lähtöaineita, joista saadaan edellä erityisen arvokkaiksi mainittuja yhdisteitä.

5 Keksintö koskee myös uusia lähtöaineita ja menetelmää niiden valmistamiseksi.

Riippuen aina lähtöaineiden ja menetelmän valinnasta, voivat uudet yhdisteet olla mahdollisten isomeerien tai tällaisten seosten muodossa. Niinpä esim. riippuen aina kaksoissidoksen läsnäolosta ja asymmetristen hiiliatomien lukumäärästä, yh-
10 disteet voivat olla puhtaina optisina isomeereina, esim. antipodeina tai isomeerien seoksina, esim. rasemaatteina, diastereomeerien seoksina, rasemaattien seoksina tai geometristen isomeerien seoksina.

Saadut diastereomeerien seokset, rasemaattien seokset tai
15 geometrinen isomeerien seokset voidaan erottaa komponenttien erilaisten fysikokemiallisten eroavaisuuksien perusteella, sinänsä tunnetulla tavalla, puhtaiksi isomeereiksi, diastereomeereiksi, rasemaateiksi tai geometrisiksi isomeereiksi esim. kromatografisesti ja/tai jakokiteyttämällä.

20 Saadut rasemaatit voidaan edelleen erottaa optisiin antipodeihin, sinänsä tunnetulla tavalla, esim. kiteyttämällä uudestaan optisesti aktiivisista liuottimista, mikro-organismeilla tai saattamalla hapan lopputuote reagoimaan optisesti aktiivisen emäksen kanssa, joka muodostaa raseemisen hapon kanssa suolan. Nämä suolat voidaan tällä tavalla, esim.
25 niiden erilaisten liukoisuuksien perusteella erottaa diastereomeereihin. Viimeksi mainituista voidaan antipodit vapauttaa sopivien aineiden vaikutuksella. Emäksiset, raseemiset tuotteet voidaan vastaavalla tavalla erottaa antipodeihin,
30 kuten erottamalla niiden diastereomeeriset suolat, esim. jakokiteyttämällä d- ja l-tartraatit.

Kahdesta antipodista eristetään mieluimmin voimakkaammin vaikuttava.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan saada vapaassa muodossa tai myös suoloina. Saatu, vapaa emäs voidaan muuttaa
 5 vastaavaksi happoadditiosuolaksi, mieluimmin hapoilla, jotka muodostavat terapeuttisesti käyttökelpoisia happoadditiosuoloja, tai anioninvaihtajilla. Saadut suolat voidaan muuttaa vastaaviksi vapaiksi emäksiksi, esim. käsittelemällä vahvemmallalla emäksellä, kuten metallihydroksidilla tai ammoniumhydroksidilla, emäksinen suola esim. alkalimetallihydroksidi tai -karbonaatti, tai kationinvaihtajalla. Kaa-
 10 van (I) mukainen yhdiste, jossa B tarkoittaa 5-tetratsolyyliä tai hydroksikarbamoyyliä, voidaan muuttaa myös vastaavaksi metalli- tai ammoniumsuolaksi. Näitä tai muita
 15 suoloja, esim. pikraatteja voidaan käyttää myös vapaiden emästen puhdistamisessa. Emäkset muutetaan suoloikseen, suolat erotetaan ja emäkset vapautetaan suoloista.

Koska uudet yhdisteet vapaassa muodossa ja suolojensa muodossa ovat hyvin samankaltaisia, on edellä esitetyssä ja
 20 jäljempänä seuraavassa, vapailla yhdisteillä ja suoloilla, merkityksen- ja tarkoituksenmukaisesti, mahdollisesti ymmärrettävä tarkoitettavan myös vastaavia suoloja tai vapaita yhdisteitä.

Yhdisteet ja niiden suolat voidaan saada myös niiden hydroaattien muodossa tai ne voivat sisältää muita, kiteytykseen käytettyjä liuottimia.
 25

Keksinnön mukaiset farmaseuttiset valmisteet ovat sellaisia, jotka sopivat enteraaliseen, esim. oraaliseen tai rektaaliseen ja parenteraaliseen annostukseen imettäväisille,
 30 mukaan lukien ihmiset.

Valmisteita käytetään hoidettaessa tai ehkäistäessä sairauksia, jotka vaikuttavat tromboksaani-syntetaasin estymiseen, esim. tällaisia ovat perifeeriset, vaskulaariset sairaudet. Nämä valmisteet sisältävät tehokkaan annoksen kaavan (I) mukaista, farmakologisesti aktiivista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti käyttökelpoista suolaa, pelkästään tai yhdessä yhden tai useamman farmaseuttisesti käyttökelpoisen kantaja-aineen kanssa.

Tämän keksinnön mukaisia, farmakologisesti käyttökelpoisia yhdisteitä voidaan käyttää valmistettaessa farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät tehokkaan määrän aktiiviainetta yhdessä tai seoksessa kantaja-aineiden kanssa, jotka ovat sopivia enteraaliseen tai parenteraaliseen annostukseen. Mieluimmin käytetään tabletteja tai gelatiinikapseleita, jotka sisältävät aktiiviaineen yhdessä laimennusaineiden, esim. laktoosin, dekstroosin, raakasokerin, mannitolin, sorbitolin, selluloosan ja/tai glysiinin ja voiteluaineiden, esim. piimaan, talkin, steariinihapon tai sen suolojen, kuten magnesium- tai kalsiumstearaatin ja/tai polyetyleeniglykolin kanssa; tabletit sisältävät myös sideaineita, esim. magnesiumaluminiumsilikaattia, tärkkelys-tahnoja, gelatiinia, traganttia, metyyli-selluloosaa, natriumkarboksimeetyli-selluloosaa ja/tai polyvinyyli-pyrrolidonia ja, haluttaessa, hajotusaineita, esim. tärkkelystä, agaria, algiinihappoa tai sen suolaa, kuten natriumalginaattia tai kuohuseoksia, ja/tai absorptioaineita, väriaineita, makuaineita ja makeutusaineita. Injektoitavat valmisteet ovat mieluimmin isotonisia, vesipitoisia liuoksia tai suspensioita ja suppositoriot ovat ensi sijassa rasvaemulsioita tai-suspensioita. Farmakologiset valmisteet voivat olla steriloituja ja/tai ne voivat sisältää apuaineita, esim. säilöntä-, stabilointi-, kostutus- ja/tai emulgointiaineita, liukoisuutta edistäviä aineita, suoloja osmoottisen paineen säätämiseksi ja/tai puskureita.

Nämä farmaseuttiset valmisteet, jotka haluttaessa voivat sisältää muita farmakologisesti arvokkaita aineita, valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim. tavanomaisella sekoitus-, granuloimis- tai rakeistamismenetelmällä, ja ne sisältävät noin 0,1 % - noin 75 %, erityisesti noin 1 % - noin 50 % aktiiviainetta. Yksikköannokset noin 50-70 kg painavalle imettäväiselle voivat sisältää aktiivista aineosaa noin 20-200 mg.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä, ne eivät kuitenkaan rajoita keksinnön piiriä. Lämpötilat on annettu Celsius-asteina ja annetut osat tarkoittavat paino-osia. Ellei toisin määritellä liuottimet haihdutetaan alennetussa paineessa, esim. noin 20-130 mbaarissa. Esimerkeissä 1-28 kuvataan eräiden edullisten lähtöaineiden, esim. kaavan (IV) ja (IVa) muokauksien yhdisteiden valmistusta.

Esimerkki 1:

Liuos, jossa on 50 g 5-metyyli-imidatso(1,5-a)pyridiiniä (J.Org.Chem. 40, 1210 (1975)) 625 ml:ssa tetrahydrofuraania, jäähdytetään etukäteen -75° :seen, ja siihen lisätään typpi-atmosfäärissä 175 ml 2,4-normaalista butyyllilítiumia heksaanissa, tällöin lämpötila pidetään alle 53° :n. 5-(lítium-metyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiinin liuos jäähdytetään uudestaan -75° :seen ja siihen lisätään nopeasti liuos, jossa on 121,8 g 5-bromi-1,1,1-trietoksipentaania 125 ml:ssa tetrahydrofuraania, tällöin lämpötila kohoaa -60° :seen. Reaktioseoksen annetaan 45 minuutin kuluessa lämmitä -4° :seen ja se haihdutetaan käytännöllisesti katsoen kuiviin. Jäänös jaetaan 500 ml:aan etyylietteriä ja 240 ml:aan 3-normaalista kloorivetyhappoa. Eetteriliuos uutetaan edelleen kaksi kertaa 60 ml:lla 3-normaalista kloorivetyhappoa. Yhdistetyt, vesipitoiset uutteen emäksiseksi 100 ml:lla kons.ammoniumhydroksidia ja uutetaan kaksi kertaa 200 ml:lla etyylietteriä. Eetteriuute kuivataan

magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Saatu öljy tislataan suurtyhjössä. Saadaan 5-(5-etoksikarbonyylipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini, joka kiehuu 180-186⁰/0,16 mbaaria.

5 Esimerkki 2:

Suspensiota, jossa on 26 g 5-(5-etoksikarbonyylipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä 100 ml:ssa 1-normaalista vesipitoista natriumhydroksidiliuosta, kuumennetaan kaksi tuntia höyryhauteella, lisätään 10 ml etanolia ja kuumennetaan
 10 edelleen 45 minuuttia. Reaktioseos jäähdytetään, pestään 300 ml:lla eetteriä ja liuoksen pH säädetään arvoon 5,5 kons. kloorivetyhapolla. Kiteytynyt tuote suodatetaan ja pestään 50 ml:lla vettä. Saadaan 5-(5-karboksipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini, joka sulaa 144-147⁰:ssa.

15 Esimerkki 3:

a) Liuos, jossa on 39,6 g 5-bromivaleriaanahappoa 400 ml:ssa tetrahydrofuraania, jäähdytetään -78⁰:seen ja siihen lisätään hitaasti 93 ml 2,3-normaalista butyyllilitiumliuosta heksaanissa, tällöin lämpötila pidetään alle -65⁰:n.
 20 Suspensiota hämmennetään 20 minuuttia, jonka jälkeen lisätään yhdellä kertaa -75⁰:ssa 5-(litiummetyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiinin liuos (valmistetaan 26,9 g:sta 5-metyyliimidatso(1,5-a)pyridiiniä ja 93 ml:sta 2,3 normaalista n-butyylilitiumliuosta esimerkin 1 mukaisesti). Reaktioseosta
 25 hämmennetään -75⁰:ssa kaksi tuntia, annetaan lämmitä huoneen lämpötilaan, käsitellään 15 ml:lla 12-normaalista kloorivetyhappoa ja haihdutetaan tyhjössä.

Jäännös jaetaan veteen ja metyleenikloridiin, sen jälkeen kun pH on säädetty natriumkarbonaatilla arvoon 10. Vesipitoinen liuos pestään taas kloroformilla, pH säädetään 12-normaalisella kloorivetyhapolla arvoon 1 ja pestään taas

eetterillä ja tolueenilla. Säädetään pH natriumvetykarbonaatilla arvoon 5,5 ja uutetaan kloroformilla, jolloin saadaan raaka 5-(5-karboksipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini. Hapon liuos 30 ml:ssa asetonitriiliä käsitellään 20 ml:lla 5-nor-

5 maalista kloorivetyhappoa. Lisätään 25 ml etyylietteriä, jonka jälkeen saadaan kiteinen 5-(5-karboksipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini-hydrokloridi, joka sulaa 201-204^o:ssa. Kun metanolipitoinen liuos netraloidaan laimealla natriumhydroksidiliuoksella pH-arvoon 5, saadaan 5-(5-karboksi-

10 pentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini (esimerkki 2).

b) Lähtemällä 6-bromiheksaanihaposta valmistetaan samalla tavalla 5-(6-karboksiheksyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini, joka sulaa 137-139^o:ssa.

c) Samalla tavalla saadaan myös 5-(7-karboksiheptyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini, lähtemällä 7-bromiheptaanihaposta. Sul.p. 97-101^o.

15

Esimerkki 4:

Liuosta, jossa on 37 g 5-(5-klooripentyyli)-imidatso(1,5-a)-pyridiiniä, 21,7 g kaliumsyanidia ja 3 g dibentso-18-kruunu-

20 6-eetteri 500 ml:ssa asetonitriiliä, keitetään palautusjäähdyttäen 20 tuntia. Asetonitriili haihdutetaan alennetussa paineessa, jäännös jaetaan veteen ja metyleenikloridiin ja metyleenikloridiuute haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan etteriin ja käsitellään etanolipitoisella kloorivetyhapolla, jolloin saadaan 5-(5-syaanipentyyli)-imidatso-

25 (1,5-a)pyridiini-hydrokloridi, joka sulaa 178-180^o:ssa.

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

Liuos, jossa on 30 g 1-bromi-4-klooributaania 20 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisätään liuokseen, jossa on

5-(litiummetyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini (valmistettu
 esimerkin 1 mukaisesti 22 g:sta 5-metyyli-imidatso(1,5-a)-
 pyridiiniä ja 80 ml:sta 2,3 normaalista n-butyylilitiumin
 liuosta heksaanissa), tällöin lämpötila pidetään alle
 5 -50^o:n. Reaktioseosta hämmennetään 2-3 tuntia -50^o:ssa,
 lämmitetään huoneen lämpötilaan, hämmennetään yön yli ja
 haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan 200 ml:aan mety-
 leenikloridia ja pestään vedellä, kuivataan magnesiumsul-
 faatilla ja haihdutetaan kuiviin. Saadaan 5-(5-klooripen-
 10 tyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini, jota käytetään edelleen
 ilman puhdistamista.

Esimerkki 5:

Esimerkissä 4 esitetyn menetelmän mukaisesti 5-(4-kloori-
 butyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini muutetaan 5-(4-syaani-
 15 butyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniksi. Sul.p. 72-77^o.

Esimerkki 6:

Esimerkissä 4 esitetyn analogisen menetelmän mukaisesti
 3,5-dimetyyli-imidatso(1,5-a)pyridiini (J.Het.Chem. 3,
 (1966)) muutetaan 5-(5-syaanipentyyli)-3-metyyli-imidatso-
 20 (1,5-a)pyridiiniksi, sul.p. 98-104^o. Esimerkin 4 mukaisissa
 olosuhteissa suoritettu reaktio kaliumsyaniidin kanssa tuot-
 taa 5-(5-syaanipentyyli)-3-metyyli-imidatso(1,5-a)pyridii-
 nin, joka muutetaan hydrobromidikseen liuottamalla vapaa
 emäs asetonitriiliin ja hapottamalla liuos etanolipitoi-
 25 sella bromivedyllä. Saatu 5-(5-syaanipentyyli)-3-metyyli-
 imidatso(1,5-a)pyridiini-hydrobromidi sulaa 215-220^o:ssa.

Esimerkki 7:

Liuosta, jossa on 36 g 5-(syaanipentyyli)-imidatso(1,5-a)-
 pyridiiniä 100 ml:ssa metanolia ja 50 ml:ssa 45 % vesi-
 30 pitoista kalimhydroksidiliuosta, keitetään palautusjäh-
 dyttäen 48 tuntia. Metanoli haihdutetaan alennetussa pai-
 neessa ja jäännökseen lisätään vettä. Emäksinen liuos

pestään etikkahappoetyyliesterillä ja hapotetaan kons.kloorivetyhapolla pH-arvoon 5,5 - 6.

Kiteinen happo erotetaan ja kiteytetään uudestaan etanolista. Saadaan esimerkin 2 tuote, toisin sanoen 5-(5-karboksi-
 5 pentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini, joka sulaa 142-145⁰:ssa. Kiteyttämällä vielä uudestaan saadaan sulamispiste kohoamaan 144-147⁰:seen.

Esimerkki 8:

5-(4-syaanibutyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiinin hydrolyysi
 10 esimerkin 7 mukaisesti tuottaa 5-(4-karboksibutyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiinin, joka sulaa 161-163⁰:ssa.

Esimerkki 9:

5-(5-syaanipentyyli)-3-metyyli-imidatso(1,5-a)pyridiinin hydrolyysi esimerkin 7 mukaisesti tuottaa 5-(5-karboksi-
 15 pentyyli)-3-metyyli-imidatso(1,5-a)pyridiinin, joka sulaa 170-173⁰:ssa.

Esimerkki 10:

Liuokseen, jossa on 3 g 5-(5-syaanipentyyli)-3-metyyli-imidatso(1,5-a)pyridiini-hydrokloridia seoksessa, jossa on
 20 20 ml etanolia ja 5 ml 1-normaalista vesipitoista natriumhydroksidiliuosta, lisätään 10 ml 30 % vetyperoksidiliuosta. Sen jälkeen reaktioseokseen lisätään 5 ml etanolia ja pH säädetään 1-normaalisella natriumhydroksidiliuoksella arvoon 10.

25 Seosta hämmennetään yön yli huoneen lämpötilassa, etanoli haihdutetaan alennetussa paineessa, jäännökseen lisätään vettä ja se uutetaan metyleenikloridilla. Saatu tuote kiteytetään eetteristä ja uudelleenkiteytetään asetonitriilistä. Saadaan 5-(5-karbamoyylipentyyli)-imidatso(1,5-a)-
 30 pyridiini, joka sulaa 131-132⁰:ssa. *3-metyyli*

Esimerkki 11:

a) Liuos, jossa on 2,7 g 5-(6-karboksiheksyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä seoksessa, jossa on 120 ml etanolia ja 30 ml kons. kloorivetyhappoa, hydrataan 3 ilmakehän painessa 1 g:n 10 % palladium-hiilikatalysaattoria läsnäollessa, kunnes 2 moolia vetyä on kulunut. Seoksesta suodatetaan katalysaattori pois ja suodos haihdutetaan kuiviin. Jäännös kiteytetään uudestaan isopropanoli/eetteristä. Saadaan 5-(6-karboksiheksyyli)-5,6,7,8-tetrahydro-imidatso(1,5-a)pyridiini-hydrokloridi, joka sulaa 150-154^o:ssa.

b) Vastaavalla tavalla hydraamalla 5-(5-karboksipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini saadaan 5-(5-karboksipentyyli)-5,6,7,8-tetrahydro-imidatso(1,5-a)pyridiini-hydrokloridi, joka sulaa 146-150^o:ssa.

c) Lähtemällä 5-(4-karboksibutyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiinistä saadaan, vastaavalla tavalla, 5-(4-karboksibutyyli)-5,6,7,8-tetrahydro-imidatso(1,5-a)pyridiini-hydrokloridi, joka sulaa 120-123^o:ssa.

Esimerkki 12:

Liuos, jossa on 2,3 g (0,011 moolia) 5-bromi-3,3-dimetyyli-pentaanihappoa (J.Org.Chem. 44, 1258 (1979)) 20 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, jäähdytetään typpi-atmosfäärissä -70^o:seen ja siihen lisätään tipoittain 5,05 ml 2,4-molaarista n-butyylilitiumia heksaanissa. Lisäyksen loputtua lisätään yhdellä kertaa liuos, jossa on 5-(litiummetyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä heksaanissa (valmistetaan 1,32 g:sta 5-metyyli-imidatso(1,5-a)pyridiiniä ja 5,05 ml:sta 2,4-normaalista n-butyylilitiumia heksaanissa). Seosta hämmennetään yön yli huoneen lämpötilassa.

Reaktioseos laimennetaan 50 ml:lla vettä, lisätään 10 g natriumkarbonaattia ja emäksinen liuos uutetaan kolme kertaa,

joka kerta 75 ml:lla kloroformia. Vesipitoinen faasi hapotetaan 12-normaalisisällä kloorivetyhapolla pH-arvoon 2 ja uutetaan kolme kertaa, joka kerta 100 ml:lla eetteriä. Lopuksi vesipitoisen faasin pH säädetään laimealla natriumhydroksidiliuoksella arvoon 5 ja uutetaan 200 ml:lla etikkahappoetyyliesteri/eetteri-seosta (1:1). Uutteet kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan keltaista öljyä. Tämä kiteytetään uudestaan 50 ml:sta etanolia/eetteri-seosta (1:1). Saadaan 5-(5-karboksi-4,4-dimetyylipentyyli)-imidatso-

5

10 (1,5-a)pyridiini, joka sulaa 124-129^o:ssa.

Esimerkki 13:

1,9 g jodikiteitä lisätään voimakkaasti hämmennettävään seokseen, jossa on 1,16 g 5-(5-karboksi~~b~~entyyli)-imidatso-

-

(1,5-a)pyridiiniä ja 1,68 g natriumkarbonaattia 10 ml:ssa

15 vettä ja 1 ml:ssa etanolia. Jotta suurin osa jodista liukenisi, lisätään vielä 4 ml etanolia ja seosta hämmennetään edelleen 45 minuuttia. Reaktioseos laimennetaan 12 ml:lla vettä ja uutetaan kaksi kertaa metyleenikloridilla pH-arvossa 8 (tarvittaessa lisätään natriumvetykarbonaattia).

20 Vesipitoinen faasi konsentroidaan tyhjössä, puhdistetaan aktiivihiilellä ja 2-normaalisisällä kloorivetyhapolla, säädetään pH arvoon 4,5. Sakka erotetaan, kuivataan ja kiteytetään uudestaan metanoli/eetteri-seoksesta. Saadaan 1-jodi-5-(5-karboksipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini, joka

25 sulaa 163-165^o:ssa.

Esimerkki 14:

Liuos, jossa on 5-metyyli-imidatso(1,5-a)pyridiiniä (4,0 g) ja tetrametyyli-etyleenidiamiinia (4,9 g) 100 ml:ssa tetrahydrofuraania, jäädytetään typpi-atmosfäärissä 0^o:seen ja

30 siihen lisätään tipoitain 26,5 ml 1,6-normaalista n-butyylililitiumia heksaanissa, tällöin lämpötila pidetään alle 2^o:n. Tämä liuos lisätään 30 minuutin kuluttua typpi-atmosfäärissä 45 minuutin kuluessa jääkylmään liuokseen, jossa

on 5-bromi-valeronitriiliä (4,86 g) 80 ml:ssa tetrahydrofuraania. 15 minuutin kuluttua liuotin haihdutetaan ja jäännös jaetaan veteen ja etikkahappoetyyliesteriin. Orgaaninen faasi uutetaan 2-normaalisella kloorivetyhapolla (3 x 15 ml). Vesipitoisen faasin pH säädetään 50 % natriumhydroksidiliuoksella arvoon 10. Uutetaan etikkahappoetyyliesterillä (2 x 75 ml), kuivataan magnesiumsulfaatilla, haihdutetaan ja kromatografoidaan (piihappogeeli, etikkahappoetyyliesteri). Saadaan 5-(5-syaanipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä.

Esimerkki 15:

Liuokseen, jossa on 4 g 5-(4-etoksikarbonylibutyyli)-3-etyylitio-imidatso(1,5-a)pyridiiniä 100 ml:ssa etanolia, lisätään noin 5 g Raney-nikkeliä. Liuosta keitetään palautusjäähdyttären 18 tuntia. Raney-nikkeli suodatetaan pois ja pestään 100 ml:lla etikkahappoetyyliesteriä. Suodos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Saadaan raakatuote raskaana öljynä. Tämä puhdistetaan pylväskromatografisesti (piihappogeeli) ja eluoidaan eetteri-heksaani-seoksella (1:3). Liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa. Saadaan 5-(4-etoksikarbonyli-butyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini keltaisena öljynä. NMR (CDCl_3) 1,25 (t, 3H), 4,15 (q, 2H), 8,1 (s, 1H).

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

Liuotetaan 17,8 g 3-etyylitio-imidatso(1,5-a)pyridiiniä 200 ml:aan kuivaa tetrahydrofuraania ja liuos jäähdytetään -70° :seen. 15 minuutin kuluessa lisätään tipoittain, samalla hämmmentäen, 80 ml 1,6-normaalista n-butyyllilitiumia heksaanissa. Kun lisäys on päättynyt, reaktioseosta hämmennetään edelleen 30 minuuttia -70° :ssa. Seokseen lisätään tipoittain liuos, jossa on 20 g 4-bromipentaanihappo-etyyliesteriä 75 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseoksen annetaan lämmetä -10° :seen, pidetään tässä lämpötilassa 30 minuutin ajan,

- jonka jälkeen 1 tunti huoneen lämpötilassa. Reaktioseokseen lisätään 400 ml dietyylieetteriä ja 400 ml 4-normaalista kloorivetyhappoa. Vesipitoinen faasi erotetaan ja eetterikerros pestään vedellä. Yhdistetyt, vesipitoiset uutteen
- 5 tehdään emäksiseksi ammoniumhydroksidilla ja uutetaan kolme kertaa, joka kerta 200 ml:lla eetteriä. Eetteriuute alennetussa paineessa. Raakatuotteena saadaan raskas öljy. Tämä kromatografoidaan piihappogeelipylväässä ja eluoidaan pentani-dietyylieetteri-seoksella (4:1). Liuotin haihdutetaan
- 10 ja tuote tislataan. Saadaan 3-etyylitio-5-(4-etoksikarbonyyli)butyyli-imidatso(1,5-a)pyridiini, joka kiehuu 170^o/0,4 mbaaria. NMR (CDCl₃) 1,25 (t, 3H), 1,30 (t, 3H), 3,15 (q, 2H), 4,15 (q, 2H).

Esimerkki 16:

- 15 Liuosta, jossa on 3 g 5-(5-etoksikarbonyyli-5-(fenyyli-sulfinyyli)-pentyyli-imidatso(1,5-a)pyridiiniä 50 ml:ssa ksyleeniä, keitetään palautusjähdyttäen typpi-atmosfäärissä 30 minuuttia. Sen jälkeen ksyleeni haihdutetaan alennetussa paineessa, jäännös liuotetaan 15 ml:aan dietyylieetteriä ja
- 20 kromatografoidaan piihappogeelillä. Tuote eluoidaan dietyylieetteriin ja etikkahappoetyyliesterin seoksella (2:1). Liuotin haihdutetaan, jonka jälkeen saadaan 5-(5-etoksikarbonyylipent-4-enyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini öljynä. NMR (CDCl₃) 1,29 (t, 3H), 4,25 (q, 2H), 5,88 (d, 1H).

- 25 Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

- Jäillä jäähdytettyn, magneettisesti hämmennettyyn lietteeseen, jossa on 0,96 g natriumhydridiä 50 ml:ssa dimetyyli-formamidia, lisätään tiipoittain 15 minuutin kuluessa 3,92 g 2-(fenyylitio)-etikkahappoetyyliesteriä. Suspensiota hämmennetään huoneen lämpötilassa 2 tuntia, jonka jälkeen se
- 30 jäähdytetään jäähauteella 5^o:seen. Tähän suspensioon lisätään 1 tunnin sisällä 4,16 g 5-(4-klooributyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä. Sen jälkeen seokseen lisätään 3,2 g

natriumjodidia ja hämmennetään yön yli huoneen lämpötilassa.

Reaktioseos kaadetaan 150 ml:aan jäävettä ja uutetaan kolme kertaa, joka kerta 100 ml:lla dietyylieetterin ja etikkahappoetyyliesterin seosta (1:1). Orgaaninen faasi pestään
 5 kaksi kertaa, kummallakin kertaa 100 ml:lla kyllästettyä, vesipitoista natriumkloridiliuosta, jonka jälkeen uutetaan kolme kertaa, joka kerta 50 ml:lla 1-normaalista kloorivetyhappoa. Happamet, vesipitoiset uutteet yhdistetään, tehdään emäksiseksi ammoniumhydroksidilla ja uutetaan kolme
 10 kertaa, joka kerta 150 ml:lla dietyylieetterin ja etikkahappoetyyliesterin seosta (1:1). Orgaaniset uutteet kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Saadaan öljy, joka puhdistetaan pylväskromatografisesti piihappogeelillä ja eluoi-
 15 daan dietyylieetterillä. Liuotin haihdutetaan, jonka jälkeen saadaan 5-(5-etoksikarbonyyli-5-(fenyyli-tio)-pentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini raskaana öljynä. NMR (CDCl_3) 3,3-3,8 (1H); IR 1720 cm^{-1} .

Liuokseen, jossa on 3,8 g 5-(5-etoksikarbonyyli-5-(fenyyli-tio)-pentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä 100 ml:ssa metanolia, lisätään 2,8 g natrium-metaperjodaattia ja seosta hämmennetään 18 tuntia huoneen lämpötilassa. Liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös liuotetaan 150 ml:aan vettä. Uutetaan kolme kertaa, joka kerta 100 ml:lla etikkahappoetyyliesteriä. Orgaaninen faasi uutetaan kaksi kertaa, kummallakin kertaa 50 ml:lla 1-normaalista kloorivetyhappoa, vesipitoinen uute tehdään emäksiseksi ammoniumhydroksidilla ja uutetaan taas 2 x 100 ml:lla etikkahappoetyyliesteriä. Yhdistetyt etikkahappoetyyliesteri-uutteet kuivataan magnesiumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan alennetussa
 20 paineessa. Saadaan öljy, joka puhdistetaan pylväskromatografisesti piihappogeelillä ja eluoidaan etikkahappoetyyliesterin ja dietyylieetterin seoksella (1:1). Haihdutetaan, jonka jälkeen saadaan 5-(5-etoksikarbonyyli-5-(fenyyli-sulfinyyli)-pentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini öljynä. IR
 25 1720 cm^{-1} , 1040 cm^{-1} .

Esimerkki 17:

Liuokseen, jossa on 300 g 5-(5-etoksikarbonyylipentyyli-4-enyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä 20 ml:ssa metanolia, lisätään 5 ml 1-normaalista natriumhydroksidiliuosta ja seosta
 5 hämmennetään 18 tuntia huoneen lämpötilassa. Metanoli haihdutetaan alennetussa paineessa ja vesipitoiseen jäännökseen lisätään vielä 5 ml vettä. Seos uutetaan kolme kertaa, joka kerta 5 ml:lla etikkahappoetyyli-esteriä. Sen jälkeen emäksisen, vesipitoisen kerroksen pH säädetään arvoon 5 ja uute-
 10 taan kolme kertaa, joka kerta 5 ml:lla etikkahappoetyyli-esteriä. Nämä uutteen kuivatetaan vedettömällä natriumsulfaattilla, suodatetaan ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Saadaan 5-(5-karboksipent-4-enyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini, joka sulaa 142-144^o:ssa.

15 Esimerkki 18:

Liuokseen, jossa on 2,75 g 5-(5-formyylipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä 180 ml:ssa kloroformia, lisätään 6,5 g karbetoksimetyleenitrifenyylifosforaania ja seosta hämmennetään 18 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen liuotin
 20 haihdutetaan alennetussa paineessa. Saadaan 5-(7-etoksikarbonyyli-hept-6-enyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini öljynä.

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla.

-60^o:seen jäädytettyyn liuokseen, jossa on 4,9 g 5-(5-metoksikarbonyyli-pentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä (joka
 25 saadaan esteröimällä esimerkissä 2 valmistettu 5-(5-karboksipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini diatsometaanilla metyleenikloridissa) 140 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään tipoittain 20 minuutin kuluessa 40 ml 1,75-molaarista diisobutyyli-aluminiumhydridin liuosta heksaanissa. Tämän
 30 jälkeen reaktioseosta hämmennetään 20 minuuttia -60^o:ssa, jonka jälkeen lisätään 10 ml metanolia ja 100 ml vettä lämpötilassa, metyleenikloridi-kerros erotetaan ja liuotin

haihdutetaan alennetussa paineessa. Saadaan 5-(5-formyyli-pentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini öljynä. NMR (CDCl_3) 9,7 (m, 1H); KR (metyleenikloridi) 1710 cm^{-1} .

Esimerkki 19:

- 5 Liuokseen, jossa on 2,8 g 5-(7-etoksikarbonyyli-hept-6-enyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä 30 ml:ssa metanolia, lisätään 15 ml 1-normaalista natriumhydroksidiliuosta ja seosta hämmennetään 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Metanoli haihdutetaan alennetussa paineessa, jäännös laimennetaan
- 10 30 ml:lla vettä ja liuoksen pH säädetään 1-normaalisella kloorivetyhapolla arvoon 7. Liuos uutetaan 2 x 50 ml:lla etikkahappoetyyliesteriä. Yhdistetyt uutteen kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatetaan ja liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa. Saadaan 5-(7-karboksi-
- 15 hept-6-enyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini, joka sulaa $110-111^\circ$:ssa.

Esimerkki 20:

- Liuosta, jossa on 0,1 g 2-aminometyyli-3-(4-metoksikarbonylibutyyli)-pyridiiniä 0,6 ml:ssa muurahaishappoa, kuumennetaan 18 tuntia 90° :ssa. Seos jäädytetään 0° :seen, tehdään emäksiseksi kyllästetyllä, vesipitoisella ammoniumhydroksidiliuoksella ja uutetaan metyleenikloridilla
- 20 (4 x 10 ml). Uutteen kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Saadaan 2-(N-formyyliaminometyyli)-3-(4-metoksikarbonylibutyyli)-pyridiini, joka sulaa $43-45^\circ$:ssa. Tämä puolestaan
- 25 liuotetaan 1 ml:aan tolueenia ja kuumennetaan 17 tuntia 90° :ssa 75 mg:n kanssa fosforioksikloridia. Ylimääräinen fosforioksikloridi haihdutetaan pois tolueenin kanssa, jäännös tehdään emäksiseksi 0° :ssa kyllästetyllä, vesipi-
- 30 toisella ammoniumhydroksidiliuoksella, uutetaan metyleenikloridilla (4 x 15 ml) ja uute kuivataan natriumsulfaatilla. Haihduttamisen jälkeen saadaan öljy, joka kromatografoidaan (piihappogeeli, etikkahappoetyyliesteri) ja saadaan

öljy. Tämä on 8-(4-metoksikarbonyylibutyryli)-imidatso-(1,5-a)pyridiini. $R_f = 0,29$; NMR (CDCl_3) 3,70 (s, 3H), 6,50 (d, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,83 (t, 1H), 8,22 (s, 1H); IR (metyleenikloridi) 1725 cm^{-1} .

5 Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

Liuosta, jossa on 3-bromipyridiiniä (7,9 g), 4-penteeni-happo-metyyliesteriä (7,15 g), palladiumasetaatia (0,11 g) ja tri-o-tolyylifosfiinia (0,6 g) 50 ml:ssa trietyyliamiinia, keitetään palautusjäähdyttären 24 tuntia argonatmosfäärissä ja liuotin haihdutetaan. Jäännös liuotetaan metyleenikloridiin (50 ml) ja pestään vedellä (2 x 40 ml). Orgaaninen faasi kuivataan ja haihdutetaan. Saadaan 3-(4-metoksikarbonyylibut-1-enyyli)-pyridiini värittömänä nesteenä. NMR (CDCl_3) 3,72 (s, 3H), 6,40 (s, 1H); IR (filmi) 1725 cm^{-1} .

15 3-(4-metoksikarbonyylibut-1-enyyli)-pyridiini (9,5 g) hyd-rataan 100 ml:ssa metanolia 0,5 g:lla 5 % palladium-hiilikatalyysaattoria 3,5 tunnin ajan 3 ilmakehän paineessa. Suo-datetaan ja haihdutetaan, jonka jälkeen saadaan 3-(4-metok-sikarbonyylibutyryli)-pyridiini öljynä. NMR (CDCl_3) 3,80
20 (s, 3H); IR (metyleenikloridi) 1730 cm^{-1} .

3-(4-metoksikarbonyylibutyryli)-pyridiiniin (10,81 g) lisätään tipoittain peretikkahappoa (40 %, 8,3 ml), tällöin reaktioseoksen lämpötila pidetään $80-85^\circ\text{C}$:ssa. Lisäyksen jäl-keen lämpötilan annetaan laskea 30°C :seen ja ylimääräinen
25 peretikkahappo tuhotaan vesipitoisella natriumsulfiitti-liuoksella. Etikkahappo haihdutetaan alennetussa paineessa, jäännös liuotetaan metyleenikloridiin (50 ml), suodatetaan ja haihdutetaan. Jäännös, joka muodostuu 3-(4-metoksikarbo-nyylibutyryli)-pyridiini-N-oksidista, käsitellään dimetyyli-sulfaatilla (7,7 g) 40 ml:ssa tolueenia 90°C :ssa tunnin ajan
30 ja liuotin haihdutetaan. 3-(4-metoksikarbonyylibutyryli)-1-metoksi-pyridinium-metyylisulfaatti-suola liuotetaan 16,7

ml:aan jääkylmää vettä ja 8,3 ml:aan 1-normaalista natriumhydroksidiliuosta, ja tähän lisätään hitaasti liuos, jossa on kaliumsyanidia (11,21 g) 16,7 ml:ssa jääkylmää vettä, tällöin lämpötila pidetään 0^o:ssa. 24 tunnin kuluttua 0^o:ssa,
 5 seos uutetaan metyleenikloridilla (3 x 30 ml), uute kuivataan natriumsulfaatilla ja liuotin haihdutetaan. Saadaan isomeeristen syaanipyridiinien seos, josta kromatografisesti (piihappogeeli, eetteri-pentaani-seos, 3:2) erotetaan 2-syaani-3-(4-metoksikarbonyylibutyli)-pyridiini, jonka
 10 R_f-arvo on 0,56 ja NMR (CDCl₃) 8,82 (m, 1H), ja 2-syaani-5-(4-metoksikarbonyylibutyli)-pyridiini, jonka R_f-arvo on 0,50 ja NMR (CDCl₃) 8,72 (s, 1H).

2-syaani-3-(4-metoksikarbonyylibutyli)-pyridiini (2,40 g) liuotetaan 92 ml:aan metanolia, joka sisältää 2,4 ml kons.
 15 kloorivetyhappoa, ja hydrataan 1,2 g:lla 10 % palladiumhiilikatalyysaattoria 3 tunnin ajan ilmakehän paineessa. Suodatetaan, haihdutetaan ja kiteytetään uudestaan eetteri-metyleenikloridi-seoksesta, saadaan 2-aminometyyli-3-(4-metoksikarbonyylibutyli)-pyridiini-hydrokloridi, joka su-
 20 laa 78-81^o:ssa.

Esimerkki 21:

Liuosta, jossa on 8-(4-metoksikarbonyylibutyli)-imidatso-(1,5-a)pyridiiniä (30 mg) 0,3 ml:ssa etanolia ja 0,3 ml:ssa 1-normaalista natriumhydroksidiliuosta, keitetään 2 tuntia
 25 palautusjäähdyttäen, jäähdytetään, laimennetaan 2 ml:lla vettä ja uutetaan etikkahappoetyyliesterillä (1 x 5 ml). Vesipitoisen faasin pH säädetään arvoon 6 ja uutetaan metyleenikloridilla (4 x 10 ml). Uutteet kuivataan ja haihdutetaan. Saadaan 8-(4-karboksibutyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini, joka sulaa 195-197^o:ssa.
 30

Esimerkki 22:

2-aminometyyli-5-(4-metoksikarbonyylibutyli)-pyridiiniä (0,20 g) kuumennetaan 0,6 ml:ssa muurahaishappoa 18 tunnin kuluessa 90^o:seen. Seos jäädytetään 0^o:seen, tehdään emäksiseksi kyllästetyllä, vesipitoisella ammoniumhydroksidiliuoksella ja uutetaan metyleenikloridilla (4 x 15 ml). Uutteet kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Saadaan 2-(N-formyyliaminometyyli)-5-(4-metoksikarbonyylibutyli)-pyridiini öljynä (IR 1720 ja 1675 cm⁻¹), joka liuotetaan 10 1 ml:aan tolueenia ja kuumennetaan 18 tunnin ajan 90^o:ssa fosforioksikloridin (0,166 g) kanssa. Ylimääräinen fosforioksikloridi haihdutetaan tolueenin kanssa ja lisäämällä 0^o:ssa kyllästettyä, vesipitoista ammoniumhydroksidiliuosta, uuttamalla emäksinen liuos metyleenikloridilla 15 (4 x 15 ml) ja kuivaamalla uute natriumsulfaatilla, saadaan öljy, joka kromatografoidaan (piihappogeeli, etikkahappoetyyliesteri). Saadaan 6-(4-metoksikarbonyylibutyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini. R_F = 0,26; NMR (CDCl₃) 3,58 (s, 3H), 6,45 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 20 7,94 (s, 1H); IR (metyleenikloridi) 1730 cm⁻¹.

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

2-syaani-5-(4-metoksikarbonyylibutyli)-pyridiini (1,48 g; katso esimerkki 20) liuotetaan 56 ml:aan metanolia, joka sisältää 1,5 ml kons.kloorivetyhappoa, ja hydrataan 0,75 25 g:lla 10 % palladium-hiilikatalysaattoria 18 tunnin ajan ilmakehän paineessa. Seos suodatetaan, suodos haihdutetaan, jäännös kromatografoidaan 20 g:lla piihappogeeliä ja eluoidaan metanoli-etikkahappoetyyliesteri-seoksella (1:1). Kiteyttämällä uudestaan eetteri-metyleenikloridi-seoksesta saadaan 2-aminometyyli-5-(4-metoksikarbonyylibutyli)-pyridiini karbonaattinaan, joka sulaa 79-80^o:ssa. 30 NMR (CDCl₃) 3,67 (s, 3H), 4,24 (s, 2H); IR (metyylikloridi) 1725 cm⁻¹.

Esimerkki 23:

Liuosta, jossa on 92 mg 6-(4-metoksikarbonyylibutyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä 0,3 ml:ssa etanolia ja 0,8 ml:ssa 1-normaalista natriumhydroksidiliuosta, kuumennetaan hil-
 5 jalleen palautusjäähdyttään 2 tuntia, jäähdytetään, laimennetaan 2 ml:lla vettä ja uutetaan etikkahappoetyyliesterillä (5 ml). Vesipitoisen faasin pH säädetään arvoon 6 ja uutetaan kloroformilla. Uutteet kuivataan ja haihdutetaan. Saadaan 6-(4-karboksibutyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini,
 10 joka sulaa 168-171^o:ssa.

Esimerkki 24:

2-(N-formyyliaminometyyli)-4-(3-metoksikarbonylipropyyli)-pyridiini (33 mg) liuotetaan 1 ml:aan tolueenia ja kuumennetaan 18 tuntia fosforioksidikloridin (44 mg) kanssa typpi-
 15 mosfäärissä 90^o:ssa. Liuotin haihdutetaan, jäännös suspendoidaan metyleenikloridiin, jäähdytetään 0^o:seen ja tehdään emäksiseksi kyllästetyllä, vesipitoisella ammoniumhydroksidiliuoksella. Vesipitoinen faasi uutetaan metyleenikloridilla (4 x 15 ml). Uutteet kuivataan natriumsulfaatilla ja
 20 haihdutetaan. Saadaan 7-(3-metoksikarbonylipropyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini öljynä, joka puhdistetaan preparatiivisella ohutkerroskromatografialla (piihappogeeli, etikkahappoetyyliesteri-metanoli-seos, 3:1) NMR (CDCl₃) 3,70 (s, 3H), 6,45 (q, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,90
 25 (d, 1H), 8,08 (s, 1H); IR (metyleenikloridi) 1730 cm⁻¹.

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

Kaliumsyanidia (11,18 g) ja dibentso-18-kruunu-6-eetteriä (1,0 g) lisätään typpi-atmosfäärissä liuokseen, jossa on 4-(3-klooripropyyli)-pyridiiniä (6,68 g), valmistetaan
 30 4-(3-hydroksipropyyli)-pyridiinistä) 300 ml:ssa kuivaa asetonitriiliä. Seosta keitetään palautusjäähdyttään 24 tuntia,

liuotin haihdutetaan ja jäännös jaetaan metyleenikloridiin ja veteen. Vesipitoinen faasi uutetaan taas metyleenikloridilla (3 x 100 ml). Yhdistetyt uutteet kuivataan natriumsulfaatilla, väri poistetaan aktiivihielemällä ja haihdutetaan. Saadaan 4-(3-syaanipropyyli)-pyridiiniä värittömänä öljynä.

Liuoksen läpi, jossa on 4-(3-syaanipropyyli)-pyridiiniä (5,5 g) metanolissa, johdetaan kloorivetyä 2 tunnin ajan, samalla liuosta jäillä jäähdyttäen, ja liuokseen lisätään varovasti 100 ml vettä. Liuosta hämmennetään 15 minuuttia ja liuotin haihdutetaan. Jäännös tehdään emäksiseksi kylästetyllä, vesipitoisella natriumvetykarbonaattiliuoksella ja uutetaan metyleenikloridilla (3 x 100 ml). Uute kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Jäännös suodatetaan eetteriin liuotettuna läpi 50 g:sta piihappogeeliä. Saadaan 4-(3-metoksikarbonylipropyyli)-pyridiini öljynä NMR (CDCl₃) 3,68 (s, 3H), 7,05-7,25 (m, 2H), 8,45-8,65 (m, 2H); IR: 1725 cm⁻¹.

Huoneen lämpötilassa lisätään peretikkahappoa (40 %, 2,9 ml) 4-(3-metoksikarbonylipropyyli)-pyridiiniin (3,20 g). Seosta kuumennetaan 80^o:ssa tunti, ja kun peroksidi-testi on negatiivinen, etikkahappo haihdutetaan. Jäännös liuotetaan metyleenikloridiin (50 ml) suodatetaan ja haihdutetaan. Saatu 4-(3-metoksikarbonylipropyyli)-pyridiini-N-oksidi käsitellään dimetyylisulfaatilla (2,8 g, 22,2 mmoolia) 12 ml:ssa tolueenia 1 tunnin ajan 80^o:ssa. Liuottimen haihduttamisen jälkeen saadaan 5,45 g 4-(3-metoksikarbonylipropyyli)-1-metoksipyridinium-metyylisulfaattia, joka lisätään liuokseen, jossa on 89,75 g kaliumsyanidia 20 ml:ssa vettä. Reaktioseosta hämmennetään tunti 0^o:ssa ja 3 tuntia 25^o:ssa, jonka jälkeen uutetaan metyleenikloridilla (1 x 30 ml). Vesipitoisen faasin annetaan seistä 24 tuntia, jonka jälkeen uutetaan metyleenikloridilla (1 x 30 ml). Yhdistetyt uutteet kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Saadaan punainen öljy, joka kromatografoidaan 70

g:lla piihappogeeliä ja eluoidaan eetterillä, jonka jälkeen saadaan 2-syaani-4-(3-metoksikarbonyylipropyli)-pyridiini öljynä. NMR (CDCl_3) 3,67 (s, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,60 (d, 1H); IR (metyleenikloridi) 1725 cm^{-1} .

- 5 2-syaani-4-(3-metoksikarbonyylipropyli)-pyridiiniä (0,83 g) 9 ml:ssa metanolia hydrataan 0,4 g:lla 10 % palladiumhiilikatalysaattoria 3 tunnin ajan 3 ilmakehän paineessa. Seos suodatetaan, suodos haihdutetaan ja jäännös puhdistetaan preparatiivisella ohutkerroskromatografialla piihappogeelillä, eluointiliuoksena metanoli-etikkahappoetyyli-
 10 esteri-seos, 1:1. Saadaan 2-aminometyyli-4-(3-metoksikarbonyylipropyli)-pyridiini. $R_f = 0,37$ (etikkahappoetyyliesteri-metanoli-seos, 1:1, 1 % ammoniumhydroksidi); NMR (CDCl_3) 3,67 (s, 3H), 4,15 (s, 2H).
- 15 2-aminometyyli-4-(3-metoksikarbonyylipropyli)-pyridiiniä (0,11 g) 0,5 ml:ssa 97 % muurahaishappoa kuumennetaan 18 tuntia 90° :ssa. Reaktioseos jäädytetään huoneen lämpötilaan, tehdään emäksiseksi ammoniumhydroksidiliuoksella ja uutetaan metyleenikloridilla (4 x 20 ml). Orgaaniset uutteen
 20 kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Saadaan 2-(N-formyyliaminometyyli)-4-(3-metoksikarbonyylipropyli)-pyridiini. IR (metyleenikloridi) $1735, 1685\text{ cm}^{-1}$.

Esimerkki 25:

- 7-(3-metoksikarbonyylipropyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini
 25 (esimerkki 24, 8,0 mg) liuotetaan 0,3 ml:aan metanolia ja 0,1 ml 1-normaalista natriumhydroksidiliuosta lisätään. Seosta hämmennetään 5 tuntia 25° :ssa, haihdutetaan ja jäännös liuotetaan 5 ml:aan vettä. Vesipitoinen liuos pestään
 30 2 ml:lla etikkahappoetyyliesteriä, pH säädetään 2-normaalilla rikkihapolla arvoon 6 ja uutetaan metyleenikloridilla (3 x 5 ml). Orgaaniset uutteen kuivataan natriumsulfaatilla/

Kun vedynkehittyminen loppuu, seosta keitetään palautus-
 jäähdyttään 30 minuuttia, jäähdytetään 0^o:seen, kylläste-
 tään kiinteällä natriumkarbonaatilla ja uutetaan metyleeni-
 kloridilla (4 x 50 ml). Orgaaniset uutteen kuivataan nat-
 5 riumsulfaattilla ja haihdutetaan. Saadaan öljy, joka suoda-
 tetaan läpi 10 g:sta piihappogeeliä (etikkahappoetyyli-
 esteri-metanoli-seos, 1:1). Saadaan 2-aminometyyli-4-(3-
 klooripropyli)-pyridiini keltaisena öljynä, NMR (CDCl₃)
 3,55 (t, 2H), 4,20 (s, 2H).

10 Liuosta, jossa on 2-aminometyyli-4-(3-klooripropyli)-pyri-
 diini (0,47 g) 1 ml:ssa muurahaishappoa, kuumennetaan 18
 tuntia 90^o:ssa, jäähdytetään 0^o:seen ja tehdään emäksiseksi
 kyllästetyllä, vesipitoisella ammoniumhydroksidiliuoksella.
 Uutetaan metyleenikloridilla (4 x 10 ml), kuivataan magne-
 15 siumsulfaattilla ja haihdutetaan, jolloin saadaan 2-(N-for-
 myyliaminometyyli)-4-(3-klooripropyli)-pyridiini (IR
 1674 cm⁻¹). Tätä kuumennetaan fosforioksikloridissa (0,75 g)
 15 tuntia 90^o:ssa. Ylimääräinen fosforioksikloridi haihdu-
 tetaan tolueenin kanssa, jäännös suspendoidaan metyleeni-
 20 kloridiin (15 ml), jäähdytetään 0^o:seen ja tehdään emäk-
 siseksi kyllästetyllä ammoniumhydroksidilla. Uutetaan mety-
 leenikloridilla (4 x 15 ml), kuivataan natriumsulfaattilla
 ja jäännös kromatografoidaan ohutkerroskromatografisesti
 (piihappogeeli, etikkahappoetyyliesteri), jolloin saadaan
 25 7-(3-klooripropyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini (R_f = 0,24,
 etikkahappoetyyliesteri) kumimaisena aineena. NMR (CDCl₃)
 3,58 (t, 2H), 6,42 (q, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,32 (s, 1H),
 7,88 (d, 1H), 8,07 (s, 1H).

Liuosta, jossa on 7-(3-klooripropyli)-imidatso(1,5-a)-
 30 pyridiiniä (50 mg), malonihappodimetyyliesteriä (0,14 g)
 ja kaliumkarbonaattia (144 mg) 2 ml:ssa dimetyyliformamidia,
 kuumennetaan 80-90^o:ssa typpi-atmosfäärissä 9 tuntia. Liuotin
 haihdutetaan, jäännös liuotetaan 10 ml:aan vettä ja uutetaan
 etikkahappoetyyliesterillä (2 x 10 ml). Orgaaniset uutteen
 35 pestään 2-normaalilla kloorivetyhapolla (2 x 10 ml). Vesi-

pitoiset uutteen tehdään emäksiseksi kiinteällä natriumvetykarbonaatilla, uutetaan metyleenikloridilla (3 x 10 ml), kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan. Saadaan 7-(4,4-(bis-metoksikarbonyyli)-butyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini. NMR (CDCl₃) 3,40 (s, 6H), 6,06 (d, 1H); IR (metyleenikloridi) 1725 cm⁻¹.

Esimerkki 27:

Esimerkissä 4 5-(5-klooripentyyli)imidatso(1,5-a)pyridiinille esitetyn menetelmän mukaisesti valmistetaan 5-(4-klooributyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini käyttäen reagenssina 1-bromi-4-klooributaania sijasta 1-bromi-3-klooripropaania.

Esimerkki 28:

Esimerkissä 1 esitetyn menetelmän mukaisesti saatetaan 6-bentsyylioksi-5-metyyli-imidatso(1,5-a)pyridiini reagoimaan 5-bromi-1,1,1-trietoksipentaanin kanssa, jolloin saadaan 6-bentsyylioksi-5-(5-etoksikarbonyylipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini. NMR (CDCl₃): 1,4 (3H), 4,17 (2H), 4,97 (2H).

Hydrolysoimalla 1-normaalisisällä vesipitoisella natronlipeällä ja etanolilla (1:1), saadaan 6-bentsyylioksi-5-(5-karboksipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini, jonka sul.p. on 139-141^o.

Lähtöaine 6-bentsyylioksi-5-metyyli-imidatso(1,5-a)pyridiini valmistetaan seuraavalla tavalla:

Liuosta, jossa on 8,54 g 3-bentsyylioksi-6-hydroksimetyyli-2-metyylipyridiiniä 53 ml:ssa tionyylikloridia, keitetään palautusjäähdyttämällä 2 tuntia, jonka jälkeen tionyylikloridi poistetaan tislamalla. Jäännös kaadetaan 50 g:aan jäätä, tehdään emäksiseksi kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella ja uutetaan 3 x 50 ml:lla etikkahappoetyyli-

esteriä. Orgaaniset uutteen kuivataan natriumsulfaatilla, liuotin haihdutetaan ja saadaan keltainen öljy, joka identifioidaan 3-bentsyylioksi-6-kloorimetyyli-2-metyylipyridiini; NMR (CDCl₃): 2,47 (3H), 4,54 (2H), 4,97 (2H).

- 5 Liuos, jossa on 8,02 g 3-bentsyylioksi-6-kloorimetyyli-2-metyylipyridiiniä ja 5,98 g natriumatsidia 400 ml:ssa etanolia, kuumennetaan 4 tunnin kuluessa 80^o:seen. Annetaan jäähtyä, suodatetaan, liuotin haihdutetaan ja saadaan jäännös, joka lisätään seokseen, jossa on 150 ml 0,5-normaalista natriumhydroksidiliuosta ja 150 ml eetteriä. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla, liuotin haihdutetaan ja saadaan 6-atsidometyyli-3-bentsyylioksi-2-metyylipyridiini; NMR(CDCl₃): 2,47 (3H), 4,27 (2H), 4,95 (2H).

- 1,27 g litiumaluminiumhydridiä lisätään huoneen lämpötilassa 15 liuokseen, jossa on 7,18 g 6-atsidometyyli-3-bentsyylioksi-2-metyylipyridiiniä 120 ml:ssa kuivaa eetteriä. Hämmennetään 45 minuuttia, jonka jälkeen lisätään peräkkäin 1,3 ml vettä, sitten 1,3 ml 15 % natriumhydroksidiliuosta ja lopuksi 3,8 ml vettä. Suolat suodatetaan, suodos haihdutetaan ja 20 saadaan 6-aminometyyli-3-bentsyylioksi-2-metyylipyridiini; NMR (CDCl₃): 1,67 (2H), 2,47 (3H), 3,8 (2H), 4,95 (2H).

- Liuos, jossa on 6,31 g 6-aminometyyli-3-bentsyylioksi-2-metyylipyridiiniä 8,7 ml:ssa muurahaishappoa, kuumennetaan 15 tunnissa 90^o:seen. Annetaan jäähtyä, tehdään emäksiseksi 25 jääkylmällä, vesipitoisella ammoniakiliuoksella ja uutetaan 3 x 25 ml:lla kloroformia. Yhdistetyt uutteen kuivataan natriumsulfaatilla ja liuotin haihdutetaan. Kiteytetään eetteristä ja saadaan 3-bentsyylioksi-6-formyyliaminometyyli-2-metyylipyridiini, jonka sul.p. 67-68^o.

- 30 Liuos, jossa on 5,14 g 3-bentsyylioksi-6-formyyliaminometyyli-2-metyylipyridiiniä ja 4,0 ml fosforioksidikloridia 18 ml:ssa tolueenia, kuumennetaan 15 tunnissa 90^o:seen. Liuotin haihdutetaan, jäännös liuotetaan 50 ml:aan kloroformia, jäädytetään 0^o:seen ja tehdään emäksiseksi jääkylmällä,

vesipitoisella ammoniakkiliuoksella. Vesipitoinen faasi uutetaan vielä 3 x 20 ml:lla kloroformia ja uute kuivataan natriumsulfaatilla. Liuotin haihdutetaan, jonka jälkeen saadaan öljy, joka etikkahappoetyyliesteriin liuotettuna valutetaan 38 g:n läpi piihappogeeliä. Liuotin haihdutetaan, saatu kiinteä aine kiteytetään eetteristä ja saadaan 6-bentsyylioksi-5-metyyli-imidatso(1,5-a)pyridiini, jonka sul.p. on 52-54⁰.

Esimerkki 29:

10 Seosta, jossa on 4,0 g 5-(4-syaanibutyyli)-imidatso(1,5-a)-pyridiiniä, 1,88 g natriumatsidia, 1,57 g ammoniumkloridia ja 4,24 g litiumkloridia 14 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia, kuumennetaan 17 tunnissa 125⁰:seen. Jäähdytetään, suodatetaan, liuotin haihdutetaan, jäljelle jäävä öljy liuotetaan 50 ml:aan vettä ja uutetaan 50 ml:lla etikkahappoetyyliesteriä. Vesipitoisen faasin pH säädetään arvoon 2, uutetaan etikkahappoetyyliesterillä, jonka jälkeen pH säädetään arvoon 5. Saatu kiinteä aine suodatetaan ja muutetaan vastaavaksi hydrokloridiksi, joka kiteytetään asetoni/metanolista. Saadaan 5-(4-(5-tetratsolyyli)butyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini-monohydrokloridi, jonka sul.p. on 159-161⁰.

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

Liuosta, jossa on 5,73 g 5-(4-klooributyyli)imidatso(1,5-a)-pyridiiniä, 7,18 g kaliumsyanidia ja 1,0 g dibentso-18-kruunu-6-eetteriä 190 ml:ssa asetonitriiliä, keitetään palautusjäähdyttäen 18 tuntia. Jäähdytetään, liuotin haihdutetaan, jäljelle jäävään öljyyn lisätään vettä ja metyleenikloridia ja faasit erotetaan. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja liuotin haihdutetaan. Saatu kiinteä aine liuotetaan etikkahappoetyyliesteriin ja suodatetaan 60 g:lla piihappogeeliä, jolloin saadaan 5-(4-syaanibutyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini, jonka sul.p. on 72-75⁰.

Esimerkki 30:

- Liuos, jossa on 5,26 g 5-(5-syaanipentyyli)-imidatso(1,5-a)-pyridiiniä 16 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia, kuumentaan yhdessä 2,15 g:n kanssa natriumatsidia, 0,2 g:n kanssa
- 5 litiumkloridia ja 1,80 g:n kanssa ammoniumkloridia 15 tunnin kuluessa 120^o:seen. Jäähdytetään, suodatetaan, liuotin haihdutetaan ja jäännös liuotetaan 50 ml:aan vettä. Uutetaan 25 ml:lla etikkahappoetyyliesteriä, jonka jälkeen vesipitoisen faasin pH säädetään kons.rikkihapolla arvoon 5.
- 10 Saostunut kiinteä aine suodatetaan, pestään vedellä, kuivataan ja saadaan 5-(5-(5-tetratsolyyli)-pentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini, jonka sul.p. on 149-150^o. Vastaavan monohydrokloridin sulamispiste on 188-190^o.

- Lähtöaine, jonka valmistus on esitetty esimerkissä 4, voidaan saada myös seuraavalla tavalla:
- 15

- 11,42 g tionyylikloridia lisätään hitaasti huoneen lämpötilassa suspensioon, jossa on 21,0 g 5-(5-karboksipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä ja 10,5 g sulfamidia ($\text{SO}_2(\text{NH}_2)_2$) 90 ml:ssa sulfolaania. Seosta kuumennetaan 120^o:ssa kunnes
- 20 kaasunkehitys loppuu, jonka jälkeen lisätään varovasti 1,71 g p-tolueenisulfonihappo-monohydraattia. Kuumennetaan edelleen 3 tuntia 120^o:ssa, reaktioseos jäähdytetään, kaadetaan 200 g:aan jäitä ja hapotetaan 130 ml:lla 1-normaalista suolahappoa. Vesipitoinen faasi uutetaan kolme kertaa,
- 25 joka kerta 100 ml:lla etikkahappoetyyliesteriä, jonka jälkeen se tehdään emäksiseksi kiinteällä natriumvetykarbonaatilla ja uutetaan vielä 3 x 125 ml:lla etikkahappoetyyliesteriä. Orgaaniset uutteet pestään 5 x 50 ml:lla 0,5-normaalista natronlipeää, kuivataan natriumsulfaatilla ja
- 30 liuotin haihdutetaan, jolloin saadaan öljy, joka kromatografoidaan 60 g:lla piihappogeeliä, eluointi etikkahappoetyyliesterillä. Saadaan 5-(5-syaanipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini öljynä.

Esimerkki 31:

Hydroksyyliamiiniliuoksen, joka valmistetaan 2,06 g:sta hydroksyyliamiini-hydrokloridia ja 2,02 g:sta natriumhydroksidia ja 6,08 g:sta 5-(5-metoksikarbonyylipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä 25 ml:ssa metanolia, annetaan seistä huoneen lämpötilassa 20 tuntia. Metanoli haihdutetaan, jäännös liuotetaan 5 ml:aan vettä ja pH säädetään arvoon 7. Ensin saadaan öljy, joka kiteytyy. Kiinteä aine kerätään, saadaan 5-(5-hydroksyylikarbamoyyli)pentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini, jonka sul.p. on 138-140°.

Esimerkki 32:

6,1 g etanoliamiinia ja 2,32 g 5-(5-karboksipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä kuumennetaan 3 tunnin kuluessa 170°:seen. Ylimääräinen etanoliamiini poistetaan tislamalla tyhjössä, ja saadaan 5-(5-(4,5-dihydro-oksatsoli-2-yyli)pentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini.

Esimerkki 33:

Seuraavat kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa B tarkoittaa 5-tetratsolyyliä tai hydroksikarbamoyyliä, voidaan valmistaa edellä esitettyjen esimerkkien mukaisesti. "Asema" tarkoittaa kohtaa, johon ryhmä $-CH_2-A-B$ on sitoutunut imidatso(1,5-a)pyridiini-runkoon.

Nr.	Asema	A	R ₁	R ₂
1	5	(CH ₂) ₄	6-bentsyyli- oksi	H
25	2	(CH ₂) ₂ CH=CH	H	H
3	5	(CH ₂) ₄ CH=CH	H	H
4	8	(CH ₂) ₃	H	H

Nr.	Asema	A	R ₁	R ₂
5	6	(CH ₂) ₃	H	H
6	7	(CH ₂) ₂	H	H
7	7	(CH ₂) ₃	H	H
5	8	(CH ₂) ₅	H	3-CH ₃
9	5	(CH ₂) ₄	6-metoksi	H

Lähtöaine yhdisteeseen 8 3,5-dimetyyli-imidatso(1,5-a)-pyridiini on kuvattu julkaisussa J.Heterocyclic Chem. 3, 33 (1966).

10 Esimerkki 34:

10 000 tablettia, joista jokainen sisältää aktiivianetta 10 mg, valmistetaan seuraavalla tavalla:

	aineosat	
	5-(4-(5-tetratsolyyli)butyyli)-	
15	imidatso(1,5-a)pyridiiniä	100 g
	maitosokeria	1157 g
	maissitärkkelystä	75 g
	polyetyleeniglykoli 6000	75 g
	talkkijauhetta	75 g
20	magnesiumstearaattia	18 g
	puhdistettua vettä	q.s.

Menetelmä: Kaikki jauhemaiset aineosat seulotaan 0,6 mm seulalla. Sen jälkeen aktiivianne sekoitetaan maitosokerin, talkin, magnesiumstearaatin ja puolen määrän kanssa tärkkelystä sopivassa sekoittimessa. Loput tärkkelyksestä suspendoidaan 40 ml:aan vettä ja suspensio lisätään polyety-

- leeniglykolin kiehuvaan luokseen 150 ml:ssa vettä. Saatu tahna lisätään jauhemaisiin aineisiin ja granuloidaan, samalla mahdollisesti lisätään vielä vettä. Granulaatti kuivataan 35^o:ssa yön yli, seulotaan 1,2 mm:n seulalla ja
- 5 puristetaan 6,4 mm läpimitalta oleviksi tableteiksi, joissa on murtoura.

Esimerkki 35:

10 000 kapselia, joista jokainen sisältää 25 mg aktiiviai-
netta valmistetaan seuraavalla tavalla:

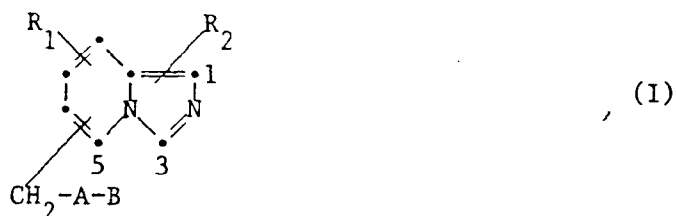
10 aineosat

5-(5-hydroksikarbamoyyli)pentyyli)- imidatso(1,5-a)pyridiiniä	250 mg
maitosokeria	1650 g
talkkijauhetta	100 g

- 15 Menetelmä: Kaikki jauhemaiset aineosat seulotaan 0,6 mm:n seulalla. Sitten aktiiviaiaine homogenoidaan ensin talkin ja sen jälkeen maitosokerin kanssa sopivassa sekoittimessa. Kapselit n:o 3 täytetään täyttökoneessa, siten että jokaiseen kapseliin tulee 200 mg saatua seosta.
- 20 Vastaavalla tavalla valmistetaan myös tabletit ja kovat gelatiinikapselit, käyttäen 10 - 100 mg muiden esimerkkien mukaisia yhdisteitä.

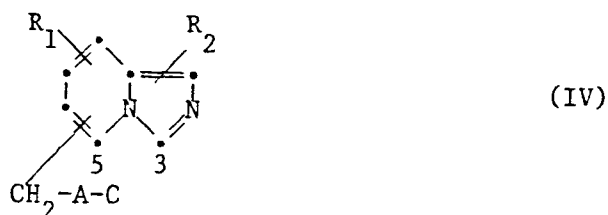
PATENTTIVAATIMUKSET:

1. Menetelmä uusien, yleisen kaavan (I) mukaisten imidatso (1,5-a)pyridiinien



tai niiden 5,6,7,8-tetrahydrojohdannaisten, jossa kaavassa R_1 tarkoittaa vetyä, halogeenia, alempialkyyliä, alempialkoksia, hydroksia tai aryylialempialkoksia, R_2 tarkoittaa vetyä, halogeenia tai alempialkyyliä, A tarkoittaa 1-12 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä, 2-12 hiiliatomia sisältävää alkinyleeniä tai alkenyleeniä, ja B tarkoittaa 5-tetratsolyyliä, hydroksikarbamoyyliä tai substituoimatonta tai alempialkyyllillä substituoitua 4,5-dihydro-2-oksatsolyyliä, ja näiden suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

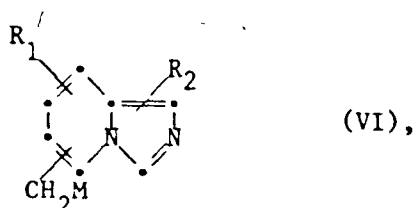
A) kaavan (IV) mukaisissa yhdisteissä



tai niiden 5,6,7,8-tetrahydrojohdannaisissa, joissa R_1 , R_2 ja A tarkoittavat samaa kuin edellä ja C tarkoittaa karboksia, reaktiokykyistä, funktionaalisesti muunnet-

tua karboksia, alempialkoksikarbonyyliä, karbamoyyliä tai syaania, tähde C muutetaan edellä kaavassa (I) määritellyksi tähteeksi B, tai

B) kaavan (VI) mukainen yhdiste



jossa M tarkoittaa alkalimetallia, R_1 on vety, alempi-alkyyli, alempialkoksi tai aryylialempialkoksi ja R_2 tarkoittaa vetyä tai alempi-alkyyliä, saatetaan reagoimaan kaavan (VIIa) mukaisen yhdisteen reaktiokykyisen, funktionaalisen johdannaisen kanssa



jossa A on 1-12 hiiliatomia sisältävä alkyleeni, 2-12 hiiliatomia sisältävä alkinyleeni tai alkenyleeni, ja B tarkoittaa 5-tetratsolyyliä, hydroksikarbamoyyliä tai substituoimatonta tai alempi-alkyyllillä substituoitua 4,5-dihydro-2-osksatsolyyliä, tai

C) kaavan (VIII) mukainen yhdiste

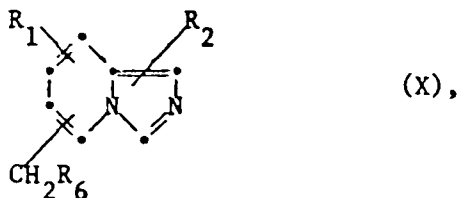


jossa M tarkoittaa alkalimetallia, R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä ja R_5 tarkoittaa alempialkyyliä, saatetaan reagoimaan kaavan (IXa) mukaisen yhdisteen reaktiokykyisen, funktionaalisen johdannaisen kanssa



jossa A tarkoittaa 1-12 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä, 2-12 hiiliatomia sisältävää alkinyleeniä tai alkenyleeniä ja B tarkoittaa 5-tetratsolyyliä, hydroksikarbamoyyliä tai substituoimatonta tai alempialkyyllillä substituoitua 4,5-dihydro-2-oksatsolyyliä, ja saatu yhdiste desulfuroidaan, tai

D) emäksisellä katalyysillä yleisen kaavan (X) mukainen yhdiste



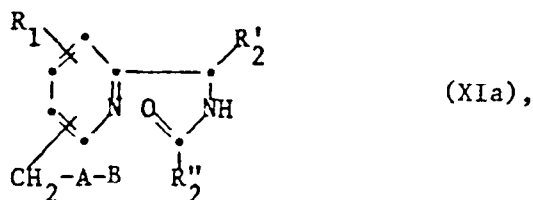
jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä ja R_6 tarkoittaa alempialkoksikarbonyyliä tai syaania, saatetaan reagoimaan kaavan (VIIa) mukaisen yhdisteen reaktiokykyisen, funktionaalisen johdannaisen kanssa



jossa A tarkoittaa 1-12 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä, 2-12 hiiliatomia sisältävää alkinyleeniä tai alke-

nyleenä, välituote hydrolysoidaan ja dekarboksyloidaan, tai

E) rengassuljetaan kaavan (XIa) mukainen yhdiste

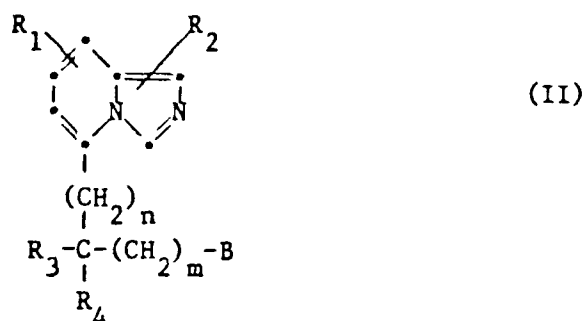


jossa R_1 ja A tarkoittavat samaa kuin edellä, R_2' ja R_2'' tarkoittavat vetyä tai alempialkyyliä, A tarkoittaa samaa kuin edellä ja B tarkoittaa 5-tetratsolyyliä, hydroksikarbamoyyliä tai substituoimatonta tai alempialkyyllillä substituoitua 4,5-dihydro-2-oksatsolyyliä, ja haluttaessa saatu kaavan (I) mukainen yhdiste muutetaan toiseksi, keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi, ja/tai haluttaessa saatu, vapaa yhdiste muutetaan suolaksi tai saatu suola muutetaan vapaaksi yhdisteeksi tai toiseksi suolaksi, ja/tai, haluttaessa saatu, isomeerien tai rasemaattien seos erotetaan yksittäisiin isomeereihin tai rasemaatteihin, ja/tai, haluttaessa, saadut rasemaatit erotetaan optisiin anpodeihin.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan patenttivaatimuksessa 1 esitetyn kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa ryhmä $-\text{CH}_2\text{-A-B}$ on sitoutunut 5-asemaan, ja näiden suoloja.

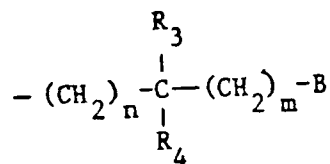
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan yleisen kaa-

van (II) mukaisia yhdisteitä



tai niiden 5,6,7,8-tetrahydrojohdannaisia, joissa jokainen symboleista R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 tarkoittaa vetyä tai 1-4 hiiliatomia sisältävää alempialkyyliä, n on kokonaisluku 1-7, m on 0 tai 1, B tarkoittaa 5-tetratsolyyliä, hydroksikarbamoyyliä tai substituointa tai alempialkyyllillä substituoitua 4,5-dihydro-2-oksatsolyyliä, ja niiden suoloja.

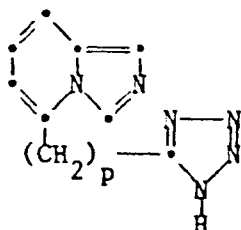
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan patenttivaatimuksessa 3 esitetyn kaavan (II) mukaisia yhdisteitä, joissa ryhmä



on sitoutunut 5-asemaan, ja niiden suoloja.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan yleisen kaa-

van (III) mukaisia yhdisteitä



(III)

tai niiden 5,6,7,8-tetrahydrojohdannaisia, joissa p on kokonaisluku 3-8, ja niiden suoloja.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan patenttivaatimuksessa 5 esitetyn kaavan (III) mukaisia yhdisteitä tai niiden 5,6,7,8-tetrahydrojohdannaisia, joissa p tarkoittaa lukua 4, 5 tai 6, ja niiden suoloja.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan 5-(4-(5-tetratsolyyli)butyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini ja sen suoloja.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan 5-(5-(5-tetratsolyyli)pentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini ja sen suoloja.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan 5-(5-(hydroksikarbamoyyli)pentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini ja sen suoloja.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

8 22199

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

FI

8

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

68386

RI

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Op

Allekirjoitus