(19)

SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 902969 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 902969

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D233/64

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **13.06.1990**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **13.06.1990**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **15.12.1990**

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

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

14.06.1989 US 366055 06.04.1990 US 505958

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **SmithKline Beecham Corporation,** One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, PA 19102, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Finkelstein, Joseph Alan,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • **Weinstock, Joseph,** Phoenixville, PA 19460, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 • **McCulloch Keenan, Richard,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Imidazolalkensyror

Imidatsolyylialkeenihappoja - Imidazolalkensyror

Tämä keksintö koskee uusia imidatsolyylialkeenihappoja, jotka ovat angiotensiini II reseptoriantagonisteja, ja jotka ovat käyttökelpoisia säätelemään liiallista verenpainetta, jota angiotensiini II indusoi tai pahentaa, ja kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan, munuaisen vajaatoiminnan ja glaukooman hoidossa. Tämä keksintö koskee myös farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät imidatsolyylialkeenihappoja, ja menetelmiä näiden yhdisteiden käyttämiseksi angiotensiini II-antagonisteina, verenpainetta alentavina aineina ja lääkkeinä kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan, munuaisen vajaatoiminnan ja glaukooman hoidossa.

Painetta kohottava peptidihormoniluokka, joka tunnetaan angiotensiininä, vastaa verisuonien painetta kohottavasta toiminnasta, johon liittyy ihmisellä liiallisen verenpaineen etiologia. Reniini/angiotensiini-järjestelmien riittämätön tehokkuus ilmenee olevan ratkaiseva tekijä olennaisessa liiallisessa verenpaineessa, kongestiivisessa sydämen vajaatoiminnassa ja joissain munuaissairausmuodoissa. Valtimoihin ja pikkuvaltimoihin kohdistuvan suoran vaikutuksen lisäksi angiotensiini II (AII), joka on yksi voimakkaimpia tunnettuja endogeenisiä verenpainetta nostavia aineita, saa aikaan aldosteronin lisämunuaiskuoresta vapautumisen stimuloitumisen. Sen vuoksi reniini/angiotensiini-järjestelmällä on, johtuen osallistumisestaan munuaisten natriuminkäsittelyyn, tärkeä merkitys sydän/verisuoni-tasapainossa.

Reniini/angiotensiini-järjestelmän keskeytys konvertoivan entsyymin inhibiittoreilla, kuten kaptopriilillä, on osoittautunut kliinisesti käyttökelpoiseksi liiallisen verenpaineen ja kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan hoidossa; Abrams, W.B. et al.; Federation Proc. 43 (1984) 1314. Suorin lähestymistapa reniini/angiotensiini-järjestelmän inhiboimiin olisi salvata AII:n vaikutus reseptorilla. Vahvat todisteet viittaavat siihen, että AII vaikuttaa myös munuais-

verisuonten supistumiseen ja natriuminpidätykseen, joka on luonteenomaista joukossa häiriöitä, kuten sydämen vajaatoiminta, kirroosi ja raskauskomplikaatiot: Hollenberg, N.K.; J. Cardiovas. Pharmacol. 6 (1984) S176. Lisäksi viimeaikaiset eläintutkimukset viittaavat siihen, että reniini/angiotensiini-järjestelmän inhibointi voi olla edullista kroonisen munuaisen vajaatoiminnan etenemisen pysäyttämisessä tai hidastamisessa: Anderson, S. et al.; J. Clin. Invest. 76 (1985) 612. Äskettäin julkaistussa SA-patenttihakemuksessa 87/01653 esitetään myös, että AII-antagonistit ovat käyttökelpoisia lääkkeinä nisäkkäillä alentamaan ja kontrolloimaan kohonnutta silmänsisäistä painetta, erityisesti glaukoomaa.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet inhiboivat, salpaavat ja antagonisoiovat hormoni AII:n toimintaa, ja ne ovat senvuoksi käyttökelpoisia säätelemään ja hillitsemään angiotensiinin indusoimaa liiallista verenpainetta, kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, munuaisen vajaatoimintaa ja muita häiriöitä, jotka johtuvat AII:n vaikutuksista. Kun tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä annetaan nisäkkäille, AII:sta johtuva kohonnut verenpaine alenee, ja muut AII:hen liittyvät oireet minimoidaan ja kontrolloidaan. Tämän keksinnön mukaisilla yhdisteillä odotetaan olevan myös diureettista aktiivisuutta.

AII:n vaikutusten salpaamisen ja inhiboinnin tärkeyden havaitseminen on stimuloinut muita yrityksiä AII:n antagonistien syntetisoimiseksi. Seuraavissa viitteissä on esitetty imidatsolijohdannaisia, joilla kuvataan olevan AII:ta salpaavaa aktiivisuutta, ja jotka kuvataan käyttökelpoisina verenpainetta alentavina aineina.

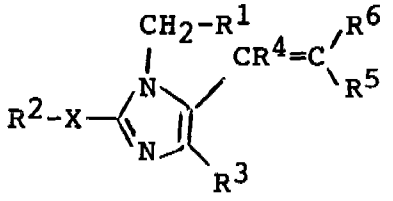
Furukawa et al., US-patenttijulkaisu 4340598 esittää imidatsol-5-yylietikkahapot imidatsol-5-yylipropaanihapot. Erityisesti julkaisu sisältää 1-bentsyyli-2-n-butyyli-5-kloori-imidatsoli-4-etikkahapon ja 1-bentsyyli-2-fenyyli-5-kloori-imidatsoli-4-propaanihapon.

Furukawa et al., US-patenttijulkaisu 4355040 esittää substituoidut imidatsoli-5-etikkahappojohdannaiset. Erityisesti esitetty yhdiste on 1-(2-klooribentsyyli)-2-n-butyyli-4-kloori-imidatsoli-5-etikkahappo.

Carini et al., EP-patenttijulkaisussa 253310 esittää määrätyt imidatsolyylipropeenihapot. 2 tässä patenttijulkaisussa kuvattua välituotetta ovat etyyli-3-[1-(4-nitrobentsyyli)-2-butyyli-4-kloori-imidatsol-5-yyli]propenoaatti ja etyyli-3-[2-butyyli-4-kloori-1-(4-aminobentsyyli)imidatsol-5-yyli]propenoaatti.

Myös Wareing, patenttijulkaisussa PCT/EP 86/00297, esittää välituotteina määrätyt imidatsolyylipropenoaattiyhdisteet. Sivulla 62, kaava (CX) on etyyli-3-[1-(4-fluorifenyyli)-4-isopropyyli-2-fenyyli-1H-imidatsol-5-yyli]-2-propenoaatti.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet, jotka ovat angiotensiini II-reseptoreiden salpaajia, ovat seuraavan kaavan I mukaisia



I

jossa

R^1 on fenyyli, bifenyyli, naftyyli tai adamantyylimetyyli, jotka ovat substituoimattomia tai substituoituja 1 - 3 substituentilla joukosta Cl, Br, F, I, C_1-C_4-alkyyli, nitro, CO_2R^7, tetratsol-5-yyli, C_1-C_4-alkoksi, hydroksi, SC_1-C_4-alkyyli, SO_2NHR^7, $NHSO_2R^7$, SO_3H, $CONR^7R^7$, CN, SO_2C_1-C_4-alkyyli tai C_nF_{2n+1}, jossa n on 1 - 3;

R^2 on C_2-C_{10}-alkyyli, C_3-C_{10}-alkenyyli, C_3-C_{10}-alkynyyli, C_{3-6}-sykloalkyyli tai $(CH_2)_{0-8}$-fenyyli, substituoimaton tai substituoitu 1 - 3 substituentilla joukosta C_1-C_4-alkyyli, nitro, Cl, Br, F, I, hydroksi, C_1-C_4-alkoksi, tai NR^7R^7;

X on yksinkertainen sidos, S tai O;

R^3 on vety, Cl, Br, F, I, CHO, hydroksimetyyli, $COOR^7$, $CONR^7R^7$, NO_2 tai C_nF_{2n+1}, jossa n on 1 - 3;
R^4 ja R^5 ovat toisistaan riippumatta vety, C_1-C_6-alkyyli, fenyyli-Y-, naftyyli-Y-, tai bifenyyli-Y-, jolloin aryyliryhmät ovat substituoimattomia tai substituoituja 1 - 3 substituentilla joukosta Cl, Br, F, I, C_1-C_4-alkoksi, hydroksi, CO_2R^7, CN, NO_2, tetratsol-5-yyli, SO_3, CF_3, $CONR^7R^7$, SO_2NHR^7, C_1-C_4-alkyyli tai NR^7R^7, tai metyleenidioksilla, fenoksilla tai fenyylillä paitsi, että R^4 ja R^5 eivät molemmat ole joukosta vety ja C_1-C_6-alkyyli;
Y on yksinkertainen sidos, O, S tai C_1-C_6-alkyyli, joka on suoraketjuinen tai haaroittunut tai mahdollisesti substituoitu fenyylillä tai bentsyylillä, jolloin kukin aryyliryhmistä on substituoimaton tai substituoitu ryhmällä halogeeni, NO_2, CF_3, C_1-C_4-alkyyli, C_1-C_4-alkoksi, CN tai CO_2R^7;
R^6 on -Z-$COOR^8$ tai -Z-$CONR^7R^7$;
Z on yksinkertainen sidos, vinyyli, -CH_2-O-CH_2-, metyleeni, joka on mahdollisesti substituoitu C_1-C_4-alkyylillä, 1 tai 2 bentsyyliryhmällä, tienyylimetyylillä tai furyylimetyylillä tai ryhmällä -C(O)NHCHR^9-, jossa R^9 on H, C_1-C_4-alkyyli, fenyyli, bentsyyli, tienyylimetyyli tai furyylimetyyli;
kaikki ryhmät R^7 ovat toisistaan riippumatta vety, C_1-C_4-alkyyli tai $(CH_2)_m$fenyyli, jossa m on 0 - 4; ja
R^8 on vety, C_1-C_6-alkyyli tai 2-di(C_1-C_4-alkyyli)amino-2-oksoetyyli; tai
R^5 ja R^6 ovat molemmat vety, R^4 on -Z-$COOR^8$ ja Z on muu, kuin yksinkertainen sidos; tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Edullisesti 1 R^4:stä ja R^5:stä on vety tai C_1-C_6-alkyyli.

Tämän keksinnön mukaisia edullisia yhdisteitä ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa:
R^1 on fenyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu 1 - 3 substituentilla joukosta kloori, fluori, trifluorimetyyli, nitro, metyyli, metoksi, hydroksi, sulfonamido, karboksi, karbo-C_1-C_4-alkoksi, karbamoyyli, syaani tai tetratsol-5-yl;

X on yksinkertainen sidos;
R^2 on C_2-C_8-alkyyli;
R^3 on vety, kloori, fluori tai trifluorimetyyli;
R^4 on vety tai C_1-C_4-alkyyli;
R^5 on bentsyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu 1 - 3 substituentilla joukosta Cl, Br, F, NO_2, OCH_3, OH, CF_3, NR^7R^7, CH_3, tai CO_2R^7 tai metyleenidioksi;
R^6 on COOH;
kaikki R^7:t ovat toisistaan riippumatta H tai CH_3;
ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

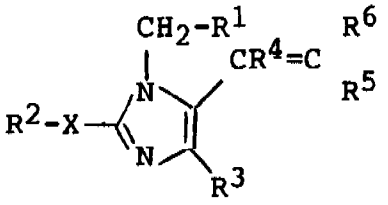
E-isomeerit (karboksi- ja imidatsoliryhmien trans-stereokemia) ovat yleensä aktiivisempia, ja siten edullisia Z-isomeereihin (cis) verrattuna.

Tässä käytettynä käsitteet alkyyli, alkenyyli, alkoksi ja alkynyyli tarkoittavat hiiliketjuja, jotka ovat haaroittuneita tai haaroittumattomia, joilla on ketjun pituus, jonka määrittää käsitettä edeltävä deskriptori.

Erityisiä keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat mm., mutteivät rajoittuvasti, seuraavat:
(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo,
(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloori-6-fluorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo,
(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(3,4-dimetoksifenyyli)metyyli-2-propeenihappo,
(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(3,4-metyleenidioksifenyyli)metyyli-2-propeenihappo,
(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(4-metoksifenyyli)metyyli-2-propeenihappo,
(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-4-kloori-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo,
(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(3,4-dihydroksifenyyli)metyyli-2-propeenihappo,

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(2-nitrofenyyli)metyyli-2-propeenihappo,
(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(4-N,N-dimetyyliaminofenyyli)metyyli-2-propeenihappo, ja
(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(4-aminofenyyli)metyyli-2-propeenihappo;
ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Keksintö koskee myös farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät farmaseuttista väliainetta ja tehokkaan määrän seuraavan kaavan IA mukaista yhdistettä



IA

jossa
R^1 on fenyyli, bifenyyli, naftyyli tai adamantyylimetyyli, jotka ovat substituoimattomia tai substituoituja 1 - 3 substituentilla joukosta Cl, Br, F, I, C_1-C_4-alkyyli, nitro, CO_2R^7, tetratsol-5-yyli, C_1-C_4-alkoksi, hydroksi, SC_1-C_4-alkyyli, SO_2NHR^7, $NHSO_2R^7$, SO_3H, $CONR^7R^7$, CN, SO_2-C_1-C_4-alkyyli tai C_nF_{2n+1}, jossa n on 1 - 3;
R^2 on C_2-C_{10}-alkyyli, C_3-C_{10}-alkenyyli, C_3-C_{10}-alkynyyli, C_{3-6}-sykloalkyyli tai $(CH_2)_{0-8}$-fenyyli, jotka ovat substituoimattomia tai substituoituja 1 - 3 substituentilla joukosta C_1-C_4-alkyyli, nitro, Cl, Br, F, I, hydroksi, C_1-C_4-alkoksi tai NR^7R^7;
X on yksinkertainen sidos, S tai O;
R^3 on vety, Cl, Br, F, I, CHO, hydroksimetyyli, $COOR^7$, $CONR^7R^7$, NO_2 tai C_nF_{2n+1}, jossa n on 1 - 3;
R^4 ja R^5 ovat toisistaan riippumatta vety, C_1-C_6-alkyyli, fenyyli-Y-, naftyyli-Y- tai bifenyyli-Y-, jolloin aryyliryhmät ovat substituoimattomia tai substituoituja 1 - 3 substituentilla joukosta Cl, Br, F, I, C_1-C_4-alkoksi, hydroksi,

CO_2R^7, CN, NO_2, tetratsol-5-yyli, SO_3H, CF_3, $CONR^7R^7$, SO_2NHR^7, C_1-C_4-alkyyli tai NR^7R^7, tai metyleenidioksilla, fenoksilla tai fenyylillä paitsi, että R^4 ja R^5 eivät molemmat ole vety;

Y on yksinkertainen sidos, O, S, tai C_1-C_6-alkyyli, joka on suoraketjuinen tai haaroittunut tai mahdollisesti substituoitu fenyylillä tai bentsyylillä, jolloin kukin aryyliryhmistä on substituoimaton tai substituoitu ryhmällä halogeeni, NO_2, CF_3, C_1-C_4-alkyyli, C_1-C_4-alkoksi, CN tai CO_2R^7;

R^6 on -Z-$COOR^8$ tai -Z-$CONR^7R^7$;

Z on yksinkertainen sidos, vinyyli, -CH_2-O-CH_2-, metyleeni, joka on mahdollisesti substituoitu C_1-C_4-alkyylillä, 1 - 2 bentsyyliryhmällä, tienyylimetyylillä tai furyylimetyylillä tai ryhmällä -C(O)NHCHR^9-, jossa R^9 on H, C_1-C_4-alkyyli, fenyyli, bentsyyli, tienyylimetyyli tai furyylimetyyli;

kukin R^7 on toisistaan riippumatta vety, C_1-C_4-alkyyli tai $(CH_2)_m$fenyyli, jossa m on 0 - 4; ja

R^8 on vety, C_1-C_6-alkyyli tai 2-di(C_1-C_4-alkyyli)-amino-2-oksoetyyli; tai

R^5 ja R^6 ovat molemmat vety, R^4 on -Z-$COOR^8$ ja Z on muu, kuin yksinkertainen sidos; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

Tähän keksintöön kuuluu myös menetelmiä angiotensiini II-reseptorien antagonisoimiseen, joka käsittää tehokkaan määrän kaavan IA mukaista yhdistettä antamisen sitä tarvitsevalle kohteelle. Keksintöön kuuluvat myös menetelmät verenpainetta alentavan aktiivisuuden tuottamiseksi ja menetelmät kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan, glaukooma ja munuaisen vajaatoiminnan hoitamiseksi näitä yhdisteitä antamalla.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ja tämän keksinnön mukaiset farmaseuttiset koostumukset ja menetelmät valmistetaan tässä kuvatuilla työtavoilla, ja niitä kuvataan esimerkeillä. Imidatsolin ja molekyylin muiden osien reagenssien, suojaryhmien ja funktionaalisuuden on oltava yhdenmukainen esitettyjen kemiallisten muutosten kanssa. Synteesin vai-

heiden on oltava yhteensopivia molekyylin imidatsoli- ja muiden osien funktionaalisten ryhmien ja suojaryhmien kanssa.

Lähtöaineet, 2-R^2X-imidatsolit, ovat tekniikan tasolla tunnettuja (J. Org. Chem. 45 (1980) 4038), tai ne syntetisoidaan tunnetuilla tavoilla. Esimerkiksi, imidatsoli muutetaan 2-n-butyyli-imidatsoliksi saattamalla imidatsoli reagoimaan trietyyliortoformiaatin ja p-tolueenisulfonihapon kanssa, jolloin saadaan 1-dietoksiortoamidi-imidatsoli, ja käsittelemällä sitten n-butyylilitiumilla, jolloin saadaan ortoamidin 2-litiumjohdannainen ja alkyloimalla n-butyylijodidilla sopivassa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraani (THF).

Seuraava menettelytapa on käyttökelpoinen kaavojen I ja IA mukaisten yhdisteiden valmistuksessa erityisesti, kun R^1 on 2-kloorifenyyli, R^2 on n-butyyli, R^3 on vety, kloori tai CF_3, R^4 on vety, R^5 on kaavalle I tai IA kuvattu, R^6 on $COOR^8$ ja R^8 on vety, metyyli tai etyyli.

Ryhmä 1-R^1CH_2 liitetään 2-R^2X-imidatsoliin tunnetuilla menettelytavoilla, esimerkiksi R^1-CH_2-halogenidin, mesylaatin tai asetaatin, kuten 2-klooribentsyylibromidin reaktiolla sopivassa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidi (DMF), sopivan happoakseptorin, kuten natriumalkylaatin, kalium- tai natriumkarbonaatin tai metallihydridin, edullisesti natriumhydridin läsnäollessa reaktiolämpötilassa 25 - 100 °C, edullisesti 50 °C. Tuloksena saatava 1-R^1CH_2-2-R^2-imidatsoli hydroksimetyloidaan 5-asemaan esimerkiksi saattamalla reagoimaan formaldehydin kanssa natriumasetaatin läsnäollessa etikkahapossa, jolloin saadaan 1-R^1CH_2-2-R^2X-5-hydroksimetyyli-imidatsolivälituotteita.

Vaihtoehtoisesti 1-R^1CH_2-2-R^2-5-hydroksimetyyli-imidatsolivälituotteet valmistetaan saattamalla imidoeetteri, R^2-C(=NH)-O-alkyyli, kuten valeramidiinimetyylieetteri reagoimaan dihydroksiasetonin kanssa nestemäisessä ammoniakissa paineessa, jolloin saadaan 2-R^2-5-hydroksimetyyli-imi-

datsoli. Tämä välituote saatetaan reagoimaan etikkahappoanhydridin kanssa, jolloin saadaan 1-asetyyli-5-asetoksimetyyli-2-R^2-imidatsoli. Diasetaattivälituote N-alkyloidaan esimerkiksi käyttämällä 2-klooribentsyylitrifluorimetaanisulfonaattia, ja tuloksena saatava 1-R^1CH_2-R^2-5-asetoksimetyyli-imidatsoli käsitellään emäksen vesiliuoksella, kuten 10-% natriumhydroksidiliuoksella, jolloin saadaan 1-R^1CH_2-2-R^2-5-hydroksimetyyli-imidatsolivälituote.

Vaihtoehtoisesti 2-R^1S-imidatsoliyhdisteet valmistetaan seuraavalla menettelytavalla. Bentsyyliamiineja, joissa on 1 - 3 substituenttia joukosta halogeeni, C_{1-4}-alkyyli, C_{1-4}-alkoksi, CN, NO_2, CF_3, CO_2C_{1-6}-alkyyli, SC_{1-4}-alkyyli tai SO_2C_{1-4}-alkyyli, alkyloidaan C_{1-6}-alkyyliklooriasetaatilla, esimerkiksi metyyliklooriasetaatilla emäksen, kuten trietyyliamiinin läsnäollessa sopivassa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidi. Tuloksena saatavat alkyyliaminoalkyyliesteriyhdisteet N-formyloifaan muurahaishapolla sopivan liuottimen, kuten ksyleenien läsnäollessa, jonka jälkeen seuraa sekä amino- että esteriryhmien α-hiilen C-formylointi. Tämän välituotteen reaktio happaman tiosyanaatin, edullisesti kaliumtiosyanaatin kanssa inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten C_{1-4}-alkyylialkoholissa tuottaa 1-RCH_2-2-merkapto-5-alkanoaattiesteri-imidatsoliyhdisteitä. Esteri-imidatsolin vapaa tioryhmä saatetaan reagoimaan halogeeni-R^{10}-yhdisteen kanssa, jossa R^{10} on C_{2-10}-alkyyli, C_{3-10}-alkenyyli, C_3-C_{10}-alkynyyli, C_3-C_6-sykloalkyyli tai mahdollisesti substituoitu $(CH_2)_{0-8}$-Ph, edullisesti propyylibromidi, sopivan emäksen, kuten natriumkarbonaatin läsnäollessa sopivassa liuottimessa, kuten etyyliasetaatti. Esteri pelkistetään hydroksimetyyli-imidatsolivälituotteeksi pelkistyksellä sopivalla reagenssilla, edullisesti di-isobutyylialumiinihydridillä sopivassa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraani, lämpötilassa -78 °C - 25 °C, edullisesti alle -10 °C.

Tässä edellä valmistetun välituotteen hydroksimetyyliryhmä hapetetaan aldehydiksi käsittelemällä sopivalla reagenssil-

la, kuten vedettömällä kromihappo/silikageelillä tetrahydrofuraanissa, tai edullisesti aktivoidulla mangaanidioksidilla sopivassa liuottimessa, kuten bentseeni tai tolueeni, tai edullisesti metyleenikloridi, lämpötilassa 25 - 140 °C, edullisesti 25 °C. 1-R^1CH_2-2-R^2X-imidatsoli-5-karboksaldehydit saatetaan reagoimaan sopivan fosfonaatin, kuten taulukossa I lueteltujen kanssa. Fosfonaatit valmistetaan esimerkiksi trialkyylifosfonoasetaateista alkyloimalla sopivalla halogenidilla, mesylaatilla tai asetaatilla sopivan emäksen, kuten natriumhydridin läsnäollessa sopivassa liuottimessa, edullisesti glymissä reaktiolämpötilassa 25 - 110 °C, edullisesti 55 °C:ssa, jolloin saadaan esimerkiksi taulukossa I luetellut fosfonaatit. Imidatsoli-5-karboksaldehydien reaktio fosfonaattien kanssa suoritetaan sopivan emäksen, kuten metallialkoksidin, litiumhydridin tai edullisesti natriumhydridin läsnäollessa sopivassa liuottimessa, kuten etanoli, metanoli, eetteri, dioksaani, tetrahydrofuraani tai edullisesti glymi, reaktiolämpötilassa 10 - 50 °C, edullisesti 25 °C, jolloin saadaan vaihteleva seos trans- ja cis-, esimerkiksi (E)- ja (Z)-1-R^1CH_2-2-R^2X-5-$CH=C(R^5)$(COO-alkyyli)imidatsoleja. Nämä isomeerit erotetaan helposti kromatografoimalla silikageelillä sopivissa liuotinjärjestelmissä, edullisesti heksaani/etyyliasetaattiseoksilla. Esterit hydrolysoidaan hapoiksi, 1-R^1CH_2-2-R^2X-5-$CH=C(R^5)COOH$-imidatsoleiksi käyttäen emästä, kuten kaliumhydroksidi, litiumhydroksidi tai natriumhydroksidi sopivassa liuottinjärjestelmässä, kuten esimerkiksi alkoholien vesiliuoksessa tai diglymissä. Happojen trans- ja cis-rakenteet määritetään helposti NMR:llä NOE-menettelyllä, kuten myös biologisilla aktiivisuuksilla, koska trans (E)-isomeeriset hapot ovat yleensä voimakkaampia isomeerejä.

Vaihtoehtoisesti 1-R^1CH_2-2-R^2X-imidatsoli-5-karboksaldehydit valmistetaan seuraavalla menettelytavalla. Lähtöaine-2-R^2X-imidatsoli-5-karboksaldehydit saatetaan reagoimaan N-alkylointisuojausreagenssin, kuten kloorimetyylipivalaatin (POM-Cl) kanssa emäksen, kuten kaliumkarbonaatin läsnäollessa sopivassa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidi, lämpötilassa

20 - 50 °C, edullisesti 25 °C, jolloin saadaan N-alkylointi (esimerkiksi, POM-derivatisointi) imidatsoliytimen vähemmän estyneeseen typpeen. Ryhmä 1-R^1CH_2 liitetään imidatsoliin N-alkyloimalla edellä valmistettu aldehydi halometyylibentseeniyhdisteellä, kuten metyyli-4-bromimetyyli-3-klooribentsoaatti lämpötilassa 80 - 125 °C, edullisesti 100 °C. Imidatsolirenkaan 3-typen suojaryhmä poistetaan emäshydrolyysillä käyttämällä esimerkiksi etyyliasetaatin ja natriumkarbonaatin 2-faasiseosta, jolloin saadaan 1-R^1CH_2-2-R^2X-imidatsoli-5-karboksaldehydiyhdisteet. Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa näistä 5-karboksaldehydiyhdisteistä edellä kuvatuilla menetelmillä.

Kaavojen I ja IA mukaiset yhdisteet, joissa R^6 on $COOR^8$, R^1, R^2, R^3, R^4 ja R^5 ovat kaavalle I tai IA kuvatut, ja R^8 on H, metyyli tai etyyli, valmistetaan myös seuraavalla menettelytavalla.

2-R^2X-imidatsolilähtöaineet saatetaan reagoimaan trimetyylisilyylietoksimetyyli (SEM)-kloridin kanssa, jolloin saadaan 1-(trimetyylisilyyli)etoksimetyyli-2-R^2X-imidatsoli. Reaktio suoritetaan esimerkiksi, natriumhydridin läsnäollessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidi. 5-tributyylitinajohdannaiset valmistetaan litioimalla esimerkiksi butyylilitiumilla sopivassa liuottimessa, edullisesti dietyylieetterissä, jota seuraa litioimidatsolijohdannaisen käsittely tributyylitinahalogenidilla, edullisesti tri-N-butyylitinakloridilla -10 - 35 °C:ssa, edullisesti 25 °C:ssa. 1-SEM-2-R^2X-5-tributyylitinaimidatsoli yhdistetään α,β-tyydyttymättömän happoesterin kanssa, jossa on β-asemassa lähtevä ryhmä, kuten halogenidi tai trifluorimetaanisulfonyylioksiryhmä, esimerkiksi $BrCR^4{=}C(R^5)$(COOalkyyli), fosfiiniligandin, kuten bis(difenyylifosfino)propaanin tai trifenyylifosfiinin ja palladium(II)yhdisteen, tai edullisesti tetrakis-(trifenyylifosfiini)palladium(0):n läsnäollessa, ja emäksen, kuten tributyyliamiinin kanssa tai ilman lämpötilassa 50 - 150 °C, edullisesti 120 °C. Sekä (E)- että (Z)-olefiiniset isomeerit valmistetaan tällä menettelytavalla, ja isomeeri-

set esterit erotetaan helposti kromatografoimalla silikageelillä. (E)- ja (Z)-isomeerien 1-SEM-ryhmä hydrolysoidaan hapolla, esimerkiksi suolahapon vesiliuoksella sopivassa alkoholiliuottimessa, kuten metanoli tai etanoli, ja 1-substituoimattomat imidatsolijohdannaiset muutetaan 1-t-butoksikarbonyyli (t-BOC)-imidatsoleiksi di-t-butyylidikarbonaatilla (Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 357 (1976) 1651). t-BOC-esterit alkyloidaan ja hydrolysoidaan esimerkiksi 2-klooribentsyyli-O-trifluorimetaanisulfonaatilla sopivan emäksen, edullisesti di-isopropyylietyyliamiinin läsnäollessa sopivassa liuottimessa, edullisesti metyleenikloridissa, jolloin saadaan 1-[(2-kloorifenyyli)metyyli]imidatsolijohdannaiset (esterit). Estereiden (E)- ja (Z)-isomeerit hydrolysoidaan (E)- ja (Z)-hapoiksi edellä kuvatulla menetelmällä.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä valmistetaan myös seuraavalla menettelytavalla. Edellä kuvatulla tavalla valmistetut 1-R^1CH_2-2-R^2X-imidatsoli-5-karboksaldehydit saatetaan reagoimaan malonaatin substituoidun puoliesteri/puolihappo-johdannaisen, kuten etyyli-2-karboksi-3-fenyylipropionaatin kanssa emäksen, kuten piperidiinin läsnäollessa sopivassa liuottimessa, kuten tolueenissa lämpötilassa 80 - 110 °C, edullisesti 110 °C. Tuloksena saatavat 1-R^1CH_2-2-R^2X-5-CH=C(R^5)COOalkyyli)imidatsolit hydrolysoidaan edellä kuvatulla emäshydrolyysillä vastaaviksi kaavan I mukaisiksi happoyhdisteiksi.

Kaavojen I ja IA mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on 2-kloorifenyyli, R^2 on n-butyyli, R^3 on H, Cl tai CF_3, R^4 on metyyli, R^5 on kaavassa I tai IA kuvattu, R^6 on $COOR^8$, ja muut parametrit ovat edellä kuvatut, valmistetaan seuraavasti. Edellä kuvatulla tavalla valmistetut 1-R^1CH_2-2-R^2X-imidatsoli-5-karboksaldehydit muutetaan organometallisella johdannaisella tai Grignard-reagenssilla, edullisesti metyylilitiumilla sopivassa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa vastaaviksi alkoholeiksi. Alkoholi hapetetaan esimerkiksi mangaanidioksidia käyttämällä, jolloin saadaan ketoni.

Olefiiniset esterit valmistetaan ketonista reaktiolla sopivilla fosfonaateilla, jolloin saadaan (E)- ja/tai (Z)-isomeerejä, jotka erotetaan helposti. Näistä estereistä valmistetaan happoja edellä kuvatulla emäshydrolyysillä.

Kaavojen I ja IA mukaisia yhdisteitä valmistetaan myös seuraavasti. 1-$R^1(CH_2)$-2-R^2X-imidatsoli-5-karboksaldehydit käsitellään substituoidun etyyli- tai metyyliesterin litiumjohdannaisella. Nämä litiojohdannaiset valmistetaan litiumdi-isopropyyliamidin reaktiolla sopivassa liuottimessa, edullisesti tetrahydrofuraanissa happoesterin, kuten ROOC-CH_2-Y-fenyylin kanssa, α-litiojohdannaisten muodostamiseksi -78 - -10 °C:ssa, edullisesti -78 °C:ssa, jotka käsitellään sitten imidatsolikarboksaldehydillä. Imidatsoliesterin välituote-β-hydroksiryhmä muutetaan mesylaatiksi tai asetaatiksi, ja mesylaatti tai edullisesti asetaatti kuumennetaan sopivassa liuottimessa, kuten tolueenissa, 1 - 2 ekvivalentin kanssa 1,8-diatsobisyklo[5.4.0]undek-7-eeniä 50 - 110 °C:ssa, edullisesti 80 °C:ssa, jolloin saadaan kaavan I ja IA mukaisia esteriyhdisteitä, kuten 3-(imidatsol-5-yyli)-2-bentsyyli-2-propeenihappoestereitä. (E)-isomeeri on pääasiallinen olefiininen isomeeri. Hapot valmistetaan estereistä edellä kuvtulla menetelmällä.

Kaavojen I ja IA mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on 2-kloorifenyyli, R^2 on n-butyyli, R^3 on H, Cl, CF_3 tai CH_2OH, R^4 on H, R^5 on aryyli tai kaavoille I tai IA kuvattu substituoitu aryyliryhmä, ja R^6 on COOH, voidaan valmistaa kuumentamalla 1-R^1-2-R^2X-imidatsoli-5-karboksaldehydejä 50 - 180 °C:ssa, edullisesti 140 °C:ssa, sopivasti substituoidun aryylietikkahapon ja etikkahappoanhydridin ja kaliumkarbonaatin kanssa, jolloin saadaan kaavan I tai IA mukaisia tyydyttymättömiä happoja, kuten 3-[2-n-butyyli-1-(2-kloorifenyyli)metyyli-1H-imidatsol-5-yyli]-2-R^5-2-propeenihappo. Pääasiallinen tuote on trans-olefiininen happo.

Kaavojen I ja IA mukaiset yhdisteet, joissa R^6 on -Z-$COOR^8$, jossa Z is mahdollisesti substituoitu metyleeniryhmä, val-

mistetaan pelkistämällä 3-(imidatsol-5-yyli)-2-propeenihappoestereiden trans- tai (E)-isomeerejä (valmistettu edellä kuvatulla tavalla) sopivalla hydridireagenssilla, edullisesti di-isobutyylialumiinihydridillä sopivassa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, jolloin saadaan tyydyttymättömiä alkoholiyhdisteitä (5-$HOCH_2CH$=CH-imidatsoleja). Nämä yhdisteet saatetaan reagoimaan etyyliklooriformiaatin kanssa esimerkiksi emäksen, edullisesti trietyyliamiinin kanssa sopivassa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraani, jolloin saadaan 5-$EtOOCOCH_2CH$=CH-imidatsoleita, jotka saatetaan reagoimaan hiilimonoksidin kanssa fosfiiniligandin, edullisesti trifenyylifosfiinin läsnäollessa palladium(II)asetaatilla sopivassa liuottimessa, edullisesti tetrahydrofuraanissa lämpötilassa 25 - 100 °C, edullisesti 40 °C:ssa, jolloin saadaan 5-$EtOOCCH_2CH$=CH-imidatsolit. Vastaavat hapot valmistetaan näistä etyyliestereistä edellä kuvatulla emäshydrolyysillä.

Kaavojen I ja IA mukaiset yhdisteet, joissa Z on $-CH_2COOR^8$, jossa on karboksylaattiryhmän α-hiilessä edelleen substituutiota, valmistetaan muuttamalla $EtOOCH_2CH$=CH-imidatsoleja esterin litiumjohdannaiseksi litiumdialkyyliamidilla, edullisesti litiumisopropyyliamidilla, ja käsittelemällä sitten alkylointireagenssilla, kuten metyylihalogenidilla, bentsyylibromidilla tai heterosyklisellä metyylihalogenidilla, jolloin saadaan monoalkyloituja tuoteyhdisteitä tai dialkyloituja tuoteyhdisteitä. Happoyhdisteet valmistetaan estereistä emäshydrolyysillä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^6 on $Z\text{-}COOR^8$, jossa Z on $-CH_2\text{-}O\text{-}CH_2-$, valmistetaan edellä valmistetuista tyydyttymättömistä alkoholiyhdisteistä, jotka on saatu kaavan I mukaisia propeenihappoestereitä pelkistämällä. Alkoholi saatetaan reagoimaan sopivan hydridireagenssin, kuten natriumhydridin kanssa sopivassa liuottimessa, kuten glymissä, jota seuraa reaktio alkylointireagenssin, kuten metyylibromiasetaatin kanssa, jolloin saadaan 5-$MeOOCCH_2\text{-}O\text{-}CH_2CR^5$=$CR^4$-

imidatsolit. Vastaavat hapot valmistetaan näistä estereistä edellä kuvatulla emäshydrolyysillä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, jossa R^6 on Z-$COOR^8$, jossa Z on -C(O)$NHCHR^9$-, valmistetaan kaavan I mukaisista propeenihappoyhdisteistä. Nämä hapot saatetaan reagoimaan sopivasti substituoidun aminohapon, kuten glysiinimetyyliesterihydrokloridin tai fenyylialaniinimetyyliesterihydrokloridin kanssa amidinmuodostusreagenssin, kuten N-hydroksisukkinimidin ja disykloheksyylikarbodi-imidin läsnäollessa emäksen, esimerkiksi trietyyliamiinin läsnäollessa sopivassa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa lämpötilassa 20 - 50 °C, edullisesti 35 °C:ssa. 5-C_{1-4}-alkyyli-$OOCCHR^9NHC(O)-CH_2CR^5=CR^4$-imidatsolit muutetaan vastaaviksi hapoikseen edellä kuvatulla emäshydrolyysillä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, jossa R^1-substituentti on substituoitu hydroksilla, muodostetaan kaavan I mukaisista yhdisteistä, joissa ryhmä R^1 on substituoitu C_1-C_4-alkoksillä eetterinlohkaisureagenssia, kuten booritribromidia tai bromivetyhappoa käyttäen.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^1-substituentti on substituoitu karboksilla, muodostetaan kaavan I mukaisista yhdisteistä, joissa R^1 on substituoitu CO_2C_1-C_4-alkyylillä käyttäen emäshydrolyysiä, kuten natrium- tai kaliumhydroksidin vesiliuosta metanolissa tai etanolissa, tai käyttämällä hapanta hydrolyysiä, kuten suolahapon vesiliuosta.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^1-substituentti on substituoitu tetratsol-5-yyliryhmällä, valmistetaan vastaavista karboksiyhdisteistä. Esimerkiksi kaavan I mukaiset happoyhdisteet saatetaan reagoimaan halogenointireagenssin, kuten tionyylikloridin kanssa sopivassa liuottimessa, esimerkiksi bentseenissä, jolloin saadaan vastaavat happohalogenidiyhdisteet. Sitten happohalogenidit muutetaan primäärisiksi amidiyhdisteiksi reaktiossa konsentroidun ammoniakin kanssa. Amidien seuraavalla dehydratoinnilla oksalyyliklori-

di/dimetyyliformamidilla asetonitriili/dimetyyliformamidissa saadaan nitriiliyhdisteet, jotka ovat kaavan I mukaisten tetratsoliyhdisteiden välittömiä prekursoreita. Tetratsolinmuodostus toteutetaan saattamalla nitriilit reagoimaan atsidin, edullisesti alumiiniatsidin kanssa, joka valmistetaan in situ natriumatsidin reaktiolla alumiinikloridin kanssa sopivassa liuottimessa, esimerkiksi tetrahydrofuraanissa. Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^6 on $-Z-CO_2H$, valmistetaan näistä kaavan I mukaisista tetratsoliesteriyhdisteistä edellä kuvatulla emäshydrolyysillä.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat muodostetaan sopivilla orgaanisilla tai epäorgaanisilla hapolla tekniikan tasolla tunnetuilla menetelmillä. Emäs saatetaan esimerkiksi reagoimaan sopivan epäorgaanisen tai orgaanisen hapon kanssa veden kanssa sekoittuvassa liuottimessa, kuten etanolissa eristämällä suola liuottimen poistolla, tai veteen sekoittumattomassa liuottimessa kun happo on siihen liukoinen, kuten etyylieetterissä tai kloroformissa, jolloin haluttu suola erottuu suoraan tai eristetään poistamalla liuotin. Edustavia esimerkkejä sopivista hapoista ovat maleiini-, fumaari-, bentsoe-, askorbiini-, pamoa-, meripihka-, bismetyleenisalisyyli-, metaanisulfoni-, etaanidisulfoni-, etikka-, propioni-, viini-, salisyyli-, sitruuna-, glukoni-, aspargiini-, steariini-, palmitiini-, itakoni-, glykoli-, p-aminobentsoe-, glutamiini-, bentseenisulfoni-, suola-, bromivety-, rikki-, sykloheksyylisulfamidi-, fosfori- ja typpihapot.

Farmaseuttisesti hyväksyttävät emäsadditiosuolat kaavan I mukaisista yhdisteistä, joissa R^8 on H, valmistetaan tunnetuilla menetelmillä orgaanisista ja epäorgaanisista emäksistä, mm. ei-toksisiset alkalimetalli- ja maa-alkaliemäkset, esimerkiksi kalsium-, litium-, natrium- ja kaliumhydroksidi; ammoniumhydroksidi, ja ei-toksisista orgaanisista emäksistä, kuten trietyyliamiini, butyyliamiini, pipertsiini ja (trihydroksimetyyli)metyyliamiini.

Kaavojen I ja IA mukaisten yhdisteiden angiotensiini II-antagonistinen aktiivisuus määritetään in vitro- ja in vivo-menetelmillä. In vitro-antagonistinen aktiivisuus määritetään yhdisteiden kyvyllä kilpailla ^{125}I-angiotensiini II:n kanssa sitoutumisesta verisuonten angiotensiini II reseptoreihin, ja niiden kyvyllä antagonisoida angiotensiini II:n supistusvastetta eristetyssä kanin aortassa. In vivo-aktiivisuus arvioidaan yhdisteiden tehokkuudesta inhiboida eksogeenisen angiotensiini II:n pressorivaikutusta tajuissaan olevilla rotilla, ja alentaa verenpainetta reniiniin liittyvän liiallisen verenpaineen rottamallissa.

Sitoutuminen

Radioligandisitoutumismääritys on modifikaatio aikaisemmin yksityiskohtaisesti kuvatusta menetelmästä: Gunther et al.; Circ. Res. 47: (1980) 278. Rotan suoliliepeen valtimoiden erityistä jaetta inkuboidaan Tris-puskurissa 80 pM:n kanssa ^{125}I-angiiotensiini II:ta angiotensiini II-antagonistien kanssa tai ilman 1 tunnin ajan 25 °C:ssa. Inkubointi päätetään nopealla suodatuksella, ja reseptoriin sitoutunut ^{125}I-angiotensiini II, joka on jäänyt suodattimeen, kvantisoidaan tuikelaskurilla. Angiotensiini II-antagonistien voimakkuus ilmaistaan IC_{50}:nä, joka antagonistikonsentraatio, joka tarvitaan syrjäyttämään 50 % specifisesti sitoutuneen angiotensiini II:n kokonaismäärästä. Esimerkinomainen tämän keksinnön yhdisteiden (E-isomeerien) IC_{50} on noin 2,6 - 100 μM.

Aortta

Yhdisteiden kykyä antagonisoida angiotensiini II:n indusoimaa verisuonten supistusta tutkitaan kanin aortalla. Kanin rintakehäaortasta leikataan segmenttejä ja suspendoidaan elinkylpyihin, jotka sisältävät fysiologista suolaliuosta. Rengassegmentit asennetaan metallitukiin ja kiinnitetään voimasyrjäytysantureihin, jotka on yhdistetty piirturiin. Angiotensiini II:lle tehdään kumulatiiviset konsentraatio/-vaste-käyrät antagonistin puuttuessa tai 30-min antagonistin kanssa inkuboinnin jälkeen. Antagonistin disassosioitumis-

vakiot (K_B) lasketaan annos/suhde-menetelmällä keskimääräisiä tehokkaita konsentraatioita käyttäen. Esimerkinomainen tämän keksinnön yhdisteiden (E-isomeerien) K_B on noin 0,05 - noin 25 μM.

Angiotensiini II-pressorivasteen inhibitio tajuissaan olevilla rotilla

Rotat valmistetaan sisäisillä reisivaltimo- ja -laskimokatetreilla ja vatsaputkella (Gellai et al., Kidney Int. 15 (1979) 419). Rotat sijoitetaan 2 - 3 päivää kirurgisen toimenpiteen jälkeen rajoittimeen, ja verenpainetta tarkkaillaan valtimokatetrista jatkuvasti paineanturilla ja rekisteröidään polygrafilla. Keskimääräisen valtimopaineen muutosta vasteena laskimonsisäisiin 250 mg/kg angiotensiini II:n injektioihin verrataan eri ajanhetkillä ennen yhdisteiden antoa laskimonsisäisesti tai oraalisesti annoksilla 3 - 300 mg/kg, ja sen jälkeen. Yhdisteen annosta, joka tarvitaan tuottamaan 50-% inhibitio angiotensiini II:n kontrollivasteelle (IC_{50}), käytetään arvioitaessa yhdisteiden voimakkuutta. (E)-3-[2-n-butyyli-1-[(2-kloorifenyyli)metyyli)-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihapon IC_{50} on 14 mg/kg i.v.

Verenpainetta alentava aktiivisuus

Yhdisteiden verenpainetta alentava aktiivisuus mitataan niiden kyvyllä alentaa keskimääräistä valtimoverenpainetta tajuissaan olevilla rotilla, joille on tehty reniiniin liittyvästi korkea verenpaine sitomalla vasen munuaisvaltimo (Cangiano et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 208 (1979) 310). Rotat, joilta on sidottu munuaisvaltimo, valmistetaan edellä kuvatulla tavalla sisäisillä katetreilla. 7 - 8 päivää munuaisvaltimon sitomisen jälkeen, aikana, jona plasman reniinitasot ovat korkeimmat, tajuissaan olevat rotat sijoitetaan rajoittimiin, ja keskimääräinen valtimopaine rekisteröidään jatkuvasti ennen tai jälkeen yhdisteiden annon laskimonsisäisesti tai oraalisesti. Yhdisteen annosta, joka tarvitaan alentamaan valtimopainetta 4,0 kPa:lla (30 mm Hg) (IC_{50}), käytetään voimakkuutta arvioitaessa. (E)-3-[2-

n-butyyli-1-((2-kloorifenyyli)metyyli)-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihapon IC_{30} on 10 mg/kg i.v.

Tämän keksinnön mukaisesti käytetyt silmänsisäistä painetta alentavat vaikutukset voidaan mitata menettelytavalla, jonka on kuvannut: Watkins, et al.; J. Ocular Pharmacol. 1(2) (1985) 161-168.

Kaavan IA mukaiset yhdisteet sisällytetään tarkoituksenmukaisiin annostelumuotoihin, kuten injektoitaviin formulaatioihin, tai oraalisesti aktiivisilla yhdisteillä, kapseleihin tai tabletteihin. Kiinteitä tai nestemäisiä farmaseuttisia väliaineita käytetään. Kiinteitä väliaineita ovat mm. tärkkelys, laktoosi, kalsiumsulfaattidihydraatti, valkoinen kaoliini, sakkaroosi, talkki, gelatiini, agar, pektiini, akaasia, magnesiumstearaatti ja steariinihappo. Nestemäisiä väliaineita ovat mm. siirappi, maapähkinäöljy, oliiviöljy, suolaliuos ja vesi. Samalla tavoin väliaine tai laimennusaine voi olla mitä hyvänsä pidennetyn ajan vapauttavaa materiaalia, kuten glyseryylimonostearaatti tai glyseryylidistearaatti, yksinään tai vahan kanssa. Kiinteän väliaineen määrä vaihtelee laajalla alueella, mutta sitä on edullisesti noin 25 mg - 1 g annosyksikköä kohden. Nestemäistä väliainetta käytettäessä formulaatio on siirapin, eliksiirin, emulsion, pehmeän gelatiinikapselin, steriilin injektoitavan nesteen, kuten ampullin tai vesipohjaisen tai vedettömän nestesuspension muodossa.

Paikalliseen silmätautiopilliseen antoon soveltuvat farmaseuttiset koostumukset ovat mm. liuoksia, suspensioita, voiteita ja kiinteitä sisälle lisättäviä insertioita. Tyypillisiä farmaseuttisesti hyväksyttäviä väliaineita ovat esimerkiksi vesi, veden ja veteensekoittuvien liuottimien, kuten alempien alkanolien tai kasvisöljyjen seokset, ja vesiliukoiset silmätautiopillisesti hyväksyttävät ei-toksiset polymeerit, esimerkiksi selluloosajohdannaiset, kuten metyyliselluloosa. Farmaseuttinen formulaatio voi sisältää myös ei-toksisia apuaineita, kuten emulgoimis-, säilöntä-,

kostutus- ja runkoaineita, kuten esimerkiksi polyetyleeniglykolit; antibakteriaalisia komponentteja, kuten kvaternääriset ammoniumyhdisteet; puskurointivalmistusaineita, kuten alkalimetallikloridi; hapetuksenestoaineita, kuten natriummetabisulfiitti; ja muita tavanomaisia valmistusaineita, kuten sorbitaanimonolauraatti.

Lisäksi voidaan käyttää sopivia silmäväliaineita tämän keksinnön tarkoitukseen väliaineena, tavanomaiset fosfaattipuskuriväliainejärjestelmät mukaan lukien.

Farmaseuttinen formulaatio voi olla myös kiinteän sisään asennettavan insertin muodossa. Lääkkeelle voidaan esimerkiksi käyttää väliaineena kiinteää vesiliukoista polymeeriä. Voidaan myös käyttää kiinteitä veteenliukenemattomia inserttejä, kuten etyleeni/vinyyliasetaatti-sekapolymeeristä valmistettuja.

Farmaseuttiset formulaatiot valmistetaan farmaseuttisen alan kemistin tavanomaisia tekniikkoja käyttämällä, joihin tekniikkoihin liittyy sekoittamine, rakeistaminen ja puristaminen, tarvittaessa, tablettimuodoille, tai sekoittaminen, täyttäminen ja valmistusaineiden liuottaminen, mikäli soveliasta, jolloin saadaan haluttuja oraalisia, parenteraalisia tai paikallisesti käytettäviä tuotteita.

Kaavan IA mukaisten yhdisteiden annokset edellä kuvatussa farmaseuttisessa annosyksikössä on tehokas, ei-toksinen määrä alueella 0,01 - 200 mg/kg aktiivista yhdistettä, edullisesti 1 - 100 mg/kg. Valittu annos annetaan angiotensiini II-reseptoriantagonismia tarvitsevalle ihmispotilaalle 1 - 6 kertaa päivittäin oraalisesti, rektaalisesti, paikallisesti, injektiona tai jatkuvasti infusiolla. Oraaliset annosyksiköt ihmiskäyttöön sisältävät edullisesti 10 - 500 mg aktiivista yhdistettä. Parenteraaliseen antoon käytetään edullisesti pienempiä annoksia. Oraaliseen antoon voidaan kuitenkin käyttää suurempia annostuksia, kun se on potilaalle turvallista ja sopivaa. Paikalliset formulaatiot sisäl-

tävät aktiivista yhdistettä määrän 0,0001 - 0,1 paino/tilavuus-%, edullisesti 0,0001 - 0,01 paino/tilavuus-%. Ihmisen silmään käytetään paikallisena annosyksikkönä aktiivisen yhdisteen määrää välillä 50 ng - 0,05 mg, edullisesti 50 ng - 5 µg.

Tämän keksinnön mukainen menetelmä angiotensiini II reseptorien antagonisoimiseksi nisäkkäillä, mukaan lukien ihmiset, käsittää tällaista antagonismia tarvitsevalle potilaalle kaavan IA mukaisen yhdisteen tehokkaan määrän antamisen. Tämän keksinnön mukainen menetelmä verenpainetta alentavan aktiivisuuden tuottamiseksi ja menetelmät kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan, glaukooman ja munuaisen vajaatoiminnan hoitamiseksi käsittävät kaavan IA mukaisen yhdisteen tehokkaan määrän antamisen ilmaistua aktiivisuutta tarvitsevalle kohteelle mainitun aktiivisuuden tuottamiseksi.

Mahdollisia kaavan I ja IA mukaisten yhdisteiden ekvivalentteja ovat yhdisteet, jotka muuten vastaavat niitä, joissa substituentteja on lisätty kaavan I ja IA mukaisten yhdisteiden substituoimattomiin asemiin, sillä ehdolla, että tällaisilla yhdisteillä on kaavan I ja IA mukaisten yhdisteiden farmaseuttinen käyttökelpoisuus.

Seuraavat esimerkit kuvaavat tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden ja farmaseuttisten formulaatioiden valmistusta. Esimerkkejä ei ole tarkoitettu rajoittamaan tässä edellä kuvattua ja alla patenttivaatimuksissa esitettyä keksinnön suoja-alaa.

Esimerkki 1

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-metyyli-2-propeenihappo

(i) 2-n-butyyli-1-(2-kloorifenyyli)metyyli-1H-imidatsoli

Imidatsoli muutettiin 1-dietoksiortoamidijohdannaiseksi menetelmällä, jonka ovat kuvanneet: Curtis ja Brown; J. Org. Chem. 45 (1980) 20. Imidatsolia (12,8 g, 0,19 mol) ja

118,4 g (0,8 mol) trietyyliortoformiaattia saatettiin reagoimaan 1 g p-tolueenisulfonihapon läsnäollessa, jolloin saatiin 20,6 (61 %), kp. 65 - 70 °C (13 Pa) 1-dietoksiortoamidi-imidatsolia. Tämä tuote (24,0 g, 0,14 mol) liuotettiin kuivaan tetrahydrofuraaniin (250 ml), jäähdytettiin -40 °C:een, ja lisättiin n-butyylilitiumia (0,14 mol, 56,4 ml, 2,5 M heksaanissa) -40 - -35 °C:ssa. 15 min kuluttua lisättiin n-butyylijodidia (31,1 g, 0,169 mol) -40 °C:ssa, ja reaktiota sekoitettiin yön yli ympäristön lämpötilassa. Reaktio jaettiin eetterin ja 0,3 N suolahapon välillä, ja orgaaninen kerros uutettiin toistuvia kertoja laimealla suolahapolla. Yhdistettyjen vesiuutteiden pH säädettiin neutraaliin arvoon natriumbikarbonaattiliuoksella, uutettiin metyleenikloridilla, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja konsentroitiin. Flash-tislauksella Kugelrohr-laitteella saatiin 14,8 g (85 %) 2-n-butyyli-imidatsolia.

2-n-butyyli-imidatsolia (9,7 g, 0,078 mol) liuotettiin metanoliin (50 ml), ja lisättiin tipoittain natriummetoksidin (natriumhydridistä (2,31 g, 0,0934 mol) metanolissa (250 ml)) liuokseen. 1 tunnin kuluttua liuos haihdutettiin kuiviin, ja natriumsuola otettiin kuivaan dimetyyliformamidiin (150 ml), ja lisättiin 2-klooribentsyylibromidia (16,3 g, 0,079 mol). Seosta kuumennettiin 17 tuntia 50 °C:ssa argonin alla, kaadettiin jääveteen, ja tuote uutettiin etyyliasetaattiin. Uute pestiin, kuivattiin ja konsentroitiin, jolloin saatiin 18,5 g raakatuotetta, joka kromatografoitiin silikageelillä 2:1 etyyliasetaatti/heksaanilla, jolloin saatiin 11,9 g (61 %) 2-n-butyyli-1-(2-kloori-fenyyli)metyyli-1H-imidatsolia öljynä. TLC (Thin layer chromatography) silikageelillä 4:1 etyyliasetaatti/heksaanilla antoi R_f-arvon 0,59.

(ii) 2-n-butyyli-1-(2-kloorifenyyli)metyyli-5-hydroksimetyyli-1H-imidatsoli

<u>Menetelmä A</u>

Seosta, jossa oli 2-n-butyyli-1-(2-kloorifenyyli)metyyli-1H-imidatsolia (95,5 g, 0,384 mol), 37-% formaldehydiä (500

ml), natriumasetaattia (80 g) ja etikkahappoa (60 ml), kuumennettiin refluksoiden 40 tuntia argonin alla. Reaktio konsentroitiin tyhjiössä, ja jäännöstä sekoitettiin 4 tuntia 500 ml:n kanssa 20-% natriumhydroksidiliuosta, laimennettiin vedellä ja uutettiin metyleenikloridilla. Uute pestiin, kuivattiin ja konsentroitiin. Raakatuote (117 g) flash-kromatografoitiin 600 g:lla silikageeliä gradientilla etyyliasetaatista 10 %:iin metanolia etyyliasetaatissa, jolloin saatiin 8,3 g lähtöainetta, 24,5 g seosta, jossa oli lähtöainetta ja tuotetta, ja 44 g (41 %) 2-n-butyyli-1-(2-kloorifenyyli)metyyli-5-hydroksimetyyli-1H-imidatsolia; sp. 86 - 88 °C (etyyliasetaatista). Edelleen eluoimalla saatiin bis-(4,5-hydroksimetyyli)johdannainen; sp. 138 - 140 °C (etyyliasetaatista).

Menetelmä B

Seos, jossa oli valeramidiinimetyylieetterihydrokloridia (250 g, 1,66 mol) ja dihydroksiasetoni (150 g, 0.83 mol) liuotettuna nestemäiseen ammoniakkiin, sai seistä yön yli huoneenlämpötilassa paineastiassa, ja kuumennettiin sitten 4 tuntia 65 °C:ssa 2,59 MPa:ssa. Ammoniakki sai haihtua, ja jäännös liuotettiin metanoliin (3 l). Tuloksena saatua suspensiota refluksoitiin lisätyn asetonitriilin (1 l) kanssa. Liuos dekantoitiin kuumana kiinteästä ammoniumkloridista. Tämä menettelytapa toistettiin, ja yhdistetyt asetonitriiliuutteet käsiteltiin aktiivihiilellä, suodatettiin kuumana, ja suodos konsentroitiin tyhjiössä, jolloin saatiin tumma öljy, 2-n-butyyli-5-hydroksimetyyli-imidatsoli (253 g, 1,63 mol, 98 %).

Tämä raaka-alkoholi (253 g) käsiteltiin etikkahappoanhydridillä (400 ml) -15 °C:ssa ja se sai sitten lämmetä ympäristön lämpötilaan sekoittaen, ja sekoitettiin sitten vielä 19 tuntia. Etikkahappoanhydridi haihdutettiin alennetussa paineessa, jäännös otettiin metyleenikloridiin, ja orgaaninen faasi pestiin 5-% natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä. Uute kuivattiin natriumsulfaatilla ja konsentroi-

tiin, jolloin saadaan 323 g (83 %) of 1-asetyyli-4-asetoksimetyyli-2-n-butyyliimidatsoli.

Tämä diasetaatti N-alkyloitiin seuraavalla menettelytavalla. Liuokseen, jossa oli trifluorimetaanisulfonihappoanhydridiä (120 ml, 0.71 mol) metyleenikloridissa (200 ml) -78 °C:ssa argonin alla, lisättiin 20 min aikana liuos, jossa oli diisopropyylietyyliamiinia (128 ml, 0,73 mol) ja 2-klooribentsyylialkoholia (104 g, 0,72 mol) metyleenikloridissa (350 ml). Kun oli sekoitettu edelleen 20 min -78 °C:ssa, tämä liuos käsiteltiin sitten 20 min aikana 1-asetyyli-4-asetoksimetyyli-2-n-butyyli-imidatsolilla (146 g, 0,61 mol), joka oli liuotettu metyleenikloridiin (300 ml). Sitten seosta sekoitettiin 18 tuntia ympäristön lämpötilassa, ja liuotimet haihdutettiin.

Jäljelle jäänyttä 2-n-butyyli-5-asetoksimetyyli-1-(2-kloorifenyyli)metyyli-1H-imidatsolia käytettiin puhdistamatta asetaattiryhmän hydrolyysiin.

Liuos, jossa oli raaka 2-n-butyyli-5-asetoksimetyyli-1-(2-kloorifenyyli)metyyli-1H-imidatsoli (250 g) metanolissa (200 ml), käsiteltiin 10-% natriumhydroksidiliuoksella (700 ml), ja seosta kuumennettiin 4 tuntia höyryhauteella. Jäähdytyksen jälkeen lisättiin metyleenikloridia, orgaaninen faasi erotettiin, pestiin vedellä, kuivattiin ja konsentroitiin. Jäännös liuotettiin eetteriin, jäähdytettiin, ja siemennettiin, jolloin saatiin raakatuote. Uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista, jolloin saatiin 176 g 2-n-butyyli-1-(2-kloorifenyyli)metyyli-5-hydroksimetyyli-1H-imidatsolia; sp. 138 - 140 °C. Tämä materiaali oli kaikissa suhteissa identtinen menetelmällä A valmistetun tuotteen kanssa.

(iii) 2-n-butyyli-1-(2-kloorifenyyli)metyyli-1H-imidatsol-5-karboksaldehydi

Liuos, jossa oli 2-n-butyyli-1-(2-kloorifenyyli)metyyli-5-hydroksimetyyli-1H-imidatsoli (5,4 g, 0,0194 mol) metylee-

nikloridissa (25 ml), lisättiin suspensioon, jossa oli aktivoitua mangaanidioksidia (27 g) metyleenikloridissa (325 ml). Suspensiota sekoitettiin huoneenlämpötilassa 17 tuntia. Kiinteät aineet suodatettiin, ja suodos konsentroitiin ja flash-kromatografoitiin silikageelillä 6:4 heksaani/etyyliasetaatilla, jolloin saatiin 4,16 g (78 %) 2-n-butyyli-1-(2-kloorifenyyli)metyyli-1H-imidatsol-5-karboksaldehydia öljynä. NMR ja IR olivat rakenteen kanssa johdonmukaiset.

(iv) etyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-metyyli-2-propenoaatti
Etanolia (5 ml) käsiteltiin natriummetallilla (0,101 g, 0,0044 g-atomia), sitten lisättiin trietyyli-2-fosfonopropionaattia (0,953 g, 0,004 mol) etanolissa (2 ml). 5 min kuluttua lisättiin liuos, jossa oli 2-n-butyyli-1-(2-kloorifenyyli)metyyli-1H-imidatsol-5-karboksaldehydiä (1,1 g, 0,004 mol) etanolissa (2 ml), jolloin eksoterminen reaktio käynnistyi. Reaktioseosta sekoitettiin 2 tuntia ympäristön lämpötilassa argonin alla, konsentroitiin tyhjiössä ja jäännös jaettiin veden ja etyyliasetaatin välillä. Uute pestiin, kuivattiin ja konsentroitiin. Raakatuote flash-kromatografoitiin silikageelillä etyyliasetaatti/heksaani-gradientilla, jolloin saatiin etyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-metyyli-2-propenoaatti (0,85 g, 59 %) öljynä; NMR (NOE) oli rakenteen kanssa johdonmukainen.

(v) (E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloori-fenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-metyyli-2-propeenihappo
Liuosta, jossa oli etyyliesteri (esimerkki 1 (iv)) (850 mg, 2,36 mmol) etanolissa (10 ml), käsiteltiin 2 tunnin ajan liuoksella, jossa oli natriumhydroksidia (283 mg natriumhydroksidipellettejä 2 ml:ssa vettä) huoneenlämpötilassa. Reaktio säädettiin kylmässä laimealla suolahappoliuoksella happamaksi pH-arvoon 3,5 valkoisen saostuman kerrostamiseksi. Tuote suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 18 tuntia 40 °C:ssa, jolloin saatiin (E)-3-[2-n-butyyli-1-

((2-kloorifenyyli)metyyli)-1H-imidatsol-5-yyli]-2-metyyli-2-propeenihappo; 539 mg, sp. 228 - 229 °C. NMR (NOE) tukee karboksyylihappo- ja imidatsoliryhmien trans-stereokemiaa.

Esimerkit 2 - 10

Taulukossa I on lueteltu muita esimerkkejä alkeenihapoista, jotka on valmistettu 2-n-butyyli-1-(2-kloorifenyyli)metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksaldehydistä esimerkissä 1 (iv-v) kuvatuilla menetelmillä. Reagenssit ja tuotteet esitetään taulukossa I.

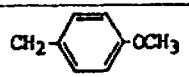
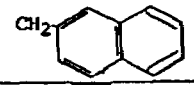
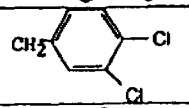
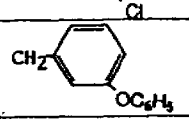
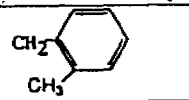
Taulukko I

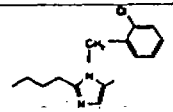
Alkeenihappoja

esimerkki	reagoiva aine[b]	R	R^1	tuotteet (saanto-%) (E) (a) IM, H, CO_2R, R^1	tuotteet (saanto-%) (Z) (a) IM, H, R^1, CO_2R
1	$(EtO)_2P(O)CH(CH_3)COOEt$	Et H	CH_3 CH_3	öljy (59) sp. 228-229°C	(<5) -
2	$(MeO)_2P(O)CH(CH_2C_6H_5)$-COOMe[c]	Me H	$CH_2C_6H_5$ $CH_2C_6H_5$	öljy (42) sp. 176,5 - 178°C	öljy (14) sp. 95-97°C (78)
3	$(MeO)_2P(O)CH(CH_2CH_2C_6H_5)$-COOMe[d]	Me H	$CH_2CH_2C_6H_5$ $CH_2CH_2C_6H_5$	öljy (14) sp. 185,4-190°C (62)	- -
4	$(EtO)_2POCH(C_4H_9)COOEt$[d]	Et H	C_4H_9 C_4H_9	öljy (49) sp. 179-181°C (62)	öljy (14) sp. 140-141,5°C (45)
5	$(MeO)_2P(O)CH[CH(CH_3)(C_6H_5)]$-COOMe[d]	Me H	$CH(CH_3)C_6H_5$ $CH(CH_3)C_6H_5$	öljy (23) sp. 184-186°C (73)	öljy (19) sp. 142-143 (35)

Taulukko I

Alkeenihappoja
(jatkoa)

esimerkki	reagoiva aine[b]	R	R^1	tuotteet (saanto-%) (E) (a)IM-CH=C(CO$_2$R)-R^1	tuotteet (saanto-%) (Z) (a)IM-CH=C(R^1)-CO$_2$R
6	$(MeO)_2P(O)CH(CH_2C_6H_4$-p-OMe$)$-COOMe[d]	Me H		öljy (40) sp. 158-159,5°C (73)	öljy (31) -
7	$(MeO)_2P(O)CH(CH_2$-2-naftyyli$)$-COOMe[d]	Me H		öljy (52) sp. 164-165°C	öljy (31) sp. 149-150°C
8	$(MeO)_2P(O)CH(CH_2-C_6H_3$-3,4-dikloori$)$COOMe[d]	Me H		öljy (57) sp. 177-178°C (63)	öljy (19) sp. 182-183°C (33)
9	$(MeO)_2P(O)CH(CH_2-C_6H_4$-m-$OC_6H_5)$COOMe[d]	Me H		öljy (46) sp. 164-165°C (52)	öljy (34) sp. 119-120°C (47)
10	$(MeO)_2P(O)CH(CH_2-C_6H_4$-o-$CH_3)$COOMe[d]	Me H		öljy (50) sp. 190-191°C (80)	öljy (24) sp. 193-195 (68)

a IM =  ; b Valmistettiin, kuten c ja d;

c Valmistettiin trimetyylifosfonoasetaatista, bentsyylibromidista ja NaH:sta glymissä 60 °C:ssa, mitä seurasi flash-kromatofrafia, jolloin saatiin 77% trimetyyli-3-fenyyli-2-fosfonopropionaattia.

d Esimerkkien 3 - 10 reaktantit valmistettiin kuten c paitsi, että käytettiin seuraavia reagensseja: 2-fenyylietyylibromidi, butyylibromidi, α-bromietyylibentseeni, α-kloorimetyylifuraani, p-metoksi bentsyylikloridi, 2-naftyylikloridi, 3,4-diklooribentsyylikloridi, m-fenoksibentsyylikloridi ja 2-metyylibentsyylikloridi.

Esimerkki 11

(E ja Z)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyylimetyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-propeenihappo

Menetelmä A

Käytettiin esimerkin 1 (iv-v) menettelytavan modifikaatiota. Suspensioon, jossa oli natriumhydridiä (0,492 g, 0,0205 mol) glymissä (30 ml), lisättiin tipoittain argonin alla trimetyylifosfonoasetaattia (3,73 g, 0,0205 mol). 1 tunnin kuluttua ympäristön lämpötilassa lisättiin 2-n-butyyli-1-(2-kloorifenyyli)metyyli-1H-imidatsol-5-karboksaldehydiä (3,78 g, 0,0137 mol), ja seosta sekoitettiin 1 tunti 40 °C:ssa. Reaktio sammutettiin jäävedellä, tuote uutettiin eetteriin, ja pesty, kuivattu konsentroitu tuote kiteytyi hitaasti alhaisen sulöamispisteen omaavaksi kiinteäksi (3,39 g, 83 %) metyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)-metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-propenoaatiksi. Puhdistetussa tuotteessa ei havaittu lainkaan Z-isomeeriä TLC:llä tai NMR:llä. (E)-esteri (132 mg) liuotettiin etanoliin (4 ml), ja lisättiin 10-% natriumhydroksidiliuosta (0,5 ml). Liuosta sekoitettiin 17 tuntia 25 °C:ssa argonin alla, lisättiin 10-% suolahappoliuosta pH-arvoon 3,5, ja valkoinen kiinteä aine suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 40 °C:ssa tyhjiössä, jolloin saatiin 71 mg (59 %) E-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloori-fenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-propeenihappoa; sp. 178 - 179 °C.

Menetelmä B

(i) 2-n-butyyli-1-(trimetyylisilyyli)etoksimetyyli-imidatsoli

Heksaanilla pestyä 80-% natriumhydridiä (1,45 g, 0,0483 mol) dimetyyliformamidissa (80 ml) argonin alla käsiteltiin tipoittain 25 °C:ssa liuoksella, jossa oli 2-n-butyyli-imidatsolia (5,45 g, 0,0439 mol) dimetyyliformamidissa (14 ml), ja reaktiota sekoitettiin vielä 1 tunti. Sitten lisättiin 2-(trimetyylisilyyli)etoksimetyylikloridia (SEM-Cl) (7,68 g, 0,0461 mol), seosta sekoitettiin 18 tuntia ympäristön lämpötilassa ja jaettiin sitten jääveden ja etyyliasetaatin välillä. Pesty, kuivattu, konsentroitu orgaaninen

liuos kromatografoitiin silikageelillä 1:1 heksaanilla etyyliasetaatissa, jolloin saatiin 10,8 g (96 %) 2-n-butyyli-1-(trimetyylisilyyli)etoksimetyyli-imidatsolia.

(ii) 2-n-butyyli-5-tributyylitina-1-(trimetyylisilyyli)etoksimetyyli-imidatsoli
Liuosta, jossa oli 2-n-butyyli-1-SEM imidatsolia (valmistettu edellä) (6,37 g, 0,025 mol) etyylieetterissä (125 ml), käsiteltiin tipoittain n-butyylilitiumilla (0,0255 mol, 10,2 ml, 2,5 M heksaanissa) argonin alla huoneenlämpötilassa. Kun oli sekoitettu vielä 45 min, lisättiin tipoittain tributyylitinakloridia (8,83 g, 7,4 ml, 0,026 mol). Suspensiota sekoitettiin yön yli, lisättiin kylläistä ammoniumkloridiliuosta, ja eetterikerros erotettiin, pestiin suolaliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatilla, konsentroitiin ja flash-kromatografoitiin silikageelillä 3:1 heksaani/-etyyliasetaatilla, jolloin saatiin 11,3 g (83 %) 2-n-butyyli-5-tributyylitina-1-(trimetyylisilyyli)etoksimetyyli-imidatsolia.

(iii) etyyli-(E- ja Z)-3-[2-n-butyyli-1-{(trimetyylisilyyli)etoksimetyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-propenoaatti
Liuokseen, jossa oli n-butyyli-5-tributyylitina-1-(trimetyylisilyyli)etoksimetyyli-imidatsolia (11,3 g, 0,0208 mol) m-ksyleenissä (150 ml), lisättiin etyyli-3-bromipropenoaattia (4,17 g, 0,0233 mol), ja sen jälkeen tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0):aa (0,48 g, 0,416 mmol). Reaktioseosta kuumennettiin 18 tuntia 120 °C:ssa argonin alla. Jäähdytetty seos pestiin vedellä, 10-% ammoniumhydroksidiliuoksella ja suolaliuoksella. Liuos käsiteltiin aktiivihiilellä ja natriumsulfaatilla, suodatettiin, konsentroitiin ja kromatografoitiin silikageelillä 9:1 heksaanilla etyyliasetaatissa, jolloin saatiin 1,96 g (27 %) etyyli-(Z)-3-[2-n-butyyli-1-{(trimetyylisilyyli)etoksimetyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-propenoaattia öljynä. Eluoimalla edelleen 4:1 heksaani/-etyyliasetaatilla saatiin E-isomeeri (1,98 g, 27 %) öljynä.

(iv) etyyli-(E- ja Z)-3-[3-n-butyyli-1-t-butoksikarbonyyli-1H-imidatsol-5-yyli]-2-propenoaatti

Liuosta, jossa oli etyyli-(Z)-3-[2-n-butyyli-1-{(trimetyylisilyyli)etoksimetyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-propenoaattia (1,24 g, 3,52 mmol) etanolissa (10 ml), kuumennettiin 3,5 tuntia 60 °C:ssa 5N suolahappoliuoksen (20 ml) kanssa. Jäähdytetyn reaktioseoksen pH säädettiin emäksiseen arvoon 10-% natriumhydroksidiliuoksella, uutettiin etyyliasetaatilla, pestiin vedellä, kuivattiin ja konsentroitiin, jolloin saatiin 0,644 g (82 %) öljyä. Tämä liuotettiin metanoliin (15 ml), lisättiin trietyyliamiinia (1,5 ml, 10,6 mmol) ja ditertbutyylidikarbonaattia (2,3 g, 10,5 mmol), ja seosta sekoitettiin 18 tuntia ympäristön lämpötilassa. Seos konsentroitiin tyhjiössä ja kromatografoitiin silikageelillä 4:1 heksaani/etyyliasetaatilla, jolloin saatiin 0,402 g (36 %) etyyli-(Z)-3-[2-n-butyyli-1-t-butoksikarbonyyli-1H-imidatsol-4-yyli]-2-propenoaattia öljynä. (E)-isomeeri valmistettiin samalla (Z)-isomeerille kuvatulla menettelytavalla. 1,02 g:sta (2,9 mmol) etyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(trimetyylisilyyli)etoksimetyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-propenoaattia saatiin 334 mg (36 %) etyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-t-butoksikarbonyyli-1H-imidatsol-5-yyli]-2-propenoaattia öljynä.

(v) etyyli-(E- ja Z)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)-metyyli)-1H-imidatsol-5-yyli]-2-propenoaatti

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli trifluorimetaanisulfonihappoanhydridiä (387 mg, 1,37 mmol) metyleenikloridissa (1 ml), ja jota pidettiin -75 °C:ssa argonin alla, lisättiin liuos, jossa oli 2-klooribentsyylialkoholia (196 mg, 1,37 mmol) ja di-isopropyylietyyliamiinia (177 mg, 1,37 mmol) metyleenikloridissa (4 ml). Kun oli sekoitettu 20 min -75 °C:ssa, lisättiin tipoittain 10 min aikana liuos, jossa oli etyyli-(Z)-3-[2-n-butyyli-1-t-butoksikarbonyyli-1H-imidatsol-5-yyli]-2-propenoaattia metyleenikloridissa (2 ml), ja seosta sekoitettiin yön yli 25 °C:ssa. Lisättiin sekoittaen liuosta, jossa oli 5-% natriumbikarbonaattiliuosta, ja kerrokset erotettiin, pestiin ja kuivattiin. Reak-

tioseos haihdutettiin kuiviin, jäännös trituroitiin 1:1 heksaani/etyyliasetaatilla, kiinteä aine suodatettiin pois, ja suodos konsentroitiin ja kromatografoitiin silikageelillä 7:3 heksaani/etyyliasetaatilla, jolloin saatiin otsikko-(Z)-isomeeri (184 mg, 43 %) öljynä. Otsikko-(E)-isomeeri valmistettiin samalla (Z)-isomeerille kuvatulla menettelytavalla. 334 mg:sta (1,04 mmol) etyyli-(E)-[2-n-butyyli-1-t-butoksikarbonyyli-1H-imidatsol-5-yyli]-2-propenoaattia saatiin 132 mg (37 %) etyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-[(2-kloorifenyyli)metyyli)-1H-imidatsol-5-yyli]-2-propenoaattia, joka oli kaikissa suhteissa menetelmällä A saadun tuotteen kanssa.

(vi) (Z)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistettiin esimerkin 11 menetelmässä A kuvatun menettelytavan mukaisesti käyttäen etyyli-(Z)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-propenoaattia metyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-propenoaatin sijasta. Otsikkoyhdisteellä oli sp. 183 - 184 °C. NMR oli johdonmukainen imidatsoli- ja karboksyyliryhmien cis- eli (Z)-suhteen kanssa.

Esimerkki 12

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-3-metyyli-2-propeenihappo

(i) 2-n-butyyli-1-(2-kloorifenyyli)metyyli-5-(α-hydroksi)-etyyli-1H-imidatsoli

Liuosta, jossa oli 2-n-butyyli-1-(2-kloorifenyyli)metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksaldehydiä (esimerkki 1(ii)) (1,1 g, 3,97 mmol), liuotettiin kuivaan tetrahydrofuraaniin (15 ml), jäähdytettiin argonin alla -78 °C:een, ja lisättiin tipoittain liuosta, jossa oli metyylilitiumia (3,64 ml, 1,2 M dietyylieetterissä, 4,57 mmol). Seosta sekoitettiin 1,5 tuntia, sammutettiin ammoniumkloridiliuoksella, lämmitettiin ympäristön lämpötilaan ja uutettiin etyyliasetaatilla. Pesty, kuivattu, konsentroitu tuote flash-kromatografoi-

tiin silikageelillä etyyliasetaatilla, jolloin saatiin 1,07 g (92 %) 2-n-butyyli-1-(2-kloorifenyyli)metyyli-5-(α-hydroksi)etyyli-1H-imidatsolia.

(ii)-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]metyyliketoni
Seosta, jossa oli 2-n-butyyli-1-(2-kloorifenyyli)metyyli-5-(α-hydroksi)etyyli-1H-imidatsolia (1,07 g, 3,65 mmol), aktivoitua mangaanidioksidia (6 g) ja tolueenia (75 ml), kuumennettiin 90 - 100 °C:ssa pienessä alipaineessa Dean-Stark-vedenerottimella 17 tuntia. Epäorgaaniset aineet suodatettiin, konsentroitu suodos lisättiin flash-silikageelipylvääseen, ja tuote eluoitiin 3:7 heksaani/etyyliasetaatilla, jolloin saatiin 0,628 g (59 %) [2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]metyyliketonia.

(iii) etyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-3-metyyli-2-propenoaatti
Absoluuttiseen etanoliin (3 ml) lisättiin äskettäin leikattua natriumia (55 mg). Sitten lisättiin trietyylifosfonoasetaattia (0,504 g, 2,16 mmol) ja [2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsoli-5-yyli]metyyliketonia (0,628 g, 2,16 mmol), ja seosta sekoitettiin 17 tuntia 70 °C:ssa. Reaktio konsentroitiin, jaettiin etyyliasetaatin ja veden välillä, ja orgaaninen kerros pestiin vedellä, kuivattiin, konsentroitiin ja kromatografoitiin, jolloin saadaan 214 mg (27 %) otsikkoyhdistettä. NMR oli johdonmukainen imidatsoli- ja karboksylaattiryhmän trans-suhteen kanssa.

(iv) (E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-3-metyyli-2-propeenihappo
Otsikkoyhdiste valmistettiin esimerkin 1(v) mukaisesti käyttämällä etyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)-metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-3-metyyli-2-propenoaattia etyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-metyyli-2-propenoaatin sijasta. Otsikkoyhdiste oli valkoinen kiinteä aine, ja se muutettin hyd-

rokloridisuolaksi, jolloin saatiin 82 mg (41 %); sp. 198 - 199,5 °C (etyyliasetaatti/metanolista).

Esimerkki 13

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloori-6-fluorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

(i) 2-n-butyyli-1-(2-kloori-6-fluorifenyyli)metyyli-1H-imidatsoli

Liuosta, jossa oli 2-n-butyyli-imidatsolia (3,75 g, 0,03 mol) kuivassa dimetyyliformamidissa (4 ml), lisättiin natriumhydridiin (0,95 g) dimetyyliformamidissa (18 ml). Kun kaasun muodostuminen oli loppunut, seosta sekoitettiin 1 tunti argonin alla, ja lisättiin 2-kloori-6-fluoribentsyylikloridia (5,5 g, 0,031 mol) dimetyyliformamidissa (7 ml) eksotermisen reaktion tuottamiseksi. Seosta sekoitettiin 17 tuntia ympäristön lämpötilassa, laimennettiin jäävedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Pesty, kuivattu, konsentroitu orgaaninen kerros antoi 7,63 (94 %) otsikkoyhdistettä, jonka NMR oli johdonmukainen rakenteen kanssa. Tätä materiaalia käytettiin edelleen puhdistamatta.

(ii) 2-n-butyyli-1-(2-kloori-6-fluorifenyyli)metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksaldehydi

Käytettiin esimerkin 1(ii-iii) menettelytapoja. 7,63 g:sta raakaa 2-n-butyyli-1-(2-kloori-6-fluorifenyyli)metyyli-1H-imidatsolia ja suhteellisista määristä muita regensseja saatiin silikageelillä kromatografoimisen jälkeen 3-% metanoli/metyleenikloridilla 2,8 g 2-n-butyyli-1-(2-kloori-6-fluorifenyyli)metyyli-5-hydroksimetyyli-1H-imidatsolia; sp. 106 - 108 °C (etyyliasetaatista). Tämä materiaali hapetettiin mangaanidioksidilla ja käsiteltiin edellä kuvatulla tavalla, jolloin saatiin 0,88 g (63 %) 2-n-butyyli-2-(2-kloori-6-fluorifenyyli)metyyli-1H-imidatsol-5-karboksaldehydiä; sp. 88 - 90 °C (etyyliasetaatista).

(iii) (E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloori-6-fluorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Käytettiin esimerkin 1(iv-v) menettelytapaa. 0,9 g:sta (3,05 mmol) 2-n-butyyli-1-(2-kloori-6-fluorifenyyli)metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksaldehydiä, 3 g:sta (11 mol) trimetyylibentsyylifosfonoasetaattia, 0,28 g:sta natriumhydridiä ja glymistä (12 ml), joita pidettiin 1 tunti 60 °C:ssa, saatiin kromatografian jälkeen silikageelillä 50-% heksaani/etyyliasetaatilla 0,44 g (33 %) trans-isomeeristä metyyli-(E)-[2-n-butyyli-1-{(2-kloori-6-fluorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propenoaattia ja 0,01 g (8 %) vastaavaa cis- eli (Z)-isomeeriä. (E)-isomeeri (0,43 g, 0,98 mmol) hydrolysoitiin hapoksi, ja tuote kiteytettiin metanolista, jolloin saatiin 0,38 g (91 %) (E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloori-6-fluorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappoa; sp. 204 - 206 °C.

Esimerkki 14

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-fenyyli-2-propeenihappo

Seosta, jossa oli 2-n-butyyli-1-(2-kloorifenyyli)metyyli-1H-imidatsol-5-karboksaldehydiä (554 mg, 2 mmol), fenyylietikkahappoa (310 mg, 2,3 mmol), kaliumkarbonaattia (126 mg, 0,91 mmol) ja etikkahappoanhydridiä (1 ml), kuumennettiin vaiheittain 140 °C:een ja pidettiin tässä lämpötilassa 6 tuntia. Jäähdytetty reaktio laimennettiin vedellä, ja öljymäinen kiinteä aine erotettiin, trituroitiin useita kertoja eetterillä, ja kiinteä aine kiteytettiin useita kertoja metanoli/etyyliasetaatista, jolloin saatiin 143 mg (18 %) otsikkoyhdistettä; sp. 210 - 212 °C. NMR oli johdonmukainen trans-olefiniisen tuotteen kanssa.

Esimerkki 15

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H imidatsol-5-yyli]-2-(2-naftyyli)-2-propeenihappo

Yhdiste valmistettiin esimerkin 14 mukaisesti käyttäen 2-naftyylietikkahappo fenyylietikkahapon sijasta. Otsikkoyhdiste oli kiinteä aine; sp. 271 - 273 °C (hajoaa).

Esimerkki 16

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-hepteenihappo

(i) etyyli-3-trifluorimetaanisulfonyylioksi-2-heptenoaatti

Etyyli-3-ketoheptanoaattia (2,07 g, 12 mmol) liuotettiin dimetyyliformamidiin (60 ml) argonin alla, ja lisättiin natriumhydridiä (357 mg, 14,4 mmol). 30 min kuluttua huoneenlämpötilassa lisättiin kiinteä N-fenyylitrifluorimetaanisulfonimidi (Tetra. Letters, 24 (1983) 979) (4,97 g, 13,8 mmol). Reaktiota sekoitettiin 2 tuntia, laimennettiin eetteri/vedellä, ja tavallisella käsittelyllä saatiin kromatografian jälkeen 5:95 eetteri/heksaanilla 3,45 g (94 %) etyyli-3-trifluorimetaanisulfonyylioksi-2-heptenoaattia.

(ii) etyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(tri-metyylisilyyli)etoksimetyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-heptenoaatti

Liuosta, jossa oli 2-n-butyyli-5-tributyylitina-1-(trimetyylisilyyli)etoksimetyyli-imidatsolia (esimerkki 11, menetelmä 3(ii)) (1,973 g, 3,63 mmol) ja etyyli-3-trifluorimetaanisulfonyylioksi-2-heptenoaattia (1,1 g, 3,62 mmol) tetrahydrofuraanissa (5 ml), lisättiin seokseen, jossa oli litiumkloridia (4,70 mg, 11,1 mmol) ja tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0):aa (88 mg, 0,076 mmol) tetrahydrofuraanissa (10 ml). Reaktiota kuumennettiin 5 tuntia refluksoiden argonin alla, jäähdytettiin, laimennettiin eetterillä, ja eetterikerros pestiin vedellä, 10-% ammoniumhydroksidiliuoksella ja suolaliuoksella. Uute kuivattiin natriumsulfaatilla ja konsentroitiin. Raakatuote (2,58 g) kromatografoitiin silikageelillä heksaanigradientilla etyyliasetaatissa, jolloin saatiin 1,09 g (74 %) otsikkoyhdistettä.

(iii) etyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-heptenoaatti

Seurattiin esimerkin 11 menettelytapaa, menetelmä B(iv, v) käyttäen etyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(trimetyylisilyyli)-etoksimetyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-heptenoaattia etyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(trimetyylisilyyli)etoksimetyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-propenoaatin sijasta. Otsikkoyhdiste

eristettiin tämän 3-vaiheisen reaktiojakson jälkeen öljynä 40 % saannolla kromatografian jälkeen.

(iv) (E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-hepteenihappo

Etyyliesteri (149 mg) liuotettiin etanoliin (2 ml), ja lisättiin 10 % natriumhydroksidiliuosta (0,5 ml). Vielä 1 ml emästä lisättiin lisäksi usean tunnin aikana, ja seosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa. Jäähdytetyn reaktion pH säädettiin laimealla suolahappoliuoksella happamaan arvoon pH 5, uutettiin metyleenikloridilla, ja tuloksena saatu jäännös trituroitiin eetteri/heksaanilla, jolloin saatiin 56 mg otsikkoyhdistettä; sp. 131 - 132 °C.

Esimerkki 17

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-4-fenyyli-2-buteenihappo

(i) etyyli-4-fenyyli-3-trifluorimetaanisulfonyylioksi-2-butenoaatti

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkin 16(i) mukaisesti käyttämällä etyyli-4-fenyyli-3-ketobutanoaattia etyyli-3-ketoheptanoaatin sijasta.

(ii) etyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(trimetyylisilyyli)etoksimetyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-4-fenyyli-2-butenoaatti

Liuokseen, jossa oli 2-n-butyyli-1-SEM-imidatsolia (esimerkki 11, menetelmä B(i)) (1,8 g, 5,32 mmol) etyylieetterissä (16 ml), lisättiin hitaalla nopeudella n-butyylilitiumia heksaanissa (6,5 mmol). Vielä tunnin sekoituksen jälkeen 25 °C:ssa lisättiin liuos, jossa sinkkikloridia eetterissä (6,5 ml, 1,0 M), ja sitten tetrahydrofuraania (15 ml). Edelleen 75 min sekoituksen jälkeen sinkkikloridi-imidatsoliadditiotuoteliuos siirrettiin argonin alla liuokseen, jossa oli etyyli-4-fenyyli-3-trifluorimetaanisulfonyylioksibutenoaattia (1,63 g, 6,41 mmol) ja tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0):aa (317 mg) tetrahydrofuraanissa (30 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 20 tuntia 25 °C:ssa ja käsiteltiin kuten esimerkissä 16(ii), jolloin saatiin 1,77

g (75 %) etyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-{trimetyylisilyyli)-etoksimetyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-4-fenyyli-2-butenoaattia.

(iii) etyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-4-fenyyli-2-butenoaatti
Yhdiste valmistettiin menettelytapa esimerkin 11 menetelmän B(iv, v) menettelytavan mukaisesti käyttäen etyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(trimetyylisilyyli)etoksimetyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-4-fenyyli-2-butenoaattia etyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(trimetyylisilyyli)etoksimetyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-propenoaatin sijasta. Otsikkoyhdiste oli öljy.

(iv) (E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-4-fenyyli-2-buteenihappo
Ylläoleva etyyliesteri (520 mg) liuotettiin etanoliin (5 ml) ja 5 N suolahappoliuokseen (40 ml), ja liuos kuumennettiin hitaasti 100 °C:een alhoholin haihduessa. Kun oli kuumennettu 6 tuntia 100 °C:ssa, reaktio jäähdytettiin, ja valkoinen sakka kerättiin, kuivattiin ilmassa, ja trituroitiin sitten eetteri/metanolilla, jolloin saatiin 345 mg (65 %) (E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-4-fenyyli-2-buteenihappohydrokloridia; sp. 92 - 94 °C.

Esimerkki 18
(E)-4-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-3-buteenihappo
(i) (E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-propenoli
Liuosta, jossa oli metyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-propenoaattia (esimerkki 11, menetelmä A) (0,5 g, 1,5 mmol) kuivassa tetrahydrofuraanissa (10 ml), jota pidettiin -78 °C:ssa argonin alla, käsiteltiin tipoittain liuoksella, jossa oli di-isobutyylialumiinihydridiä tolueenissa (3,30 mmol, 2,2 ml, 1,5 M). Seos sai lämmetä ympäristön lämpötilaan, ja sekoitettiin vielä 17 tuntia. Ylimääräinen pelkistysreagenssi

sammutettiin metanolilla ja vedellä, lisättiin laimeaa etikkahappoa ja metyleenikloridia, ja orgaaninen kerros pestiin natriumbikarbonaattiliuoksella, kuivattiin ja konsentroitiin, jolloin saatiin 0,507 g otsikkoyhdistettä öljynä.

(ii) etyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-propenyylikarbonaatti
Liuokseen, jossa oli (E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-propenolia (2,09 g, 6,86 mmol) metyleenikloridissa (20 ml) ja trietyyliamiinissa (1,25 ml, 12,4 mmol), ja joka oli jäähdytetty 0 °C:een argonin alla, lisättiin tipoittain etyylikloroformiaattia (1,34 g, 1,18 ml, 12 mmol). Sitten reaktiota sekoitettiin ympäristön lämpötilassa yön yli. Lisättiin etyyliasetaattia, sakka suodatettiin, ja konsentroitu suodos flash-kromatografoitiin silikageelillä 3:7 heksaani/etyyliasetaatilla, jolloin saatiin 1,67 g (65 %) saanto otsikkokarbonaattia öljynä. Tuotteen NMR ja IR olivat johdonmukaiset rakenteen kanssa.

(iii) etyyli-(E)-4-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-3-butenoaatti
Liuos, jossa oli etyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-propenyylikarbonaattia (1,42 g, 3,77 mmol) tetrahydrofuraanissa (12 ml) hiilimonoksidi-ilmakehässä, käsiteltiin trifenyylifosfiinilla (49 mg, 0,188 mmol) ja palladiumdiasetaatilla, ja seosta kuumennettiin 2,5 tuntia 40 °C:ssa. Konsentroitu reaktioseos lisättiin silikageeli-flash-pylvääseen ja eluoitiin 1:1 heksaani/etyyliasetaatilla, jolloin saatiin 355 mg (26 %) otsikkoyhdistettä öljynä.

(iv) (E)-4-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]}-3-buteenihappo
Yhdiste valmistettiin esimerkin 1(v) menettelytavan mukaisesti käyttämällä etyyli-(E)-4-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-3-butenoaattia etyyli-

(E)-3-[2-n-butyyli-1-[(2-kloorifenyylimetyyli)-1H-imidatsol-5-yyli]-2-metyyli-2-propenoaatin sijasta. Otsikkoyhdiste on valkoinen kiinteä aine; sp. 135 - 137 °C, hydrokloridisuola sp. 176 - 178 °C.

Esimerkki 19

(E)-4-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2,2-bis(bentsyyli)-3-buteenihappo

(i) etyyli-(E)-4-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2,2-bis(bentsyyli)-3-butenoaatti

Liuos, jossa oli etyyli-(E)-4-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-3-butenoaattia (256 mg, 0,709 mmol) tetrahydrofuraanissa (5 ml), jäähdytettiin -78 °C:een argonin alla, ja lisättiin litiumdi-isopropyyliamidia (0,85 mmol, 1 M tetrahydrofuraanissa). 10 min kuluttua lisättiin bentsyylibromidia (243 mg, 1,42 mmol). Sitten seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli, laimennettiin 10-% ammoniumkloridilla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Kuivattu, konsentroitu tuote kromatografoitiin silikageelillä 6:4 heksaani/etyyliasetaatilla, jolloin saatiin 128 mg (33 %) otsikkoyhdistettä öljynä. NMR osoitti bis(bentsyyli)substituution.

(ii) (E)-4-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2,2-bis(bentsyyli)-3-buteenihappo

Liuosta, jossa oli etyyli-(E)-4-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2,2-bis(bentsyyli)-3-butenoaattia (121 mg) etanolissa (5 ml), kuumennettiin 2 tuntia refluksoiden 10-% natriumhydroksidiliuoksen (3 ml) kanssa. Etanoli haihdutettiin, lisättiin vettä, ja vesikerros uutettiin eetterillä. Vesikerroksen pH säädettiin laimealla suolahappoliuoksella happamaksi arvoon 1, uutettiin etyyliasetaatilla, kuivattiin ja konsentroitiin kiinteäksi aineeksi. Trituroimalla eetterillä saatiin 75 mg otsikkoyhdisteen valkoista kiinteää hydrokloridisuolaa; sp. 184 - 185 °C.

Esimerkki 20

(E)-4-[2-n-Butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-metyyli ja -2,2-dimetyyli)-3-buteenihappo

Nämä yhdisteet valmistetaan esimerkin 19(i,ii) menettelytavan mukaisesti käyttämällä bentsyylibromidin sijasta 1 tai 2 ekvivalenttia metyylijodidia.

Esimerkki 21

(E)-4-[2-n-Butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-3-buteenihappo

Tämä yhdiste valmistetaan esimerkin 19(i,ii) mukaisesti, mutta käyttäen alle 1 ekvivalenttia bentsyylibromidia suuremmalla liuottimen laimennoksella.

Esimerkki 22

(E,E)-5-[2-n-Butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2,4-pentadieenihappo

(i) etyyli-(E,E)-5-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2,4-pentadienoaatti

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkin 1(iv) menettelytavan mukaisesti. 0,83 g:sta (3 mmol) 2-n-butyyli-1-(2-kloorifenyyli)metyyli-1H-imidatsol-5-karboksaldehydia, 0,78 g:sta (3,75 mmol) trietyyli-4-fosfonokrotonaattia, 0,108 g:sta (4,5 mmol) natriumhydridiä ja 10 ml:lla glymiä saatiin flash-kromatografian jälkeen 511 mg (38 %) alhaisen sulamispisteen omaava kiinteä etyyli-(E,E)-5-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2,4-pentadienoaatti.

(ii) (E,E)-5-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2,4-pentadieenihappo

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkin 1(v) menettelytavan mukaisesti käyttämällä etyyli-(E,E)-5-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2,4-pentadienoaattia etyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)-metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-metyyli-2-propenoaatin sijasta. Otsikkoyhdiste oli valkoinen kiinteä aine, joka saatiin 75-% saannolla; sp. 219 - 220 °C.

Esimerkki 23

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-buteenihappo

(i) etyyli-2-bentsyyli-3-trifluorimetaanisulfonyylioksi-2-butenoaatti

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkin 16(i) menettelytavan mukaisesti käyttämällä etyyli-2-bentsyyliasetoasetaattia etyyli-3-ketoheptanoaatin sijasta. Otsikkoyhdiste saatiin 86-% saannolla, ja NMR (NOE) osoitti 1 isomeerin, jonka bentsyyli- ja metyyliryhmä olivat trans-suhteessa.

(ii) etyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(trimetyylisilyyli)etoksimetyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-butenoaatti

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkin 16(ii) menettelytavan mukaisesti käyttämällä etyyli-2-bentsyyli-3-trifluorimetaanisulfonyylioksi-2-butenoaattia etyyli-3-trifluorimetaanisulfonyylioksi-2-heptenoaatin sijasta. Otsikkoyhdiste saatiin 28-% saannolla, ja se oli öljy.

(iii) etyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-butenoaatti

SEurattiin esimerkin 11 menetelmän B(iv,v) menettelytapaa käyttämällä etyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(trimetyylisilyyli)etoksimetyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-butenoaattia bentsyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(trimetyylisilyyli)etoksimetyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-propenoaatin sijasta. Otsikkoyhdiste saatiin 57-% kokonaissaannolla SEM-johdannaisesta.

(iv) (E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-buteenihappo

Liuos, jossa oli etyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-butenoaattia (623 mg, 1,38 mmol) etanolissa (25 ml) argonin alla, käsiteltiin 10-% natriumhydroksidiliuoksella (20 ml), ja sekoitettiin sitten 1 tunti huoneenlämpötilassa. Lisättiin vielä 25 ml 10-% natriumhydroksidia, ja seosta sekoitettiin yön yli ympäristön lämpötilassa. Säädettiin laimealla

suolahappoliuoksellac happamaksi pH-arvoon 4, uutettiin metyleenikloridilla, ja pestiin vedellä, jolloin saatiin kuivaamisen ja käsittelyn jälkeen 630 mg raakatuotetta. Trituroitiin etyyliasetaatti/eetterillä, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (302 mg, 52 %), sp. 206-207 °C, valkoisena hydrokloridisuolana.

Esimerkki 24

2-n-Butyyli-1-[(2-kloorifenyyli)metyyli]-β-metyleeni-α-(bentsyyli)-1H-imidatsoli-5-propaanihappo

Liuos, jossa oli (Z)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)-metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-buteenihappoa (200 mg) etanolissa (15 ml), käsiteltiin natriumhydroksidiliuoksella. Raakatuote trituroitiin metanoli/eetterillä, jolloin saatiin 0,115 g dekonjugoitua happoa, 2-n-butyyli-1-[(2-kloorifenyyli)metyyli]-β-metyleeni-α-(bentsyyli)-1H-imidatsoli-5-propaanihappoa; sp. 169 - 171 °C.

Esimerkki 25

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(bentsyyli)-2-propeenihappo, 2-(N,N-dietyyliamino)-2-oksoetyyliesteri

Liuos, jossa oli (E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)-metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(bentsyyli)-2-propeenihappoa (esimerkki 2) (2,05 g, 5 mmol) kuivassa dimetyyliformamidissa (10 ml), käsiteltiin 2-kloori-N,N-dietyyliasetamidilla (0,825 g, 5,51 mmol), ja sitten jauhetulla kaliumkarbonaatilla. Tätä seosta kuumennettiin 7 tuntia 70 °C:ssa, laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Vedellä pesty, kuivattu, konsentroitu tuote kiinteytyi, ja eetteri/-heksaanilla trituroimisen jälkeen saatiin 2,04 g (78 %) otsikkoesteriä; sp. 76-77 °C.

Esimerkki 26

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)-metyyli}-4-hydroksimetyyli-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

(i) 2-n-butyyli-1-(2-kloorifenyyli)metyyli-4-(t-butyylidimetyylisilyylioksi)metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksaldehydi

Liuos, jossa oli 2-n-butyyli-1-(2-kloorifenyyli)metyyli-4,5-bis(hydroksi)metyyli-1H-imidatsolia (esimerkki 1(ii)) (310 mg, 1 mmol) metyleenikloridissa (5 ml), käsiteltiin 4-dimetyyliaminopyridiinillä (5,2 mg), trietyyliamiinilla (1,5 mmol) ja t-butyylidimetyylisilyylikloridilla (192 mg, 1,24 mmol). Seosta sekoitettiin 20 tuntia 25 °C:ssa, laimennettiin vedellä, ja orgaaninen kerros pestiin hyvin vedellä, kuivattiin, konsentroitiin ja kromatografoitiin silikageelillä etyyliasetaatti/metanoli-gradientilla, jolloin saatiin 127 mg (24 %) bis-(4,5-t-butyylidimetyylisilyyli)eetteriä ja 252 mg (59 %) 2-n-butyyli-1-(2-kloorifenyyli)metyyli-4-t-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli-5-hydroksimetyyli-1H-imidatsolia. Tämä monoeetteri (252 mg) hapetettiin 5-karboksaldehydiiksi käyttämällä mangaanidioksidi esimerkissä 1(iii) kuvatulla tavalla, jolloin saatiin 170 mg 2-n-butyyli-1-(2-kloorifenyyli)metyyli-4-(t-butyylidimetyylisilyylioksi)metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksaldehydiä öljynä.

(ii) etyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-4-(t-butyylidimetyylisilyylioksi)metyyli-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propanoaatti

Tetrahydrofuraaniin (80 ml) lisättiin n-butyylilitiumia (15,5 mmol heksaanissa), ja -78 °C:ssa lisättiin sitten argonin alla di-isopropyyliamiinia (2,4 ml, 17,1 mmol). Lisättiin paljasta etyyli-3-fenyylipropanoaattia (2,7 ml, 15,3 mmol) 5 - 6 min aikana, ja seosta sekoitettiin vielä 30 min -78 °C:ssa. Lisättiin kanyylin kautta liuos, jossa oli 2-n-butyyli-1-(2-kloorifenyylimetyyli-4-(t-butyylidimetyylisilyylioksi)metyyli-1H-imidatsol-5-karboksaldehydia (4,29 g, 10,2 mmol) tetrahydrofuraanissa (10 ml), ja reaktioseosta sekoitettiin 15 min. Reaktio jaettiin kylläisen ammoniumkloridin ja eetterin välillä, ja eetterikerros pestiin vedellä, kuivattiin ja konsentroitiin 7,4 g:ksi raakatuotetta. Tämä kromatografoitiin silikageelillä 20 - 50 %:lla etyyliasetaattia heksaanissa, jolloin saatiin 5,52 g (90 %) isomeeristen β-hydroksiesterituotteiden seosta. Liuos, jossa oli 5,12 g (8,54 mmol) tätä seosta metyleenikloridissa (100 ml), käsiteltiin 4-dimetyyliaminopyridiinil-

lä (371 mg, 3 mmol) ja sitten etikkahappoanhydridillä (8 ml, 84 mmol), ja liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 5 tuntia. Reaktio kaadettiin veteen, sekoitettiin 20 min, ja tuote uutettiin eetteriin. Eetteriuutteet pestiin laimealla suolahappoliuoksella, vedellä, natriumbikarbonaattiliuoksella ja suolaliuoksella. Kuivattu, konsentroitu β-asetoksiesterituotteiden seos käytettiin suoraan lohkaisureaktiossa. Liuokseen, jossa oli 2,9 g (4,5 mmol) β-asetoksiesterituotetta tolueenissa (60 ml), lisättiin 1,7 ml (10,9 mmol) 1,8-diatsabisyklo[5.4.0]undek-7-eeniä (DBU), ja seosta kuumennettiin 24 tuntia 90 °C:ssa. Reaktio konsentroitiin 10 ml:ksi, laimennettiin eetterillä ja flashsuodatettiin 14 x 3 cm silikageelitulpan läpi eetterihuuhteluilla, jolloin saatiin 2,6 g (99 %) etyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-4-t-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propenoaattia. Asetaatin poistaminen DBU:lla tuotti pääosin trans-(E)-isomeeriä.

(iii) (E)-3-[2-n-butyyli-1-{[(2-kloorifenyyli)metyyli}-4-hydroksimetyyli-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Liuos, jossa oli etyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-4-t-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propenoaattia (167 mg, 0,287 mmol) absoluuttisessa etanolissa (3 ml), käsiteltiin erittäin 6 tunnin välein 10-% natriumhydroksidiliuoksella (3 x 1 ml). Yön yli sekoituksen jälkeen 25 °C:ssa reaktiota kuumennettiin 4 tunnin ajan 50 °C:ssa, ja konsentroitiin sitten tyhjiössä. Jäljelle jäänyt tuote otettiin veteen, säädettiin happamaksi pH-arvoon 5 - 6 ja uutettiin metyleenikloridilla. Eristetty, kuivattu, konsentroitu tuote trituroitiin metanoli/eetterillä, jolloin saatiin 78 mg (62 %) otsikkoyhdistettä; sp. 176 - 179 °C (hajoaa).

Esimerkki 27

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidat-

sol-5-yyli]-2-(3,4-metyleenidioksifenyyli)metyyli-2-propeenihappo

(i) metyyli-3-[2-n-butyyli-1-(2-kloorifenyyli)metyyli-1H-imidatsol-5-yyli]-3-hydroksi-2-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-metyylipropanoaatti

Tetrahydrofuraaniin (20 ml) lisättiin di-isopropyyliamiinia (1,41 ml, 10,0 mmol). Seos jäähdytettiin 0 °C:een argonin alla ja lisättiin n-butyylilitiumia (4 ml, 2,5 M tolueenissa, 10,08 mmol). Reaktiota sekoitettiin 0 °C:ssa 0,5 tuntia, ja jäähdytettiin sitten -78 °C:een. Lisättiin liuos, jossa oli metyyli-3-(3,4-metyleenidioksifenyyli)propanoaattia (2 g, 9,6 mmol) (valmistettu 3,4-metyleenidioksibentsaldehydin reaktiolla trimetyylifosfonoasetaattin kanssa natriumhydridin läsnäollessa etyleeniglykolidimetyylieetterissä, ja hydrogenoimalla sitten katalyyttisesti 10-% Pd/C:llä vetypaineella 304 kPa etyyliasetaattiliuoksessa) tetrahydrofuraanissa (15 ml), ja seosta sekoitettiin 1 tunti -78 °C:ssa. Lisättiin liuosta, jossa oli 2-n-butyyli-1-(2-kloorifenyyli)metyyli-1H-imidatsol-5-karboksaldehydia (2,49 g, 9 mmol) tetrahydrofuraanissa, ja seosta sekoitettiin 30 min -78 °C:ssa. Reaktio sammutettiin ammoniumkloridiliuoksella, ja tuote uutettiin etyyliasetaattiin. Konsentroitu tuote flash-kromatografoitiin 6:4 etyyliasetaatti/heksaanilla, jolloin saatiin 1,33 g (31 %) otsikkoyhdistettä öljynä.

(ii) metyyli-3-asetoksi-3-[2-n-butyyli-1-(2-kloorifenyyli)-metyyli-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-metyylipropanoaatti

Liuos, jossa oli metyyli-3-[2-n-butyyli-1-1(2-kloorifenyyli)metyyli-1H-imidatsol-5-yyli]-3-hydroksi-2-(3,4-metyleenidioksifenyyli)metyylipropanoaattia (1,33 g, 2,7 mmol) metyleenikloridissa (20 ml), käsiteltiin 4-dimetyyliaminopyridiinillä (91 mg, 0,9 mmol) ja etikkahappoanhydridillä (2,5 ml), ja seosta sekoitettiin 4 tuntia 25 °C:ssa. Lisättiin vettä (5 ml), seosta sekoitettiin 1 tunti, laimennettiin natriumbikarbonaattiliuoksella, ja orgaaninen kerros pestiin vedellä, kuivattiin ja konsentroitiin 1,36 g:ksi (96 %) otsikkoasetoksijohdannaista öljynä.

(iii) metyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-1-{(2-kloorifenyyli)-metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(3,4-metyleenidioksifenyyli)metyyli-2-propenoaatti

Liuosta, jossa oli metyyli-3-asetoksi-3-[2-n-butyyli-1-(2-kloorifenyyli)metyyli-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(3,4-metyleenidioksifenyyli)metyylipropanoaattia (1,36 g, 2,58 mmol), 1,8-diatsobisyklo[5,4,0]undek-7-eeniä (1 ml, 6,48 mmol) ja tolueenia (10 ml), kuumennettiin 18 tuntia 90 °C:ssa argonin alla. Jäähdytetty reaktioseos laimennettiin eetterillä, liuos suodatettiin, ja suodos konsentroitiin. Kromatografoimalla tuote silikageelillä etyyliasetaattigradientilla heksaanissa saatiin 1,1 g (87 %) metyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-[(2-kloorifenyyli)metyyli)-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(3,4-metyleenidioksifenyyli)metyyli-2-propenoaattia alhaisen sulamispisteen omaavana kiinteänä aineena, jonka NMR osoitti esteriryhmän E- eli trans-suhteen imidatsolirenkaaseen.

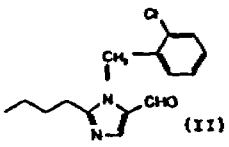
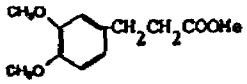
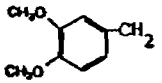
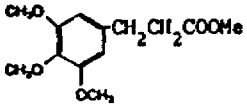
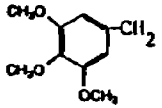
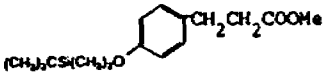
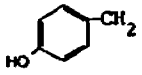
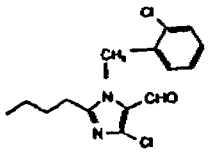
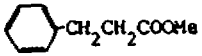
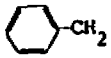
(iv) (E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(3,4-metyleenidioksifenyyli)metyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistettiin edellä kuvatuilla menetelmillä, esterin emäksisellä vesiliuoshydrolyysillä, jolloin 1,1 g:sta esteriä saatiin 0,6 g (51 %), sp. 160-165 °C.

Esimerkit 28-31

Taulukossa II on lueteltu muita esimerkkejä alkeenihapoista, jotka on valmistettu esimerkissä 27 (i-iv) kuvatuilla menetelmillä. Lähtöaineet ja tuotteet esitetään taulukossa II.

Taulukko II

esimerkki	lähtöaineet	R^3	tuote (R^5)[a]	sp.
28	 (II)		H		162-165°C[b]
29	(II)		H		166-167°C
30	(II)		H		255°C (hajoaa)
31			Cl		168-169°C

[a]Tuote valmistettiin esimerkissä 27 kuvatulla 4-vaiheisella synteesireitillä. Viimeistä edellinen olefiininen esteri puhdistetaan, tarvittaessa, kromatografoimalla silikageelillä etyyliasetaatti/heksaanit- tai metanoli/etyyliasetaatti-seoksilla.

[b]Hydrokloridisuola

Esimerkki 32

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)}-metyyli-4-fluori-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistetaan esimerkin 29 (i-iv) menettelytavalla käyttämällä lähtöaineina 2-n-butyyli-1-(2-kloorifenyyli)metyyli-4-fluori-1H-imidatsoli-5-karboksaldehydiä ja metyyli-3-(bentsyyli)propanoaattia.

hydroksidi) reaktioseoksesta ennen neutralisointia laimealla hapolla. Raakareaktioliuos lisätään käänteisfaasi-flash-pylvääseen, joka on tasapainotettu vedellä. Epäorgaaniset aineet pestään pylväästä vedellä (3 mitätöntä tilavuutta), ja tuote eluoidaan sitten 50:50 asetonitriili/vesi-seoksella. Asetonitriili poistetaan tyhjiössä, ja haluttu natriumsuola saadaan sitten lyofilisoinnin jälkeen.

Esimerkki 33

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-4-bromi-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(bentsyyli)metyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistetaan esimerkin 34 menettelytavalla vastaavaa 4-bromilähtöainetta käyttämällä.

Esimerkki 34

(E)-3-[2-n-Butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-4-trifluorimetyyli-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(3,4-metyleenidioksifenyyli)metyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste saadaan käyttämällä 2-n-butyyli-1-(2-kloorifenyyli)metyyli-4-trifluorietyyli-1H-imidatsoli-5-karboksaldehydia (valmistettu käsittelemällä vastaava 4-bromiyhdiste trifluorimetyylijodidilla ja kuparilla) esimerkin 27 menettelytavan mukaisesti.

Esimerkki 35

Esimerkin 1 menettelytavan mukaisesti käyttämällä 2-kloribentsyylibromidin sijasta seuraavia:
2-metyylibentsyylibromidi,
3-metoksibentsyylibromidi,

4-fenyylibentsyylibromidi, ja
4-metoksi-3-metyylibentsyylibromidi;
ja käyttämällä esimerkin 6 fosfonopropionaattia, $(MeO)_2P(O)CH(CH_2C_6H_4\text{-}p\text{-}OMe)\text{-}COOMe$, saadaan seuraavat tuotteet:
(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-metyylifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(4-metoksifenyyli)metyyli-2-propeenihappo,
(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(3-metoksifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(4-metoksifenyyli)metyyli-2-propeenihappo,
(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(4-fenyylifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(4-metoksifenyyli)metyyli-2-propeenihappo, ja
(E)-3-[2-n-butyyli-1-[(4-metoksi-3-metyylifenyyli)metyyli]-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(4-metoksifenyyli)metyyli-2-propeenihappo.

Esimerkki 36

Esimerkin 1 menetetelytavalla käyttämällä 2-klooribentsyylibromidin sijasta seuraavia:
4-metoksibentsyylibromidi ja
4-metoksi-3-metyylibentsyylibromidi, ja käyttämällä esimerkin 2 fosfonopropionaattia,
$(MeO_2P(O)CH(CH_2C_6H_5)COOMe$, saadaan seuraavat tuotteet:
(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(4-metoksifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo ja
(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(4-metoksi-3-metyylifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo.

Esimerkki 37

(E)-3-[2-(1-butenyyli)-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(3,4-dimetoksifenyyli)metyyli-2-propeenihappo

Säteilytetään seosta, jossa on 2-n-butyyli-1-(2-kloorifenyyli)metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksaldehydiä ja N-bromisukkinimidiä hiilitetrakloridissa, jolloin saadaan 2-(1-bromibutyyli)imidatsoli, joka dehydrobrominoidaan käsittelemällä 1,8-diatsabisyklo[4.5.0]undek-1-eeillä tetrahydrofuraanissa, jolloin saadaan 2-(1-butenyyli)-1-(2-kloorifenyyli)metyyli-1H-imidatsol-5-karboksaldehydi.

Otsikkoyhdiste saadaan käyttämällä edellä valmistettua välituotetta ja esimerkin 6 fosfonopropionaattia esimerkin 1 menettelytavassa.

Esimerkki 38

(E)-3-[2-fenyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(3,4-dimetoksifenyyli)metyyli-2-propeenihappo

Esimerkin 1(ii) menetelmän B menettelytavalla käyttäen bentsamidiinimetyylieetteriä valeramidiinimetyylieetterin sijasta valmistetaan 2-fenyyli-5-hydroksimetyyli-imidatsoli ja muutetaan 2-fenyyli-1-(2-kloorifenyyli)metyyli-5-hydroksimetyyli-1H-imidatsoliksi. 5-hydroksimetyyliryhmä hapetetaan mangaanidioksidia käyttämällä esimerkin 1 (iii) menettelytapaa. Tuloksena saatua 2-fenyyli-1-(2-kloorifenyyli)-metyyli-1H-imidatsol-5-karboksaldehydiä käytetään esimerkin 27 menettelytavassa metyyli-3-(3,4-dimetoksifenyyli)propanoaatin kanssa, jolloin saadaan otsikkoyhdiste.

Esimerkki 39

Esimerkin 38 menettelytavalla käyttämällä seuraavia amidiinimetyylieettereitä:

$C_{10}H_{21}C{=}NH(OCH_3)$ ja

$C_2H_5C{=}NH(OCH_3)$;

saadaan seuraavat tuotteet:

(E)-3-[2-dekyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(3,4-dimetoksifenyyli)metyyli-2-propeenihappo ja

(E)-3-[2-etyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(3,4-dimetoksifenyyli)metyyli-2-propeenihappo.

Esimerkki 40

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-4-formyyli-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistettiin 2 vaiheessa etyyli-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli-4-t-butyylidimetyylisilyylioksi)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propenoaatin, joka on valmistettu esimerkin 28 tavalla, 4-t-butyylidimetyylisilyylioksiryhmän hydrolyysillä laimealla

HCl, ja hapettamalla sitten 4-hydroksimetyyliryhmä mangaanidioksidilla karboksaldehydiksi; sp. 187 - 188 °C.

Esimerkki 41

3-[1-(2-(1-adamantyyli)etyyli-2-n-butyyli-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(4-metoksifenyyli)metyyli-2-propeenihappo

Seos, jossa oli 2-(1-adamantyyli)etanolia (10.7 g) ja di-isopropyylietyyliamiinia (11 ml) metyleenikloridissa (70 ml), lisättiin trifluorimetaanisulfonihappoanhydridiin (16,75 g) 70 ml:ssa metyleenikloridia -78 °C:ssa argonin alla. Kun seosta oli sekoitettu 45 min -78 °C:ssa, lisättiin 1-asetyyli-2-n-butyyliasetoksimetyyli)imidatsolia 50 ml:ssa metyleenikloridia, ja seos sai seistä huoneenlämpötilassa 4 päivää, ja konsentroitiin sitten ja kuumennettiin hauteella 10-% natriumhydroksidin (250 ml) kanssa, laimennettiin 300 ml:lla vettä, uutettiin metyleenikloridilla, kuivattiin, suodatettiin ja konsentroitiin, jolloin saadaan öljy. Kromatografoimalla (silikageeli) metanoli/kloroformilla saatiin 5-asetoksimetyyli-1-[2-(1-adamantyyli)etyyli]-2-n-butyyli-imidatsoli.

Edellä valmistettu yhdistettä (5,4 g) sekoitettiin huoneenlämpötilassa kaliumhydroksidin (5,2 g) kanssa etanolissa (200 ml) 1 tunti. Seos konsentroitiin, kaadettiin veteen, sekoitettiin ja suodatettiin, jolloin saatiin 1-[2-(1-adamantyyli)etyyli]-2-n-butyyli-5-hydroksimetyyli-imidatsoli.

Hydroksimetyyliryhmä hapetetaan refluksoimalla imidatsoliyhdistettä mangaanidioksidin kanssa tolueenissa, jolloin saadaan 1-[2-(1-adamantyyli)etyyli]-2-n-butyyli-imidatsoli-5-karboksaldehydi.

Di-isopropyyliamiinia (0,563 g) peitetään 5 ml:lla tetrahydrofuraania, ja lisätään 2 ml 2,5 M n-butyylilitiumia heksaanissa. Seosta sekoitetaan 15 min, ja lisätään metyyli-3-(4-metoksifenyyli)propanoaattia (0,97 g) 3 ml:ssa tetrahydrofuraania. 20 min kuluttua lisätään 1,04 g 1-[2-(1-adamantyyli)etyyli]-2-n-butyyli-imidatsoli-5-karboksaldehy-

diä 3 ml:ssa tetrahydrofuraania, ja seosta sekoitetaan 30 min -78 °C:ssa. Seos kaadetaan 40 ml:aan kylläistä ammoniumkloridia vedessä, uutetaan eetterillä, kuivataan, suodatetaan, konsentroidaan ja kromatografoidaan silikageelillä eluoimalla 70 % etyyliasetaatti/30 % heksaanilla, jolloin saadaan metyyli-3-[1-(2-(1-adamantyyli)etyyli)-2-n-butyyli-1H-imidatsol-5-yyli)-3-hydroksi-2-(4-metoksifenyyli)metyylipropanoaatti. Tämä yhdiste saatetaan reagoimaan etikkahappoanhydridin kanssa metyleenikloridissa 4-dimetyyliaminopyridiinin kanssa huoneenlämpötilassa, jolloin saadaan vastaava 3-asetoksiyhdiste. Edellä valmistettu 3-asetoksiyhdiste kuumennetaan tolueenissa 1,8-diatsobisyklo[5,4,0]undek-7-eenin kanssa esimerkin 29(iii) menetelmällä, jolloin saadaan metyyli-3-[1-(2-(1-adamantyyli)etyyli)-2-n-butyyli-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(4-metoksifenyyli)metyyli-2-propenoaatti.

Esteri hydrolysoidaan etanolissa kaliumhydroksidia käyttäen, jolloin saadaan otsikkoyhdiste.

Esimerkki 42

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-4-karboksi-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

(E)-3-[2-n-butyyli-1-[(2-kloorifenyyli)metyyli]-4-hydroksimetyyli-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo, joka on valmistettu esimerkin 28 tavalla, esteröidään p-metoksibentsyylialkoholilla, jolloin saadaan p-metoksibentsyylipropenoaatti. 4-hydroksimetyyliryhmä hapetetaan käyttämällä Jones-reagenssia asetonissa, ja esteri hydrolysoidaan käyttämällä 10-% natriumhydroksidia, jolloin saadaan otsikkoyhdiste.

Esimerkki 43

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-4-karbamoyyli-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

p-metoksibentsyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-[(2-kloorifenyyli)-metyyli]-4-karboksi-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propenoaatti, joka on valmistettu esimerkin 42 tavalla,

käsitellään oksalyylikloridilla metyleenikloridissa 0 °C:ssa, jolloin saadaan 4-klooriformiyyli-imidatsoli, joka käsitellään ammoniumhydroksidilla, ja esteri hydrolysoidaan, jolloin saadaan otsikkoyhdiste.

Esimerkki 44

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(4-karboksi-2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Suspensiota, jossa oli 2-butyyliimidatsoli-5-aldehydiä (16,92 g, 0,111 mmol, joka valmistettiin esimerkissä 1 valmistetun alkoholin mangaanidioksidihapetuksella), kloorimetyylipivalaattia (21,77 g, 0,145 mmol), ja kaliumkarbonaattia (20,07 g, 0,145 mmol) 200 ml:ssa dimetyyliformamidia, sekoitettiin 4 päivää ympäristön lämpötilassa argonin alla. Kiinteät aineet poistettiin suodattamalla ja pestiin eetterillä. Yhdistetyt suodokset jaettiin eetterin ja veden välillä. Eetterifaasi pestiin peräkkäin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja konsentroitiin tyhjiössä, jolloin saatiin 23,6 g 2-n-butyyli-1-pivalyylioksimetyyli-imidatsoli-5-aldehydiä.

Seosta, jossa oli etyyli-4-bromimetyyli-3-klooribentsoaattia (5,28 g, 0,020 mmol, US-patenttijulkaisu 4837333) ja 2-n-butyyli-1-pivalyylioksimetyyli-imidatsoli-5-aldehydiä (4,45 g, 0,0167 mol), kuumennettiin 18 tuntia 100 °C:ssa argonin alla. Toistuvilla trituroinneilla eetterillä saatiin 6,38 g kiteistä suolaa. Tämän suolan suspensiota 100 ml:ssa etyyliasetaattia sekoitettiin 0,5 tuntia 100 ml:n kanssa 5-% natriumkarbonaatin vesiliuosta. Kerrokset erotettiin, vesikerros pestiin etyyliasetaatilla, ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja konsentroitiin, jolloin saatiin öljy. Kromatografoimalla tämä öljy silikageelillä eluoimalla etyyliasetaatti/heksaanilla (1:1) saatiin 1,02 g 2-n-butyyli-1-[(4-karboetoksi-2-kloorifenyyli)metyyli]imidatsoli-5-aldehydiä.

Valmistetaan etyyli-2-karboksi-3-fenyylipropionaatti sekoittamalla etanolissa huoneenlämpötilassa 12 päivää argonin

alla liuosta, jossa on dietyyli-2-bentsyylimalonaattia ja kaliumhydroksidia, ja puhdistamalla sitten poistamalla liuotin tyhjiössä, liuottamalla jäännös veteen, pesemällä vesikerros suolahapon vesiliuoksella ja eetterillä.

Tämän puolihappo/puoliesterin liuosta tolueenissa lisätään 2-n-butyyli-1-(4-karboetoksi-2-klooribentsyyli)imidatsoli-5-aldehydin ja piperidiinin refluksoituvaan liuokseen tolueeni. Lisätään kahdesti 1 tunnin välein lisää puolihappoa/puoliesteriä, ja sitten liuosta refluksoidaan 17 tuntia. Haihduttamalla tolueeni ja kromatografoimalla jäännös silikageelillä käyttämällä eluointiin 2:3 etyyliasetaatti/heksaania saadaan otsikkotuotteen diesteri. Tätä diesteriä hydrolysoidaan 2:1 etanoli/vedessä 5 ekvivalentilla kaliumhydroksidia 18 tuntia, jakäsitellään tavallisella tavalla, jolloin saadaan lopputuote.

Esimerkki 45

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(4-karboksifenyyli)metyyli}-1H-imidatsoli-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistetaan esimerkin 44 menettelytavalla käyttämällä metyyli-4-bromimetyylibentsoaattia etyyli-4-bromimetyyli-2-klooribentsoaatin sijasta.

Esimerkki 46

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(4-sulfonamidofenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Seurataan esimerkin 44 menettelytapaa käyttämällä 4-bromimetyylibentseenisulfonamidia (Braselton, et al., Anal. Chem. 48 (1976) 1386) metyyli-4-bromimetyyli-3-klooribentsoaatin sijasta, jolloin saadaan otsikkoyhdiste.

Esimerkki 47

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(4-karboksi-2-nitrofenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Seurataan esimerkin 44 menettelytapaa käyttämällä metyyli-4-bromimetyyli-3-nitrobentsoaattia (valmistettu 4-metyyli-3-nitrobentsoehaposta kaasumaisella suolahappo/metanolilla

esteröimällä, ja sitten metyylibromauksella N-bromisukkinimidillä), jolloin saadaan otsikkoyhdiste.

Esimerkki 48

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(4-karboksi-3-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Seurataan esimerkin 44 menettelytapaa käyttämällä etyyli-4-bromimetyyli-2-klooribentsoaattia (US-patenttijulkaisu 4837333) etyyli-4-bromimetyyli-3-klooribentsoaatin sijasta, jolloin saadaan otsikkoyhdiste.

Esimerkki 49

(E)-3-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-2-propyylitio-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

(i) 5-karboksimetyyli-1-(2-kloorifenyyli)metyyli-2-tio-1H-imidatsoli

Liuos, jossa oli 2-klooribentsyyliamiinia (14,2 g, 0,1 mol) ja trietyyliamiinia (13,9 ml, 0,1 mol) dimetyyliformamidissa (100 ml), käsiteltiin metyyliklooriasetaatilla (10,9 g, 0,1 mol), ja seosta kuumennettiin 50 °C:ssa 3,5 tuntia. Jäähdytetty reaktioseos laimennettiin eetterillä, kiinteät aineet suodatettiin, ja konsentroitu suodos flash-kromatografoitiin silikageelillä 6:5 heksaanilla etyyliasetaatissa, jolloin saatiin 15,3 g (71 %) homogeenista metyyli-2-[N-(2-kloorifenyyli)metyyli]aminoasetaattia. Tämä tuote (15,2 g, 0,071 mol) käsiteltiin ksyleenien seoksessa (100 ml) 98-% muurahaishapolla (2,74 ml, 0,0711 mol), ja seosta refluksoitiin 2,5 tuntia Dean-Stark-vedenerottimella. Haihduttamalla saatiin 17,1 g (99 %) metyyli-2-[N-(2-kloorifenyyli)metyyli-N-formyyli)aminoasetaattia. Tämä formyloitu tuote (17,0 g, 0,071 mol) liuotettiin metyyliformiaattiin (13,3 ml, 0,216 mol) ja lisättiin tipoittain natriummetoksidiseokseen, joka valmistettiin lisäämällä natriummetallia (1,79 g, 0,0778 g-atomia) tetrahydrofuraaniin (325 ml), ja lisäämällä sitten hitaasti metanolia (3,15 ml, 0,0778 mol). Yhdistettyä seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 18 tuntia, ja haihdutettiin sitten kuiviin. Tämä raakatuote liuotettiin 50-% metanoliv vesiliuokseen (200 ml), käsitel-

tiin aktiivihiilellä, suodatettiin, ja liuos jäähdytettiin jäässä. Konsentroitua suolahappoa, ja sitten liuosta, jossa oli kaliumtiosyanaattia (8,6 g, 0,0885 mol) vedessä (20 ml). Seosta kuumennettiin öljyhauteessa, jota pidettiin 2,5 tuntia 90 °C:ssa, ja jäähdytettiin sitten -10 °C:een. Saostunut kiinteä aine suodatettiin, pestiin kylmällä etanoli/vedellä ja kuivattiin 60 °C:ssa, jolloin saatiin 14,7 g (74 %) 5-karboksimetyyli-1-(2-kloorifenyyli)metyyli-2-tio-1H-imidatsolia; sp. 72 - 74 °C.

(ii) 1-(2-kloorifenyyli)metyyli-5-karboksimetyyli-2-propyylitio-1H-imidatsoli

Seosta, jossa oli 5-karboksimetyyli-1-(2-kloorifenyyli)-metyyli-2-tio-1H-imidatsolia (2 g, 7,08 mmol, etyyliasetaattia (20 ml), 5-% natriumkarbonaattiliuosta (40 ml) ja propyylibromidia (4 ml, 44 mmol), kuumennettiin 18 tuntia 60 °C:ssa. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja konsentroitiin 2,23 g:ksi raakatuotetta. Trituroimalla eetterillä saatiin 1,63 g (71 %) 5-karboksimetyyli-1-(2-kloorifenyyli)metyyli-2-propyylitio-1H-imidatsolia; sp. 68 - 71 °C (heksaanista).

(iii) E-3-[1-(2-kloorifenyyli)metyyli-2-propyylitio-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Liuos, jossa oli 5-karboksimetyyli-1-(2-kloorifenyyli)metyyli-2-propyylitio-1H-imidatsolia (3,74 g, 11,5 mmol) kuivassa tetrahydrofuraanissa (50 ml), jäähdytettiin -78 °C:een argonin alla, ja lisättiin tipoittain liuos, jossa oli diisobutyylialumiinihydridiä tolueenissa (30 ml, 1M). Seosta sekoitettiin 1,5 tuntia -78 °C:ssa, ja annettiin sitten lämmetä hitaasti huoneenlämpötilaan. Reaktio sammutettiin kaatamalla laimeaan etikkahappoon, johon oli lisätty jäätä, tuote uutettiin metyleenikloridiin, ja orgaaniset uutteet pestiin vedellä, 5-% natriumkarbonaattiliuoksella ja suolaliuoksella. Kuivattu, konsentroitu tuote oli vaalean kullanruskea kiinteä aine (3,32 g). Kiteyttämällä etanoli/vedestä saatiin 1-(2-kloorifenyyli)metyyli-5-hydroksimetyyli-2-propyylitio-1H-imidatsoli; sp. 98 - 101 °C.

Otsikkoyhdiste valmistetaan esimerkin 1(iii ja iv) menettelytavalla käyttämällä 1-(2-kloorifenyyli)metyyli-5-hydroksimetyyli-2-propyylitio-1H-imidatsolia 2-n-butyyli-1-(2-kloorifenyyli)metyyli-5-hydroksimetyyli-1H-imidatsolin sijasta.

Esimerkki 50
(E)-3-[{1-(2-kloorifenyyli)metyyli}-2-propenyylitio-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo
Otsikkoyhdiste valmistetaan seuraamalla esimerkin 49 menettelytapaa käyttämällä allyylibromidia propyylibromidin sijasta.

Esimerkki 51
(E)-3-[{1-(2-kloorifenyyli)metyyli}-2-pentyylitio-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo
Otsikkoyhdiste valmistetaan seuraamalla esimerkin 49 menettelytapaa käyttämällä 1-bromipentaania propyylibromidin sijasta.

Esimerkki 52
(E)-3-[{1-(2-kloorifenyyli)metyyli}-2-bentsyylitio-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo
Otsikkoyhdiste valmistetaan seuraamalla esimerkin 49 menettelytapaa käyttämällä bentsyylibromidia propyylibromidin sijasta.

Esimerkki 53
(E)-3-[{1-(2-kloorifenyyli)metyyli}-2-sykloheksyylitio-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo
Otsikkoyhdiste valmistetaan seuraamalla esimerkin 49 menettelytapaa käyttämällä sykloheksyylibromidia propyylibromidin sijasta.

Esimerkki 54
(E)-3-[{1-(2-kloorifenyyli)metyyli}-2-heptyylitio-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistetaan seuraamalla esimerkin 49 menettelytapaa käyttämällä 1-bromiheptaania propyylibromidin sijasta.

Esimerkki 55

(E)-3-[{1-(2-kloorifenyyli)metyyli}-2-heksenyylitio-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistetaan seuraamalla esimerkin 49 menettelytapaa käyttämällä 6-bromi-1-hekseeniä propyylibromidin sijasta.

Esimerkki 56

(E)-3-[{1-(2-kloorifenyyli)metyyli}syklopropyylitio-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistetaan seuraamalla esimerkin 49 menettelytapaa käyttämällä syklopropyylibromidia propyylibromidin sijasta.

Esimerkki 57

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{[2-kloori-4-(1H-tetratsol-5-yyli)-fenyyli]metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Seurataan esimerkin 42 menettelytapaa käyttämällä t-butyyli-4-bromimetyyli-3-klooribentsoaattia (valmistettu 3-kloori-4-metyylibentsoehaposta esteröimällä 2-metyylipropeenilla konsentroidun rikkihapon läsnäollessa, jota seuraa bromaus N-bromisukkinimidillä) etyyli-4-bromimetyyli-3-klooribentsoaatin sijasta, jolloin saadaan etyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-{[2-kloori-4-(karbo-t-butoksi)fenyyli]metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propenoaatti. t-butyyliesteri poistetaan trifluorietikkahapolla.

Suspensioon, jossa on etyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloori-4-karboksifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propenoaattia bentseenissä, lisätään tionyylikloridia. Tulokseksi saatava seos kuumennetaan 50 °C:een 90 minuutiksi, ja haihdutetaan sitten öljymäiseksi jäännökseksi. Jäännös otetaan heksaaniin ja haihdutetaan jälleen.

Happokloridi käsitellään konsentroidulla ammoniumhydroksidilla, ja sitten reaktioseosta sekoitetaan 16 tuntia huoneenlämpötilassa. Kiinteä aine suodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan 50 °C:ssa tyhjiössä, jolloin saadaan primäärinen amidijohdannainen.

Liuokseen, jossa on dimetyyliformamidia asetonitriilissä, lisätään oksalyylikloridia 0 °C:ssa argonin alla. 3 min kuluttua lisätään kanyylin kautta liuos, jossa on edellä valmistettu amidi dimetyyliformamidissa. 5 min myöhemmin lisätään pyridiiniä; reaktioseosta sekoitetaan vielä 5 min 0 °C:ssa, ja jaetaan sitten etyyliasetaatin ja 50-% ammoniumkloridin vesiliuoksen välillä. Etyyliasetaattikerros pestään vedellä ja suolaliuoksella. Etyyliasetaattiuute kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan, jolloin saadaan vastaava nitriilijohdannainen.

Lisätään argonin alla sekoittaen tetrahydrofuraania seokseen, jossa on edellä valmistettu nitriili ja alumiinikloridia. Lisätään natriumatsidia kaikki kerralla, ja huuhdotaan sitten tetrahydrofuraanilla, ja reaktiota kuumennetaan 22 tuntia 65 °C:ssa, ja jäähdytetään sitten huoneenlämpötilaan. Reaktioseos laimennetaan etyyliasetaatilla ja käsitellään 10-% suolahappoliuoksella sekoittaen kiivaasti 5 min ajan. Etyyliasetaattikerros pestään vedellä ja suolaliuoksella. Etyyliasetaattikerros kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan, jolloin saadaan etyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-{[2-kloori-4-(1H-tetratsol-5-yyli)-fenyyli]metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propenoaatti.

Otsikkopropeenihappoyhdiste valmistetaan edellä olevasta etyyliesteristä emäshydrolyysillä käyttämällä emäksen vesiliuosta metanolissa.

Esimerkki 58

(E)-[2-n-butyyli-1-{(2-nitrofenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistetaan seuraamalla esimerkin 1 menettelytapaa käyttämällä 2-nitrobentsyylibromidia 2-klooribentsyylibromidin sijasta.

Esimerkki 59

(E)-[2-n-butyyli-1-{(3-nitrofenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistetaan seuraamalla esimerkin 1 menettelytapaa käyttämällä 3-nitrobentsyylibromidia 2-klooribentsyylibromidia sijasta.

Esimerkki 60

(E)-[2-n-butyyli-1-{(4-nitrofenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(2-bentsyyli)-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistetaan seuraamalla esimerkin 1 menettelytapaa käyttämällä 4-nitrobentsyylibromidia 2-klooribentsyylibromidin sijasta.

Esimerkki 61

(E)-[2-n-butyyli-1-{(2-trifluorimetyylifenyyli)metyyli)-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistetaan seuraamalla esimerkin 1 menettelytapaa käyttämällä 2-trifluorimetyylibentsyylibromidia 2-klooribentsyylibromidin sijasta.

Esimerkki 62

(E)-[2-n-butyyli-1-{(2,3-dikloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistetaan seuraamalla esimerkin 1 menettelytapaa käyttämällä 2,3-diklooribentsyylibromidia 2-klooribentsyylibromidin sijasta.

Esimerkki 63

(E)-[2-n-butyyli-1-{(3-metoksi-2-nitrofenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistetaan seuraamalla esimerkin 1 menettelytapaa käyttämällä 3-metoksi-2-nitrobentsyylibromidia 2-klooribentsyylibromidin sijasta.

Esimerkki 64

(E)-[2-n-butyyli-1-{(2-syaanifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistetaan seuraamalla esimerkin 1 menettelytapaa käyttämällä 2-syaanibentsyylibromidia 2-klooribentsyylibromidin sijasta.

Esimerkki 65

(E)-[2-n-butyyli-1-{(4-metoksi-3-metyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistetaan seuraamalla esimerkin 1 menettelytapaa käyttämällä 4-metoksi-3-metyylibentsyylibromidia 2-klooribentsyylibromidin sijasta.

Esimerkki 66

(E)-[2-n-butyyli-1-{(3-metoksifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistetaan seuraamalla esimerkin 1 menettelytapaa käyttämällä 3-metoksibentsyylibromidia 2-klooribentsyylibromidin sijasta.

Esimerkki 67

(E)-[2-n-butyyli-1-{(2-metoksifenyyli))metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistetaan seuraamalla esimerkin 1 menettelytapaa käyttämällä 2-metoksibentsyylibromidia 2-klooribentsyylibromidin sijasta.

Esimerkki 68

(E)-[2-n-butyyli-1-{(2-hydroksifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistetaan esimerkissä 67 valmistetusta 2-metoksiyhdisteestä käyttämällä booritribromidia metyleenikloridissa.

Esimerkki 69

(E)-3-[2-n-heksyyli-1-{(4-karboksifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistetaan seuraamalla esimerkin 1 menettelytapaa käyttämällä n-heksyylijodidia n-butyylijodidin sijasta ja käyttämällä 4-karbometoksibentsyylialkoholia 2-klooribentsyylialkoholin sijasta.

Esimerkki 70

(E)-3-[2-n-propyyli-1-{(2-nitrofenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistetaan seuraamalla esimerkin 1 menettelytapaa käyttämällä n-propyylijodidia n-butyylijodidin sijasta ja 2-nitrobentsyylialkoholia 2-klooribentsyylialkoholin sijasta.

Esimerkki 71

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(4-fenyylifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistettiin seuraamalla esimerkin 1 menettelytapaa korvaamalla 2-klooribentsyylibromidi 4-fenyylibentsyylibromidilla; sp. 198 - 200 °C.

Esimerkki 72

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-fenyylifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistettiin seuraamalla esimerkin 1 menettelytapaa korvaamalla 2-klooribentsyylibromidi 2-fenyylibentsyylibromidilla; sp. 221 - 224 °C.

Esimerkki 73

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(3-metoksifenyyli)metyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistettiin seuraamalla esimerkin 27 menettelytapaa korvaamalla metyyli-3-(3,4-metyleenidioksifenyyli)propanoaatti metyyli-3-(3-metoksifenyyli)propanoaatilla; sp. 173 - 174 °C.

Esimerkki 74

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(3,4-dihydroksifenyyli)metyyli-2-propeenihappo

Esimerkissä 28 valmistettu (E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(3,4-dimetoksifenyyli)metyyli-2-propeenihappo käsiteltiin booritribromidilla metyleenikloridissa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste; sp. 129 - 133 °C.

Esimerkki 75

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(4-nitrofenyyli)metyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistettiin seuraamalla esimerkin 27 menettelytapaa korvaamalla metyyli-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-propanoaatti metyyli-(4-nitrofenyyli)propanoaatilla; sp. 207 - 208 °C.

Esimerkki 76

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(4-dimetyyliaminofenyyli)metyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistettiin seuraamalla esimerkin 27 menettelytapaa korvaamalla metyyli-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-propanoaatti metyyli(4-dimetyyliaminofenyyli)propanoaatilla; sp. 171 - 172 °C.

Esimerkki 77

(E)-3-[2-n-butyyli-1-[(2-kloorifenyyli)metyyli)-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(4-aminofenyyli)metyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistettiin seuraamalla esimerkin 27 menettelytapaa korvaamalla metyyli-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-propanoaatti metyyli-(4-aminofenyyli)propanoaatilla; sp. 191 - 192 °C.

Esimerkki 78

(E)-3-[1-{(2-kloorifenyyli)metyyli)-2-fenyyli-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistettiin seuraamalla esimerkin 1 menettelytapaa korvaamalla n-butyylijodidi fenyylibromidilla; sp. 211 - 213 °C.

Esimerkki 79

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-[1-fenyyli-1-fenyylimetyyli]-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistetaan käyttämällä esimerkin 27 menettelytapaa korvaamalla metyyli-3-(3,4-metyleenidioksifenyyli)propanoaatti metyyli-3-fenyyli-3-fenyylipropanoaatilla [menettelytavalla, joka on kuvattu julkaisussa Tetra. 44(7) 2055 (1988)].

Esimerkki 80

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli-2-[2-fenyyli-2-fenyylietyyli]-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistetaan käyttämällä esimerkin 27 menettelytapaa korvaamalla metyyli-3-(3,4-metyleenidioksifenyyli)propionaatti metyyli-3-fenyyli-4-fenyylipropanoaatilla [menettelytavalla, joka on kuvattu julkaisussa Tetra. 44(7) 2055 (1988)].

Esimerkki 81

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-[-1-fenyylipentyyli}-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistetaan käyttämällä esimerkin 27 menettelytapaa korvaamalla 3-(3,4-metyleenidioksifenyyli)propionaatti metyyli-3-fenyyliheptanoaatilla.

Esimerkki 82

E-3-[2-n-butyyli-1-{2-karboksifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistetaan käyttämällä esimerkin 44 menettelytapaa korvaamalla etyyli-4-bromimetyyli-3-klooribentsoaatti etyyli-2-bromimetyylibentsoaatilla.

Esimerkki 83

E-3-[2-n-butyyli-1-{(3-karboksifenyyli)metyyli)-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistetaan esimerkin 27 menettelytavalla käyttämällä 2-n-butyyli-1-[4-karbometoksifenyyli)metyyli]imidatsoli-5-aldehydiä, joka on valmistettu 2-n-butyyli-1-

[(4-karboetoksi-2-kloorifenyyli)metyyli]imidatsoli-5-aldehydin valmistukselle esimerkissä 44 kuvatulla menetelmällä, ja metyyli-3-fenyylipropanoaattia.

Esimerkki 84

(E)-3-[2-n-butyyli-1-[(4-hydroksi-3-metyylifenyyli)metyyli)-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistetaan demetyloimalla (E)-2-n-butyyli-1-{(4-metoksi-3-metyylifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo, joka on valmistettu esimerkissä 36, käyttämällä booritribromidia metyleenikloridissa huoneenlämpötilassa.

Esimerkki 85

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(4-karbometoksifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistettiin käyttämällä 2-n-butyyli-1-[(4-karbometoksifenyyli)metyyli]imidatsoli-5-aldehydiä, joka valmistettiin 2-n-butyyli-1-[(4-karboetoksi-2-kloorifenyyli)metyyli]imidatsoli-5-aldehydin valmistukselle esimerkissä 44 kuvatulla menetelmällä, ja t-butyyli-3-fenyylipropanoaattia esimerkin 27 menettelytavalla paitsi, että emäshydolyysin sijasta käytettiin t-butyyliesterin trifluorietikkahappohydrolyysiä.

Esimerkki 86

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(4-syaanifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistetaan esimerkin 27 menettelytavalla käyttämällä 2-n-butyyli-[(4-syaanifenyyli)metyyli]imidatsoli-5-aldehydiä, joka valmistettiin esimerkissä 42 2-n-butyyli-1-[(4-karboetoksi-2-kloorifenyyli)metyyli]imidatsoli-5-aldehydin valmistukselle kuvatulla menetelmällä, ja metyyli-3-fenyylipropanoaattia paitsi, että esterin emäshydrolyysin sijasta natriumhydroksidilla käytettiin kaliumkarbonaattihydrolyysiä.

Esimerkki 87

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(4-karbamoyylifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Metyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(4-syaanifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propanoaatti, joka valmistettiin esimerkissä 86, hydrolysoidaan konsentroidulla suolahapolla, jolloin saadaan otsikkoyhdiste.

Esimerkki 88

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{[4-(1H-tetraol-5-yyli)fenyyli]metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistetaan metyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(4-syaanifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propanoaatista, joka ob valmistettu esimerkissä 86, käyttäen esimerkissä 57 kuvattua menetelmätapaa.

Esimerkki 89

(E)-3-[2-n-propyyli-1-{(4-karboksifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistetaan käyttämällä esimerkissä 1 kuvattua menetelmätapaa korvaamalla valeramidiinimetyylieetterihydrokloridi butyramidiinimetyylieetterihydrokloridilla ja korvaamalla 2-klooribentsyylialkoholi 4-karbometoksibentsyylialkoholilla.

Esimerkki 90

(E)-3-[2-n-propyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistetaan käyttämällä esimerkin 1 menettelytapaa korvaamalla valeramidiinimetyylieetterihydrokloridi butyramidiinimetyylieetterihydrokloridilla.

Esimerkki 91

(E)-3-[2-n-heksyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistetaan käyttämällä esimerkin 1 menetelmätapaa korvaamalla valeramidiinimetyylieetterihydrokloridi kaproyyliamidiinimetyylieetterihydrokloridilla.

Esimerkki 92

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(4-karboksi-2,3-dikloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistetaan käyttäen esimerkin 44 menettelytapaa korvaamalla etyyli-4-bromimetyyli-3-klooribentsoaatti metyyli-4-bromimetyyli-2,3-diklooribentsoaatilla (valmistettu hapettamalla 2,3-dikloori-p-ksyleeni typpihapolla, ja esteröimällä sitten metanoli/suolahapolla ja metyylibromaamalla N-bromisukkinimidillä).

Esimerkki 93

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(4-karboksi-2,5-dikloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistetaan käyttämällä esimerkin 44 menettelytapaa korvaamalla etyyli-4-bromimetyyli-3-klooribentsoaatti metyyli-4-bromimetyyli-3,6-diklooribentsoaatilla (valmistettu hapettamalla 2,5-dikloori-p-ksyleeni typpihapolla, ja esteröimällä sitten metanoli/suolahapolla ja metyylibromaamalla N-bromisukkinimidillä).

Esimerkki 94

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(3-karboksinaftyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Otsikkoyhdiste valmistetaan käyttämällä esimerkin 44 menettelytapaa korvaamalla etyyli-4-bromimetyyli-3-klooribentsoaatti 4-bromimetyylikarbometoksinaftaleenilla (valmistettu 1,4-dimetyylinaftaleenin hapetuksella typpihapolla, ja esteröimällä sitten metanoli/suolahapolla ja metyylibromaamalla N-bromisukkinimidillä).

Esimerkki 95

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(3-karboksinaftyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propenamidi

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2,3-dikloorifenyyli)metyyli-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo, joka valmistettiin esimerkissä 62, käsitellään tionyylikloridilla ja sitten ammoniumhydroksidilla esimerkissä 57 kuvatulla tavalla, jolloin saadaan otsikkoyhdiste.

Esimerkki 96

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(4-karbamoyylifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(2-bentsyyli)-2-propenamidi

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(t-karboksifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo, joka valmistettiin esimerkissä 44, käsitellään trifluorietikkahapolla, tionyylikloridilla ja sitten ammoniumhydroksidilla tavalla, joka on kuvattu esimerkissä 57, jolloin saadaan otsikkoyhdiste.

Esimerkki 97

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-nitrofenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propenamidi

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-nitrofenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo, joka valmistettiin esimerkissä 58, käsitellään tionyylikloridilla ja sitten ammoniumhydroksidilla esimerkissä 57 kuvatulla tavalla, jolloin saadaan otsikkoyhdiste.

Esimerkki 98

E-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenioksietikkahappo

Suspensioon, jossa on natriumhydridiä (2,3 mmol) 5 ml:ssa glymiä, lisätään erissä (E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propenolia, joka on valmistettu esimerkin 18(i) menetelmällä esimerkin 2 yhdisteen metyyliesteristä. 30 min sekoituksen jälkeen lisätään tipoittain metyylibromiasetaattia (2,2 mmol). Reaktiota sekoitetaan yön yli huoneenlämpötilassa, ja sitten seos kaadetaan jää/veteen. Tuote uutetaan etyyliasetaattiin (3x). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestään vedellä ja suolaliuoksella ja kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin poistetaan tyhjiössä. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä, jolloin saadaan otsikkoyhdisteen esterit öljynä.

Esteri saippuoidaan emäksellä esimerkissä 1 kuvatulla tavalla.

Esimerkki 99

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo

Liuokseen, jossa on tetrahydrofuraanissa (12 ml) (E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappoa (1,2 mmol), joka valmistettiin esimerkissä 1, lisätään N-hydroksisukkinimidiä (1,33 mmol), ja sitten disykloheksyylikarbodi-imidiä (1,2 mmol) 5 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseosta kuumennetaan 1 tunti 35 °C:ssa, ja sitten lisätään glysiinimetyyliesterihydrokloridia (1,57 mmol) ja trietyyliamiinia (1,57 mmol). Reaktiota sekoitetaan huoneenlämpötilassa yön yli. Seos laimennetaan 20 ml:lla etyyliasetaattia, ja kiinteät aineet suodatetaan. Suodos konsentroidaan kuiviin, ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä, jolloin esteramidi saadaan öljynä.

Ester saippuoidaan otsikkohappoyhdisteeksi emäshydrolyysillä esimerkissä 1 kuvatulla tavalla.

Esimerkki 100

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propenamidi

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappoa, joka valmistettiin esimerkissä 2, käsitellään tionyylikloridilla ja sitten ammoniumhydroksidilla esimerkissä 57 kuvatulla tavalla, jolloin saadaan otsikkoyhdiste.

Esimerkki 101

(E)-2-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propenamidi

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappoa, joka valmistettiin esimerkissä 61, käsitellään tionyylikloridilla ja sitten ammoniumhydroksidilla, esimerkissä 57 kuvatulla tavalla, jolloin saadaan otsikkoyhdiste.

Esimerkki 102

Etyyli-(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(4-karbometoksifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propanoaatti

Otsikkoyhdiste valmistetaan seuraamalla esimerkin 27 menettelytapaa käyttämällä 2-n-butyyli-1-[(4-karbometoksifenyyli)metyyli]imidatsoli-5-aldehydia, joka valmistettiin 2-n-butyyli-1-[(4-karboetoksi-2-kloorifenyyli)metyyli]imidatsoli-5-aldehydin valmistukselle esimerkissä 44 kuvatulla tavalla, ja etyyli-3-(2-tienyyli)propanoaattia.

Esimerkki 103

Oraaliseen antoon aktiiviset kaavan IA mukaiset yhdisteet valmistetaan oraaliseen antomuotoon seulomalla, sekoittamalla ja täyttämällä koviin gelatiinikapseleihin valmistusaineita esimerkiksi alla esitetyissä suhteissa.

valmistusaineet	määrät
(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)-metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(4-metoksifenyyli)metyyli-2-propeenihappo	100 mg
magnesiumstearaatti	10 mg
laktoosi	100 mg

Esimerkki 104

Sakkaroosikalsiumsulfaattidihydraatti ja oraalisesti aktiiviset kaavan I mukaiset yhdisteet sekoitetaan ja rakeistetaan 10-% gelatiiniliuoksen kanssa. Märät rakeet seulotaan, kuivataan, sekoitetaan tärkkelyksen, talkin ja steariinihapon kanssa, seulotaan ja puristetaan tabletiksi.

valmistusaineet	määrät
(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)-metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(4-metoksifenyyli)metyyli-2-propeenihappo	75 mg
kalsiumsulfaattidihydraatti	100 mg

sakkaroosi	15 mg
tärkkelys	8 mg
talkki	4 mg
steariinihappo	2 mg

Esimerkki 105

(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(3,4-metyleenidioksifenyyli)metyyli-2-propeenihappoa, 50 mg, dispergoidaan 25 ml:aan normaalista suolaliuosta injektoitavan formulaation valmistamiseksi.

Esimerkki 106

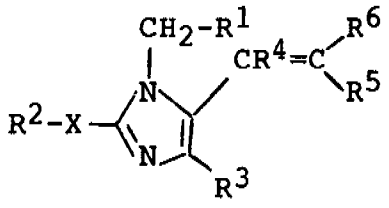
Paikallisesti käytettävä silmätautiopillinen liuos kaavan I mukaisten yhdisteiden antoon formuloidaan sekoittamalla valmistusaineet esimerkiksi alla esitetyissä suhteissa.

valmistusaineet	määrät (mg/ml)
(E)-3-[2-n-butyyli-1-[(2-kloorifenyyli)metyyli]-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(3,4-dimetoksifenyyli)metyyli-2-propeenihappo	1,0
kaksiemäksinen natriumfosfaatti	10,4
monoemäksinen natriumfosfaatti	2,4
klooributanoli	5,0
hydroksipropanolimetyyliselluloosa	5,0
steriili vesi	tarpeen mukaan 1,0 ml:aan
1,0 N natriumhydroksidi	tarpeen mukaan pH-arvoon 7,4

On ymmärrettävä, ettei keksintö rajoitu tässä edellä esitettyihin suoritusmuotoihin, ja että varataan oikeus kuvattuihin suoritusmuotoihin ja kaikkiin modifikaatioihin, jotka kuuluvat seuraavien patenttivaatimusten suoja-alaan.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi



I

jossa:

R^1 on fenyyli, bifenyyli, naftyyli tai adamantyylimetyyli, jotka ovat substituoimattomia tai substituoituja 1 - 3 substituentilla joukosta Cl, Br, F, I, C_1-C_4-alkyyli, nitro, CO_2R^7, tetratsol-5-yyli, C_1-C_4-alkoksi, hydroksi; SC_1-C_4-alkyyli, SO_2NHR^7, $NHSO_2R^7$, SO_3H, $CONR^7R^7$, CN, SO_2C_1-C_4-alkyyli, tai C_nF_{2n+1}, jossa n on 1 - 3;

R^2 on C_2-C_{10}-alkyyli, C_3-C_{10}-alkenyyli, C_3-C_{10}-alkynyyli, C_3-C_6-sykloalkyyli, tai $(CH_2)_{0-8}$-fenyyli, substituoimaton tai substituoitu 1 - 3 substituentilla joukosta C_1-C_4-alkyyli, nitro, Cl, Br, F, I, hydroksi, C_1-C_4-alkoksi tai NR^7R^7;

X on yksinkertainen sidos, S tai O;

R^3 on vety, Cl, Br, F, I, CHO, hydroksimetyyli, $COOR^7$, $CONR^7R^7$, NO_2 tai C_nF_{2n+1}, jossa n on 1 - 3;

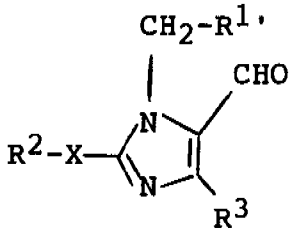
R^4 ja R^5 ovat toisistaan riippumatta vety, C_1-C_6-alkyyli, fenyyli-Y- tai naftyyli-Y- tai bifenyyli-Y-, jolloin aryyliryhmät ovat substituoimattomia tai substituoituja 1 - 3 substituentilla joukosta Cl, Br, F, I, C_1-C_4-alkoksi, hydroksi, CO_2R^7, CN, NO_2, tetratsol-5-yyli, SO_3H, $CONR^7R^7$, SO_2NHR^7, CF_3, $CONR^7R^7$, C_1-C_4-alkyyli tai NR^7R^7, tai metyleenidioksilla, fenoksilla tai fenyylillä paitsi, että R^4 ja R^5 eivät molemmat ole joukosta vety ja C_1-C_6-alkyyli;

Y on yksinkertainen sidos, O, S tai C_1-C_6-alkyyli, joka on suoraketjuinen tai haaroittunut tai mahdollisesti substituoitu fenyylillä tai bentsyylillä, jolloin kukin aryyliryhmä on substituoimaton tai substituoitu ryhmällä halogeeni, NO_2, CF_3, C_1-C_4-alkyyli, C_1-C_4-alkoksi, CN, tai CO_2R^7;

R^6 on -Z-$COOR^8$ tai -Z-$CONR^7R^7$;

Z on yksinkertainen sidos, vinyyli, $-CH_2-O-CH_2-$ tai metyleeni, joka on mahdollisesti substituoitu C_1-C_4-alkyylillä, 1 tai 2 bentsyyliryhmällä, tienyylimetyylillä tai furyylimetyylillä, tai $-C(O)NHCHR^9-$, jossa R^9 on H, C_1-C_4-alkyyli, fenyyli, bentsyyli, tienyylimetyyli tai furyylimetyyli; kukin R^7 on toisistaan riippumatta vety, C_1-C_4-alkyyli tai $(CH_2)_m$-fenyyli, jossa m on 0 - 4, ja
R^8 on vety, C_1-C_6-alkyyli tai 2-di(C_1-C_4-alkyyli)amino-2-oksoetyyli; tai
R^5 ja R^6 ovat molemmat vety, R^4 on $-Z-COOR^8$ ja Z on muu, kuin yksinkertainen sidos; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan; t u n n e t t u siitä, että:

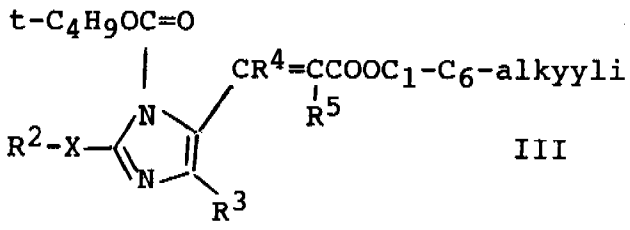
a) kaavan II mukainen yhdiste



II

jossa R^2, R^3 ja X ovat patenttivaatimuksessa 1 määritellyt ja $R^{1'}$ on R^1 patenttivaatimuksessa 1 määritelty paitsi, että ryhmän $R^{1'}$ substituentteihin ei kuulu ryhmää tetratsol-5-yyli, OH tai CO_2H, saatetaan reagoimaan (C_1-C_4-alkoksi)$_2$P(O)CH(R^5)-$COOC_1-C_6$-alkyylin kanssa, jossa R^5 on patenttivaatimuksessa 1 määritelty, emäksen läsnäollessa; tai

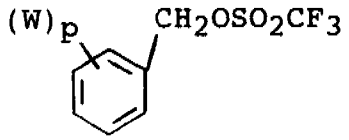
b) kaavan III mukainen yhdiste



III

jossa R^2, R^3, R^4, R^5 ja X ovat patenttivaatimuksessa 1

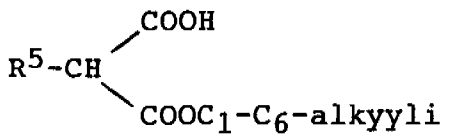
määritellyt, saatetaan reagoimaan kaavan IV mukaisen yhdisteen kanssa



IV

jossa W on Cl, Br, F, I, C_1-C_4-alkyyli, nitro, CO_2C_1-C_4-alkyyli, C_1-$_4$-alkoksi, SC_1-C_4-alkyyli, CN, SO_2C1-C_4-alkyyli, SO_2NHR^7, $NHSO_2C_1$-C_4-alkyyli tai C_nF_{2n+1}, n on 1 - 3, p on 0 - 3 ja R^7 on vety, C_{1-4}-alkyyli tai $(CH_2)_{0-4}$-fenyyli; tai

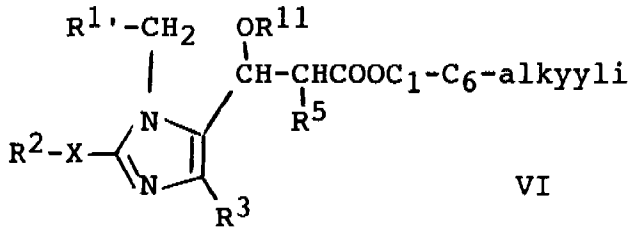
c) tässä edellä määritelty kaavan II mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan emäksen läsnäollessa kaavan V mukaisen yhdisteen kanssa



V

jossa R^5 on patenttivaatimuksessa 1 määritelty; tai

d) kaavan VI mukainen yhdiste



VI

jossa R^2, R^3, R ja X ovat patenttivaatimuksessa 1 määritellyt, $R^{1'}$ on patenttivaatimuksessa 1 määritelty R^1 paitsi, että ryhmän $R^{1'}$ substituentteihin ei kuulu ryhmää tetratsol-5-yyli, OH tai CO_2H, ja R^{11} on $COCH_3$ tai SO_2CH_3, saatetaan reagoimaan emäksen kanssa; tai

e) tässä edellä määritelty kaavan II mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan sopivan heterosyklisen etikkahapon kanssa etikkahappoanhydridissä emäksen läsnäollessa;
ja sen jälkeen:

(i) kaavan I mukaisia yhdisteitä varten, joissa Z on $-CH_2-O-CH_2-$, pelkistetään edellä valmistettu kaavan I mukainen esteri, jota seuraa reaktio C_1-C_6-alkyylihalogeeniasetaatin kanssa tai;

(ii) kaavan I mukaisia yhdisteitä varten, joissa Z on $-C(O)NHCHR^9-$, jossa R^9 on H, C_1-C_4-alkyyli, fenyyli, bentsyyli, tienyylimetyyli tai furyylimetyyli, hydrolysoidaan eedellä valmistetut kaavan I mukaiset esteriyhdisteet, ja saatetaan sitten reagoimaan sopivasti substituoidun aminohapon kanssa amidinmuodostusreagenssin läsnäollessa; tai

(iii) kaavan I mukaisia yhdisteitä varten, joissa Z on metyleeniryhmä, pelkistetään edellä valmistetut kaavan I mukaiset esteriyhdisteet, ja saatetaan sitten reagoimaan C_1-C_6-alkyyliklooriformiaatin kanssa, ja sitten hiilimonoksidin kanssan fosfiiniligandin läsnäollessa; tai

(iv) kaavan I mukaisia yhdisteitä varten, joissa Z on metyleeniryhmä, joka on substituoitu ryhmällä C_1-C_4-alkyyli, bentsyyli, tienyylimetyyli tai furyylimetyyli, saatetaan edellä valmistut kaavan I mukaiset esteriyhdisteet, jossa Z on metyleeniryhmä, reagoimaan litiumdialkyyliamidin kanssa, ja saattamalla sitten reagoimaan alkylointireagenssin kanssa;

ja sen jälkeen tarvittaessa:

(i) kaavan I mukaisia yhdisteitä varten, joissa ryhmä R^1 on substituoitu hydroksilla, poistetaan suojaryhmät kaavan I mukaisista yhdisteistä, jossa ryhmä R^1 on substituoitu C_1-C_4-alkoksilla; tai

(ii) kaavan I mukaisia yhdisteitä varten, joissa ryhmä R^1 on substituoitu karboksilla, hydrolysoidaan kaavan I mukaiset yhdisteet, jossa ryhmä R^1 on substituoitu CO_2C_{1-4}-alkyylillä; tai

(iii) kaavan I mukaisia yhdisteitä varten, joissa ryhmä R^1 on substituoitu tetratsol-5-yyliryhmällä, kaavan I mukainen yhdiste, jossa ryhmä R^1 on substituoitu karboksilla, käsitellään halogenointireagenssilla, ja muutetaan sitten primääriseksi amidiksi reaktiolla ammoniakin kanssa, dehydratoidaan oksalyylikloridi/dimetyyliformamidilla ja saatetaan reagoimaan atsidin kanssa; tai

(iv) kaavan I mukaisia yhdisteitä varten, joissa R^6 on -Z-COOH, hydrolysoidaan kaavan I mukaiset yhdisteet, jossa R^6 on -Z-$COOC_1$-C_6-alkyyli; tai

(v) kaavan I mukaisia yhdisteitä varten, joissa R^6 on -Z-$CONR^7R^7$, jossa R^7 on vety, C_1-C_4-alkyyli tai $(CH_2)_{0-4}$-fenyyli, kaavan I mukaiset yhdisteet, jossa R^6 on -Z-COOH, käsitellään halogenointireagenssilla, ja saatetaan sitten reagoimaan sopivasti substituoidun amiinin kanssa;

ja muodostetaan sen jälkeen mahdollisesti farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että:
R^1 on fenyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu 1 - 3 substituentilla joukosta kloori, fluori, trifluorimetyyli, nitro, metyyli, metoksi, hydroksi, sulfonamido, syaani, karboksi, karbo-C_1-C_4-alkoksi, karbamoyyli tai tetratsol-5-yyli;
X on yksinkertainen sidos;
R^2 on C_2-C_8-alkyyli;
R^3 on vety, kloori, fluori tai trifluorimetyyli;
R^4 on vety tai C_1-C_4-alkyyli;

R^5 on bentsyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu 1 - 3 substituentilla joukosta Cl, Br, F, NO_2, OCH_3, OH, CF_3, NR^7R^7, CH_3, CO_2R^7 tai metyleenidioksi;
R^6 on COOH; ja
kukin R^7 on toisistaan riippumatta H tai CH_3.

3. Joko patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdiste on E- (trans) isomeeri.

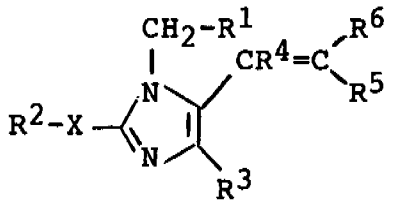
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdiste on (E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdiste on:
(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(4-metoksifenyyli)metyyli-2-propeenihappo tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola;
(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(3,4-dimetoksifenyyli)metyyli-2-propeenihappo;
(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(3,4-metyleenidioksifenyyli)metyyli-2-propeenihappo;
(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloori-6-fluorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli-2-bentsyyli-2-propeenihappo;
(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-4-kloori-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihappo;
(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(3,4-dihydroksifenyyli)metyyli-2-propeenihappo;
(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(2-nitrofenyyli)metyyli-2-propeenihappo;
(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(4-N,N-dimetyyliaminofenyyli)metyyli-2-propeenihappo; tai
(E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidat-

sol-5-yyli]-2-(4-aminofenyyli)metyyli-2-propeenihappo; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

6. Menetelmä (E)-3-[2-n-butyyli-1-{(2-kloorifenyyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-bentsyyli-2-propeenihapon valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että 2-n-butyyli-1-(2-kloorifenyyli)metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksaldehydi saatetaan reagoimaan natriumetoksidilla esikäsitellyn trimetyyli-3-bentsyyli-2-fosfonopropionaatin kanssa, ja suoritetaan sitten esterihydrolyysi.

7. Menetelmä farmaseuttisen formulaation valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että saatetaan yhteen farmaseuttisesti hyväksyttävä väliaine ja kaavan IA mukainen yhdiste



IA

jossa R^1 on fenyyli, bifenyyli, naftyyli tai adamantyylimetyyli, jotka ovat substituoimattomia tai substituoituja 1 - 3 substituentilla joukosta Cl, Br, F, I, C_1-C_4-alkyyli, nitro, CO_2R^7, tetratsol-5-yyli, C_1-C_4-alkoksi, hydroksi, SC_1-C_4-alkyyli, SO_2NHR^7, $NHSO_2R^7$, SO_3H, $CONR^7R^7$, CN, SO_2C_1-C_4-alkyyli tai C_nF_{2n+1}, jossa n on 1 - 3;
R^2 on C_2-C_{10}-alkyyli, C_3-C_{10}-alkenyyli, C_3-C_{10}-alkynyyli, C_3-C_6-sykloalkyyli tai $(CH_2)_{0-8}$-fenyyli, substituoimaton tai substituoitu 1 - 3 substituentilla joukosta C_1-C_4-alkyyli, nitro, Cl, Br, F, I, hydroksi, C_1-C_4-alkoksi tai NR^7R^7;
X on yksinkertainen sidos, S tai O;
R^3 on vety, Cl, Br, F, I, CHO, hydroksimetyyli, $COOR^7$, $CONR^7R^7$, NO_2, tai C_nF_{2n+1}, jossa n on 1 - 3;
R^4 ja R^5 ovat toisistaan riippumatta vety, C_1-C_6-alkyyli, fenyyli-Y-, naftyyli-Y- tai bifenyyli-Y-, jolloin aryyliryhmät ovat substituoimattomia tai substituoituja 1 - 3

substituentilla joukosta Cl, Br, F, I, C_1-C_4-alkoksi, hydroksi, CO_2R^7, CN, NO_2, tetratsol-5-yyli, SO_3H, CF_3, $CONR^7R^7$, SO_2NHR^7, C_1-C_4-alkyyli, NR^7R^7, metyleenidioksi, fenoksi tai fenyyli paitsi, että R^4 ja R^5 eivät molemmat ole vety;
Y on yksinkertainen sidos, O, S tai C_1-C_6-alkyyli, joka on suoraketjuinen tai haaroittunut tai mahdollisesti substituoitu fenyylillä tai bentsyylillä, jolloin kukin aryyliryhmä on substituoimaton tai substituoitu ryhmällä halogeeni, NO_2, CF_3, C_1-C_4-alkyyli, C_1-C_4-alkoksi, CN tai CO_2R^7;
R^6 on -Z-$COOR^8$ tai -Z-$CONR^7R^7$,
Z on yksinkertainen sidos, vinyyli, $-CH_2-O-CH_2-$ tai metyleeni, mahdollisesti substituoitu C_1-C_4-alkyylillä, 1 tai 2 bentsyyliryhmällä, tienyylimetyylillä, furyylimetyylillä tai ryhmällä -C(O)NHCHR^9-, jossa R^9 on H, C_1-C_4-alkyyli, fenyyli, bentsyyli, tienyylimetyyli tai furyylimetyyli;
kukin R^7 on toisistaan riippumatta vety tai C_1-C_4-alkyyli; ja
R^8 on vety, C_1-C_6-alkyyli tai 2-di(C_1-C_4-alkyyli)amino-2-oksoetyyli; tai
R^5 ja R^6 ovat molemmat vety, R^4 on -Z-$COOR^8$ ja Z on muu, kuin yksinkertainen sidos; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukaisen kaavan IA mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan käyttö valmistamaan lääkettä hoitamaan sairauksia, joissa angiotensiini II-reseptoriantagonismi on tekijänä.

9. Patenttivaatimuksen 7 mukaisen kaavan IA mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan käyttö valmistamaan lääkettä liiallisen verenpaineen hoitamiseksi.

10. Patenttivaatimuksen 7 mukaisen kaavan IA mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan käyttö valmistamaan lääkettä kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan hoitamiseksi.

PATENTTI-JA REKISTERIHALLITUS
PATENTTIOSASTO

TUTKIMUSRAPORTTI

PATENTTIHAK.NRO	LUOKKA	TUTKIJA	TUTKIMUSTUL. SAATU
902969	C07D 233/64	TUK	US: x, EP: x

TUTKITUT LUOKAT	TUTKITUT MAAT FI SE NO DK CH DE WO EP GB US	TUTK. KESK. *)
C07 D 233/64	x x x x	

PATENTTIVIRASTOJEN JULKAISUT	LUOKKA	HUOM!
1)		
2)		
3)		
4)		
5)		
6)		
7)		
8)		
9)		

*) TUTKIMUS KESKEYTETTY ESTEEN LÖYTYMISEN TAKIA

KÄÄNNÄ!

PATENTTIVIRASTOJEN JULKAISUT	LUOKKA	HUOM!
10)		
11)		
12)		
13)		
14)		
15)		
16)		
17)		
18)		
19)		

MUITA JULKAISUJA / ON-LINE TUTKIMUS, JOS TEHTY (TIETOKANTA, HAKUSANAT YM.)

HELSINKI _____ TVK _____

PÄIVÄYS ALLEKIRJOITUS