(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 924355 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 924355

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification ($IPC^5$)
C07D403/10
C07D409/14
C07D233:54
C07D257:04
C07D233:54
C07D257:04
C07D333:02

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **29.09.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **29.09.1992**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **02.04.1993**

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

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

01.10.1991 DE 4132632

(71) Hakija - Sökande - Applicant

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

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 •Krämer, Thomas,** Germany, SAKSA, (DE)
**2 •Dressel, Jürgen,** Germany, SAKSA, (DE)
**3 •Hanko, Rudolf,** Germany, SAKSA, (DE)
**4 •Hübsch, Walter,** 42113 Wuppertal, SAKSA, (DE)
**5 •Müller, Ulrich,** Germany, SAKSA, (DE)
**6 •Müller-Gliemann, Matthias,** Germany, SAKSA, (DE)
**7 •Beuck, Martin,** Germany, SAKSA, (DE)
**8 •Kazda, Stanislav,** 42115 Wuppertal, SAKSA, (DE)
**9 •Stasch, Johannes-Peter,** BRD, SAKSA, (DE)
**10 •Knorr, Andreas,** 40699 Erkrath, SAKSA, (DE)
**11 •Wohlfeil, Stefan,** 40724 Hilden, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Kolster Oy Ab,** Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

**Substituerade imidazolylpropensyraderivat**

# Substituoituja imidatsolyylipropeenihappojohdannaisia

Keksintö koskee uusia substituoituja imidatsolyylipropeenihappojohdannaisia, menetelmää niiden valmistamiseksi ja niiden käyttöä lääkeaineissa, erityisesti verenpainetta laskevina ja valtimon haurauskovetustaudin vastaisina aineina.

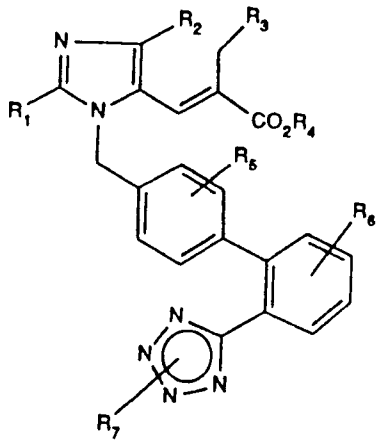
On tunnettua että reniini, joka on proteolyyttinen entsyymi, in vivo lohkaisee angiotensinogeenistä dekapeptidiä angiotensiini I:tä, joka taas hajoaa keuhkoissa, munuaisissa ja muissa kudoksissa verenpainetta korottavaksi oktapeptidiksi angiotensiini II:ksi. Angiotensiini II:n erilaiset vaikutukset kuten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

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

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

Julkaisuissa EP 324 377 A2, EP 403 158 A2 ja EP 403 159 A2 kuvataan fenyyli(alkyyli)imidatsoleja ja imidatsolyylialkeenihappoja, joilla 2-aseman merkitys (kts. keksinnön mukaiset yhdisteet $-CH=CH-CO_2R^4$) käsittää propeenihappoja ja -estereitä ja terminaalinen fenyylirengas on korvattu tetratsolirenkaalla, kuitenkin ilman että mainittaisiin yhtä tämän substituointimallin konkreettista yhdistettä.

Keksintö koskee yleisen kaavan I mukaisia substituoituja imidatsolyylipropeenihappojohdannaisia,



(I)

jossa

$R^1$ tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä tai alkenyyliä, jossa on jopa 8 hiiliatomia ja joka mahdollisesti on substituoitu sykloalkyylillä, jossa on 3 - 6 hiiliatomia, tai

sykloalkyyliä, jossa on 3 - 8 hiiliatomia,

$R^2$ tarkoittaa vetyä, halogeenia, hydroksia, nitroa, syaania, trifluorimetyyliä, trifluorimetoksia tai pentafluorietyyliä, tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, tai

aryyliä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia,

$R^3$ tarkoittaa vetyä, suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 10 hiiliatomia, tai aryyliä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia tai 5- - 7-jäsenistä tyydytettyä tai tyydyttämätöntä heterosyklistä rengasta, jossa on jopa 4 heteroatomia ryhmästä S, N ja O, joka mahdollisesti voi olla jopa kolme kertaa substituoitu samoilla tai erilaisilla substituenteilla ryhmästä halogeeni, hydroksi, nitro, syaani, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli tai alkoksi, jossa on jopa 8 hiiliatomia tai ryhmällä, jonka kaava on $-NR^8R^9$, jossa

$R^8$ ja $R^9$ ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, tai fenyyliä,
$R^4$ tarkoittaa vetyä, suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 8 hiiliatomia, tai fenyyliä,
$R^5$ ja $R^6$ ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, halogeenia, syaania, nitroa, trifluorimetyyliä, hydroksia, trifluorimetoksia, tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä tai alkoksia, jossa on jopa 6 hiiliatomia,
$R^7$ tarkoittaa vetyä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia
ja niiden suoloja.

Keksinnön mukaiset substituoidut imidatsolyylipropeenihappojohdannaiset voivat myös esiintyä suoloinaan. Yleensä tarkoitetaan tässä yhteydessä orgaanisten tai epäorgaanisten emästen tai happojen suoloja.

Esillä olevan keksinnön piirissä ovat fysiologisesti hyväksyttävät suolat edullisia. Substituoitujen imidatsolyylipropeenihappojohdannaisten fysiologisesti hyväksyttävät suolat voivat olla keksinnön mukaisten yhdisteiden suolat mineraalihappojen, karboksyylihappojen tai sulfonihappojen kanssa. Erityisen edullisia ovat suolat kloorivetyhapon, bromivetyhapon, rikkihapon, fosforihapon, metaanisulfonihapon, etaanisulfonihapon, tolueenisulfonihapon, bentseenisulfonihapon, naftaleenidisulfonihapon, etikkahapon, propionihapon, maitohapon, viinihapon, sitruunahapon, fumaarihapon, maleiinihapon tai bentsoehapon kanssa. Fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja voivat myös olla niiden keksinnön mukaisten yhdisteiden metalli- tai ammoniumsuolat, joissa on vapaa karboksyyliryhmä. Erityisen edullisia ovat esim. natrium-, kalium-, magnesium-, tai kalsiumsuolat, kuten myös ammoniumsuolat, jotka on johdettu ammoniakista tai orgaanisista amiineista kuten etyyliamiinista, di- tai trietyyliamiinista, di- tai trietanoliamiinis-

ta, disykloheksyyliamiinista, dimetyyliaminoetanolista, arginiinista, lysiinistä tai etyleenidiamiinista.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voivat esiintyä stereoisomeerisinä muotoina, jotka joko ovat kuten kuva ja peilikuva (enantiomeerit) tai eivät ole kuten kuva ja peilikuva (diastereoisomeerit). Keksintö koskee sekä enantiomeerejä että diastereoisomeerejä ja niiden kaikkia seoksia. Rasemaattiseokset kuten diastereomeerit voidaan tunnetuilla menetelmillä erottaa stereoisomeerisesti yksittäisiksi aineosiksi [vrt. E. L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962].

Heterosyklinen rengas tarkoittaa yleensä 5- - 7-jäsenistä, edullisesti 5- - 6-jäsenistä tyydytettyä tai tyydyttämätöntä rengasta, jossa heteroatomeina voivat olla jopa 2 happi-, rikki- ja/tai typpiatomia. Edullisia ovat 5- ja 6-jäseniset renkaat, joissa on rikki-, happi- ja/tai jopa kaksi typpiatomia. Edullisesti voidaan mainita tienyyli, furyyli, pyrrolyyli, pyratsolyyli, pyridyyli, pyrimidyyli, pyratsinyyli, pyridatsinyyli, tiatsolyyli, oksatsolyyli, imidatsolyyli, pyrrolidinyyli, piperidinyyli, piperatsinyyli tai tetratsolyyli.

Edullisia ovat yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, jossa

$R^1$ tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä tai alkenyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia ja joka mahdollisesti on substituoitu syklopropyylillä, syklobutyylillä, syklopentyylillä tai sykloheksyylillä, syklopropyyliä, syklopentyyliä tai sykloheksyyliä,

$R^2$ tarkoittaa vetyä, fluoria, klooria, bromia, jodia, trifluorimetyyliä, trifluorimetoksia, pentafluorietyyliä, fenyyliä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia,

$R^3$ tarkoittaa vetyä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 8 hiiliatomia, tai fenyyliä, furyyliä, tienyyli, imidatsolyyliä, pyrryyliä tai pyridyy-

liä, joka mahdollisesti on substituoitu jopa kaksi kertaa samoilla tai erilaisilla substituenteilla ryhmästä fluori, kloori, bromi, hydroksi, nitro, syaani, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli tai alkoksi, jossa on jopa 6 hiiliatomia tai ryhmällä, jonka kaava on $-NR^8R^9$, jossa

$R^8$ ja $R^9$ ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia,

$R^4$ tarkoittaa vetyä, suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia,

$R^5$ ja $R^6$ ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, fluoria, klooria, bromia, trifluorimetyyliä, trifluorimetoksia, tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia,

$R^7$ tarkoittaa vetyä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia

ja niiden suolat.

Erityisen edullisia ovat yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, jossa

$R^1$ tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä tai alkenyyliä, jossa on jopa 4 hiilitomia, tai syklopropyyliä,

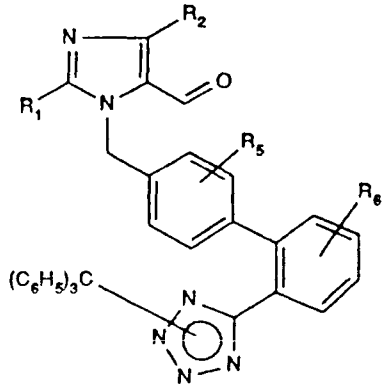
$R^2$ tarkoittaa vetyä, fluoria, klooria, bromia, jodia, trifluorimetyyliä, pentafluorietyyliä, fenyyliä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia,

$R^3$ tarkoittaa vetyä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, tai fenyyliä, furyyliä tai tienyyliä, jossa mahdollisesti voi olla substituenttinä fluori, kloori, syaani, hydroksi, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli tai alkoksi, jossa on jopa 4 hiiliatomia tai ryhmä, jonka kaava on $-NR^8R^9$, jossa

$R^8$ ja $R^9$ ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, metyyliä tai etyyliä,
$R^4$ tarkoittaa vetyä, suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia,
$R^5$ ja $R^6$ ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, fluoria, klooria tai bromia,
$R^7$ tarkoittaa vetyä, metyyliä, etyyliä, propyyliä tai isopropyyliä,
ja niiden suolat.

Aivan erityisen edullisia ovat yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, jossa
$R^1$ tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä tai alkenyyliä, jossa on jopa 4 hiilitomia,
$R^2$ tarkoittaa vetyä, fluoria, klooria, jodia, trifluorimetyyliä tai pentafluorietyyliä,
$R^3$ tarkoittaa vetyä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, tai fenyyliä, furyyliä tai tienyyliä, jossa mahdollisesti voi olla substituenttinä fluori, kloori, syaani tai metoksi,
$R^4$ tarkoittaa vetyä, metyyliä tai etyyliä ja
$R^5$, $R^6$ ja $R^7$ tarkoittavat vetyä,
ja niiden suolat.

Lisäksi keksittiin menetelmä keksinnön mukaisten yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden suolojen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että yleisen kaavan II mukainen aldehydi

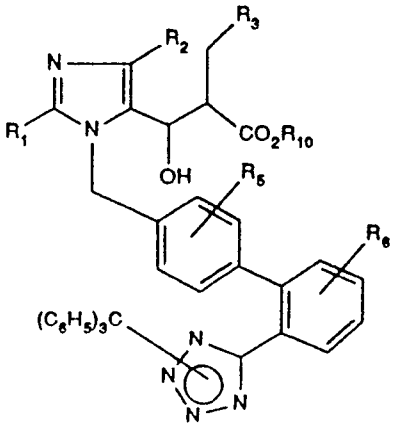



(II)

jossa $R^1$, $R^2$, $R^5$ ja $R^6$ tarkoittavat samaa kuin edellä, ensin saatetaan reagoimaan yleisen kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa,

$$R^3-(CH_2)_2-CO_2R^{10} \qquad (III)$$

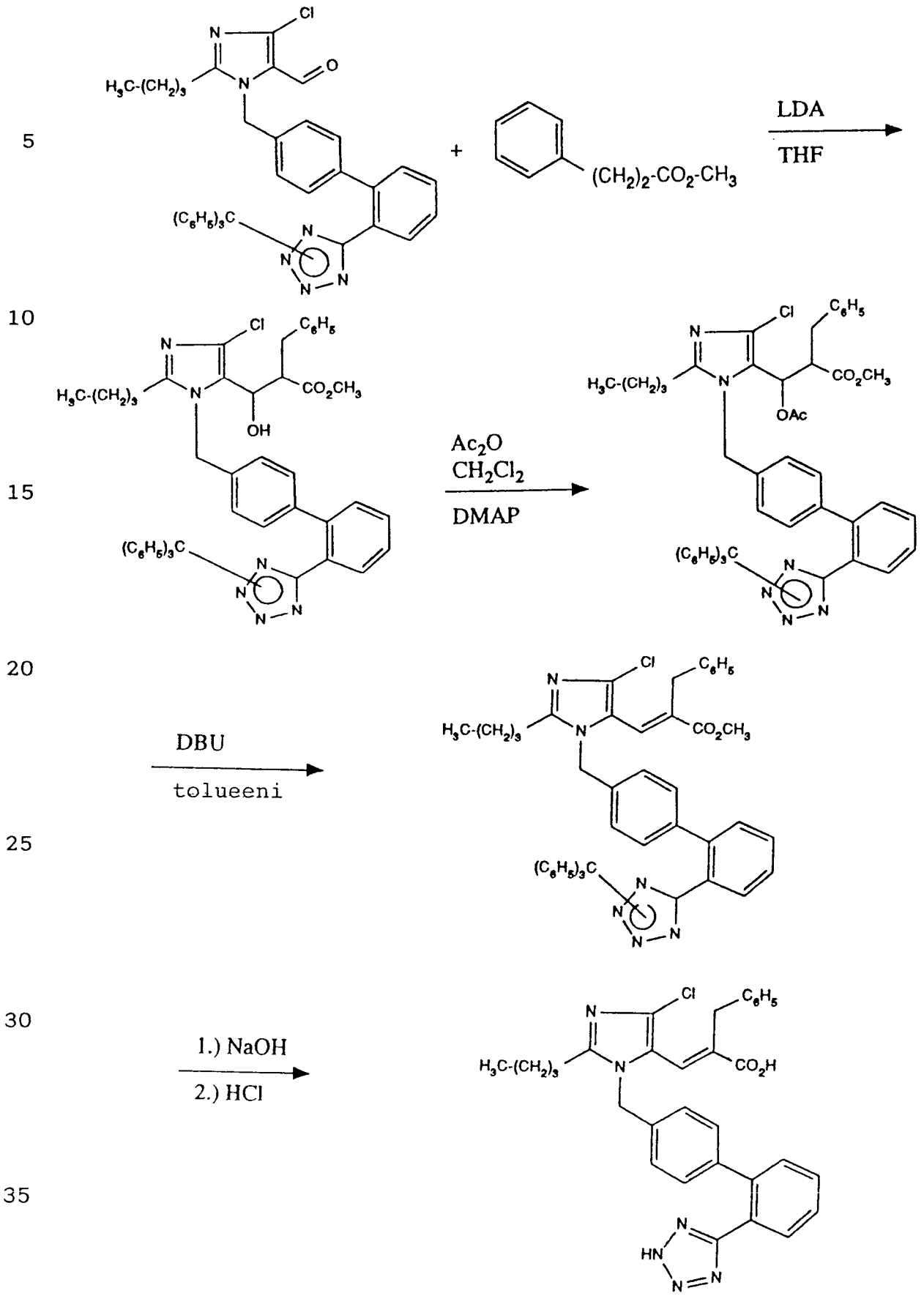
jossa $R^3$ tarkoittaa samaa kuin edellä ja $R^{10}$ tarkoittaa samaa kuin $R^4$ edellä muttei vetyä, inertissä liuottimessa, emäksen läsnä ollessa, yleisen kaavan IV mukaisiksi yhdisteiksi




(IV)

jossa $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^5$, $R^6$ ja $R^{10}$ tarkoittavat samaa kuin edellä, ja lopuksi vapaa hydroksiryhmä suojataan suojaryhmällä ja viimeisessä vaiheessa tämä lohkaistaan inertissä liuottimessa emäksen läsnä ollessa, ja siinä tapauksessa että kysymyksessä on happo ($R^4$ = H) saippuoidaan esteri, ja siinä tapauksessa että $R^7$ ei ole vety, alkyloidaan -NH-funktio.

Keksinnön mukainen menetelmä voidaan havainnollistaa esimerkiksi seuraavan kaavion avulla:


LDA
THF
Ac2O
CH2Cl2
DMAP
DBU
tolueeni
1.) NaOH
2.) HCl

Yllä olevan määritelmän mukainen suojaryhmä on yleensä suojaryhmä ryhmästä: bentsyylioksikarbonyyli, metaanisulfonyyli, tolueenisulfonyyli, 2-nitrobentsyyli, 4-nitrobentsyyli, 2-nitrobentsyylioksikarbonyyli, 4-nitrobentsyylioksikarbonyyli, tert-butoksikarbonyyli, allyylioksikarbonyyli, 4-metoksikarbonyyli, asetyyli, trikloriasetyyli, 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli, 2,4-dimetoksibentsyylioksikarbonyyli, 2-(metyylitiometoksi)etoksikarbonyyli, bentsoyyli, 4-metyylibentsoyyli, 4-nitrobentsoyyli, 4-fluoribentsoyyli, 4-klooribentsoyyli ja 4-metoksibentsoyyli. Edullisia ovat asetyyli, metaanisulfonyyli ja tolueenisulfonyyli.

Liuottimiksi menetelmässä sopivat tavanomaiset orgaaniset liuottimet, jotka eivät muutu reaktio-olosuhteissa. Näihin kuuluvat edullisesti eetterit kuten dietyylieetteri, dioksaani, tetrahydrofuraani, glykolidimetyylieetteri, tai hiilivedyt kuten bentseeni, tolueeni, ksyleeni, heksaani, sykloheksaani tai maaöljyfraktiot tai halogeenihiilivedyt kuten dikloorimetaani, trikloorimetaani, tetrakloorimetaani, dikloorietyleeni, trikloorietyleeni tai klooribentseeni, tai etikkaesteri, trietyyliamiini, pyridiini, dimetyylisulfoksidi, dimetyyliformamidi, heksametyylifosforihappotriamidi, asetonitriili, asetoni tai nitrometaani. On myös mahdollista käyttää mainittujen liuottimien seoksia. Edullisesti käytetään eri vaiheissa tetrahydrofuraania, metyleenikloridia ja tolueenia.

Emäksinä voidaan keksinnön mukaisessa menetelmässä yleensä käyttää epäorgaanisia tai orgaanisia emäksiä. Näihin kuuluvat edullisesti alkalimetallihydroksidit kuten esim. natriumhydroksidi tai kaliumhydroksidi, maa-alkalimetallihydroksidit kuten bariumhydroksidi, alkalimetallikarbonaatit kuten natriumkarbonaatti tai kaliumkarbonaatti, maa-alkalimetallikarbonaatit kuten kalsiumkarbonaatti, tai alkalimetalli- tai maa-alkalimetallialkoholaatit ja -amidit kuten natrium- tai kaliummetanolaatti, natrium-

tai kaliumetanolaatti tai kalium-tert-butylaatti tai litiumdi-isopropyyliamidi (LDA), tai orgaaniset amiinit, trialkyyli-$C_{1-6}$-amiinit kuten trietyyliamiini, tai heterosyklit kuten 1,4-diatsabisyklo[2.2.2]oktaani (DABCO), 1,8-diatsabisyklo[5,4,0]undek-7-eeni (DBU), pyridiini, diaminopyridiini, metyylipyridiini tai morfoliini. On myös mahdollista käyttää emäksinä alkalimetalleja kuten natriumia ja niiden hydridejä kuten natriumhydridiä. Litiumdidi-isopropyyliamidi (LDA) ja DBU ovat edullisia.

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

Keksinnön mukainen menetelmä suoritetaan yleensä lämpötilavälillä -100 °C - +100 °C, edullisesti -78 °C:ssa.

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

Suojaryhmän vieminen paikalleen tapahtuu yleensä jossakin edellä mainitussa liuottimessa emäksen läsnä ollessa.

Suojaryhmän vieminen paikalleen tapahtuu yleensä yleensä läpötilavälillä 0 °C - +60 °C, edullisesti huoneen lämpötilassa ja normaalipaineessa.

Lohkaisu tapahtuu yleensä jossakin edellä mainitussa liuottimessa, edullisesti tolueenissa ja jonkin edellä mainitun emäksen läsnä ollessa.

Lohkaisu tapahtuu yleensä läpötilavälillä +30 °C - +130 °C, edullisesti +50 °C - +100 °C ja normaalipaineessa.

Emäksinä saippuoimisessa voidaan käyttää tavanomaisia epäorgaanisia emäksiä. Näihin kuuluvat edullisesti alkalimetallihydroksidit ja maa-alkalimetallihydroksidit kuten esim. natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi tai ba-

riumhydroksidi, tai alkalimetallikarbonaatit kuten natrium- tai kaliumkarbonaatti tai natriumvetykarbonaatti, tai alkalimetallialkoholaatit kuten natriummetanolaatti, natriumetanolaatti, kaliummetanolaatti, kaliumetanolaatti tai kalium-tert-butylaatti. Erityisen edullisesti käytetään natriumhydroksidia tai kaliumhydroksidia.

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

Saippuointi voidaan myös suorittaa happojen kuten trifluorietikkahapon, etikkahapon, kloorivetyhapon, bromivetyhapon, metaanisulfonihapon, rikkihapon tai perkloorihapon, edullisesti trifluorietikkahapon avulla.

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

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

Saippuointia suoritettaessa käytetään yleensä 1 - 3 moolia emästä, edullisesti 1 - 1,5 moolia 1 moolia esteriä kohti. Erityisen edullisesti käytetään molaarisia määriä reaktantteja.

Reaktiota suoritettaessa syntyvät ensimmäisessä vaiheessa keksinnön mukaisten yhdisteiden karboksylaatit välituotteina, jotka voidaan eristää. Keksinnön mukaiset hapot saadaan käsittelemällä karboksylaatteja tavanomaisilla epäorgaanisilla hapoilla. Näihin kuuluvat edullisesti mineraalihapot kuten esim. kloorivetyhappo, bromivetyhappo, rikkihappo ja fosforihappo. Tällöin on valmistet-

taessa karboksyylihappoja osittautunut edulliseksi tehdä saippuoinnin emäksinen reaktioseos happamaksi toisessa vaiheessa karboksylaatteja eristämättä. Hapot voidaan tämän jälkeen eristää tavalliseen tapaan. Emäksisten heterosyklien tapauksissa voidaan karboksylaattiluoksia käsittelemällä edellä mainituilla hapoilla myös saada heterosyklien suoloja epäorgaanisten happojen kanssa.

Alkylointi tapahtuu yleensä alkylointiaineilla kuten $C_{1-6}$-alkyylihalogenideilla, sulfonihappoestereillä tai substituoiduilla tai substituoimattomilla $C_{1-6}$-dialkyyli- tai $C_{1-6}$-diaryylisulfonaateilla, edullisesti metyylijodidilla tai dimetyylisulfaatilla.

Alkylointi suoritetaan yleensä jossakin edellä mainitussa liuottimessa, edullisesti dimetyyliformamidissa lämpötilavälillä 0 °C - +70 °C, edullisesti 0 °C - +30 °C ja normaalipaineessa.

Yleisen kaavan II mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tavanomaisin menetelmin [vrt. PCT-hakemus WO 91/00 277].

Yleisen kaavan III mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja [vrt. esim. Beilstein 9, 511].

Yleisen kaavan IV mukaiset yhdisteet ovat konkreettisina aineina uusia ja niitä voidaan valmistaa esim. yllä mainitulla menetelmällä.

Edellä mainitut valmistusmenetelmät on mainittu ainoastaan selvennykseksi. Keksinnön mukaisia yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä ei voida valmistaa ainoastaan näillä menetelmillä, vaan näiden menetelmien kaikki muunnelmat ovat samalla tavalla käyttökelpoisa.

Keksinnön mukaisilla imidatsolyylipropeenihappojohdannaisilla on ennalta aavistamaton arvokas farmakologinen vaikutusspektri.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on spesifinen A II-antagonistinen vaikutus koska ne inhiboivat kompetitiivisesti angiotensiini II:n sitoutumista reseptoreihin. Ne

estävät angiotensiini II:n vasokonstriktoriset ja aldosteronin erittymistä lisäävät vaikutukset. Tämän lisäksi ne estävät sileiden lihassolujen lisääntymistä.

Niitä voidaan sen tähden käyttää lääkeaineissa hoidettaessa valtimoiden kohunnutta verenpainetta ja hauraskovetustautia. Lisäksi niitä voidaan käyttää hoidettaessa sepelvaltimoiden sairauksia, sydämen vajaatoimintaa, aivotoiminnan häiriöitä, verettömyydestä johtuvia aivosairauksia, perifeerisiä verenkiertohäiriöitä, munuaisten ja lisämunuaisten toimintahäiriöitä, hengitystiehyeiden keuhkoputken kouristuksia ja verisuonisairauksia, $Na^+$-retentiota ja vesipöhöjä.

**Agonisteilla aikaansaatujen supistusten estämisen tutkiminen**

Molempia sukupuolia olevia kaniineja tapettiin lyömällä niskaan ja niistä valutettiin veri pois, tai ne nukutettiin nembutaalilla (noin 60 - 80 mg/kg i.v.) ja tapettiin avaamalla rintakehä. Rintavaltimo poistettiin, se vapautettiin sidekudoksesta ja jaettiin 1,5 mm leveisiin rengassuikaleihin, jotka erikseen laitettiin kuormitukselle noin 3,5 g 10 ml:aan karbogeenikaasutettua elinkylpyä, jonka lämpötila oli 37 °C ja jossa oli Krebs-Henseleit-elatusliuosta, jonka koostumus oli: 119 mmol/l NaCl; 2,5 mmol/l $CaCl_2 \times 2\ H_2O$; 1,2 mmol/l $KH_2PO_4$; 10 mmol/l glukoosia; 4,8 mmol/l KCl; 1,4 mmol/l $MgSO_4 \times 7\ H_2O$ ja 25 mmol/l $NaHCO_3$. Supistukset mitattiin isometrisesti Statham UC2-soluilla siltavahvistimen avulla (ifd Mulheim tai DSM Aalen) ja ne digitalisoitiin ja analysoitiin A/D-Wandlerilla (System 570, Keithley Munchen). Agonistiannosvaikutuskäyrien mittaus (DWK) suoritettiin kerran tunnissa. Jokaista DWK:ta kohti laitettiin kylpyyn 3 tai 4 yksittäiskonsentraatiota 4 minuutin välein. DWK:n ja sitä seuraavien pesusyklien jälkeen (16 kertaa 5 sekuntia/minuutti yllä mainitulla elatusliuoksella) oli 28-minuuttinen lepo-

tai inkubaatiofaasi, jolloin supistukset yleensä saavuttivat lähtöarvot.

Normaalitapauksen, kolmannen DWK:n korkeus pidettiin vertailuarvona tutkittaessa edelleen testattavia yhdisteitä, joita seuraavien DWK:iden mukaan lisättiin kylpyihin yhä korkeammissa konsentraatioissa inkubaatioajan alussa. Jokaista valtimopalasta stimoloitiin silloin koko päivän samalla agonistilla.

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

| | | |
|---|---|---|
| KCl | 22,7; 32,7; 42,7; 52,7 | mmol/l |
| L-noradrenaliini | $3x10^{-9}$; $3x10^{-8}$; $3x10^{-7}$; $3x10^{-6}$ | g/ml |
| serotoniini | $10^{-8}$; $10^{-7}$; $10^{-6}$ $10^{-5}$ | g/ml |
| B-HT 920 | $10^{-7}$; $10^{-6}$ $10^{-5}$ | g/ml |
| metoksamiini | $10^{-7}$; $10^{-6}$ $10^{-5}$ | g/ml |
| angiotensiini II | $3x10^{-9}$; $10^{-8}$; $3x10^{-8}$; $10^{-7}$ | g/ml |

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

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

**Verenpainemittaukset rotilla, joille oli ruiskutettu angiotensiini II:ta**

Urospuoliset Wistarrotat (Moellegaard, Kööpenhamina, Tanska), joiden ruumiinpaino oli 300 - 350 g, anestesoitiin tiopentaalilla. Trakeotomian jälkeen sijoitettiin femoraalivaltimoon katetri angiotensiini II-infuusiota varten ja katetri yhdisteen antoa varten. Kun vegetatiiviset hermot oli salvattu antamalla pentoliinia (5 mg/kg

i.v.), aloitettiin angiotensiini II-infuusio (0,3 µg/kg/-min). Kun verenpainearvot olivat stabiloituneet annettiin testattavaa yhdistettä joko laskimoon tai suspensiona tai liuoksena 0,5 %:isessa tyloosissa. Yhdisteen vaikutuksesta johtuneet verenpaineen muutokset on taulukossa ilmoitettu keskiarvoina ± SEM.

**Verenpainetta laskevan vaikutuksen määrittäminen rotilla, joilla on korkea verenpaine**

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

Lisäksi keksinnön mukaiset yhdisteet estävät radioaktiivisen angiotensiini II:n spesifistä sitoutumista konsentraatiosta riippumatta.

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

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

Reseptorisitoutumista koskevat tutkimukset suoritettiin osittain puhdistetulla naudan lisämunuaisen kuorella radioaktiivisella angiotensiini II:lla 0,25 ml:n koetilavuuksilla, joissa oli osittain puhdistetut membraanit (50 - 80 µg), $^3$H-angiotensiini II:ta (3 - 5 nM), testipuskuriliuosta (50 mM Tris, pH 7,2, 5 mM $MgCl_2$, 0,25 % BSA) ja tutkittavaa yhdistettä. 60 minuutin inkubaatioajan jälkeen huoneen lämpötilassa erotettiin näytteiden ei-sitoutunut radioaktiivisuus kostutetulla lasisuodattimella (Whatman GF/C) ja sitoutunut radioaktiivisuus mitattiin spektrofotometrisesti skintillaatioseoksessa sen jälkeen kun proteiini oli pesty jääkylmällä puskuriliuoksella (50 mM Tris/HCl, pH 7,4, 5 % PEG 6000). Raaka-arvot analysoitiin tietokoneella $K_i$- ja $IC_{50}$-arvoiksi ($K_i$: käytetyn radioaktiivisuuden suhteen korjatut $IC_{50}$-arvot; $IC_{50}$-arvot: konsentraatio, jolloin tutkittava yhdiste aikaansaa radioligandin kokonaissitoutumisen 50 %:isen inhibition).

**Keksinnön mukaisten yhdisteiden vaikutus sileiden lihassolujen lisääntymisen estoon**

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

Uudet vaikuttavat aineet voidaan tunnetuin menetelmin saattaa tavanomaisiksi antomuodoiksi kuten tableteiksi, lääkerakeiksi, pillereiksi, jyväsiksi, aerosoleiksi, siirapeiksi, emulsioiksi, suspensioiksi ja liuottimiksi käyttämällä myrkyttömiä, farmaseuttisesti sopivia kantaja-aineita ja liuottimia. Tällöin on terapeuttisesti aktiivinen yhdiste läsnä konsentraationa 0,5 - 90 paino-% kokonaisseoksesta, eli määränä, joka on tarpeellinen jotta saavutettaisiin mainittu annostusliikkumavara.

Antomuodot voidaan valmistaa esim. sekoittamalla vaikuttavia aineita liuottimien ja/tai kantaja-aineiden kanssa, mahdollisesti käyttämällä emulgointi- ja/tai dispergointiaineita, jolloin käytettäessä vettä liuottimena mahdollisesti voidaan käyttää orgaanisia liuottimia apuliuottimina.

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

Käytettäessä ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti tapahtuvaa antoa voidaan käyttää vaikuttavan aineen liuoksia sopivissa nestemäisissä kantaja-aineissa.

Yleensä on osoittautunut edulliseksi käytettäessä laskimonsisäistä antoa, käyttää määriä 0,001 - 1 mg/kg, edullisesti noin 0,01 - 0,4 mg/kg ruumiinpainosta tehokkaiden tulosten saavuttamiseksi, ja käytettäessä suun kautta tapahtuvaa antoa on annostus noin 0,01 - 20 mg/kg, edullisesti 0,1 - 10 mg/kg ruumiinpainosta.

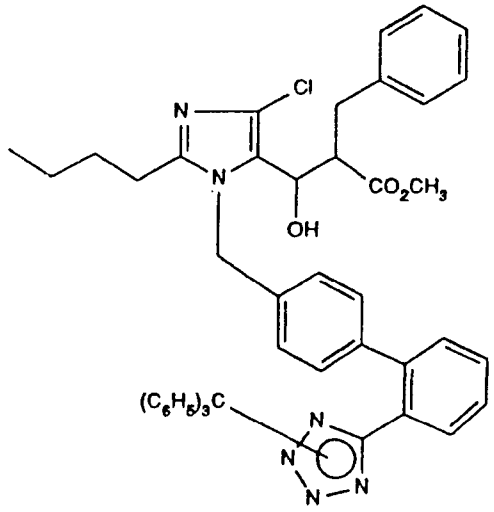
Voi kuitenkin välillä olla tarpeen poiketa mainituista määristä, riippuen ruumiinpainosta tai antotavasta, yksittäisestä suhtautumisesta lääkeaineeseen, antomuodosta ja -ajasta tai aikavälistä, jolloin anto tapahtuu. Siten voi joissakin tapauksissa pienempikin määrä kuin edellä mainittu vähimmäismäärä olla riittävä ja joissakin tapauksissa voi olla tarpeen ylittää yläraja. Annettaessa

suurempia määriä voi olla edullista jakaa nämä päivän mittaan annettaviksi pienemmiksi annoksiksi.

**Lähtöaineet**

**Esimerkki I**

**2-bentsyyli-3-[2-n-butyyli-4-kloori-1-{(2'-(N-trifenyylimetyylitetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-3-hydroksipropionihappometyyliesteri**



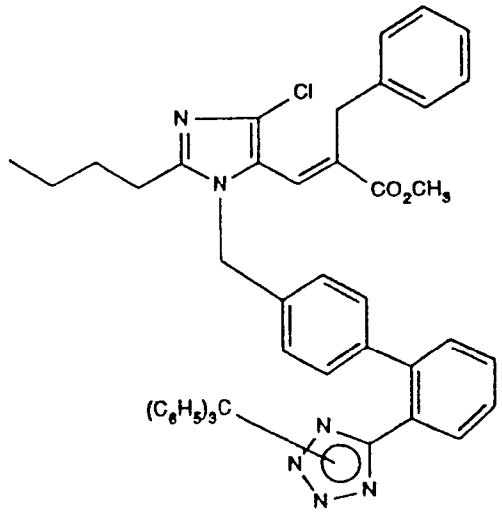

3-fenyylipropionihappometyyliesteriä (180,4 mg, 1,1 mmol) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (2 ml), minkä jälkeen -78 °C:ssa lisättiin 1,5 M litiumdi-isopropyyliamidiliuosta (0,8 ml, 1,2 mmol) sykloheksaanissa. Seosta sekoitettiin 30 minuuttia -78 °C:ssa, 2-n-butyyli-4-kloori-1-[(2'-(N-trifenyylimetyylitetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli)metyyli]-1H-imidatsoli-5-karboksaldehydiä (662,5 mg, 1,0 mmol) tetrahydrofuraanissa (5 ml) lisättiin, seosta sekoitettiin 30 minuuttia -78 °C:ssa, kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta (5 ml) lisättiin 0 °C:ssa ja seosta uutettiin kolme kertaa eetterillä (20 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatilla ja jäännös kromatografoitiin piigeeli 60:lla etyyliasetaatti/petrolieetteri-seoksella (1:1).

Saanto: 300 mg (36 % teoreettisesta).

$R_f$ = 0,53 ja 0,48 diastereomeeriseos (etyyliasetaatti/petrolieetteri = 1:1).

**Esimerkki II**

**(E)-2-bentsyyli-3-[2-n-butyyli-4-kloori-1-{(2'-(N-trifenyylimetyylitetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-propeenihappometyyliesteri**



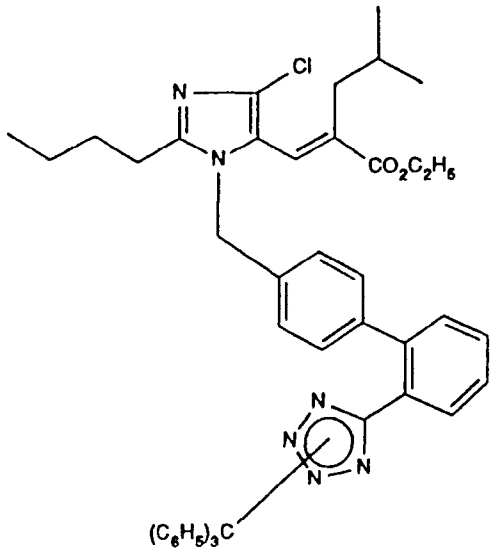

Esimerkin I mukaista yhdistettä (300 mg, 0,36 mmol) liuotettiin dikloorimetaaniin (3 ml). Tämän jälkeen lisättiin peräkkäin N,N-dimetyyliaminopyridiiniä (DMAP) (16 mg, 0,13 mmol) ja etikkahappoanhydridiä (41 mg, 0,4 mmol), sekoitettiin tunnin ajan 25 °C:ssa ja lisättiin vettä (2 ml) ja eetteriä (10 ml). Orgaaninen faasi pestiin peräkkäin kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella (3 ml) ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella (3 ml), kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin. Näin saatu raakatuote liuotettiin tolueeniin (3 ml), 1,8-diatsabisyklo[5,4,0]undek-7-eeniä (DBU) (183 mg, 1,2 mmol) lisättiin ja seosta sekoitettiin 20 tuntia 90 °C:ssa. Jäähdytykseen jälkeen lisättiin eetteriä (3 ml) uutettiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella (5 ml), orgaaninen faasi väkevöitiin ja jäännös kromatografoitiin piigeeli 60:lla etyyliasetaatti/petrolieetteri-seoksella (1:2).

Saanto: 120 mg (41 % teoreettisesta).

$R_f$ = 0,63 (etyyliasetaatti/petrolieetteri = 1:1).

**Esimerkki III**

**(E)-3-[2-n-butyyli-4-kloori-1-{(2'-(N-trifenyylimetyylitetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(2-metyylipropyyli)-2-propeenihappoetyyliesteri**



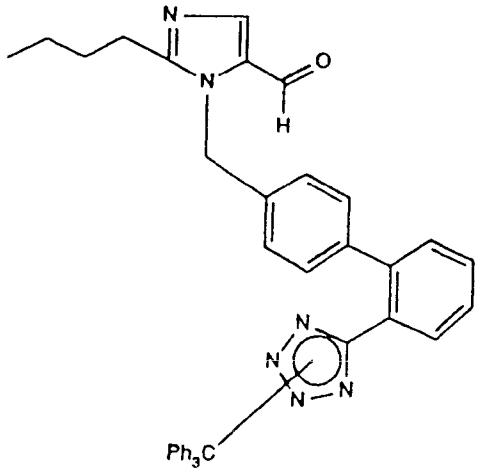

Analogisesti esimerkin II mukaisesti saatiin otsikon mukainen yhdiste 3-[2-n-butyyli-4-kloori-1-{(2'-(N-trifenyylimetyylitetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-3-hydroksi-2-(2-metyylipropyyli)-2-propeenihappoetyyliesteristä (1,72 g, 2,13 mmol).

Saanto: 440 mg (27 % teoreettisesta).

$R_f$ = 0,71 (etyyliasetaatti/petrolieetteri = 1:2).

**Esimerkki IV**

**2-n-butyyli-1-[(2'-(trifenyylimetyylitetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli)metyyli]-1H-imidatsol-5-yyli]-5-karboksaldehydi**



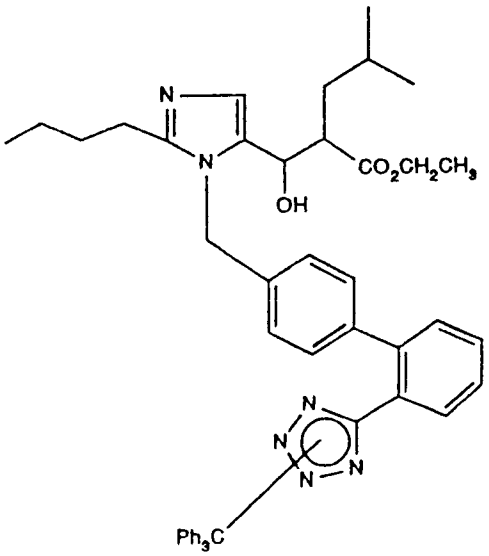
2-n-butyyli-4-kloori-1-[(2'-(N-trifenyylimetyylitetratsol-5-yyli]bifenyl-4-yyli)metyyli]-1H-imidatsoli-5-karboksaldehydiä 12,0 g (18,1 mmol) metanolissa (150 ml) hydrogenoitiin 5 %:isen palladium/hiilen (1,2 g) ja natriumasetaattitrihydraatin (2,46 g, 18,1 mmol) läsnä ollessa 25 °C:ssa 1,5 tunnin ajan 3 baarin vety-ylipaineessa. Katalysaattori suodatettiin pois, seos haihdutettiin ja jäännös kromatografoitiin piigeeli 60:lla etyyliasetaatti/petrolieetteri-seoksella (1:1).

Saanto: 3,85 g (34 % teoreettisesta).

$R_f$ = 0,41 (etyyliasetaatti/petrolieetteri = 1:1).

**Esimerkki V**

**3-[2-n-butyyli-1-{(2'-(N-trifenyylimetyylitetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(2-metyylipropyyli)-3-hydroksipropionihappoetyyliesteri**




Liuokseen, jossa oli N,N-di-isopropyyliamiinia (0,89 g, 8,75 mmol) tetrahydrofuraanissa (10 ml) lisättiin suojakaasun alla -78 °C:ssa 1,6 N n-butyylilitiumliuosta n-heksaanissa (5,15 ml, 8,25 mmol). Tämän jälkeen reaktioseos lämmitettiin lyhyesti 0 °C:seen, jäähdytettiin taas -78 °C:seen ja siihen lisättiin isokapronihappoetyylieesteriä (1,24 ml, 7,5 mmol) tetrahydrofuraanissa (5 ml). Seosta sekoitettiin 30 minuuttia -78 °C:ssa, esimerkin IV mu-

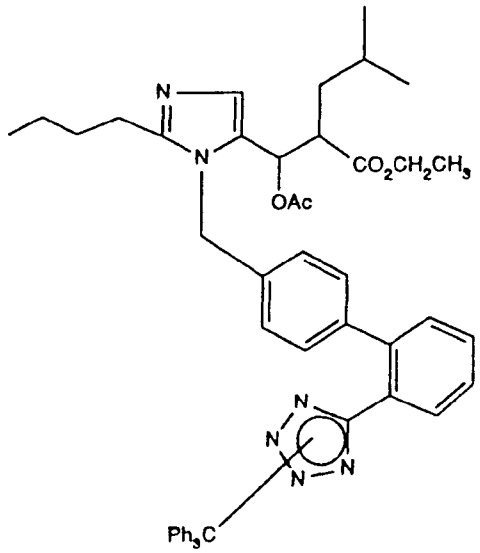
kaista yhdistettä (3,14 g, 5 mmol) tetrahydrofuraanissa (20 ml) lisättiin, seosta sekoitettiin tunnin ajan -78 °C-:ssa. Sitten lämmitettiin hitaasti 25 °C:seen, kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta (20 ml) lisättiin ja seosta uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla (50 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatilla, väkevöitiin ja jäännös kromatografoitiin piigeeli 60:lla etyyliasetaatti/petrolieetteri-seoksella (3:1).

Saanto: 1,82 g (47 % teoreettisesta).

$R_f$ = 0,27 (etyyliasetaatti/petrolieetteri = 2:1, diastereomeeriseos)

**Esimerkki VI**

**3-asetoksi-3-[2-n-butyyli-1-{(2'-(N-trifenyylimetyylitetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(2-metyylipropyyli)-3-hydroksipropionihappoetyyliesteri**




Esimerkin V mukaista yhdistettä (11,1 g, 14,4 mmol) liuotettiin dikloorimetaaniin (100 ml). Tämän jälkeen lisättiin N,N-dimetyyliaminopyridiiniä (DMAP) (626 mg, 5,13 mmol) ja etikkahappoanhydridiä (2,04 ml, 21,6 mmol) ja seosta sekoitettiin 16 tuntia 25 °C:ssa. Seosta laimennet-

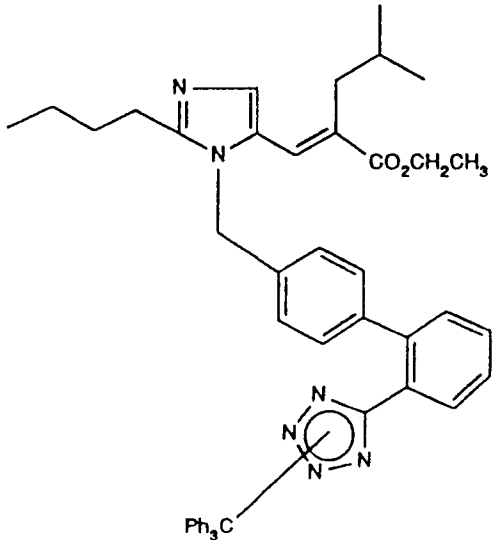
tiin eetterillä, pestiin vedellä (50 ml), kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella (50 ml) ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella (50 ml), kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin. Näin saatu raakatuote kromatografoitiin piigeeli 60:lla etyyliasetaatti/petrolieetteriseoksella (2:1).

Saanto: 11,7 g (100 % teoreettisesta).

$R_f$ = 0,52 (etyyliasetaatti/petrolieetteri = 2:1, diastereomeeriseos)

**Esimerkki VII**

**3-[2-n-butyyli-1-{(2'-(N-trifenyylimetyylitetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(2-metyylipropyyli)-propeenihappoetyyliesteri**




Esimerkin VI mukaista yhdistettä (11,7 g, 14,3 m-mol) liuotettiin tolueeniin (150 ml). Tämän jälkeen lisättiin 1,8-diatsabisyklo[5,4,0]undek-7-eeniä (DBU) (5,4 g, 35,8 mmol) ja seosta refluksoitiin 5 tuntia. Jäähtynyt reaktioseos pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella (70 ml), orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin. Jäännös kromatografoitiin piigeelillä etyyliasetaatti/petrolieetteriseoksella (1:1).

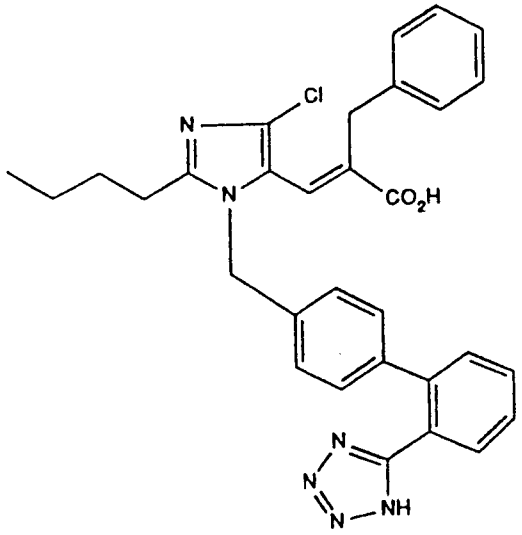
Saanto: 3 g (28 % teoreettisesta).

$R_f$ = 0,68 (etyyliasetaatti/petrolieetteri = 1:1).

**Valmistusesimerkit**

**Esimerkki 1**

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



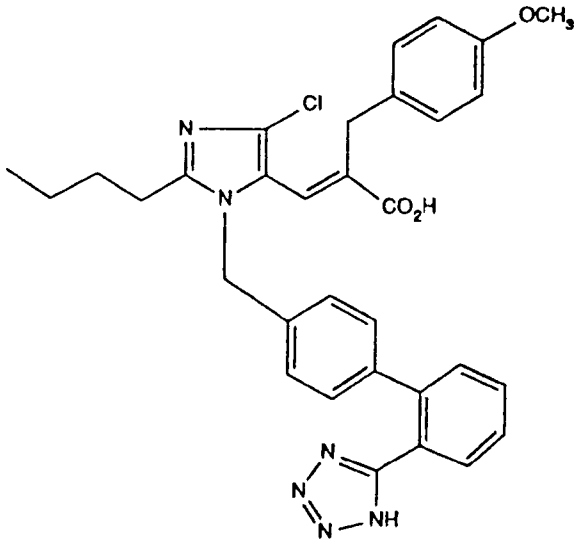

Esimerkin II mukaista yhdistettä (81 mg, 0,1 mmol) liuotettiin 2 N metanoliseen natriumhydroksidiin (3 ml). Seosta kuumennettiin kiehuvaksi 30 minuutin ajan ja jäähdytyksen jälkeen se tehtiin happamaksi pH-arvoon 1 väkevällä suolahapolla ja sitä uutettiin dikloorimetaanilla (20 ml). Väkevöinnin jälkeen jäännös kromatografoitiin piigeeli 60:lla dikloorimetaani/metanoli/jääetikka-seoksella (10:1:0,05)

Saanto: 37 mg (67 % teoreettisesta).

$R_f$ = 0,40 (dikloorimetaani/metanoli/jääetikka = 10:1:0,05)

**Esimerkki 2**

**(E)-3-[2-n-butyyli-4-kloori-1-{(2'-(tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(4-metoksibentsyyli)-2-propeenihappo**



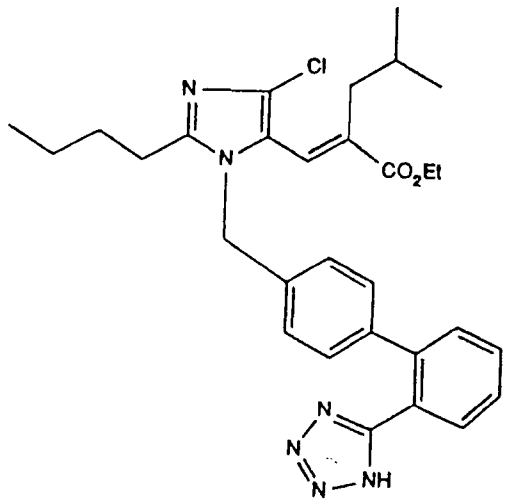

Liuokseen, jossa oli 3-[2-n-butyyli-4-kloori-1-{(-2'-(N-trifenyylimetyylitetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(4-metoksibentsyyli)-2-propeenihappometyyliesteriä (356 mg, 0,42 mmol) tetrahydrofuraanissa 6 ml, lisättiin vettä (2 ml) ja trifluorietikkahappoa (2 ml). Tämän jälkeen sekoitettiin 6 tuntia 25 °C:ssa, seos liuotettiin dioksaani/vesi-seokseen (1:1) ja tehtiin emäksiseksi väkevällä litiumhydroksidiliuoksella. Reaktioseosta sekoitettiin 3 tuntia 25 °C:ssa, ravistettiin etyyliasetaatilla, vesifaasi tahtiin happamaksi laimealla suolahapolla ja sitä uutettiin uudelleen etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatilla, väkevöitiin ja jäännös kromatografoitiin piigeeli 60:lla dikloorimetaani/metanoli-seoksella (8:1).

Saanto: 230 mg (94 % teoreettisesta).

$R_f$ = 0,63 (dikloorimetaani/metanoli = 8:1).

**Esimerkki 3**

**(E)-3-[2-n-butyyli-4-kloori-1-{(2'-(tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(2-metyylipropyyli)-2-propeenihappoetyyliesteri**



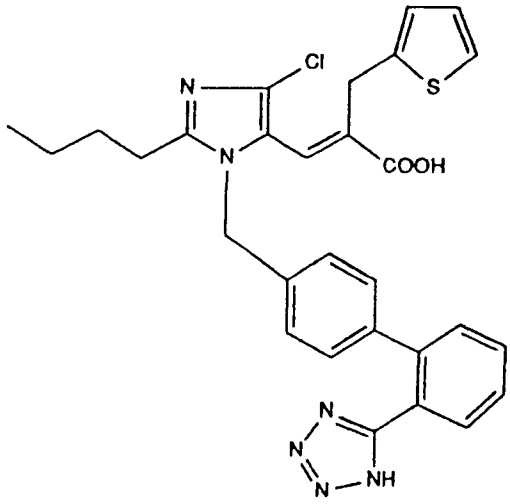

Liuokseen, jossa oli esimerkin III mukaista yhdistettä (440 mg, 0,56 mmol) tetrahydrofuraanissa 10 ml, lisättiin peräkkäin vettä (1,5 ml) ja trifluorietikkahappoa (1,5 ml). Tämän jälkeen sekoitettiin 24 tuntia 25 °C:ssa, pH-arvo säädettiin emäksiseksi väkevällä natriumhydroksidilla, seosta uutettiin eetterillä (20 ml), vesifaasi tehtiin happamaksi puoliväkevällä suolahapolla ja sitä uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla (30 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatilla, väkevöitiin ja jäännös kromatografoitiin piigeeli 60:lla dikloorimetaani/metanoli-seoksella (10:1).

Saanto: 130 mg (43 % teoreettisesta).

$R_f$ = 0,31 (dikloorimetaani/metanoli = 10:1).

**Esimerkki 4**

**(E)-3-[2-n-butyyli-4-kloori-1-{(2'-(tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(2-tienyylimetyyli)-2-propeenihappo**



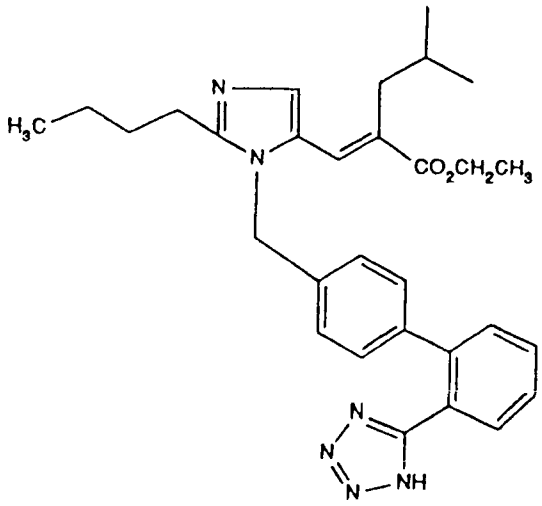
Analogisesti esimerkin I mukaisesti saatiin otsikon mukainen yhdiste (E)-3-[2-n-butyyli-4-kloori-1-{(2'-(tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(2-tienyylimetyyli)-2-propeenihappometyyliesteristä (410 mg, 0,72 mmol).

Saanto: 110 mg (28 % teoreettisesta).

$R_f$ = 0,27 (dikloorimetaani/metanoli = 10:1).

**Esimerkki 5**

**3-[2-n-butyyli-1-{(2'-(tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(2-metyylipropyyli)-2-propeenihappoetyyliesteri**



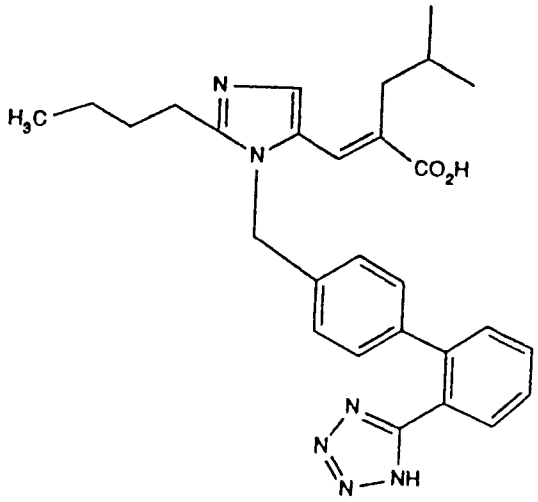
Liuokseen, jossa oli esimerkin VII mukaista yhdistettä (3,0 g, 3,9 mmol) metanolissa (30 ml) lisättiin hitaasti väkevää suolahappoa (2 ml). 15 minuutin kuluttua reaktioseos kaadettiin veteen (300 ml), se uutettiin dikloorimetaanilla (4 x 70 ml), orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin. Jäännös kromatografoitiin piigeelillä tolueeni/metanoli/jääetikka-seoksella (35:5:0,5).

Saanto: 1,88 g (94 % teoreettisesta).

$R_f$ = 0,21 (tolueeni/metanoli/jääetikka = 35:5:0,5)

**Esimerkki 6**

**3-[2-n-butyyli-1-{(2'-(tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli)metyyli}-1H-imidatsol-5-yyli]-2-(2-metyylipropyyli)-2-propeenihappo**



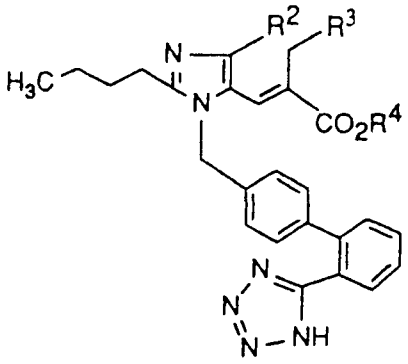

Liuokseen, jossa oli esimerkin 5 mukaista yhdistettä (1,44 g, 2,8 mmol) metanolissa (50 ml) lisättiin liuos, jossa oli natriumhydroksidia (1 g) metanolissa (10 ml) ja seosta sekoitettiin 16 tuntia 50 °C:ssa. Jäähdytyksen jälkeen seos tehtiin happamaksi väkevällä suolahapolla ja sitä uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 75 ml) ja etyyliasetaatilla (3 x 75 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin.

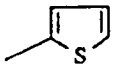
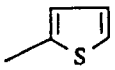
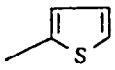
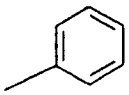
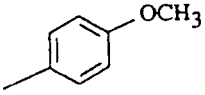
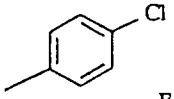
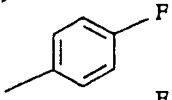
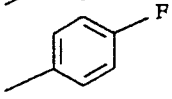
Jäännös kromatografoitiin piigeelillä tolueeni/metanoli/-jääetikka-seoksella (35:5:0,2).
Saanto: 0,41 g (30 % teoreettisesta).
$R_f$ = 0,12 (tolueeni/metanoli/jääetikka = 35:5:0,2)

Analogisesti yllä olevien ohjeiden mukaisesti valmistettiin taulukon I mukaiset yhdisteet.

Yleinen ohje suolojen valmistamiseksi: liuos, jossa on vastaava imidatsolyylipropeenihappo dioksaani/vesi-seoksessa neutraloidaan ekvimolaarisella määrällä 1 N natriumhydroksidia, jäähdytetään ja lyofilisoidaan yön yli.

**Taulukko 1**

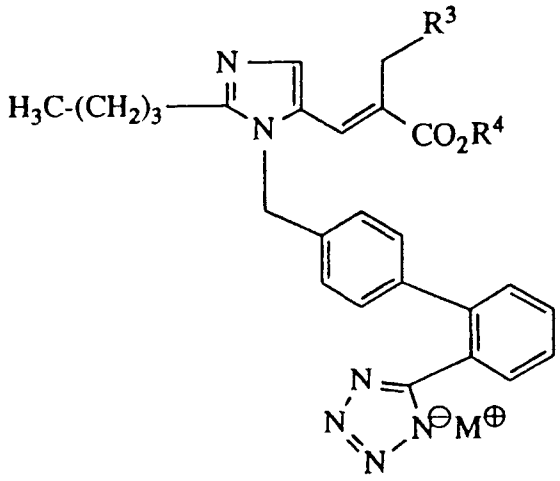


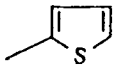
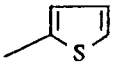
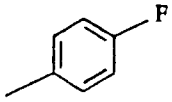
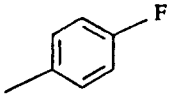
| Esim. nro | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | isomeeri | $R_f$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 7 | Cl |  | H | (Z) | 0,32[b)] |
| 8 | H |  | $-CH_3$ | | 0,18[c)] |
| 9 | H |  | H | | 0,17[d)] |
| 10 | H |  | H | | 0,19[a)] |
| 11 | H |  | H | | 0,15[d)] |
| 12 | H |  | H | | 0,16[d)] |
| 13 | H |  | H | | 0,16[d)] |
| 14 | H |  | $-CH_3$ | | 0,24[d)] |

a) dikloorimetaani/metanoli = 10:1
b) dikloorimetaani/metanoli = 5:1
c) tolueeni/metanoli/jääetikka = 35:5:0,2
d) tolueeni/metanoli/jääetikka = 35:5:1
e) dikloorimetaani/metanoli/jääetikka = 10:1:0,05

Taulukon 2 mukaiset yhdisteet valmistetaan yllä olevan ohjeen mukaisesti.

**Taulukko 2**

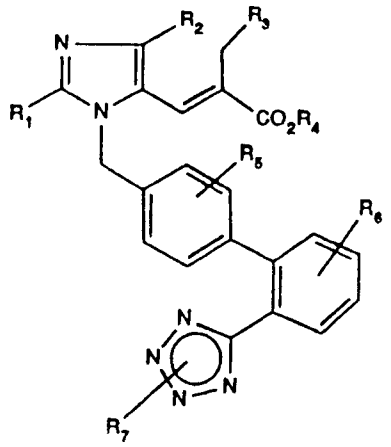


| Esim. nro | $R^3$ | $R^4$ | M |
|---|---|---|---|
| 15 | $CH(CH_3)_2$ | $C_2H_5$ | Na |
| 16 | $CH(CH_3)_2$ | Na | Na |
| 17 |  | $CH_3$ | Na |
| 18 |  | Na | Na |
| 19 |  | $CH_3$ | Na |
| 20 |  | Na | Na |

46

**Patenttivaatimukset:**

1. Yleisen kaavan I mukaisia substituoituja imidatsolyylipropeenihappojohdannaisia,



(I)

t u n n e t u t siitä, että

$R^1$ tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä tai alkenyyliä, jossa on jopa 8 hiiliatomia ja joka mahdollisesti on substituoitu sykloalkyylillä, jossa on 3 - 6 hiiliatomia, tai

sykloalkyyliä, jossa on 3 - 8 hiiliatomia,

$R^2$ tarkoittaa vetyä, halogeenia, hydroksia, nitroa, syaania, trifluorimetyyliä, trifluorimetoksia tai pentafluorietyyliä, tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, tai

aryyliä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia,

$R^3$ tarkoittaa vetyä, suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 10 hiiliatomia, tai aryyliä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia tai 5- - 7-jäsenistä tyydytettyä tai tyydyttämätöntä heterosyklistä rengasta, jossa on jopa 4 heteroatomia ryhmästä S, N ja O, joka mahdollisesti voi olla jopa kolme kertaa substituoitu samoilla tai erilaisilla substituenteilla ryhmästä halogeeni, hydroksi, nitro, syaani, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli tai alkoksi, jossa on

jopa 8 hiiliatomia tai ryhmällä, jonka kaava on $-NR^8R^9$, jossa

$R^8$ ja $R^9$ ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, tai fenyyliä,

$R^4$ tarkoittaa vetyä, suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 8 hiiliatomia, tai fenyyliä,

$R^5$ ja $R^6$ ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, halogeenia, syaania, nitroa, trifluorimetyyliä, hydroksia, trifluorimetoksia, tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä tai alkoksia, jossa on jopa 6 hiiliatomia,

$R^7$ tarkoittaa vetyä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia

ja niiden suolat.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukaisia substituoituja imidatsolyylipropeenihappojohdannaisia t u n n e t u t siitä, että

$R^1$ tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä tai alkenyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia ja joka mahdollisesti on substituoitu syklopropyylillä, syklobutyylillä, syklopentyylillä tai sykloheksyylillä, syklopropyyliä, syklopentyyliä tai sykloheksyyliä,

$R^2$ tarkoittaa vetyä, fluoria, klooria, bromia, jodia, trifluorimetyyliä, trifluorimetoksia, pentafluorietyyliä, fenyyliä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia,

$R^3$ tarkoittaa vetyä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 8 hiiliatomia, tai fenyyliä, furyyliä, tienyyli, imidatsolyyliä, pyrryyliä tai pyridyyliä, joka mahdollisesti on substituoitu jopa kaksi kertaa samoilla tai erilaisilla substituenteilla ryhmästä fluori, kloori, bromi, hydroksi, nitro, syaani, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi tai suoraketjuinen tai haaroittunut al-

kyyli tai alkoksi, jossa on jopa 6 hiiliatomia tai ryhmällä, jonka kaava on $-NR^8R^9$, jossa
$R^8$ ja $R^9$ ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia,
$R^4$ tarkoittaa vetyä, suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia,
$R^5$ ja $R^6$ ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, fluoria, klooria, bromia, trifluorimetyyliä, trifluorimetoksia, tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia,
$R^7$ tarkoittaa vetyä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia
ja niiden suolat.

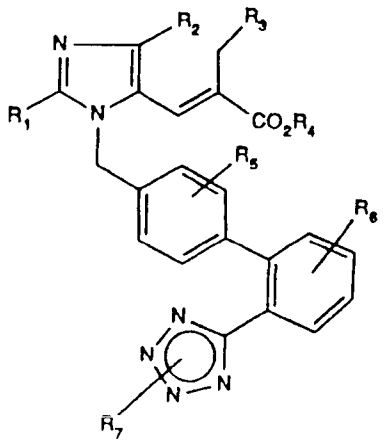
3. Patenttivaatimuksen 1 mukaisia substituoituja imidatsolyylipropeenihappojohdannaisia t u n n e t u t siitä, että
$R^1$ tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä tai alkenyyliä, jossa on jopa 4 hiilitomia, tai syklopropyyliä,
$R^2$ tarkoittaa vetyä, fluoria, klooria, bromia, jodia, trifluorimetyyliä, pentafluorietyyliä, fenyyliä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia,
$R^3$ tarkoittaa vetyä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, tai fenyyliä, furyyliä tai tienyyliä, jossa mahdollisesti voi olla substituenttinä fluori, kloori, syaani, hydroksi, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli tai alkoksi, jossa on jopa 4 hiiliatomia tai ryhmä, jonka kaava on $-NR^8R^9$, jossa
$R^8$ ja $R^9$ ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, metyyliä tai etyyliä,
$R^4$ tarkoittaa vetyä, suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia,

$R^5$ ja $R^6$ ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, fluoria, klooria tai bromia,
$R^7$ tarkoittaa vetyä, metyyliä, etyyliä, propyyliä tai isopropyyliä,
ja niiden suolat.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukaisia substituoituja imidatsolyylipropeenihappojohdannaisia t u n n e t u t siitä, että
$R^1$ tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä tai alkenyyliä, jossa on jopa 4 hiilitomia,
$R^2$ tarkoittaa vetyä, fluoria, klooria, jodia, trifluorimetyyliä tai pentafluorietyyliä,
$R^3$ tarkoittaa vetyä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, tai fenyyliä, furyyliä tai tienyyliä, jossa mahdollisesti voi olla substituenttinä fluori, kloori, syaani tai metoksi,
$R^4$ tarkoittaa vetyä, metyyliä tai etyyliä ja
$R^5$, $R^6$ ja $R^7$ tarkoittavat vetyä,
ja niiden suolat.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukaisia substituoituja imidatsolyylipropeenihappojohdannaisia t u n n e t u t siitä, että niitä käytetään sairauksien torjuntaan.

6. Menetelmä substituoitujen imidatsolyylipropeenihappojohdannaisten ja niiden suolojen valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava




(I)

jossa

$R^1$ tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä tai alkenyyliä, jossa on jopa 8 hiiliatomia ja joka mahdollisesti on substituoitu sykloalkyylillä, jossa on 3 - 6 hiiliatomia, tai

sykloalkyyliä, jossa on 3 - 8 hiiliatomia,

$R^2$ tarkoittaa vetyä, halogeenia, hydroksia, nitroa, syaania, trifluorimetyyliä, trifluorimetoksia tai pentafluorietyyliä, tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, tai

aryyliä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia,

$R^3$ tarkoittaa vetyä, suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 10 hiiliatomia, tai aryyliä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia tai 5- - 7-jäsenistä tyydytettyä tai tyydyttämätöntä heterosyklistä rengasta, jossa on jopa 4 heteroatomia ryhmästä S, N ja O, joka mahdollisesti voi olla jopa kolme kertaa substituoitu samoilla tai erilaisilla substituenteilla ryhmästä halogeeni, hydroksi, nitro, syaani, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli tai alkoksi, jossa on jopa 8 hiiliatomia tai ryhmällä, jonka kaava on $-NR^8R^9$, jossa

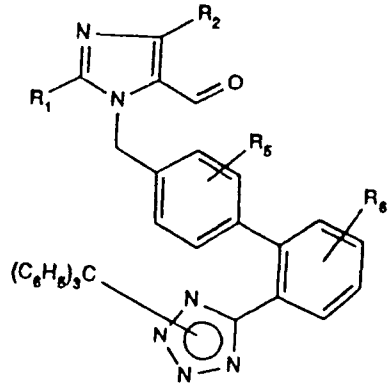
$R^8$ ja $R^9$ ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, tai fenyyliä,

$R^4$ tarkoittaa vetyä, suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 8 hiiliatomia, tai fenyyliä,

$R^5$ ja $R^6$ ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, halogeenia, syaania, nitroa, trifluorimetyyliä, hydroksia, trifluorimetoksia, tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä tai alkoksia, jossa on jopa 6 hiiliatomia,

$R^7$ tarkoittaa vetyä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia

t u n n e t t u siitä, että kaavan II mukaisia aldehydejä,

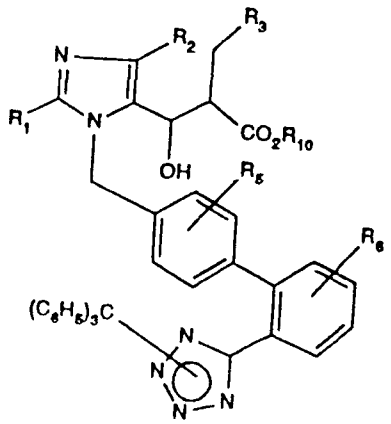


(II)

jossa $R^1$, $R^2$, $R^5$ ja $R^6$ tarkoittavat samaa kuin edellä, ensin saatetaan reagoimaan yleisen kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa,

$$R^3\text{-}(CH_2)_2\text{-}CO_2R^{10} \qquad (III)$$

jossa $R^3$ tarkoittaa samaa kuin edellä ja $R^{10}$ tarkoittaa samaa kuin $R^4$ edellä muttei vetyä, inertissä liuottimessa, emäksen läsnä ollessa, yleisen kaavan IV mukaisiksi yhdisteiksi



(IV)

jossa $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^5$, $R^6$ ja $R^{10}$ tarkoittavat samaa kuin edellä, ja lopuksi vapaa hydroksiryhmä suojataan suojaryhmällä ja viimeisessä vaiheessa tämä lohkaistaan inertissä liuottimessa emäksen läsnä ollessa, ja siinä tapauksessa

että kysymyksessä on happo ($R^4$ = H) saippuoidaan esteri, ja siinä tapauksessa että $R^7$ ei ole vety, alkyloidaan -NH-funktio.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suritetaan lämpötilavälillä -100 °C - +100 °C.

8. Lääkeaine t u n n e t t u siitä, että se sisältää vähintään yhtä patenttivaatimuksen 1 mukaista substituoitua imidatsolyylipropeenihappojohdannaista.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen lääkeaine, t u n n e t t u siitä, että se käytetään korkean verenpaineen ja valtimon hauraskovetustaudin hoitamiseksi.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukaisten substituoitujen imidatsolyylipropeenihappojohdannaisten käyttö lääkeaineiden valmistukseen.