

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 943808 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **943808**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D487/04

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **18.02.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **19.08.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **24.10.1994**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - **18.02.1993** PCT/FR1993/000161
Internationell ansökan - International
application

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

24.02.1992 FR 9202109 30.04.1992 FR 9205417

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Laboratoires Upsa, Ibis Rue Docteur Camille Bru 47000 Agen, France, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Bru-Magniez, Nicole, Paris, RANSKA, (FR)

2 • Güngör, Timur, Rueil Malmaison, RANSKA, (FR)

3 • Teulon, Jean-Marie, La Celle Saint Cloud, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Tampereen Patenttitoimisto Oy, Visiokatu 1, 33720 Tampere

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

Triatsolopyrimidiinijohdannaisia angiotensiini II:n reseptoreiden vast avaikuttajina

Triazolopyrimidinderivat som antagonister av receptorer för angiotensi n II

TRIATSOLOPYRIMIDIINIJOHDANNAISET ANGIOTENSIINI II-RESEPTORIEN VASTAVAIKUTTAJINA

5

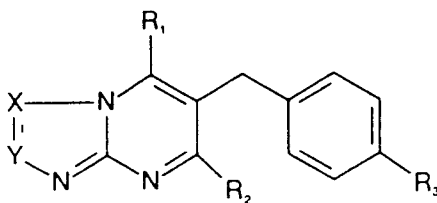
Tämä keksintö kohdistuu uusien tuotteiden muodossa triatsolopyrimidiinijohdannaisiin, joilla on alla oleva yleiskaava (I), ja niiden tautomeerisiin muotoihin ja tarvittaessa niiden additiosuoloihin, erityisesti farmaseuttisesti hyväksyttäviin additiosuoloihin.

Kyseessä olevilla yhdisteillä on hyvin arvokas farmakologinen profiili siinä määrin, kuin niillä on vastavaikutusominaisuuksia angiotensiini II-reseptoreihin ja antiproliferatiivisia ominaisuuksia. Ne on siksi tarkoitettu erityisesti sydän- ja verisuonitautien hoitoon ja estämiseen ja erityisesti korkean verenpaineen hoitamiseen, sydämen vajaatoiminnan hoitamiseen ja valtimonseinämien tautien, erityisesti valtimon seinämien kovettumisen hoitoon ja torjumiseen.

Tämä keksintö kohdistuu lisäksi menetelmään mainittujen tuotteiden valmistamiseksi ja niiden käyttöön terapiassa.

Näillä triatsolopyrimidiinijohdannaisilla ja niiden tautomeerisillä muodoilla on yleiskaava (I):

30



Kaava (I)

Kaavassa (I)

- yksi radikaaleista R₁ ja R₂ on

- alempi alkyyli-radikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia;

- eetteriradikaali, jolla on kaava $-(CH_2)_pOR$, jossa p on välillä 1-6 oleva kokonaisluku ja R on alempi alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia, tai bentsyy-liradikaali; tai

5

- alkoholiradikaali, jolla on kaava $-(CH_2)_pOH$, jossa p on kuten edellä on määritelty; ja

- toinen radikaali R_1 tai R_2 on

- vetyatomi;

10

- halogeeniatomi;

- alempi alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia; tai

- radikaali, joka on valittu ryhmästä, joka käsittää radikaalit N_3 , OR_4 , SR_4 , NR_5R_6 ja $NH(CH_2)_n-NR_5R_6$,

15

jossa

R_4 on

- vetyatomi;

- alempi alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia, tai C_3 - C_7 -sykloalkyylliradikaali;

20

- radikaali $(CH_2)_m-COOR'$, jossa m on välillä 1-4 oleva kokonaisluku ja R' on vetyatomi tai alempi alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia; tai

- radikaali $(CH_2)_m-O-R'$, jolloin m ja R' ovat kuten edellä on määritelty;

25

R_5 ja R_6 , jotka ovat identtiset tai erilaiset, ovat

- vetyatomi; tai

- alempi alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia, tai C_3 - C_7 -sykloalkyylliradikaali; tai

30

R_5 ja R_6 yhdessä typpiatomin kanssa johon ne ovat kiinnittyneet muodostavat heterosyklin, joka on valittu joukosta morfoliini, pyrrolidiini tai piperidiini; ja

n on kokonaisluku välillä 1-4;

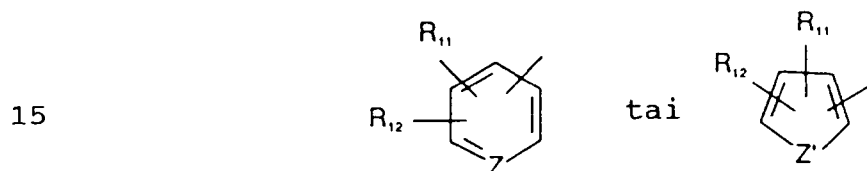
35

- X ja Y, jotka ovat erilaisia, ovat

- yhdessä tapauksessa typpiatomi; ja

- toisessa tapauksessa ryhmä $C-R_7$, jossa R_7 on

- vetyatomi
- alempi alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia, tai C₃-C₇-sykloalkyyliradikaali;
- radikaali (CH₂)_nOH, jossa n' on välillä 0-4 oleva kokonaisluku;
- radikaali SR', jossa R' on kuten edellä on määritetty; tai
- radikaali NR₅R₆, jossa R₅ ja R₆, jotka ovat identtiset tai erilaiset, ovat vetyatomi, alempi alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia, tai C₃-C₇-sykloalkyyliradikaali; ja
- R₃ on radikaali, jolla on kaava



jossa:

- Z on CH tai N tai Z' on S tai O;
- R₁₁ on vetyatomi tai halogeeniatomi; ja
- R₁₂ on tetratsoliradikaali, CN, COOH tai CONH₂.

Myös edellä mainittujen johdannaisten tautomeeriset muodot tulee ottaa huomioon.

Jos R₂ on atsidiryhmä, yhdisteet voivat olla trisyklisen tetratsolo[1,5-c]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiinin muodossa niiden kirjallisuudesta hyvin tunnetun tasapainon mukaisesti (ks. Temple and Montgomery, J. Org. Chem., 30, 826 (1965)).

Edellä mainitut johdannaiset voivat olla additiosuolojen muodossa, erityisesti farmaseuttisesti hyväksyttävien additiosuolojen muodossa.

Keksinnön johdannaisilla on edullisesti yleiskaava (I), joka on annettu edellä, ja jossa:

- yksi radikaaleista R₁ ja R₂ on
- alempi alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia;
- eetteriradikaali, jonka kaava on -(CH₂)_pOR,

jossa p on välillä 1-6 oleva kokonaisluku, ja R on alempi alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia, tai bent-syylliradikaali; tai

- alkoholiradikaali, jonka kaava on $-(CH_2)_pOH$,
5 jossa p on kuten edellä on määritetty; ja
- toinen radikaali R_1 tai R_2 on

- vetyatomi;
- halogeeniatomi;
- alempi alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia; tai
10
- radikaali, joka on valittu ryhmästä, joka käsittää radikaalit N_3 , OR_4 , SR_4 , NR_5R_6 ja $NH(CH_2)_n-NR_5R_6$, jossa:

- R_4 on
15
- vetyatomi; tai
- radikaali $-(CH_2)_m-O-R'$, jossa m on välillä 1-4 oleva kokonaisluku ja R' on alempi alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia;

- R_5 ja R_6 , jotka ovat identtiset tai erilaiset,
20 ovat

- vetyatomi; tai
- alempi alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia; tai
- R_5 ja R_6 yhdessä typpiatomin kanssa johon ne
25 ovat kiinnittyneet muodostavat heterosyklin, joka on valittu ryhmästä morfoliini, pyrrolidiini tai piperidiini; ja

- n on välillä 1-4 oleva kokonaisluku;
- X ja Y, jotka ovat erilaisia, ovat
30
- yhdessä tapauksessa typpiatomi; ja
- toisessa tapauksessa ryhmä $C-R_7$, jossa R_7 on
- vetyatomi;
- alempi alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia;

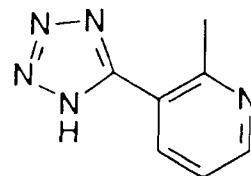
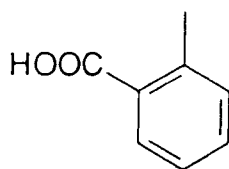
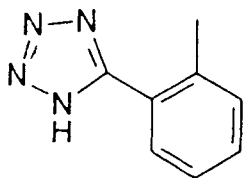
- radikaali $(CH_2)_nOH$, jossa n' on
35 välillä 0-4 oleva kokonaisluku;

- radikaali SR' , jolloin R' on kuten

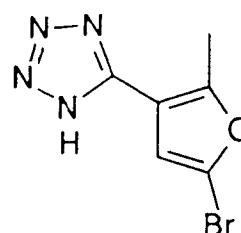
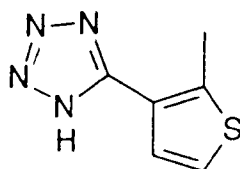
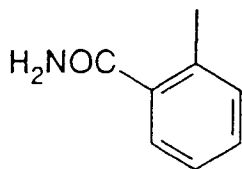
edellä on määritelty; tai

- radikaali NR_5R_6 , jossa R_5 ja R_6 , jotka ovat identtiset tai erilaiset, ovat vetyatomi tai alempi alkyyli- radikaali, jossa on 1-6 hiiliatomi; ja

5 - R_3 on yksi seuraavista radikaaleista:



10



15

Selityksessä ja patenttivaatimuksessa alemmalla alkyyli- radikaalilla ymmärretään olevan merkitys suora tai haarautunut hiilivetyketju, jossa on 1-6 hiiliatomi. Alempi alkyyli- radikaali on esim. metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-, isobutyyli-, tert-butyyli-, pentyyli-, isopentyyli-, heksyyli- tai isoheksyyli- radikaali.

25 C_3 - C_7 -sykloalkyyli- radikaalilla ymmärretään olevan merkitys tyydyttynyt syklinen hiilivetyradikaali, edullisesti syklopropyyli-, syklobutyyli-, sykloheksyyli- tai sykloheptyli- radikaali.

Halogeenilla ymmärretään olevan merkitys kloori-, bromi-, jodi-, tai fluori- atomi.

30 Yhdessä suoritusmuodossa R_1 on n-propyyli- ryhmä. Toisessa suoritusmuodossa R_1 on N-dietylli- aminoryhmä.

Toisessa suoritusmuodossa R_1 on n-butyyli- ryhmä.

35 Yhdessä suoritusmuodossa R_2 on hydroksyyli- ryhmä.

Toisessa suoritusmuodossa R_2 on n-propyyli- ryhmä.

Toisessa suoritussuodossa R_2 on N-dietyyliaminoryhmä.

Yhdessä suoritussuodossa R_3 on 2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyliiryhmä.

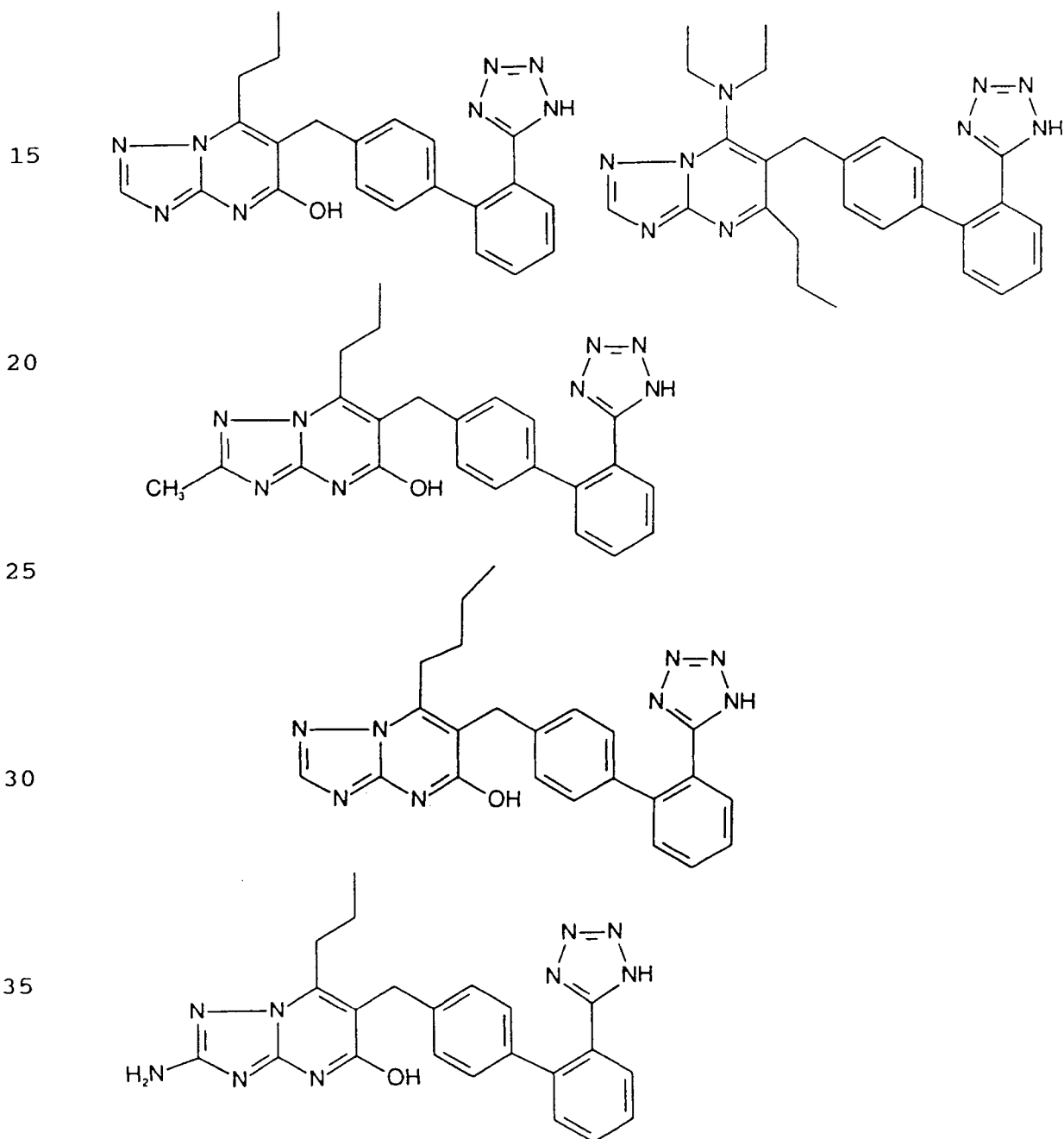
5 Yhdessä suoritussuodossa X on typpiatomy.

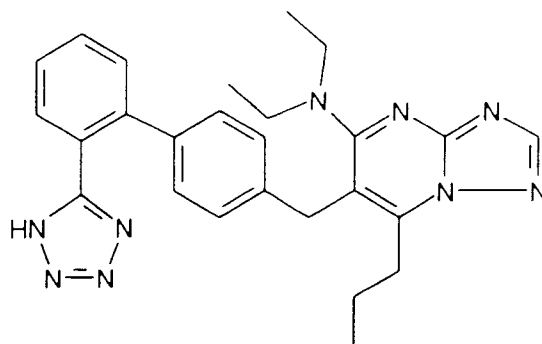
Yhdessä suoritussuodossa Y on ryhmä CH.

Toisessa suoritussuodossa Y on ryhmä C-CH₃.

Toisessa suoritussuodossa Y on ryhmä C-NH₂.

10 Keksinnön erityisen edulliset yhdisteet on valittu seuraavien kaavojen tuotteista

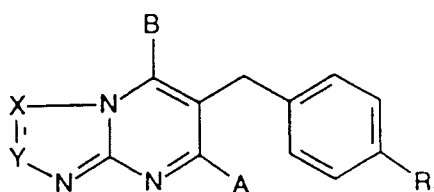




(mukaan)

Yleisillä ehdoilla kaavan (I) yhdisteiden valmistusmenetelmä käsittää:

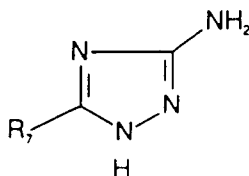
a) kaavan (α) yhdisteen valmistamisen:



Kaava (α)

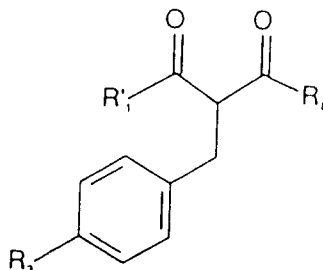
jossa:

- X, Y ja R₃ ovat kuten edellä on määritelty; ja
- A ja B ovat yhdessä tapauksessa hydroksyyli-ryhmä tai alempi alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia, ja toisessa tapauksessa alempi alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia, tai eetteriradikaali, jolla on kaava - (CH₂)_p-OR, jossa p on välillä 1-6 oleva kokonaisluku ja R on alempi alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia, tai bentsyyli-
radikaali, kondensoimalla 3-amino-1,2,4-triatsolia, jolla on kaava (II):



Kaava (II)

jossa R_7 on kuten edellä on määriteltä, kaavan (β) johdannaissella:



Kaava (β)

jossa R'_1 on alempi alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia, tai eetteriradikaali, jolla on kaava

$-(CH_2)_p-OR$, jossa p on välillä 1-6 oleva kokonaisluku ja

R on alempi alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia, tai bentsyyli- tai bentsyyliradikaali, R_8 on alempi alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia, tai alempi O -alkyyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia, edullisesti metyyli tai etyyli, ja R_3 on kuten edellä on määriteltä,

aproottisessa liuoksessa, kuten dikloori- tai triklooribentseenissä, tai happoliuotuksessa, kuten etikkahapossa, tai muuten alkoholissa vastaavan natrium- tai kaliumalkoholaatin läsnäollessa, tai muuten pyridiinissä tai 2-metyyli-5-etyylipyridiinissä 4-dimetyyliaminopyridiinin läsnäollessa tai poissaollessa, välillä $50-200^\circ C$ olevassa lämpötilassa;

b) tarpeen tullen ryhmän R_3 kantaman ryhmän suojaus käyttämällä sinänsä tunnettua menetelmää;

c) näin kaavan (β) johdannaissesta saadun johdannaisen lämmitys, kun edellinen on ketoesteri, sopivassa reagenssissa, kuten esimerkiksi $POCl_3$, A:n tai B:n edustaman hydroksyyli- tai alkyyliryhmän muuntamiseksi klooriatomiksi;

d) tämän klooratun johdannaisen lämmitys nukleofiilin läsnäollessa, joka sisältää typpeä, happea tai rikkiä, palautusjäähdytyksessä alkoholissa tai autoklaavissa $100^\circ C$:ssa, emäksen kuten esimerkiksi Na_2CO_3 :n läsnäol-

lessa tai poissaollessa, kaavan (α) johdannaisen saamiseksi, jossa A:lla ja B:lla on samat merkitykset kuin vastaavasti R_1 :lla ja R_2 :lla;

5 e) tarpeen tullen suojauksen poisto ryhmän R_3 kantamasta ryhmästä;

e_1) tämän ryhmän muuntaminen happoryhmäksi, esimerkiksi hydrolysoimalla tapauksessa, jossa tämä ryhmä on nitrili; tai

10 e_2) tämän ryhmän muuntaminen tetratsoliryhmäksi, esimerkiksi tapauksessa, jossa tämä ryhmä on nitrili, reaktiolla trialkyyliitina-atsidin kanssa lämmittämällä toluenissa tai ksyleenissä, minkä jälkeen seuraa käsittely kaasumaisella kloorivetyhapolla tetrahydrofuraanissa; tai

15 e_3) tämän ryhmän muuntaminen amidiryhmäksi, esimerkiksi tapauksessa, jossa tämä ryhmä on nitrili, reaktiolla rikkihapon kanssa, tai reaktiolla vetyperoksidin kanssa, tai muuten reaktiolla polyfosforihapon kanssa; ja

20 f) tarpeen tullen saadun johdannaisen muuntaminen additiosuolaksi, edullisesti farmaseuttisesti hyväksyttäväksi additiosuolaksi.

Keksinnön mukaisesti on mahdollista syntetisoida kaavan (I) yhdisteet seuraavan reaktiosarjan mukaisesti:

25 Sinänsä tunnetut menetelmät, kuten esimerkiksi Claisen-reaktio tai menetelmä käyttäen Meldrumin happoa, jotka menetelmät voidaan helposti löytää seuraavista kirjallisuusviitteistä:

30 - HAUSER C.R.; SWAMER F.W.; ADAMS J.T.; Org. Reactions, vol. VIII, 1954, 59-196,

- HENNE A.L.; TEDDER J.M.; J. Chem. Soc., 1953, 3628,

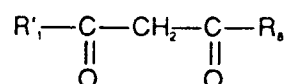
- BRESLOW D.S.; BAUMGARTEN E.; HAUSER C.R.; J. Am. Chem. Soc., 1944, 66, 1286,

35 - OIKAWA Y.; SUGANO K.; YONEMITSU O.; J. Org. Chem., 1978, 43(10), 2087-88,

- WIERENGA W.; SKULNICK H.I.; J. Org. Chem., 1979, 44, 310,

- HOUGHTON R.; LAPHAM D.; SYNTHESIS, 1982, 6, 451-2,
- BRAM G.; VILKAS M.; Bull. Soc. Chim. France, 1964(5), 945-51,
- BALYAKINA M.V.; ZHDANOVICH E.S.; PREOBRAZHENSKII N.A.; Tr. Vses. Nauchn. Issled. Vitam in. Inst., 1961, 7, 8-16,
- RENARD M.; MAQUINAY A.; Bull. Soc. Chim. Belg., 1946, 55, 98-105,
- BRUCE F.W.; COOVER H.W.; J. Am. Chem. Soc., 1944, 66, 2092-94, ja
- EBY C.J. ja HAUSER C.R.; J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 723-5,

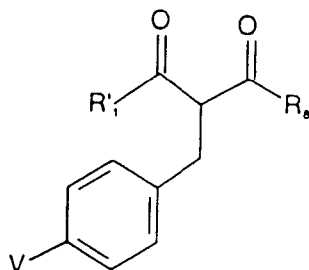
ovat käytettävissä kaavan (III) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi:



Kaava (III)

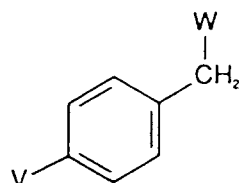
jossa R'_1 on alempi alkyyliiradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia, tai eetteriradikaali vastaten kaavaa $-(CH_2)_p-OR$, jossa p on välillä 1-6 oleva kokonaisluku ja R on alempi alkyyliiradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia, tai bentsyyliiradikaali, ja R_8 on alempi alkyyliiradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia, tai alempi O-alkyyliiryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia, edullisesti metyyli tai etyyli.

Seuraavan kaavan mukaiset yhdisteet



Kaava (V)

saadaan bentsyloimalla kaavan (III) yhdisteet kaavan (IV) yhdisteillä:

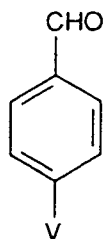


Kaava (IV)

emäksen, kuten asetonissa olevan natrium- tai kalium-karbonaatin, alkoholissa olevan natrium- tai kaliumalkoholaatin, tai liuoksissa, kuten tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa tai dimetyyliformamidissa olevan natrium- tai litiumhydridin läsnäollessa, esimerkiksi lämpötilassa välillä 50-100°C, tai muussa tapauksessa yhden litiumkloridin tai -bromidin ekvivalentin ja kahden diisopropyylietyyliamiiniekvivalentin läsnäollessa tetrahydrofuraanissa palautusjäähdytyksessä seuraavan viitteen mukaan:

- SUNG-EUN YOO; KYU YANG YI; Bull. Korean Chem. Soc., 1989, 10(1), 112.

Nämä kaavan (V) mukaiset yhdisteet voidaan saada myös kaavan (VI) aldehydin kondensaatiolla:



Kaava (VI)

kaavan (III) mukaisilla yhdisteillä, jonka jälkeen seuraa hydrogenointi katalyytin läsnäollessa, kuten Raney-

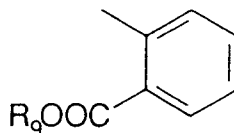
nikkeli, palladium puuhiilissä tai platinaoksidi, liuot-
timessa kuten alkoholi tai tetrahydrofuraani paineen
alaisena tai tavallisessa paineessa, jos läsnäolevat
substituentit sen sallivat.

- 5 Kaavan (V) yhdisteiden valmistusmenetelmät
voidaan löytää yleisemmin esitettyinä seuraavista viit-
teistä:
- DURGESHWARI P.; CHAUDHURY N.D.; J. Ind. Chem. Soc.,
1962, 39, 735-6,
 - 10 - HEINZ P.; KREGLEWSKI A.; J. Prakt. Chem., 1963,
21(3-4), 186-197,
 - ZAUGG H.E.; DUNNIGAN D.A.; MICHAELS R.J.; SWETT
L.R.; J. Org. Chem., 1961, 26, 644-51,
 - KAGAN H.B.; HENG SUEN Y.; Bull. Soc. Chim. France,
15 1966(6), 1819-22,
 - RATHKE M.W.; DEITCH J.; Tetrahedron Lett., 1971(31),
2953-6,
 - BORRIES KUBEL; Liebigs Ann. Chem., 1980, 1392-1401,
 - MARQUET J.; MORENO-MANAS M.; Chem. Lett., 1981, 2,
20 173-6,
 - IOFFE T.; POPOV E.M.; VATSURO K.V.; TULIKOVA E.K.;
KABACHNIK M.I.; Tetrahedron, 1962, 18, 923-940, ja
- SHEPHERD T.M.; Chem. Ind. (London), 1970, 17, 567.

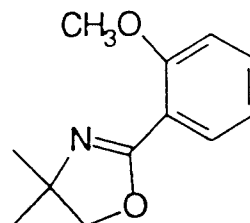
25 Kaavassa (IV) W on halogeeniatomi, edullisesti
kloori tai bromi. Samassa kaavassa:

V voi olla ryhmä

30



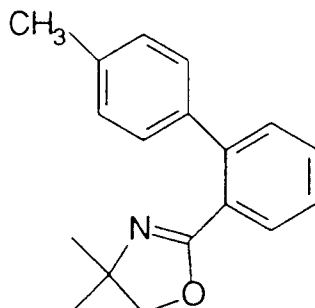
jolloin R₉ on alempi alkyyli- tai bentsyyli- radikaali,
jolloin kaavan (IV) yhdisteet valmistetaan antamalla p-
bromitolueenin magnesiumyhdisteen reagoida seuraavan
35 kaavan mukaisen yhdisteen kanssa



jotta saataisiin seuraavan kaavan mukainen yhdiste

5

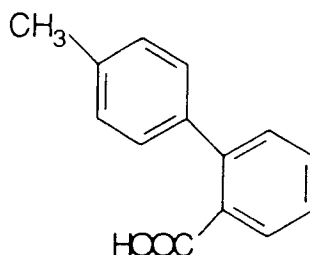
10



joka sitten hydrolysoidaan, jotta saataisiin yhdiste, jolla on kaava

15

20



Menetelmät kolmea edellä kuvattua vaihetta varten löytyvät seuraavasta viitteestä:

- MEYERS A.I.; MIHELICH E.D.; J. Am. Chem. Soc., 1975, 97, 7383.

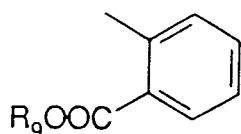
25

Tämän jälkeen happo esteröidään alkoholilla, jolla on kaava R_9OH , jossa R_9 on kuten edellä on määritetty.

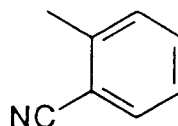
30

Nämä johdannaiset bromataan tai kloorataan tämän jälkeen esimerkiksi N-bromisukkinimidillä, N-kloorisukkinimidillä tai bromilla liuottimessa, kuten hiilitetrakloridissa, dibromietaanissa tai dikloorietaanissa, jotta saataisiin kaavan (IV) yhdisteitä, joissa V on ryhmä

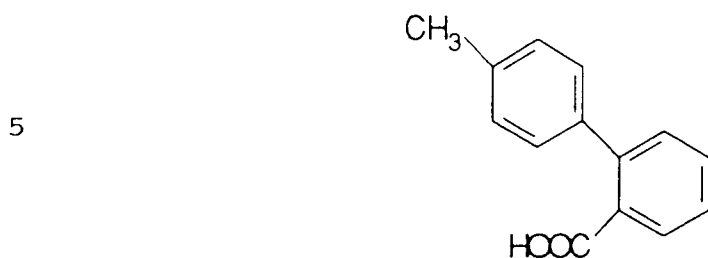
35



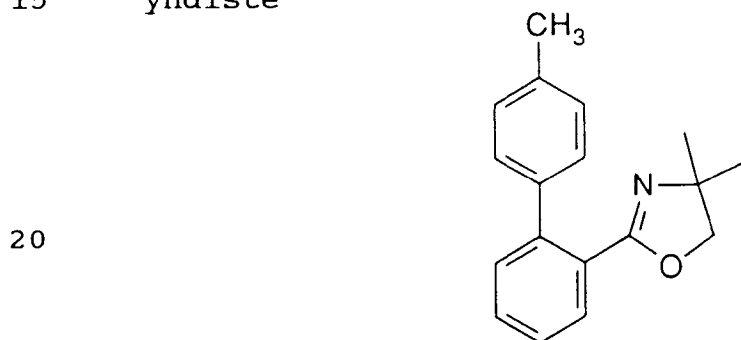
V voi olla ryhmä



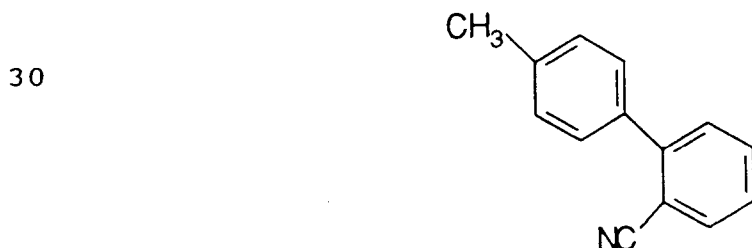
jossa tapauksessa yhdiste



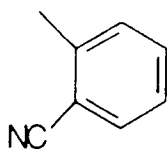
joka on valmistettu edellä, muunnetaan primääriseksi
 10 amidiksi antamalla happokloridin, joka on saatu tionyy-
 likloridilla tai fosforioksikloridilla, reagoida vesi-
 pohjaisen ammoniakin kanssa, ja tämä amidi muunnetaan
 nitriliksi reaktiolla fosforioksikloridin kanssa dime-
 15 tyyliformamidissa tai tionyylikloridin kanssa. Samoin
 yhdiste



25 joka on saatu edellä, voidaan muuntaa suoraan karbonit-
 riilijohdannaiseksi käsittelemällä pyridiinissä POCl_3 :n
 läsnäollessa. Saatu seuraavan kaavan mukainen nitrili-
 johdannainen

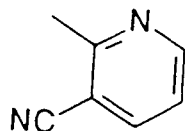


35 bromataan tai kloorataan tämän jälkeen samoissa olosuh-
 teissa kuin edellä mainittu esteri, jotta saataisiin
 kaavan (IV) yhdisteet, joissa V on ryhmä



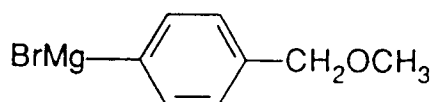
V voi olla ryhmä

5



10

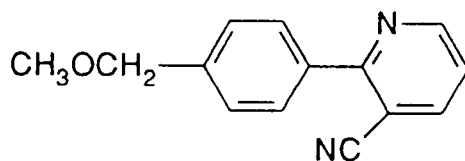
jolloin vastaavat kaavan (IV) yhdisteet syntetisoidaan seuraavalla tavalla:
magnesiumyhdiste



15

joka on valmistettu perinteisellä Grignard-reaktiolla, muunnetaan sinkkijohdannaiseksi reaktiossa sinkki-kloridin kanssa. Tämä sinkkijohdannainen kondensoidaan 2-kloorinikotinonitriilillä $[\text{Ni}(\text{P}\Phi_3)_2]\text{Cl}_2$, jotta saataisiin seuraavan kaavan mukaista johdannaista

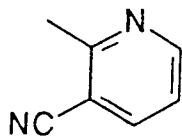
20



25

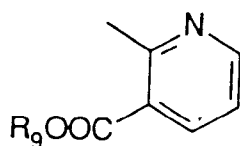
Kun tätä yhdistettä käsitellään booritribromidilla kloroformissa, saadaan kaavan (IV) yhdisteitä, joissa W on bromiatomi ja V on ryhmä

30



V voi olla ryhmä

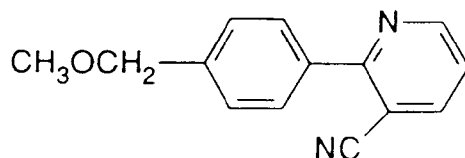
35



R_9 on kuten edellä on määritelty, jossa tapauksessa

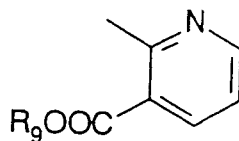
kaavan IV mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa edellä kuvatulla tavalla valmistetusta nitriilistä, joka on seuraavan kaavan mukainen

5



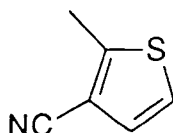
10 nitriiliryhmän tavanomaisella hydrolyysillä, jonka jälkeen saatu happo esteröidään, tai muuntamalla nitriiliryhmä suoraan esteriryhmäksi alan ammattimiehen yleisesti tuntemilla menetelmillä, jonka jälkeen seuraa käsittely booritribromidilla kloroformissa, jotta saataisiin
 15 kaavan (IV) mukaiset yhdisteet jossa W on bromiatomi ja V on ryhmä

20



V voi olla ryhmä

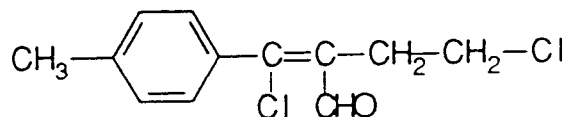
25



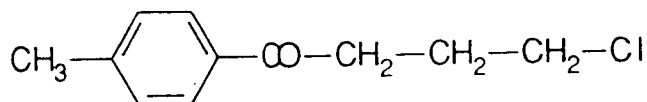
jossa tapauksessa kaavaa (IV) vastaavat yhdisteet syntetisoidaan seuraavalla tavalla:

30

Yhdiste jolla on kaava



saadaan 4-kloori-4'-metyyllibutyrofenonista jolla on
 35 kaava



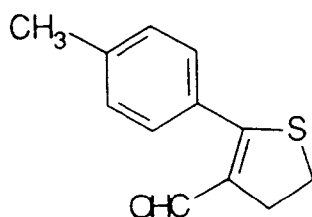
jonka valmistus on kuvattu belgialaisessa patentissa 577,977 15. toukok. 1959, CA : 54, 4629 c, käsittelemällä fosforioksikloridilla ja dimetyyliformamidilla seuraavan viitteen kuvamissa olosuhteissa:

5 - VOLODINA M.A.; TENET'EV A.P; KUDRYASHOVA V.A.;

KABOSHINA L.N.; Khim. Geterosikl. Soedin; 1967, 5-8.

Tätä yhdistettä käsitellään tämän jälkeen natriumsulfidilla refluksoiden liuottimessa kuten tetrahydrofuraani, jotta saataisiin johdannainen

10



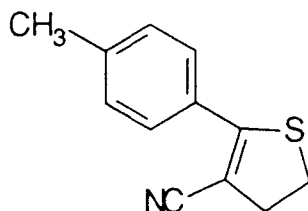
15

joka tämän jälkeen muunnetaan kahdessa vaiheessa nitriili-johdannaiseksi lohkaisemalla vettä oksiimista, joka on valmistettu aldehydistä ja hydroksyyliamiinista. Tämä veden lohkaus voidaan suorittaa esimerkiksi etikkahap-

20

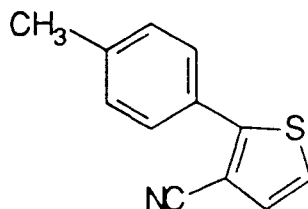
poanhydridillä, jotta saataisiin nitriiliyhdiste

25



joka voidaan tämän jälkeen aromatisoida käsittelemällä bromilla hiilitetrakloridissa, jotta saataisiin yhdiste

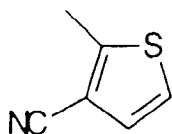
30



35

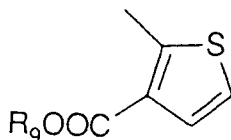
Tämä yhdiste kloorataan tai bromataan tämän jälkeen halogenointi-reagensseilla, kuten N-kloorisukkinimidillä tai N-bromisukkinimidillä liuottimessa, kuten hiilitetrakloridi tai dibromietaani, jotta saatai-

siin kaavan (IV) yhdisteet, joissa V on ryhmä



5

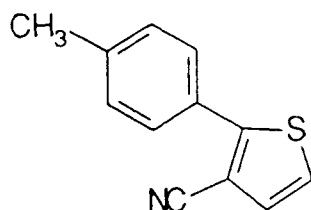
V voi olla ryhmä



10

R_9 on kuten edellä on määritelty, jossa tapauksessa kaavan (IV) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa edellä kuvatulla tavalla valmistetusta nitriilistä, joka on seuraavan kaavan mukainen

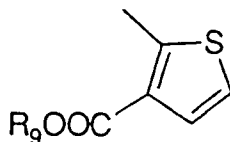
15



20

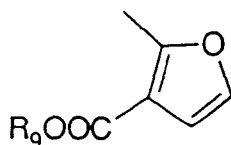
nitriiliryhmän tavanomaisella hydrolyysillä, jonka jälkeen saatu happo esteröidään, tai muuntamalla nitriiliryhmä suoraan esteriryhmäksi alan ammattimiehen tuntemin menetelmin, tämän jälkeen kloorataan tai bromataan N-kloorisukkinimidillä tai N-bromisukkinimidillä liuotuksessa, kuten hiilitetrakloridissa tai dibromietaanis-
sa, jotta saataisiin kaavan (IV) yhdisteet, joissa W on bromiatomi tai klooriatomi ja V on ryhmä

25



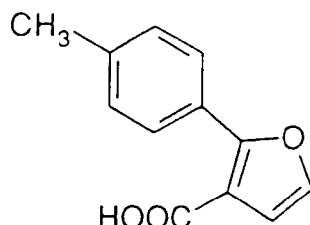
30

V voi olla ryhmä



35

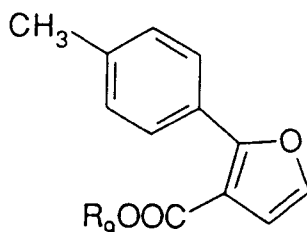
R_9 on kuten edellä on määriteltä, jossa tapauksessa kaavan (IV) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa antamalla p-toluidiinin diatsotoidun johdannaisen reagoida 3-furaanihapon kanssa, jotta saataisiin seuraavan kaavan mukaiset yhdisteet



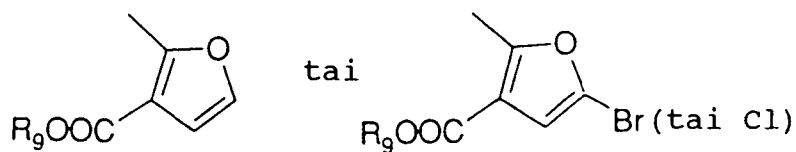
menetelmällä, joka on kuvattu seuraavassa kirjallisuusviitteessä:

- A. JURASEK et al. Collect. Czech. Chem. Commun., 1989, 54, 215.

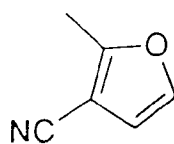
Tämä yhdiste esteröidään tämän jälkeen tavomaisilla menetelmillä, jotka ovat alan ammattimiehelle tunnettuja, jotta saataisiin seuraava yhdiste



jossa R_9 on kuten edellä on määriteltä, tämä johdannainen bromataan tai kloorataan tämän jälkeen N-bromosukkinimidillä tai N-kloorisukkinimidillä esimerkiksi hiilitetra-kloridissa tai 1,2-dikloorietaanissa, jotta saataisiin kaavan (IV) johdannainen jossa W on bromiatomi ja V on ryhmä

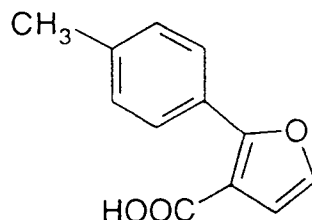


V voi olla ryhmä



jossa tapauksessa happo

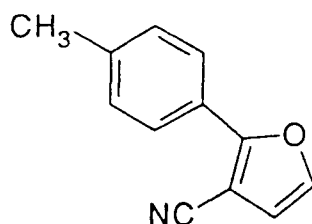
5



10

joka on valmistettu edellä muunnetaan happokloridiksi reaktiolla tionyylikloridin kanssa ja saatu happokloridi muunnetaan tämän jälkeen amidiksi reaktiolla ammoniakin kanssa. Saatu amidi muunnetaan nitriiliksi reaktiolla fosforioksochloridin kanssa dimetyyliformamidissa, jotta saataisiin seuraavan kaavan mukaiset yhdisteet

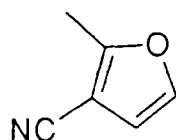
15



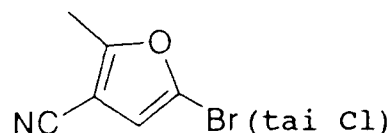
20

Tämä johdannainen bromataan tai kloorataan tämän jälkeen N-bromosukkinimidillä tai N-kloorisukkinimidillä esimerkiksi hiilitetrakloridissa tai 1,2-dikloorietaanissa, jotta saataisiin kaavan (IV) johdannainen, jossa W on bromiatomi tai klooriatomi ja V on ryhmä

30



tai



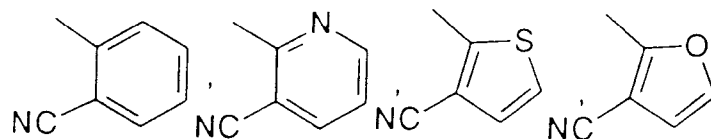
Br (tai Cl)

35

Kaavassa (V) R_1 ja R_8 ovat kuten edellä on määritelty ja V on kuten on määritelty kaavassa (IV).

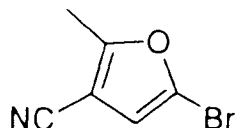
Kuitenkin, kaavan (V) yhdisteet, joissa V on

ryhmä



5

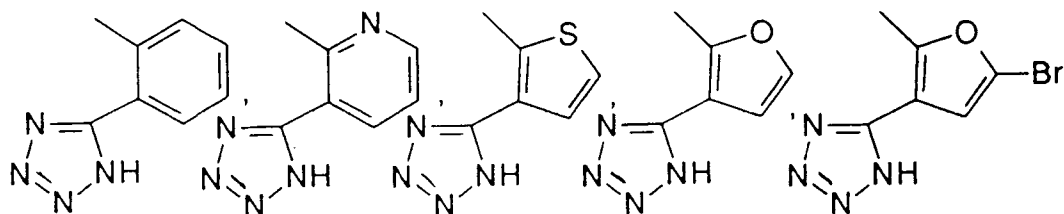
tai



10

reagoivat yhden ekivalentin natriumatsidia kanssa liuot-
timessa kuten dimetyyliformamidi, ammoniumsuolan kuten
ammoniumkloridi läsnäollessa, tai kuumentamalla to-
luenissa tai ksyleenissä trialkyyliitina-atsidin kanssa,
jotta saataisiin kaavan (V) yhdisteet joissa V on ryhmä

15

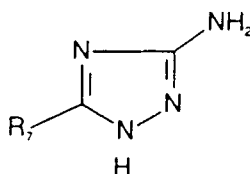


20

Kaavassa (VI) V on kuten on määritelty kaavassa
(IV), mutta tätä kondensaatiomenetelmää käytetään vain
silloin kun V:ssä on ryhmä johon vedytys ei vaikuta.

Siten kaavan (II) 3-amino-1,2,4-triatsolin
reaktio:

25



Kaava (II)

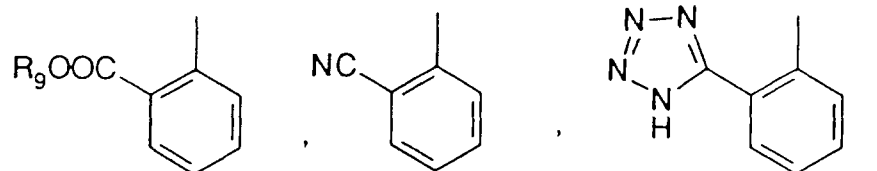
30

jossa R_7 on kuten edellä on määritelty (nämä yhdisteet
ovat joko kaupallisesti saatavilla tai ne voidaan val-
mistaa menetelmillä, jotka on kuvattu seuraavissa kir-
jallisuusviitteissä:

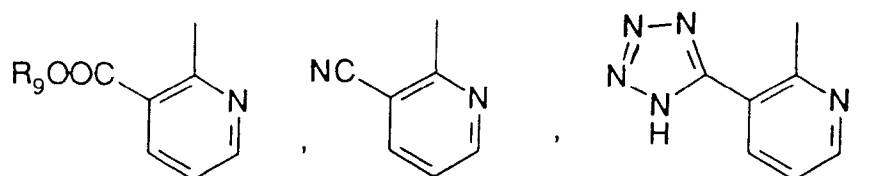
- HUFFMANN ja SCHAEFER, J. of Org. Chem., 1963, 28, s.
1812-1816 ja s. 1816-1821,
- 35 - ALLEN et al., J. of Org. Chem., 1959, 24, s. 793-796,
ja

- Organic Synthesis Collective Vol 3, s. 95),
 kaavan (V) yhdisteiden kanssa, joissa R_1 ja R_8 ovat
 kuten edellä on määritelty ja V on yksi seuraavista
 ryhmistä:

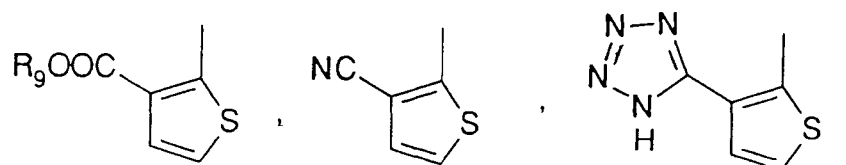
5



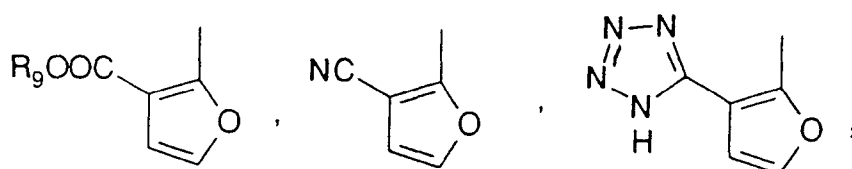
10



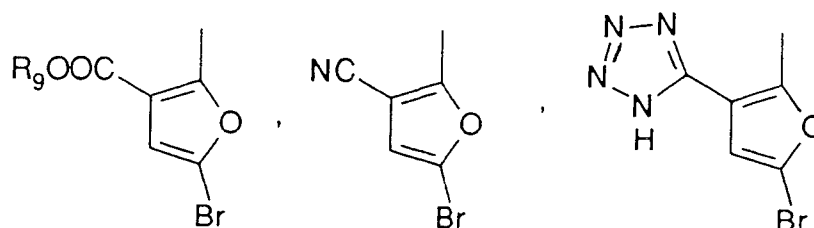
15



20

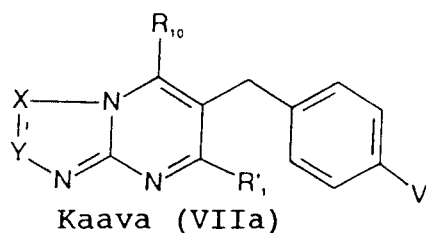


25



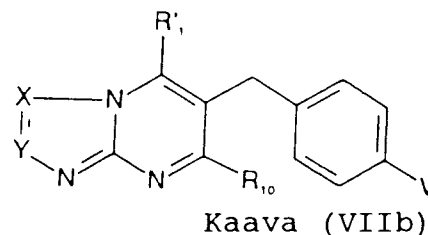
30

jossa R_9 on kuten edellä on määritelty, jotta saataisiin
 kaavojen (VIIa) ja/tai (VIIb) yhdisteet:



5

Kaava (VIIa)



Kaava (VIIb)

ja niiden tautomeeriset muodot, joissa R₁, X, Y, ja V ovat kuten edellä on määritelty ja R₁₀ on hydroksyyli-ryhmä, kun kaavan (V) yhdisteet ovat β-ketoestereitä ja alempi alkyyli-
 10 radikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia, siinä tapauksessa että nämä samat kaavan V yhdisteet ovat β-diketoneja, kondensoimalla aproottisessa liuoksessa, kuten dikloori- tai triklooribentseenissä, tai happoliuot-
 15 uotuksessa, kuten etikkahapossa, tai muuten alkoholissa vastaavan natrium- tai kaliumalkoholaatin läsnäollessa, tai muuten pyridiinissä tai 2-metyyli-5-etyylipyri-
 diinissä 4-dimetyyliaminopyridiinin läsnäollessa tai poissaollessa, 50-200°C välillä olevassa lämpötilassa.

Siinä tapauksessa, että ryhmässä V on tetratsoliryhmä, reaktiolämpötila ei saa ylittää 140° C jotta tetratsoli ei hajoaisi.

Aminotriatsolien tai vastaavien heteroaromaattisten amiinien reaktiot β-ketoesterien ja β-diketonien kanssa ovat kuvattu hyvin kirjallisuudessa ja, toiminta-
 25 olosuhteiden mukaan, saadut muodot on tunnistettu. Esimerkkeinä voidaan siteerata tutkimuksia jotka on tehnyt - J.A. VAN ALLAN et al., J. Org. Chem., s.779-801 (1959), sekä

- L.A. WILLIAMS, J. Chem. Soc, s. 1829 (1960), ja

30 - L.A. WILLIAMS, J. Chem. Soc, s. 3046 (1961).

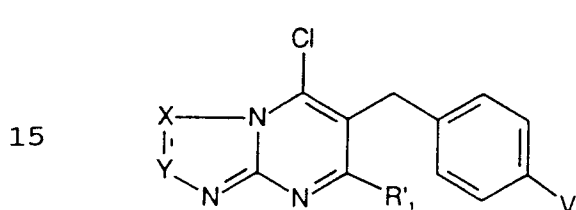
Siten yhdisteet VIIa ja VIIb tunnistetaan erillistä käsittelyä varten.

Patentin hakija on kuitenkin keksinyt, että 2-metyyli-5-etyylipyridiini on, joko 4-dimetyyliaminopyri-
 35 diinin läsnä- tai poissaollessa, suositumpi liuotin ohjaamaan reaktiota siten, että siinä muodostuu lähes yksinomaan kaavan (VIIb) mukaisia johdannaisia; itse-

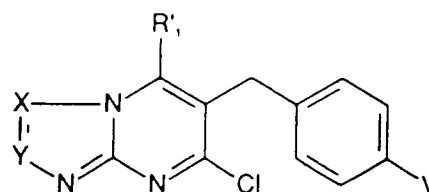
asiassa tähän ohjausvaikutukseen tarvittava lämpötila (170-180°C) ja pH saadaan tätä liuotinta käytettäessä.

Jos kaavojen (VIIa) ja (VIIb) mukaisia johdannaisia, joissa R_{10} on hydroksyyli-ryhmä, käsitellään reagenssilla kuten P_2S_5 tai Lawessonin reagenssi, saadaan kaavojen (VIIa) ja (VIIb) mukaisia yhdisteitä joissa ryhmä R_{10} on tioli.

Esimerkiksi jos kaavojen (VIIa) ja (VIIb) mukaisia johdannaisia, joissa R_{10} on hydroksyyli-ryhmä kuumentetaan fosforioksikloridissa ($POCl_3$) saadaan kaavojen (VIIIa) ja (VIIIb) johdannaisia:



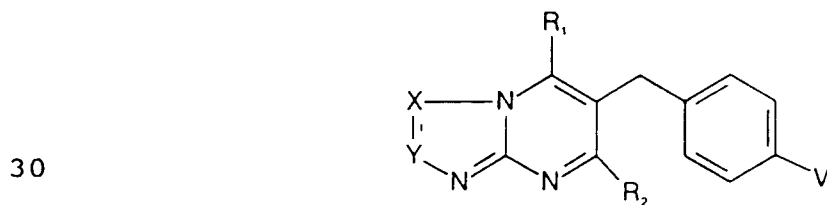
Kaava (VIIIa)



Kaava (VIIIb)

20 joissa $R'1$, X, Y, ja V ovat kuten edellä on määritelty.

Kaavojen (VIIIa) ja (VIIIb) mukaisten johdannaisten vedyttäminen katalyytin, kuten palladium puuhiilikantajalla, läsnäollessa tekee mahdolliseksi klooriatomin korvaamisen vetyatomilla, tällöin saadaan kaavan (IX) mukaisia johdannaisia:



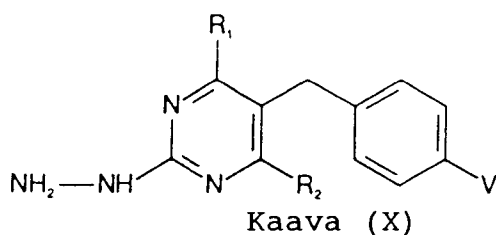
Kaava (IX)

joissa R_1 , R_2 , X, Y, ja V ovat kuten edellä on määritelty, kuumentamalla kaavojen (VIIIa) ja (VIIIb) mukaisia johdannaisia nukleofiilin, jossa on typpeä, happea tai rikkiä, kanssa refluksoiden alkoholissa emäksen kuten Na_2CO_3 läsnäollessa tai poissaollessa, tai autoklaavissa

100°C:n lämpötilassa.

Kaavojen (VIIa) ja (VIIb) mukaisia johdannaisia, joissa R'_1 on $(CH_2)_pO$ -bentsyyli-ryhmä, p on kuten edellä on määritelty, voidaan vedyttää palladiumin puuhiilikantajalla läsnäollessa etikkahapossa, jotta saataisiin kaavojen (VIIa) ja (VIIb) mukaiset yhdisteet joissa R'_1 on alkoholiryhmä.

Näitä kaavojen (VIIa) ja (VIIb) mukaisia triatsolopyrimidiinejä voidaan myös valmistaa antamalla seuraavan kaavan (X) johdannaisten:



joissa R_1 , R_2 , ja V ovat kuten edellä on määritelty, reagoida yhdessä:

- happojen, happokloridien tai karboksyylihappojen estereiden kanssa
 - isosyanaattien tai isotiosyanaattien kanssa
 - ortoestereiden,
 - karbonyylidi-imidatsolin tai
 - urean, kaliumksantogenaatin, rikkihiilen tai analogisen reagenssin kanssa,
- kuumentamalla ilman liuotinta tai yhdessä liuottimen, kuten N-metyylipyrrolidoni tai alkoholin kuten etanoli tai metoksietanoli, joko emäksen kuten trietyyliamiini, pyridiini tai 2-metyyli-5-etyylipyridiini, läsnäollessa tai poissaollessa.

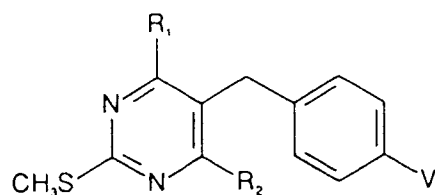
Toimintaolosuhteista, erityisesti reaktion lämpötilasta ja pH:sta, riippuen saadaan joko 1,2,4-triaatsolo[4,3-a]pyrimidiini-johdannaisia tai niiden 1,2,4-triaatsolo[1,5-a]pyrimidiini toisiintumistuotteita.

Kaavan (X) yhdisteet voidaan valmistaa millä tahansa tunnetuista 2-hydratsiinopyrimidiinien valmistusmenetelmistä (ks.: The Pyrimidines; The Chemistry of

Heterocyclic Compounds; D.J: BROWN; Wiley Interscience 1970), erityisesti substituomalla kaavan (XI) johdannaiset:

5

10



15

Kaava (XI)

joissa R_1 , R_2 , ja V ovat kuten edellä on määritelty, esimerkiksi hydratsiinihydraatilla.

20

Kaavan (XI) mukaiset yhdisteet valmistetaan kondensoimalla *S*-metyylitiourea kaavan (V) johdannaisten kanssa, esimerkiksi, tai millä tahansa kirjallisuudessa tunnetuista 2-tiometyylipyrimidiinien valmistustavoista (ks.: The Pyrimidines, op. cit.).

25

Kaavan (IX) mukaisia yhdisteitä, joissa V :ssä on esteriryhmä COOR_3 , voidaan hydrolysoida happamassa tai emäksisessä ympäristössä, tai vedyttää siinä tapauksessa että R_3 on bentsyyli, jotta saataisiin kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R_3 :ssa on happoryhmä.

30

Kaavan (IX) mukaiset yhdisteet, joissa V :ssä on nitriliryhmä, reagoivat yhdessä yhden ekivalentin natriumatsidia kanssa liuottimeissa kuten dimetyyliformamidi, ammoniumsuolan kuten ammoniumkloridin läsnäollessa, tai kuumentamalla tolueenissa tai ksyleenissä yhdessä trialkyyliitina-atsidin, esimerkiksi trimetyyliitina- tai tributyylitina-atsidi, kanssa, jonka jälkeen seuraa happokäsittely esimerkiksi kaasumaisella kloorivedyllä tetrahydrofuraanissa, jotta saataisiin yleisen kaavan

35

(I) mukaiset yhdisteet missä R_3 :ssa on tetratsoli-5-yyli-ryhmä.

Nämä samat yhdisteet joissa V:ssä on nitriili-ryhmä voidaan muuntaa reaktiolla rikkihapon, tai reaktiolla vetyperoksidin kanssa, tai muuten reaktiolla polyfosforihapon kanssa, yleisen kaavan (I) mukaisiksi johdannaisiksi joissa R_3 :ssa on amidiryhmä.

Johdannaiset, joissa V:ssä on nitriili- tai amidiryhmä, voidaan myös muuntaa emäs- tai happohydrolyysillä yleisen kaavan (I) mukaisiksi johdannaisiksi joissa R_3 :ssa on happoryhmä.

On mahdollista valmistaa additiosuoloja joistakin kaavan (I) mukaisista yhdisteistä, varsinkin farmaseuttisesti hyväksyttäviä additiosuoloja. Erityisesti kun kaavan (I) mukaiset yhdisteet sisältävät happo- tai tetratsoliryhmän, voidaan mainita natriumin, kaliumin, kalsiumin, amiinin kuten disykloheksyyliini tai aminohapon kuten lyysiini, suolat. Kun ne sisältävät amiiniryhmän voidaan mainita epäorgaanisten ja orgaanisten happojen suolat kuten esimerkiksi hydrokloridi, metaanisulfonaatti, asetaatti, maleaatti, sukkinaatti, fumaraatti, sulfaatti, laktaatti tai sitraatti.

Keksinnön mukaiset uudet yhdisteet omaavat merkittäviä farmakologisia ominaisuuksia angiotensiini II reseptorin antagonisteina ja antiproliferatiiveina ja niitä voidaan käyttää sydän- ja verisuonitautien hoitoon ja torjuntaan ja erityisesti korkean verenpaineen, sydämen vajaatoiminnan ja valtimonseinämien sairauksien, erityisesti valtimon seinämien kovettumisen hoitoon.

Siten tämä keksintö kattaa farmaseuttiset koostumukset, jotka sisältävät lääkeaineen vaikuttavana osana lääkkeitä, jotka koostuvat farmaseuttisesti tehoavasta määrästä ainakin yhtä edellä määrätyn kaavan (I) mukaista yhdistettä sekä tarvittaessa yhtä sen farmaseuttisesti hyväksyttävistä additiosuoloista.

Näitä koostumuksia voidaan antaa suun kautta, peräsuolen kautta, parenteraalisesti, silmän kautta tai

ihon läpi.

Nämä koostumukset voivat olla kiinteitä tai nesteitä ja ne voivat olla lääketieteessä yleisesti käytössä olevia farmaseuttisia muotoja kuten esimerkiksi yksinkertaisia tai päällystettyjä tabletteja, gelatiini kapsелеita, jyväsiä, peräpuikkoja, ruiskutettavia preparaatteja, ihon läpi annettavia systeemejä ja silmätippoja. Ne valmistetaan tavanomaisin menetelmin. Mainituissa koostumuksissa vaikuttava lääkeaine, joka koostuu farmaseuttisesti tehoavasta määrästä ainakin yhtä edellä määritellyn kaavan (I) mukaista yhdistettä tai yhtä sen farmaseuttisesti hyväksyttävistä additiosuoloista, voidaan liittää näissä farmaseuttisissa koostumuksissa yleisesti käytettyihin täyteaineisiin kuten talkki, arabikumi, laktoosi, tärkkelys, magnesium stearaatti, polyvidoni, selluloosa johdannaiset, kaakaovoi, semisyn-teettiset glyseridit, vesipitoiset tai ei-vesipitoiset kuljettimet, kasvi- tai eläinrasvat, glykolit, erilaiset kostuttimet, hajottimet ja emulgaattorit, silikonigeellit, tietyt polymeerit tai kopolymeerit, säilöntäaineet, makuaineet ja värit.

Tämä keksintö kattaa myös farmaseuttisen koostumuksen, jolla on vastavaikutusaktiivisuutta angiotensiini II-reseptoreihin, ja/tai antiproliferatiivista aktiivisuutta, joka sallii erityisesti sydän- ja verisynonitaudin suotuisan hoidon tai torjumisen, erityisesti korkean verenpaineen, sydämen vajaatoiminnan ja valtimonseinämien sairauksien, erityisesti valtimon seinämien kovettumisen, mainitun koostumuksen koostuessa farmaseuttisesti tehoavasta määrästä ainakin yhtä edellä määrätyn kaavan (I) mukaista yhdistettä, tai yhtä sen farmaseuttisesti hyväksyttävistä additiosuoloista, joka voidaan liittää farmaseuttisesti hyväksyttävään täyteaineeseen, kuljettimeen tai kantajaan.

Annostus vaihtelee erityisesti antotavan, hoidettavan vaivan ja potilaan mukaan.

Esimerkiksi aikuisella, jonka keskimääräinen

paino on 60-70 kg, annostus voi vaihdella 1 mg:n ja 400 mg:n välillä vaikuttavaa lääkeainetta suun kautta annettuna yhtenä tai useampana päivittäisenä annoksena, tai 0.01 mg:n ja 50 mg:n välillä parenteraalisesti annettuna yhtenä tai useampana päivittäisenä annoksena.

Tämä keksintö kattaa myös tavan valmistaa farmaseuttinen koostumus, mikä käsittää farmaseuttisesti tehoavan määrän ainakin yhtä edellä määrätyn kaavan (I) mukaista yhdistettä, tai yhtä sen farmaseuttisesti hyväksyttävistä additiosuoloista, liittämistä farmaseuttisesti hyväksyttävään täyteaineeseen, kuljettimeen tai kantajaan. Tämä farmaseuttinen koostumus voidaan formuloida gelatiini kapseleiksi tai tableteiksi, jotka sisältävät 1-400 mg vaikuttavaa lääkeainetta, tai injektoitavina valmisteina, jotka sisältävät 0.01-50 mg vaikuttavaa lääkeainetta.

Tämä keksintö kattaa myös nisäkkäiden terapeutisen hoidon, joka sisältää tälle nisäkkäälle annetun farmaseuttisesti tehoavan määrän ainakin yhtä edellä määrätyn kaavan (I) mukaista yhdistettä, tai yhtä sen farmaseuttisesti hyväksyttävistä additiosuoloista.

Eläinterapiassa käytettävä päivittäinen annos on normaalisti 1-100 mg kiloa kohti.

Keksinnön muut piirteet ja edut ymmärretään paremmin seuraavien Valmistusesimerkkien selityksistä, jotka eivät ole millään tavoin rajoittavia, vaan ne ovat esitetty kuvannollistamistarkoituksessa.

Esimerkki 1: Etyyli-3-oksoheksanoaatti

30

Kaava (III): $R'_1 = n\text{-propyyli}$, $R_8 = O\text{-etyyli}$

176 g 2,2-Dimetyyli-4,6-diokso-1,3-dioksaania (Meldrumin happoa) liuotetaan 550 ml:aan dikloorimetania ja 188 ml:aan pyridiiniä; seos jäähdytetään 5° C:een jäävesihauteella ja 133 ml butyryylikloridia lisätään tipoittain. Lisäyksen jälkeen seosta sekoitetaan kolme

tuntia huoneenlämpötilassa. Liuos pestään laimealla kloorivetyhappoliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaattilla ja haihdutetaan alipaineessa, jolloin saadaan öljymäinen tuote. Saatu öljy liuotetaan 700 ml:aan etanolia ja seosta refluksoidaan kuusi tuntia. Etanoli haihdutetaan pois alipaineessa ja saatu jäännös tislataan, jolloin saadaan 145.4 g etyyli-3-oksoheksanoaattia öljynä. Kiehumispiste (20 mmHg): 98°-100°C.

Esimerkin 2 yhdiste on valmistettu Esimerkin 1 menetelmällä.

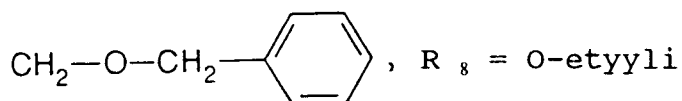
Esimerkki 2: Etyyli-3-oksoheptanoaatti

Kaava (III): $R'_1 = n\text{-butyyli}$, $R_8 = O\text{-etyyli}$

Kiehumispiste (20 mmHg): 115-120°C.

Esimerkki 3: Etyyli-4-bentsyylioksi-3-oksobutanoaatti

Kaava (III): $R'_1 =$

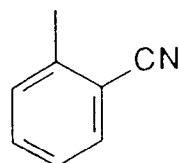


80 g 60 % NaH lisätään erissä 800 ml:aan vedetöntä THF:a. Seos jäähdytetään 10° C:een, mikä läpötila ylläpidetään seuraavien lisäysten ajan. Bentsyylialkoholia (500 ml) lisätään tipoittain. Tämän jälkeen lisätään 65.8 g etyyli-4-klooriasetoasetattia 200ml:ssa bentsyylialkoholia. Seosta sekoitettiin 20 tuntia huoneenlämpötilassa. Seos neutraloitiin lisäämällä etikkahappoa (120 ml) hitaasti jäähauteella sekoittaen. Koko seos kaadetaan tämän jälkeen jää-vesi seokseen ja uutetaan eetterillä. Orgaaninen kerros pestään natrium bikarbonaattiliuoksella, kuivataan MgSO₄:lla ja konsentroidaan, jolloin saadaan oranssia öljyä. Tuote puhdistetaan tislaamalla kaksi kertaa, jolloin saadaan keltaista öljyä.

Kiehumispiste (0.05 mmHg): 126-132° C.

Esimerkki 4: 4'-Bromimetyyli-2-syanobifenyyli

5

Kaava (IV): W = Br, V =a) 2-Syano-4'-metyylibifenyylin valmistus

(4'-Metyylibifenyyli-2-yyli)karboksyylihappoa
 10 (563.8 g), joka on valmistettu seuraavan viitteen mukai-
 sesti MAYERS A.I.; MIHELICH E.D.; J. Am. Chem. Soc.,
 1975, 97(25), 7383, lisätään pienissä erissä 800 ml:aan
 tionyylikloridia. Seosta refluksoidaan kaksi tuntia.
 Tionyylikloridi haihdutetaan alipaineessa ja jäännös
 15 kaadetaan 28 %:een ammoniumhydroksidiliuokseen, joka on
 jäähdytetty etukäteen jäävesihauteella. Seosta sekoite-
 taan 30 minuuttia ja saadut kiteet suodatetaan pois,
 pestään vedellä ja eetterillä ja kuivataan, jolloin saa-
 daan 554.8 g (4'-metyylibifenyyli-2-yyli)karboksamidia
 20 kiteinä, joiden sulamispiste on 128°-132°C. Nämä kiteet
 liuotetaan 1300 ml:aan tionyylikloridia ja seosta ref-
 luksoidaan 3 tuntia ja konsentroidaan alipaineessa,
 jolloin saadaan oranssi öljy. Tämä öljy liuotetaan kah-
 teen litraan kloroformia ja pestään vedellä, jonka jäl-
 25 keen orgaaninen kerros kuivataan ja konsentroidaan,
 jolloin saadaan 509.8 g öljyä, joka kiteytyy pentaanis-
 ta, jolloin saadaan 467.3 g 2-syano-4'-metyylibifenyy-
 liä.

Sulamispiste: 46°-48°C.

30

b) 4'-Bromimetyyli-2-syanobifenyyli

Edellä valmistettua 2-syano-4'-metyylibifenyy-
 liä (467.3 g) liuotetaan 4.7 litraan 1,2-dikloorietaania
 N-bromisukkinimidin (467.3 g) ja bentsoyyliperoksidin
 35 (9.3 g) läsnäollessa. Seosta lämmitetään vähitellen,
 jotta reaktion eksotermisen efekti voitaisiin hallita
 hyvin. Tämän jälkeen seosta refluksoidaan 4 tuntia,

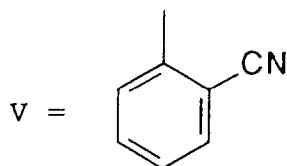
jäähdytetään 50°C:een ja pestään 3 kertaa kuumalla vedellä, jonka jälkeen se kuivataan ja konsentroidaan, jolloin saadaan kerman värisiä kiteitä.

Uudelleenkiteytys isopropanolista antaa 451 g 4'-bromimetyyli-2-syanobifenyyliä valkoisina kiteinä.

Sulamispiste: 128°C.

Esimerkki 5: Etyyli-2-[(2'-syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-3-oksoheksanoaatti

Kaava (V): R'_1 = n-propyyli, R_8 = O-etyyli,



Esimerkissä 1 valmistettua 3-oksoheksanoaattia (23 g) liuotetaan 120 ml:aan tetrahydrofuraania. Esimerkissä 4 valmistettua 4'-bromimetyyli-2-syanobifenyyliä (30.3 g) ja 4.7 g litiumkloridia lisätään ja seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa. Di-isopropyllietyyliamiinia (39 ml) lisätään tipoittain aiheuttaen vähäisen eksotermisen vaikutuksen. Seosta sekoitetaan tämän jälkeen ensin kolme tuntia huoneenlämpötilassa ja sitten kymmenen tuntia refluksoiden. Liuottimet haihdutetaan pois alipaineessa ja jäännös liuotetaan veteen ja uutetaan kloroformilla. Orgaaninen kerros dekantoidaan ja pestään laimealla kloorivetyhappoliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan alipaineessa, jolloin saadaan 38 g oranssia öljyä.

Kromatografinen puhdistus silikageelillä (eluentti: kloroformi) antaa 32.3 g etyyli-2-[(2'-syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-3-oksoheksanoaattia.

Esimerkkien 6 - 10 yhdisteet valmistetaan Esimerkin 5 menetelmällä käyttäen tarkoitukseen sopivaa β-

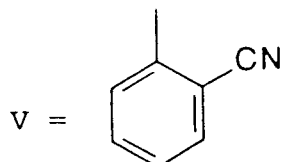
ketoesteriä.

Esimerkki 6: Etyyli-2-[(2'-syano-bifenyyli-4-yyli)metyyli]-3-oksoheptanoaatti

5

Kaava (V): R'_1 = n-butyyli, R_8 = O-etyyli,

10



Saatu öljy käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

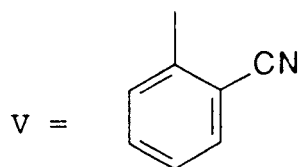
15

Esimerkki 7: Etyyli-2-[(2'-syano-bifenyyli-4-yyli)metyyli]-3-okso-oktanoaatti

20

Kaava (V): R'_1 = metyyli, R_8 = O-etyyli,

25



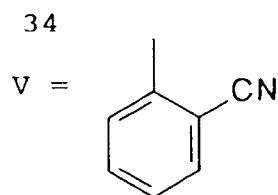
Keltainen öljy, joka on puhdistettu kromatografisesti silikageelillä (eluentti: kloroformi 95%/eetteri 5%).

30

Esimerkki 8: Etyyli-2-[(2'-syano-bifenyyli-4-yyli)metyyli]-3-oksopentanoaatti

35

Kaava (V): R'_1 = etyyli, R_8 = O-etyyli,



5 Öljy, joka on puhdistettu kromatografisesti
silikageelillä (eluentti: kloroformi 95%/eetteri 5%).

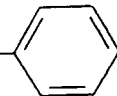
Esimerkki 9: Etyyli-2-[(2'-syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-4-metoksi-3-oksobutanoaatti

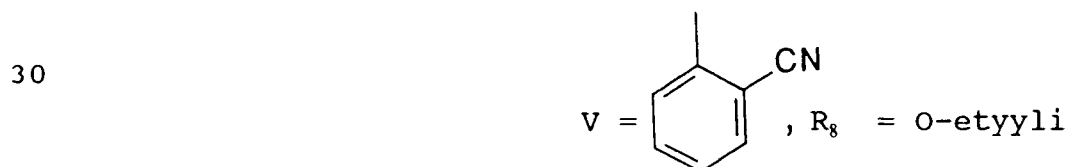
10 **Kaava (V):** R'_1 = metoksimetyyli, R_8 = O-etyyli,



20 Keltainen öljy, joka on puhdistettu kromatografisesti
silikageelillä (eluentti: kloroformi 95%/eetteri 5%).

Esimerkki 10: Etyyli-4-bentsyylioksi-2-[(2'-syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-3-oksobutanoaatti

25 **Kaava (V):** R'_1 = $\text{CH}_2\text{—O—CH}_2\text{—}$ , ,

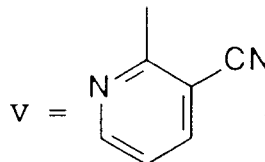


35 Öljy, joka on puhdistettu kaksi kertaa kromatografisesti
silikageelillä (eluentti: kloroformi, sitten sykloheksaani 80%/etyyliasettaatti 20%).

Esimerkki 11: Etyyli-2-[4-(3-syano-2-pyridyyli)bentsyyli]-3-oksoheksanoaatti

5

Kaava (V): $R'_1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,



$R_8 = \text{O-etyyli}$

10 a) 4-Bromibentsyylimetyylieetterin valmistaminen

Natriummetylaatin liuos, joka on valmistettu 11.8 g:sta natriumia ja 350 ml:sta metanolia, lisätään tipoittain suspensioon, jossa on 117.7 g 4-bromibentsyylibromidia 350 ml:ssa metanolia. Seosta sekoitetaan 2 tuntia ja sen annetaan seistä yön yli. Metanoli haihdutetaan pois ja jäännös liuotetaan eetteriin ja orgaaninen kerros pestään vedellä ja konsentroidaan. Saatu keltainen öljy puhdistetaan tislamalla, jolloin saadaan 102 g bromibentsyylimetyylieetteriä värittömänä öljynä.

20

Kiehumispiste (17 mmhg): 112-114°C.

b) 3-Syano-2-(4-metoksimetyylifenyyli)pyridiinin synteesi

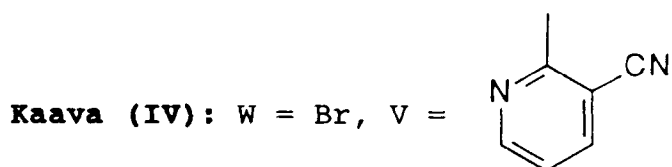
25 Edellä valmistettua yhdistettä 4-bromibentsyylimetyylieetteriä (2 g) lisätään suspensioon, jossa on 18 g magnesiumia 50 ml:ssa THF. Magnesiumyhdisteen muodostumista edistetään lisäämällä muutamia jodikiteitä ja, mikäli tarpeellista, lämmittämällä lämpimällä vesihauteella. Liuosta, jossa on 121.8 g 4-bromibentsyylimetyylieetteriä 200 ml:ssa vedetöntä THF, lisätään tipoittain siten että lämpötila ei nouse yli 40°C:n. Komponenttien annetaan reagoida tunnin ajan huoneenlämpötilassa ja 800 ml sinkkikloridin eetteriliuosta lisätään typpiylipaineen alla. Muodostuu valkoinen saostuma. 35 Komponenttien annetaan reagoida 1 tunnin ja 30 minuutin ajan huoneenlämpötilassa. Tämän jälkeen lisätään 800 mg

kytkentäkatalyyttiä bis(trifenyylifosfiini)nikkeli(II)-
 kloridia, $[\text{NiP(Ph)}_3]_2\text{Cl}_2$ ja tämän jälkeen lisätään liuos,
 jossa on 76.9 g 2-kloorinikotiininitriiliä 300 ml:ssa
 THF. Seosta sekoitetaan yön yli huoneenlämpötilassa ja
 5 sen jälkeen se konsentroidaan alipaineessa. Haihdutus-
 jäännös liuotetaan seokseen joka koostuu 1. litrasta
 dikloorimetaania, 1. litrasta vettä ja 1. litrasta ED-
 TA:n dinatriumsuolasta. Syntynyt emulsio suodatetaan
 Célite 545:n läpi. Orgaaninen kerros dekantoidaan, pes-
 10 tään vedellä, kuivataan ja konsentroidaan, jolloin saa-
 daan 133.6 g oranssia öljyä, joka puhdistetaan kromato-
 grafisesti kaksi kertaa peräkkäin (eluentti: kloroformi
 95%/eetteri 5%). 3-Syano-2-(4-metoksimetyylifenyyli)py-
 ridiiniä eristetään 69.4 g oranssina öljynä, joka kitey-
 15 tyy.

Sulamispiste: 74°C.

c) 3-Syano-2-(4-metoksimetyylifenyyli)pyridiinin val-
mistaminen

20



25

Edellisessä vaiheessa valmistettu 3-syano-2-(4-
 metoksimetyylifenyyli)pyridiini (69.4 g) liuotetaan 700
 ml:aan amyleenillä stabiloitua kloroformia. Liuos jääh-
 30 dytetään -10°C:een. Tämän jälkeen lisätään liuosta,
 jossa on 66 ml PBr_3 200 ml:ssa amyleenillä stabiloitua
 kloroformia, tipoittain niin ettei lämpötila nouse yli
 5°C:n. Seoksen annetaan olla 1 tunnin ja 30 minuutin
 ajan jäähauteella. Sitten se hydrolysoidaan jäällä ja
 35 tämän jälkeen vedellä. Seos suodatetaan ja suspensio
 liuotetaan veden ja kloroformin seokseen. Dekantoimisen
 jälkeen orgaaniset kerrokset yhdistetään, kuivataan ja

konsentroidaan, jolloin saadaan 78.2 g 3-syano-2-(4-metoksimetyylifenyyli)pyridiiniä kerman värisinä kiteinä.

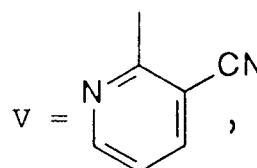
Sulamispiste: 118°C.

5

d) Etyyli-2-[4-(3-syano-2-pyridyyli)-bentsyyli]-3-oksoheksanoaatin valmistaminen

10

Kaava (V): $R'_1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,



$R_8 = \text{O-etyyli}$

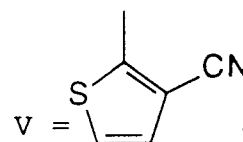
15

Esimerkin 5 menetelmää noudattaen saadaan odotettu johdannainen keltaisena öljynä, joka käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

20

Esimerkki 12: Etyyli-2-[4-(3-syano-2-tienyyli)-bentsyyli]-3-oksoheksanoaatti

Kaava (V): $R'_1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,



25

$R_8 = \text{O-etyyli}$

a) 4-Kloori-1-(4-metyylifenyyli)butanonin valmistaminen

Seos, joka sisältää 560 ml 4-klooributyryyli-kloridia ja 550 ml tolueenia, lisätään tipoittain suspensioon, jossa on 740 g AlCl_3 2 l:ssa dikloorimetaania, pitäen lämpötila 10°C:n ja 15°C:n välillä. Reaktioseosta sekoitetaan 30 minuuttia huoneenlämpötilassa ja kaadetaan jäihin. Dekantoimisen jälkeen orgaaniset kerrokset yhdistetään, pestään vedellä, kuivataan ja konsentroidaan alipaineessa, jolloin saadaan 994.5 g 4-kloori-1-(4-metyylifenyyli)butanonia öljynä, joka käytetään seu-

35

raavassa vaiheessa ilman puhdistusta.

b) 3-Kloori-2-(2-kloorietyyli)-3-(4-metyylifenyyli)prop-2-en-1-aalin valmistaminen

5 POCl₃ (390 ml) lisätään tipoittain liuokseen, jossa on 352.5 g 4-kloori-1-(4-metyylifenyyli)butanonia, joka on valmistettu Esimerkin 12 a) mukaisesti, 450 ml:ssa DMF, 7°C:n ja 12°C:n välillä olevassa lämpötilassa. Lämpötilaa nostetaan vähitellen, ensin 50°C:een
10 kahden tunnin aikana ja sitten 75°C:een 45 minuutissa. Seos kaadetaan jäihin ja uutetaan kolme kertaa eetterillä, orgaaniset kerrokset yhdistetään, pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan 387.8 g 3-kloori-2-(2-kloorietyyli)-3-(4-metyylifenyyli)prop-2-en-
15 1-aalia öljynä, joka käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

c) 4,5-Dihydro-3-formyyli-2-(4-metyylifenyyli)tiofeenin valmistaminen

20 Seosta, jossa on 200 g 3-kloori-2-(2-kloorietyyli)-3-(4-metyylifenyyli)prop-2-en-1-aalia, joka on valmistettu Esimerkissä 12 b), 2.2 l THF, 276.5 g Na₂S·9H₂O ja 373 ml vettä refluksoidaan 6 tuntia. Seos konsentroidaan alipaineessa ja konsentraatti liuotetaan
25 veteen ja uutetaan kolme kertaa eetterillä. Orgaaniset kerrokset yhdistetään, pestään vedellä, kuivataan ja konsentroidaan antaen 170.3 g öljyä, joka kiteytetään.

Sulamispiste: alle 50°C.

30 d) 4,5-Dihydro-3-formyyli-2-(4-metyylifenyyli)tiofeenioksiimin valmistaminen

Hydroksyyliamiinin hydrokloridia (132.1 g) lisätään erissä liuokseen, jossa on 323.5 g 12 c):n mukaan valmistettua aldehydiä 800 ml:ssa etanolia. Natriumkarbonaattiliuos, joka on valmistettu 100.5 g:sta
35 Na₂CO₃ ja 700 ml:sta vettä, lisätään tämän jälkeen tipoittain. Seos kuumennetaan 40°C:een viideksi minuutiksi

ja reaktion annetaan edetä huoneenlämmössä 1 tunnin ajan. Seos jäädytetään 15°C:een ja kiinteä aine suodatetaan pois ja pestään vedellä ja sitten seoksella, jossa on 50% isopropyylieetteriä ja 50% petrolieetteriä, antaen 252 g oksiimia. Suodoksen uutto dikloorimetaanilla antaa vielä toisen erän (99 g) odotettua oksiimia.

e) 3-Syano-4,5-dihydro-2-(4-metyylifenyyli)tiofeenin valmistaminen

Liuosta, jossa on 171.8 g Esimerkissä 12 d) valmistettua oksiimia 680 ml:ssa etikkahappoanhydridiä, refluksoitii 3 tuntia. Liuos konsentroidaan ylimääräisen anhydridin poistamiseksi ja tislataan antaen 115.3 g nitriili johdannaista.

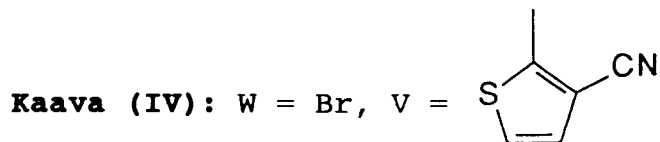
Kiehumispiste 0.05 mmHg: 140-150°C.

f) 3-Syano-2-(4-metyylifenyyli)tiofeenin valmistaminen

Bromia lisätään 62 ml tipoitain liuokseen, joka on lämmitetty 50°C:een ja joka sisältää 191.3 g Esimerkin 12 e) mukaan valmistettua nitriiliä 1.85 l:ssa CCl₄:a. CCl₄ haihdutetaan pois ja jäännös tislataan, jolloin saadaan 115.3 g 3-syano-2-(4-metyylifenyyli)tiofeenia.

Kiehumispiste (0.05-0.1 mmHg): 130-150°C.

g) 2-(4-Bromimetyylifenyyli)-3-syanotiofeeni



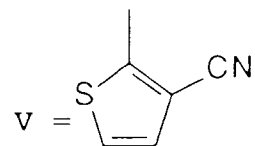
Esimerkissä 12 f) saatua yhdistettä (182.8 g) bromataan Esimerkin 4 mukaan, jolloin saadaan 133.7 g 2-(4-Bromimetyylifenyyli)-3-syanotiofeenia.

Sulamispiste: 80-84°C.

h) Etyyli-2-[4-(3-syano-2-tienyyli)bentsyyli]-3-oksohek-

sanoaatti

5

Kaava (V): $R'_1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $R_8 = \text{O-etyyli}$

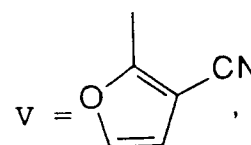
10

Seosta, jossa on 50 g edellä valmistettua 2-(4-bromimetyylifenyyli)-3-syanotiofeenia, 40 g etyyli-3-oksoheksanoaattia, 300 ml THF, 62 ml di-isopropyylietyyliamiinia ja 15.6 g LiBr, refluksoidaan 15 tuntia. Seos konsentroidaan alipaineessa, laimea kloorivetyhappoliuos lisätään ja seosta uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaniset kerrokset yhdistetään, pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan 62.4 g etyyli-2-[4-(3-syano-2-tienyyli)bentsyyli]-3-oksoheksanoaattia öljynä, joka käytetään ilman puhdistamista.

20

Esimerkki 13: Etyyli-2-[4-(3-syano-2-furyyli)bentsyyli]-3-oksoheksanoaatti

25

Kaava (V): $R'_1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $R_8 = \text{O-etyyli}$

30

a) **2-(4-Metyylifenyyli)-3-furaanihapon valmistaminen**

p-Toluidiinia (70.7 g) jäähdytetään jää-vesihauteella ja käsitellään 205 ml:lla 36% HCl:lla. Seosta sekoitetaan tämän jälkeen 55°-60°C:ssa 30 minuuttia ennenkuin se jäähdytetään uudelleen 0°C:een. Seokseen lisätään liuos, jossa on 45 g NaNO₂ 220 ml:ssa vettä. Seosta sekoitetaan 1 tunti 0°C:ssa. Tämä kylmä

35

liuos lisätään seokseen, jossa on 49.3 g 3-furaanihap-
 poa, 220 ml asetonia, 23.4 g CuCl_2 ja 6.3 g vettä -5°C :n
 lämpötilassa. Syntynyttä seosta sekoitetaan 2 tuntia
 0°C :ssa ja 48 tuntia huoneenlämpötilassa. Seosta uute-
 5 taan kaksi kertaa eetterillä ja orgaaninen kerros dekan-
 toidaan, kuivataan ja konsentroidaan, jolloin saadaan
 öljyä, joka kiteytyy vedellä käsiteltäessä. Kiteet suo-
 datetaan pois ja pestään 50 ml:lla 50 % metanoli-vesi
 seosta, jolloin saadaan 13.4 g 2-(4-metyylifenyyli)-3-
 10 furaanihappoa.

Sulamispiste: 166°C .

b) 2-(4-Metyylifenyyli)furaani-3-karboksamidin valmista-
 minen

15 Edellä valmistettua furaanihappoa (13.4 g)
 liuotetaan 70 ml:aan tolueenia ja 20 ml SOCl_2 lisätään.
 Seosta refluksoidaan 3 tuntia ja ylimäärä SOCl_2 ja tolu-
 eeni tislataan, jolloin saadaan öljy, jonka annetaan
 reagoida ammoniakilla kyllästetyn 1,2-dimetoksietaanili-
 20 uoksen (100 ml) kanssa. Saostuma suodatetaan pois ja
 pestään vedellä ja sen jälkeen isopropanolilla, jolloin
 saadaan 7 g valkoista kiteistä amidia.

Sulamispiste: 174°C .

25 c) 3-Syano-2-(4-metyylifenyyli)furaanin valmistaminen

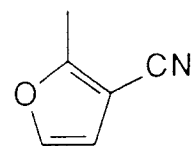
Seosta, jossa on 12.2 g edellä valmistettua
 amidia ja 65 ml SOCl_2 refluksoidaan 3 tuntia ja konsent-
 roidaan alipaineessa. Syntynyt öljy liuotetaan kloroformi-
 miin, johon lisätään sitten vettä ja jäätä. Dekantoimi-
 30 sen jälkeen vesikerrosta uutetaan kloroformilla ja or-
 gaaniset kerrokset yhdistetään, kuivataan ja haihdute-
 taan, jolloin saadaan öljy. Kromatografinen puhdistus
 (eluentti: tolueeni) antaa 7.5 g öljyä joka kiteytyy.

Sulamispiste: 66°C .

35

d) 2-(4-Bromimetyylifenyyli)-3-syanofuraani

Kaava (IV): $W = \text{Br}$, $V =$



5 Esimerkissä 13 c) saatua yhdistettä (7.5 g) bromataan Esimerkin 4 mukaan antaen kromatografisen puhdistuksen (eluentti: pentaani 50%/tolueeni 50%) jälkeen 4.6 g 5-bromi-3-syano-2-(4-metyylifenyyli)furaania (sulamispiste: 88°C), 2.2 g 5-bromi-3-syano-2-(4-bromimetyylifenyyli)furaania (sulamispiste: 114°C) ja 2 g 2-(4-bromimetyylifenyyli)-3-syanofuraania.

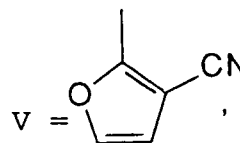
Sulamispiste: 108°C.

Yhdiste 5-bromi-3-syano-2-(4-metyylifenyyli)furaani bromataan uudelleen Esimerkin 4 mukaan antaen 5-bromi-2-(4-bromimetyylifenyyli)-3-syanofuraania, joka muodostaa Esimerkin 13 d) bis yhdiste.

e) Etyyli-2-[4-(3-syano-2-furyyli)bentsyyli]-3-oksoheksanoaatti

20

Kaava (V): $R'_1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,



25

$R_8 = \text{O-etyyli}$

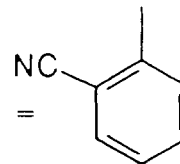
Saatua johdannaista 2-(4-bromimetyylifenyyli)-3-syanofuraania käsitellään Esimerkin 5 mukaan, jolloin saadaan etyyli-2-[4-(3-syano-2-furyyli)bentsyyli]-3-oksoheksanoaattia öljynä, joka käytetään raakamuodossaan seuraavassa reaktiovaiheessa.

30 Samoin, Esimerkin 13 d) bis johdannaista 5-bromi-2-(4-bromimetyylifenyyli)-3-syanofuraania käsitellään Esimerkin 5 mukaan, jolloin saadaan etyyli-2-[4-(5-bromi-3-syano-2-furyyli)bentsyyli]-3-oksoheksanoaattia öljynä, mikä muodostaa Esimerkin 13 bis johdannainen.

Esimerkki 14: 3-[(2'-Syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-2,4-dioksopentaani

5

Kaava (V): $R'_1 = \text{CH}_3$, $R_8 = \text{CH}_3$, $V =$

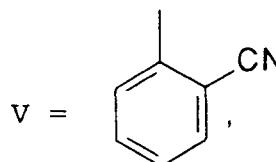


2,4-Dioksopentaania (32.8 g), 4'-bromimetyyli-
 10 2-syanobifenyyliä (68 g), joka on valmistettu Esimerkis-
 sä 4, 88 ml di-isopropyyliminiä ja 10.6 g vedetöntä
 litiumkloridia ja 300 ml tetrahydrofuraania refluk-
 soidaan 27 tuntia. Seos jäähdytetään ja saostuma suoda-
 tetaan pois. Orgaaninen kerros haihdutetaan kuiviin,
 15 jolloin saadaan 88.5 g kiteitä. Kiteitä käsitellään
 isopropanolilla ja seos suodatetaan, jolloin eristetään
 38.8 g reagoimatonta 4'-bromimetyyli-2-syanobifenyyliä.
 Konsentroidut emäliuokset antavat 26.5 g öljyä, joka
 puhdistettaessa silikageelillä (eluentti: kloroformi)
 20 antaa 5.3 g lisää 4'-bromimetyyli-2-syanobifenyyliä ja
 12.2 g odotettua 3-[(2'-syano-bifenyyli-4-yyli)metyyli]-
 2,4-dioksopentaania keltaisena öljynä.

Esimerkki 15: 5-[(2'-Syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-4,6-dioksononaani

25

$R'_1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,



30

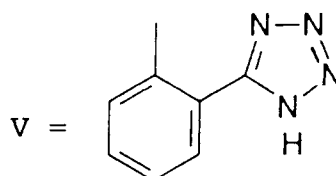
$R_8 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

4,6-Dioksononaania (15.6 g), joka on valmistet-
 35 tu metyylipropyyliketonista ja etyylibutyraatista li-
 tiumamidin läsnäollessa (viitteen CA 42 : 4129 f mu-
 kaan), liuotetaan 160 ml:aan vedetöntä DMF:a. 60% NaH (4

g) lisätään erissä. Kun eksoterminen reaktio on lakannut jäädytetään seos huoneenlämpötilaan ja Esimerkin 4 mukaan valmistettua 4'-bromimetyyli-2-syanobifenyyliä (27.2 g) lisätään DMF:ssä (90 ml) tipoittain. Seosta sekoitetaan 30 minuuttia huoneenlämpötilassa ja sen jälkeen 2 tuntia 60°C:ssa. Seos konsentroidaan alipaineessa ja jäännös liuotetaan vesi/dikloorimetaani-seoksen ja tehdään happamaksi laimealla HCl-liuoksella. Dekantoimisen jälkeen vesikerrosta uutetaan kaksi kertaa dikloorimetaanilla. Orgaaniset kerrokset pestään vedellä, kuivataan ja konsentroidaan, jolloin saadaan 36.4 g öljyä, joka puhdistetaan kaksi kertaa peräkkäin kromatografisesti (eluentti: kloroformi, sitten sykloheksaani 90%/etyyliasetatti 10%) antaen kiinteän tuotteen, joka tunnistettiin NMR:llä enolitautomeeriksi (sulamispiste: 105°C), ja öljyksi joka vastaa diketonitautomeeria.

Esimerkki 16: 2,4-Diokso-3-[2'-(1H-tetratsoli-5-yyli)bi-fenyyli-4-yyli)metyyli]pentaani

Kaava (V): $R'_1 = CH_3$, $R_8 = CH_3$,



Esimerkissä 14 valmistetun 3-[(2'-syanobifenyyli-4-yyli)-2,4-dioksopentaanin (11.8 g), ksyleenin (200 ml) ja trimetyylitina-atsidin (9.3 g) seosta refluksoidaan 50 tuntia. Toinen ekvivalentti trimetyylitina-atsidia lisätään 24 tunnin jälkeen.

Seos jäädytetään ja konsentroidaan, jolloin saadaan viskoosia öljyä, joka puhdistettaessa kromatografisesti silikageelillä (eluentti: kloroformi 90%/metanoli 10%) antaa 9.3 g kiteitä.

Jatkokäsittely asetonitriilillä antaa 6.2 g

analyttisesti puhdasta 2,4-diokso-3-[2'-(1H-tetratsoli-5-yyli)bifenyyli-4-yyli]metyyli]pentaania.

Empiirinen kaava $C_{19}H_{18}N_4O_2$.

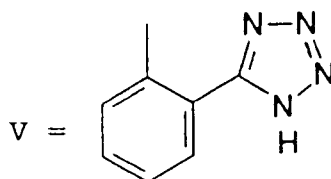
Sulamispiste: 166°C.

5

Esimerkki 17: Etyyli-2-[[2'-(1H-tetratsoli-5-yyli)bifenyyli-4-yyli]metyyli]-3-oksoheksanoaatti

Kaava (V): $R'_1 = n\text{-propyyli}$, $R_8 = O\text{-etyyli}$,

10



15

Seosta, jossa on 69.9 g Esimerkin 5 mukaan valmistettua etyyli-2-[(2'-syano-bifenyyli-4-yyli)metyyli]-3-oksoheksanoaattia, 700 ml vedetöntä tolueenia ja 47.5 g trimetyylitina-atsidia, joka on valmistettu natriumatsidista ja trimetyylitinakloridista, refluksoidaan 24 tuntia. Toiset 47.5 g trimetyylitina-atsidia lisätään ja refluksointia jatketaan 16 tuntia. Seosta konsentroidaan 50%. Saatu oranssi liuos puhdistetaan kromatografisesti kaksi kertaa peräkkäin (eluentti: kloroformi 90%/metanoli 10%, sitten kloroformi 95%/metanoli 5%), jolloin saadaan 58 g oranssia öljyä, joka kiteytyy.

25

Sulamispiste: 65°C.

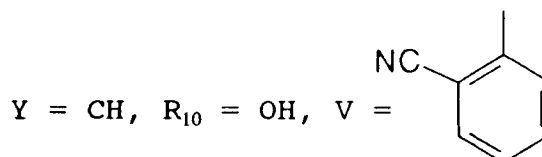
Esimerkki 18 (menetelmä A):

30

6-[(2'-Syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-7-hydroksi-5-propyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

Kaava (VIIa): $R'_1 = n\text{-propyyli}$, $X = N$

35



3-Amino-1,2,4-triatsolia (1.7 g), Esimerkissä 5 valmistettua β -ketoesteriä (7 g) ja 30 ml etikkahappoa refluksoidaan 6 tuntia. Etikkahappo haihdutetaan pois. Saatu öljy puhdistetaan kromatografisesti silikageelillä (eluentti: CHCl_3 90%/MeOH 10 %), jolloin saadaan 5.2 g lähtöaineena käytettyä β -ketoesteriä ja 1.2 g 6-[(2'-syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-7-hydroksi-5-propyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiiniä.

Sulamispiste: 200-205°C.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6): 2.65 (t, 2H, propyyli CH_2); 8.2 (s, 1H, H_2).

UV (10 $\mu\text{g/ml}$, MeOH): λ_a = 209.1 nm

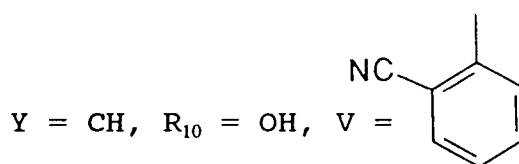
λ_b = 257.7 nm

λ_c = 286.8 nm.

Esimerkki 19 (menetelmä B):

6-[(2'-Syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-5-hydroksi-7-propyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

Kaava (VIIb): R'_1 = n-propyyli, X = N



Esimerkissä 5 valmistettua β -ketoesteriä (7.1 g), 3-amino-1,2,4-triatsolia (1.7 g) ja 70 ml 1,2,4-triklooribentseeniä refluksoidaan 7 tuntia. Seos konsentroidaan alipaineessa. Saatu paksu öljy puhdistetaan kromatografisesti silikageelillä (eluentti: CHCl_3 95%/MeOH 5 %), jolloin saadaan 0.8 g Esimerkissä 18 saatua isomeeria (sulamispiste: 200°C) ja 2.2 g 6-[(2'-syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-5-hydroksi-7-propyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiiniä.

Sulamispiste: 212°C.

^1H NMR (DMSO- d_6): 2.65 (t, 2H, propyyli CH_2);
8.1 (s, 1H, H_2).

UV (10 $\mu\text{g/ml}$, MeOH): λ_a = 207.5 nm
 λ_b = 258.2 nm.

5

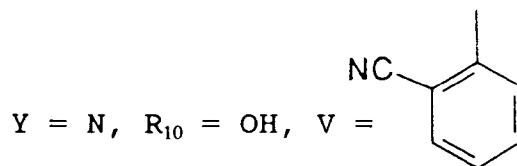
Esimerkki 20 (menetelmä C):

6-[(2'-Syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-5-hydroksi-7-propyyli-1,2,4-triatsolo[4,3-a]pyrimidiini

10

Kaava (VIIb): R'_1 = n-propyyli, X = CH,

15



20

a) 5-[(2'-Syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-4-hydroksi-6-propyyli-2-merkaptopyrimidiini

Tioureaa (11 g) lisätään spaatelilla natriummetylaattiliuokseen, joka on valmistettu 4.6 g:sta natriumia ja 150 ml:sta metanolia. Esimerkissä 5 valmistettua β -ketoesteriä (34.9 g) lisätään metanolissa (50 ml) tipoittain. Seoksen annetaan ensin seistä yön yli ja refluksoidaan sitten 7 tuntia. Seos konsentroidaan alipaineessa ja haihdutusjäännös liuotetaan 500 ml:aan vettä ja tehdään happamaksi väkevällä HCl:llä, kunnes pH on 1. Kumimainen saostuma eristetään ja otetaan metanoliin, jolloin saadaan 17.3 g valkoista kiteistä 5-[(2'-syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-4-hydroksi-6-propyyli-2-merkaptopyrimidiiniä.

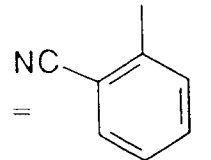
35

Sulamispiste: 196°C.

b) 5-[(2'-Syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-4-hydroksi-6-propyyli-2-metyylimerkapto-6-propyyli-pyrimidiini

5

Kaava (XI): $R_1 = n\text{-propyyli}$, $V =$



$R_2 = \text{OH}$

10 Edellä saatua yhdistettä lisätään erissä 17.3 g seokseen, jossa on 340 ml metanolia ja 2.9 g KOH. Kun liuos on kirkastunut, se jäähdytetään ja 3.4 ml ICH_3 lisätään tipoittain.

15 Seoksen annetaan reagoida 2 tuntia huoneenlämpötilassa.

Saostuma suodatetaan, jolloin saadaan 17.2 g 5-[(2'-syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-4-hydroksi-6-propyyli-2-metyylimerkapto-6-propyyli-pyrimidiiniä.

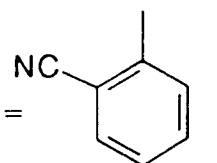
Sulamispiste: 220°C .

20

c) 5-[(2'-Syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-2-hydratsiino-4-hydroksi-6-propyyli-pyrimidiini

25

Kaava (X): $R_1 = n\text{-propyyli}$, $V =$



$R_2 = \text{OH}$

30 Edellä valmistettua 5-[(2'-syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-4-hydroksi-6-propyyli-2-metyylimerkapto-6-propyyli-pyrimidiiniä liuotetaan 12.4 g 370 ml:aan 2-metoksietanolia. Hydratsiinihydraattia lisätään 33 ml ja seosta refluksoidaan 3 tuntia. Seos konsentroidaan alipaineessa ja haihdutusjäännös trituroidaan asetonitriilissä. Saatu saostuma suodatetaan ja pestään eetterillä ja isopropyylieetterillä, jolloin saadaan 9.9 g 5-[(2'-

35

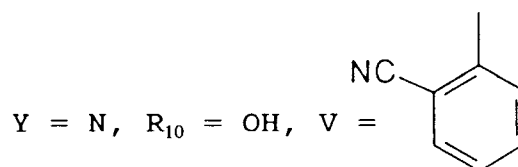
syonobifenyyli-4-yyli)metyyli]-2-hydratsiino-4-hydroksi-6-propyyli-pyrimidiiniä.

Sulamispiste: 191°C.

5 d) 6-[(2'-syonobifenyyli-4-yyli)metyyli]-5-hydroksi-7-propyyli-1,2,4-triatsolo[4,3-a]pyrimidiini

Kaava (VIIa): $R'_2 = n\text{-propyyli}$, $X = \text{CH}$,

10



15 Edellä valmistettua 5-[(2'-syonobifenyyli-4-yyli)metyyli]-2-hydratsiino-4-hydroksi-6-propyyli-pyrimidiini (10 g) lisätään 100 ml:aan muurahaishappoa. Seosta refluksoidaan 4 tuntia. Se konsentroidaan alipaineessa ja saatua paksua öljyä trituroidaan vedessä,
20 kunnes se kiteytyy.

Saatu yhdiste puhdistetaan kromatografisesti silikageelillä (eluentti: CHCl_3 , 95%/MeOH 5 %).

Tämä antaa 8.3 g 6-[(2'-syonobifenyyli-4-yyli)metyyli]-5-hydroksi-7-propyyli-1,2,4-triatsolo[4,3-a]pyrimidiiniä.
25

Sulamispiste: 217°C.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 2.6 (t, 2H, propyyli CH_2);

9 (s, 1H, H_3).

UV ($10\mu\text{g/ml}$, MeOH): $\lambda_a = 210.2\text{ nm}$

30

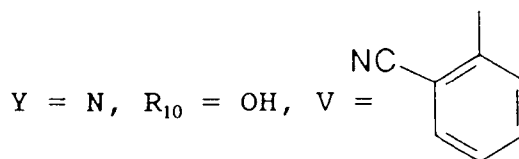
$\lambda_b = 257.5\text{ nm}$

$\lambda_c = 303.4\text{ nm}$.

Esimerkki 21: 6-[(2'-syonobifenyyli-4-yyli)metyyli]-7-hydroksi-5-propyyli-1,2,4-triatsolo[4,3-a]pyrimidiini

35

Kaava (VIIb): $R'_2 = n\text{-propyyli}$, $X = \text{CH}$,



Esimerkin 20 vaiheen d) mukaisesti saadaan 1.1 g 6-[(2'-syano**bifeny**yli-4-yyli)metyyli]-7-hydroksi-5-propyyli-1,2,4-triatsolo[4,3-a]pyrimidiiniä samaan aikaan kuin yllä kuvattua yhdistettä.

Sulamispiste: 217°C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 2.9 (t, 2H, propyyli CH₂);
9 (s, 1H, H₃).

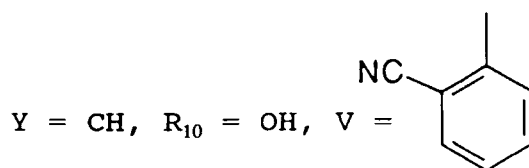
UV (10μg/ml, MeOH): λ_a = 211.5 nm
λ_b = 260 nm.

Esimerkkien 20 ja 21 yhdisteet voidaan myös valmistaa refluksoimalla yhdistettä 20 c) trietyyliortoformiaatin kanssa 5 tuntia. Tässä tapauksessa Esimerkin 21 yhdisteen osuuden havaitaan hieman parantuneen.

Esimerkki 22 (menetelmä D):

6-[(2'-**Syano**bifeny**yl**i-4-yyli)metyyli]-7-hydroksi-5-propyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

Kaava (VIIa): R'₂ = n-propyyli, X = N,



Esimerkissä 20 d) valmistettua 6-[(2'-syano**bifeny**yli-4-yyli)metyyli]-5-hydroksi-7-propyyli-1,2,4-triatsolo[4,3-a]pyrimidiiniä (500 mg) kuumennetaan metallihauteella 225°C:ssa 2 tuntia 30 minuuttia. Sen annetaan jäähtyä ja sitä käsitellään metanolilla ja tämän jälkeen isopropyyliasetaatilla, jolloin saadaan 300 mg kermanvärisiä kiteitä, jotka ovat identtisiä Esimerkin 18 yhdisteen kanssa.

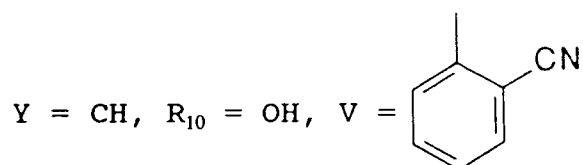
Sulamispiste: 200°C.

Esimerkki 23 (menetelmä E):

5 **6-[(2'-Syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-5-hydroksi-7-propyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini**

Kaava (VIIa): $R'_2 = n\text{-propyyli}$, $X = N$,

10



15 3-Amino-1,2,4-triatsolin (24 g) ja 5-etyyli-2-metyylipyridiinin (200 g) seos kuummennetaan 175°C:een. Esimerkissä 5 valmistettua β -ketoesteriä (100 g) liuotettuna 100 ml:aan 5-etyyli-2-metyylipyridiiniä lisätään tipoictain. Reaktion annetaan edetä 6 tuntia 175°C:ssa. Etyylimetyylipyridiini tislataan pois alipaineessa ja
20 jäännös liuotettiin veden ja kloroformin seokseen. Dekantoimisen jälkeen vesikerrosta uutettiin kloroformilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestään laimealla HCl:llä ja vedellä, kuivataan ja konsentroidaan, jolloin saadaan öljy, joka kiteytyy kun sitä trituroidaan metanolissa. Uudelleenkiteytys n-butanolista antaa 35.2 g
25 6-[(2'-syano-bifenyyli-4-yyli)metyyli]-5-hydroksi-7-propyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiiniä kermanvärisinä kiteinä.

Sulamispiste: 210°C.

30 Emäliuosten puhdistaminen kromatografisesti silikageelillä antaa toisen erän (6.9 g) odotettua yhdistettä yhdessä Esimerkissä 18 saadun johdannaisen 6-[(2'-syano-bifenyyli-4-yyli)metyyli]-7-hydroksi-5-propyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiinin (13.9 g) kanssa.

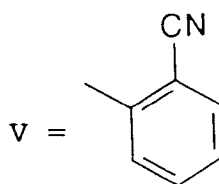
35 Sulamispiste: 196°C.

Reaktion saantoa voidaan parantaa noin 10% lisäämällä 10.5 g 4-dimetyyliaminopyridiiniä alkuperäi-

seen reaktioseokseen.

Esimerkki 24: 6-[(2'-Syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-5-hydroksi-2-metyyli-~~7~~-propyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiinihydrokloridihemihydraatti

Kaava (VIIa): $R'_1 = n\text{-propyyli}$, $X = N$,
 $Y = C-CH_3$, $R_{10} = OH$,



Suspensiota, jossa on 10 g yhdistettä 20 c) 100 ml:ssa fenyyliasetaatia, refluksoidaan 4 tuntia. Seos konsentroidaan alipaineessa. Haihdutusjäännökseen lisätään vettä ja sitä uutetaan kloroformilla. Uute kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan 9.8 g valkoisia kiteitä, jotka sulavat 205°C:ssa. Nämä kiteet liuotetaan 50 ml:aan asetonitriiliä ja 40 ml 10% kloorivetyhapon eetteriliuosta lisätään, jolloin saadaan 7.5 g 6-[(2'-syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-5-hydroksi-7propyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiinihydrokloridia.

Empiirinen kaava: $C_{23}H_{21}N_5O \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$.

Sulamispiste: 190°C.

1H NMR (DMSO- d_6): 2.65 (t, 2H, propyyli CH_2).

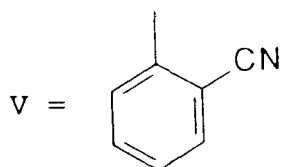
UV (MeOH): $\lambda_a = 213.7$ nm

$\lambda_b = 257.7$ nm

$\lambda_c = 285$ nm.

Esimerkki 25: 6-[(2'-Syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-5-hydroksi-7-propyyli-3-merkpto-1,2,4-triatsolo[4,3-a]pyrimidiini

Kaava (VIIa): $R'_1 = n\text{-propyyli}$, $X = C-SH$,
 $Y = N$, $R_{10} = OH$,



5

Suspensioon, jossa on 10 g Esimerkissä 20 c) valmistettua yhdistettä 300 ml:ssa butanolia, lisätään 5.3 ml rikkihiiltä. Seosta refluksoidaan 2 tuntia. Toiset 5.3 ml rikkihiiltä lisätään ja refluksointia jatketaan 5 tuntia. Seos konsentroidaan alipaineessa. Vettä lisätään haihdutusjäännykseen ja uutetaan kolme kertaa kloroformilla. Liuotin haihdutetaan pois, jolloin saadaan 10.8 g amorfisia kiteitä, jotka puhdistetaan kromatografisesti silikageelillä (eluentti: CHCl_3 90%/MeOH 10%).

Ensimmäistä yhdistettä eristetään 1.9 g ja se tunnistetaan 6-[(2'-syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-7-hydroksi-5-propyyli-3-merkaptio-1,2,4-triatsolo[4,3-a]pyrimidiiniksi. Tämä muodostaa Esimerkin 25 bis tuotteen.

20 Sulamispiste: 240°C .

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 3.5 (t, 2H, propyyli CH_2).

Toinen yhdiste, jota saatiin 1 g, on odotettu tuote nimittäin 6-[(2'-syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-5-hydroksi-7-propyyli-3-merkaptio-1,2,4-triatsolo[4,3-a]pyrimidiini.

25 Sulamispiste: 180°C .

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 2.5 (t, 2H, propyyli CH_2 + $\text{DMSO}-d_6$).

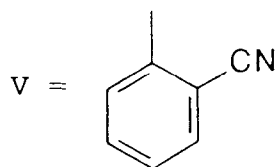
30 Kolmas yhdiste, joka painaa 6.2 g on lähtöaineena käytetty hydratsiino yhdiste 20 c).

Esimerkki 26: 6-[(2'-Syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-3,5-dihydroksi-7-propyyli-1,2,4-triatsolo[4,3-a]pyrimidiini

35

Kaava (VIIa): R'_1 = n-propyyli, X = C-OH

Y = N, R_{10} = OH,



5 Karbonyylidi-imidatsolia lisätään 4.6 g 50
°C:een lämmitettyyn seokseen, jossa on 10 g Esimerkissä
20 c) valistettua yhdistettä ja 500 ml THF:a. Saatua
seosta refluksoidaan 7 tuntia ja se konsentroidaan ali-
paineessa. Haihdutusjäännös liuotetaan veteen ja sitä
10 uutetaan kolme kertaa eetterillä. Liuottimen haihdutus
antaa 12.4 g amorfisia kiteitä, jotka puhdistetaan kro-
matografisesti silikageelillä (eluentti: CHCl₃ 95%/MeOH
5%).

15 Ensimmäistä yhdistettä eristetään 3.1 g ja se
tunnistetaan 6-[(2'-syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-3,7-
dihydroksi-5-propyyli-1,2,4-triatsolo[4,3-a]pyrimi-
diiniksi. Tämä muodostaa Esimerkin 26 bis tuotteen.

Sulamispiste: 228°C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 3 (t, 2H, propyyli CH₂).

20 Toinen yhdiste, jota saatiin 3.8 g, on odotettu
tuote, nimittäin 6-[(2'-syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-
3,5-dihydroksi-7-propyyli-1,2,4-triatsolo[4,3-a]pyrimi-
diini.

Sulamispiste: 210°C.

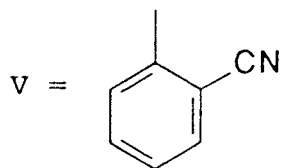
25 ¹H NMR (DMSO-d₆): 2.4 (t, 2H, propyyli CH₂).

Käyttämällä yhtä menetelmistä, jotka on kuvattu
Esimerkeissä 19 tai 23 (menetelmä B tai menetelmä E),
sopivien aminotriatsolien annetaan regoida Esimerkeissä
30 5-15 valmistettujen β-ketoesterien kanssa, jolloin saa-
daan seuraavat Esimerkkien 27-43 yhdisteet.

Esimerkki 27: 6-[(2'-syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-5-
hydroksi-7-propyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

35

Kaava (VIIb): R'₁ = n-propyyli, X = N,
Y = C-CH₃, R₁₀ = OH,



5

Kiteytys metanolista. Emäliuokset puhdistetaan kromatografisesti silikageelillä (eluentti: CHCl_3 95%/MeOH 5%).

Sulamispiste: 218–220°C.

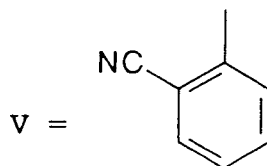
10

Toinen yhdiste eristettiin ja tunnistettiin 6-[(2'-Syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-7-hydroksi-2-metyyli-5-propyyli-1,2,4-triatso[1,5-a]pyrimidiiniksi. Tämä muodostaa Esimerkin 27 bis tuotteen.

15

Kaava (VIIa): $R'_1 = n\text{-propyyli}$, $X = \text{N}$,
 $Y = \text{C-CH}_3$, $R_{10} = \text{OH}$,

20



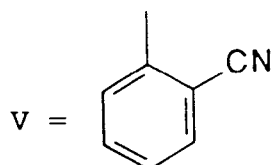
Sulamispiste: 204–206°C.

Esimerkki 28: 6-[(2'-Syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-2-etyyli-5-hydroksi-7-propyyli-1,2,4-triatso[1,5-a]pyrimidiini

25

Kaava (VIIb): $R'_1 = n\text{-propyyli}$, $X = \text{N}$,
 $Y = \text{C-CH}_2\text{CH}_3$, $R_{10} = \text{OH}$,

30



35

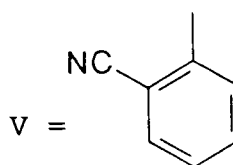
Kiteytys metanolista. Emäliuokset puhdistetaan kromatografisesti silikageelillä (eluentti: CHCl_3

95%/MeOH 5%).

Sulamispiste: 216°C.

Toinen yhdiste eristettiin ja tunnistettiin 6-
 [(2'-Syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-2-etyyli-7-hydroksi-
 5-propyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiiniksi. Tämä
 muodostaa Esimerkin 28 bis tuotteen.

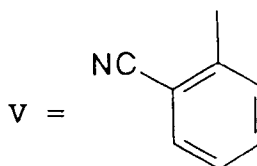
Kaava (VIIa): $R'_1 = n\text{-propyyli}$, $X = N$,
 $Y = C\text{-CH}_2\text{CH}_3$, $R_{10} = OH$,



Sulamispiste: 186°C.

Esimerkki 29: 6-[(2'-Syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-7-n-
 butyyli-5-hydroksi-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

Kaava (VIIb): $R'_1 = n\text{-butyyli}$, $X = N$,
 $Y = CH$, $R_{10} = OH$,

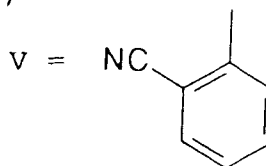


Puhdistettiin kiteyttämällä n-butanolista.

Sulamispiste: 210°C.

Esimerkki 30: 2-Amino-6-[(2'-syano-bifenyyli-4-yyli)me-
 tyyli]-5-hydroksi-7-propyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]py-
 rimidiini

Kaava (VIIb): $R'_1 = n\text{-propyyli}$, $X = N$,
 $Y = C\text{-NH}_2$, $R_{10} = OH$,

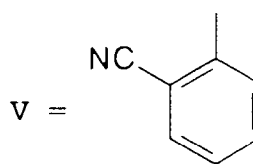


Kiteytys metanoli/kloroformi-seoksesta. Emäli-
uokset puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä
(eluentti: CHCl_3 90%/MeOH 10%).

Sulamispiste: 260°C .

Toinen yhdiste eristettiin ja tunnistettiin 2-
amino-6-[(2'-Syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-7-hydroksi-
5-propyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiiniksi. Tämä
muodostaa Esimerkin 30 bis tuotteen.

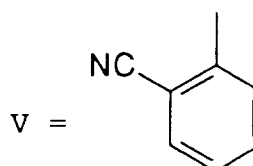
Kaava (VIIa): $\text{R}'_1 = \text{n-propyyli}$, $\text{X} = \text{N}$,
 $\text{Y} = \text{C-NH}_2$, $\text{R}_{10} = \text{OH}$,



Sulamispiste: $325\text{--}330^\circ\text{C}$.

Esimerkki 31: 6-[(2'-Syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-5-
hydroksi-2-metyyllitio-7-propyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-
a]pyrimidiini

Kaava (VIIb): $\text{R}'_1 = \text{n-propyyli}$, $\text{X} = \text{N}$,
 $\text{Y} = \text{C-SCH}_3$, $\text{R}_{10} = \text{OH}$,



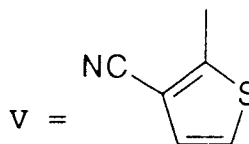
Puhdistus kromatografisesti silikageelillä
(eluentti: CHCl_3 95%/MeOH 5%).

Kiteytys isopropyyliasetaatista.

Sulamispiste: 182°C .

Esimerkki 32: 6-[4-(3-Syano-2-tienyyli)bentsyyli]-5-hydroksi-7-propyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

Kaava (VIIb): $R'_1 = n\text{-propyyli}$, $X = N$,
 $Y = CH$, $R_{10} = OH$,

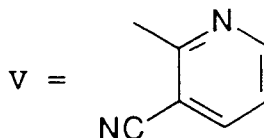


Kiteytys kloroformi/vesi-seoksesta. Puhdistus uudelleenkiteyttämällä 2-metoksietanolista.

Sulamispiste: 246°C.

Esimerkki 33: 6-[4-(3-Syano-2-pyridyyli)bentsyyli]-5-hydroksi-7-propyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

Kaava (VIIb): $R'_1 = n\text{-propyyli}$, $X = N$,
 $Y = CH$, $R_{10} = OH$,

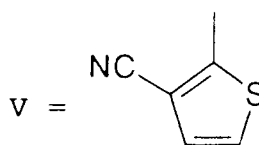


Kiteytys metanolista. Emäliuokset puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä (eluentti: CH_2Cl_2 97.5%/MeOH 2.5%). Tuote puhdistetaan kokonaisuudessaan uudelleenkiteyttämällä metanolista.

Sulamispiste: 212°C.

Esimerkki 34: 6-[4-(3-Syano-2-tienyyli)bentsyyli]-5-hydroksi-2-metyyli-7-propyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

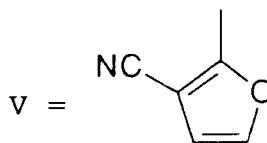
Kaava (VIIb): $R'_1 = n\text{-propyyli}$, $X = N$,
 $Y = C-CH_3$, $R_{10} = OH$,



5 Kiteytys kloroformi/vesi-seoksesta. Puhdistus
uudelleenkiteyttämällä 2-metoksietanolista.
Sulamispiste: 277°C.

10 Esimerkki 35: 6-[4-(3-Syano-2-furyyli)bentsyyli]-5-hyd-
roksi-7-propyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

15 **Kaava (VIIb)**: $R'_1 = n\text{-propyyli}$, $X = N$,
 $Y = CH$, $R_{10} = OH$,



20 Sulamispiste: 256°C.

Esimerkki 36: 7-Butyyli-6-[(2'-syano-bifenyyli-4-yyli)me-
tyyli]-5-hydroksi-2-metyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]py-
rimidiini

25 **Kaava (VIIb)**: $R'_1 = n\text{-butyyli}$, $X = N$,
 $Y = C-CH_3$, $R_{10} = OH$,

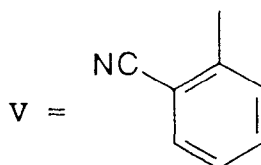


35 Puhdistettiin kiteyttämällä n-butanolista.
Sulamispiste: 230°C.

Esimerkki 37: 6-[(2'-Syano-bifenyyli-4-yyli)metyyli]-5-

hydroksi-2-hydroksimetyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

Kaava (VIIb): $R'_1 = n\text{-propyyli}$, $X = N$,
 $Y = C\text{-CH}_2\text{OH}$, $R_{10} = \text{OH}$,

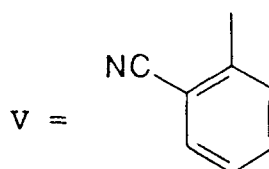


Puhdistus kromatografisesti silikageelillä
 (eluentti: CHCl_3 95%/MeOH 5%).

Sulamispiste: 214°C .

Esimerkki 38: 6-[(2'-Syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-5-hydroksi-7-metoksimetyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

Kaava (VIIb): $R'_1 = -\text{CH}_2\text{-OCH}_3$, $X = N$,
 $Y = \text{CH}$, $R_{10} = \text{OH}$,

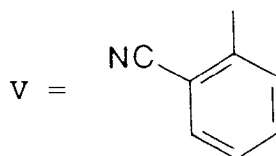


Puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä
 (eluentti: CHCl_3 95%/MeOH 5%).

Sulamispiste: 188°C .

Toinen yhdiste eristettiin ja tunnistettiin 6-[(2'-Syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-7-hydroksi-5-metoksimetyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiiniksi. Tämä muodostaa Esimerkin 38 bis tuotteen.

Kaava (VIIb): $R'_1 = -\text{CH}_2\text{-OCH}_3$, $X = N$,
 $Y = \text{CH}$, $R_{10} = \text{OH}$,



5

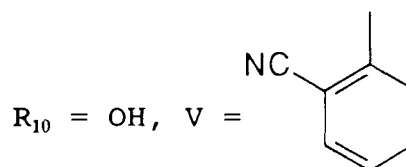
Sulamispiste: 240°C.

Esimerkki 39: 6-[(2'-Syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-5-hydroksi-7-metyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

10

Kaava (VIIb): $R'_1 = -CH_3$, $Y = CH$,

15



20

Tuote puhdistettiin kromatografisesti silikaageelillä (eluentti: $CHCl_3$ 95%/MeOH 5%) ja kiteytettiin metanolista.

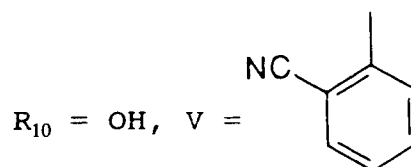
Sulamispiste: 212°C.

25

Toinen yhdiste eristettiin ja tunnistettiin 6-[(2'-syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-7-hydroksi-5-metyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiiniksi. Tämä muodostaa Esimerkin 39 bis tuotteen.

Kaava (VIIa): $R'_1 = CH_3$, $X = N$, $Y = CH$,

30



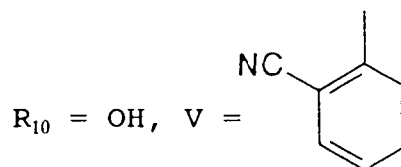
35

Sulamispiste: 252°C.

Esimerkki 40: 6-[(2'-Syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-7-

etyyli-5-hydroksi-1,2,4-triatso[1,5-a]pyrimidiini**Kaava (VIIb):** $R'_1 = \text{etyyli}$, $X = N$, $Y = \text{CH}$,

5



10

Eristettiin kromatografisesti silikageelillä (eluentti: CHCl_3 95%/MeOH 5%) ja puhdistettiin kiteyttämällä n-butanolista.

Sulamispiste: 224°C .

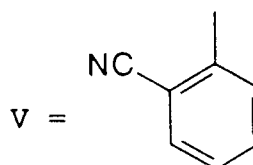
15

Toinen yhdiste eristettiin ja tunnistettiin 6-[(2'-syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-5-etyyli-7-hydroksi-1,2,4-triatso[1,5-a]pyrimidiiniksi. Tämä muodostaa Esimerkin 40 bis tuotteen.

20

Kaava (VIIa): $R'_1 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$, $X = N$
 $Y = \text{CH}$, $R_{10} = \text{OH}$,

25

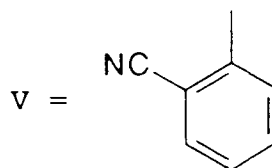
Sulamispiste: 234°C .

30

Esimerkki 41: 6-[(2'-Syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-2-N,N-dietyyliamino-5-hydroksi-7-propyyli-1,2,4-triatso[1,5-a]pyrimidiini

35

Kaava (VIIb): $R'_1 = n\text{-propyyli}$, $X = N$,



5

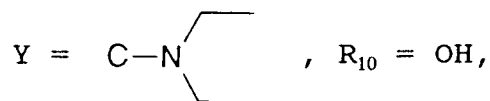
Tuote kiteytettiin metanolista.

Sulamispiste: 220°C.

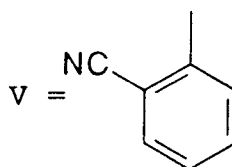
Toinen yhdiste eristettiin silikageelillä teh-
dyn (eluentti: CHCl₃ 80%/isopropyyliamiini 20%) emäli-
uosten kromatografisen puhdistuksen jälkeen amorfisina
kiteinä. Yhdiste tunnistettiin 6-[(2'-syanobifenyyli-4-
yyli)metyyli]-2-N,N-dietyyliamino-7-hydroksi-5-propyyli-
1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiiniksi. Tämä muodostaa
Esimerkin 41 bis tuotteen.

15

Kaava (VIIa): R'₁ = n-propyyli, X = N,



20

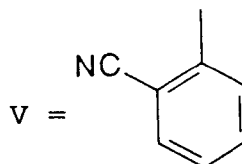


Esimerkki 42: 6-[(2'-Syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-5,7-
dipropyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

Kaava (VIIa): R'₁ = -propyyli, X = N,

Y = CH, R₁₀ = n-propyyli,

30

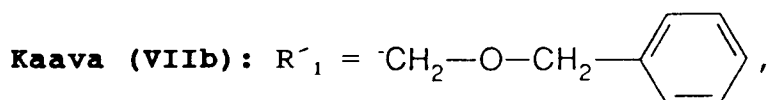


35

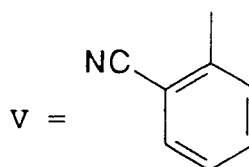
Tuote puhdistettiin kromatografisesti silika-
geelillä (eluentti: CHCl₃ 95%/MeOH 5%).

Sulamispiste: 160°C.

Esimerkki 43: 7-Bentsyyloksimetyyli-6-[(2'-syanobi-
fenyyli-4-yyli)metyyli]-5-hydroksi-1,2,4-triatsolo[1,5-
a]pyrimidiini



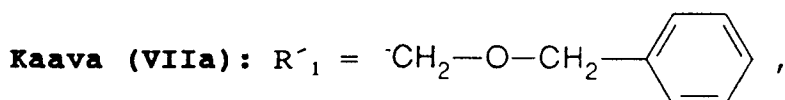
$X = \text{N}, Y = \text{CH}, R_{10} = \text{OH},$



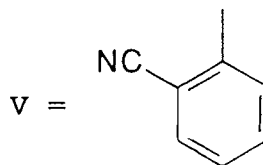
Puhdistettiin kiteyttämällä butanolista ja tämän jälkeen kromatografisesti silikageelillä (eluentti: CHCl_3 95%/MeOH 5%).

Sulamispiste: 218°C.

Toinen yhdiste eristettiin ja tunnistettiin 5-bentsyyloksimetyyli-6-[(2'-syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-7-hydroksi-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiiniksi. Tämä muodostaa Esimerkin 43 bis tuotteen.



$X = \text{N}, Y = \text{CH}, R_{10} = \text{OH},$

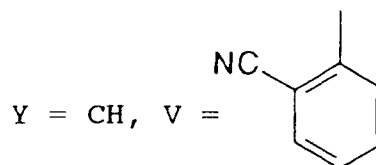


Sulamispiste: 260°C.

Esimerkki 44: 5-Kloori-[(2'-Syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-7-propyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

Kaava (VIIIb): $R'_1 = \text{-propyyli}$, $X = N$,

5



Esimerkissä 19 tai 23 valmistettua yhdistettä
 10 lisätään erissä 25.9 g 260 ml:aan POCl_3 . Seosta refluk-
 soidaan 4 tuntia. Seos konsentroidaan alipaineessa,
 jäännös liuotetaan 200 ml:aan amyleenillä stabiloitua
 kloroformia jonka jälkeen lisätään veden ja jään seosta.
 Dekantoimisen jälkeen uutetaan vesikerrosta kloroformil-
 15 la ja orgaaniset kerrokset yhdistetään. Vesipesun ja
 kuivauksen jälkeen, orgaaniset uutteet konsentroidaan
 alipaineessa, jolloin saadaan paksu öljy. Tuote kiteyte-
 tään isopropyyliasetaatista, jolloin saadaan 21 g 5-
 kloori-[(2'-Syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-7-propyyli-
 20 1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiiniä.

Sulamispiste: 138°C .

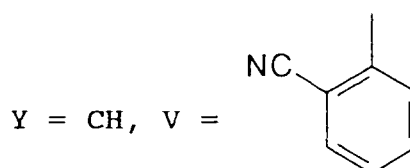
Esimerkin 45 johdannainen saadaan Esimerkin 44
 menetelmällä käyttämällä Esimerkissä 18 valmistettua
 25 johdannaista.

Esimerkki 45: 7-Kloori-[(2'-Syanobifenyyli-4-yyli)metyy-
 li]-5-propyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

30

Kaava (VIIIa): $R'_1 = \text{-propyyli}$, $X = N$,

35



Sulamispiste: 132°C.

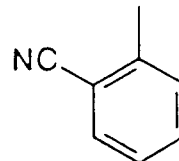
Esimerkki 46: 6-[(2'-Syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-7-merkpto-5-propyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

5

Kaava (IX): $R_2 = n\text{-propyyli}$, $X = N$, $Y = CH$,

10

$R_1 = SH$, $V =$



Seosta, jossa on 5 g Esimerkissä 45 saatua kloorattua yhdistettä, 2 g tioureaa ja 150 ml etanolia, refluksoidaan 7 tuntia ja konsentroidaan alipaineessa. Jäljelle jäänyt keltainen kiinteä aine liuotetaan 60 ml:aan 0.5 N NaOH-liuosta. Pieni määrä liukenematonta ainetta suodatetaan pois. Suodos tehdään happamaksi etikkahapolla. Keltainen saostuma suodatetaan pois ja puhdistetaan kromatografisesti silikageelillä (eluentti: klōroformi 90%/metanoli 10%), jolloin saadaan 3.4 g 6-[(2'-syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-7-merkpto-5-propyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiiniä.

20

Sulamispiste: 200-205°C.

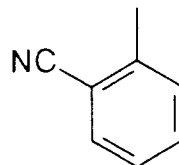
25

Esimerkki 47: 6-[(2'-Syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-7-merkpto-5-propyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

30

Kaava (IX): $R_1 = n\text{-propyyli}$, $X = N$, $Y = CH$,

$R_2 = SH$, $V =$



35

Seosta, jossa on 11.1 g Esimerkissä 19 tai 23

valmistettua johdannaista, 350 ml tolueenia ja 13.4 g Lawessonin reagenssia, refluksoidaan 2 tuntia. Saatua keltainen kiinteä aine suodatetaan pois. Puhdistetaan kromatografisesti silikageelillä (eluentti: kloroformi 90%/metanoli 10%), jolloin saadaan 10 g 6-[(2'-syano-

5

bifenyyli-4-yyli)metyyli]-5-merkapt-7-propyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiiniä.

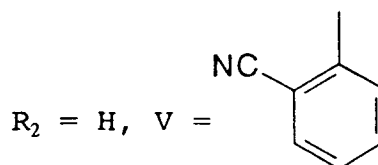
Sulamispiste: 226°C.

10

Esimerkki 48: 6-[(2'-Syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-7-propyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

Kaava (IX): $R_1 = n\text{-propyyli}$, $X = N$, $Y = CH$,

15



20

Liuosta, jossa on 5.4 g Esimerkissä 44 valmistettua yhdistettä ja 1.2 g vedetöntä natriumasetaattia 110 ml:ssa 2-metoksietanolia, hydrataan normaalipaineessa ja huoneenlämpötilassa 5%:n palladiumin puuhiilessä (1.4 g) läsnäollessa. Systeemi huuhdellaan typellä.

25

Katalyytti suodatetaan pois Cérite 545:n avulla ja pestään kuumalla 2-metoksietanolilla. Suodos konsentroidaan ja saadut kiteet liuotetaan eetteriin, jolloin saadaan 3.7 g raakatuotetta. Tuote puhdistetaan kromatografisesti silikageelillä (eluentti: kloroformi 90%/asetoni 10%), jolloin saadaan 2.5 g 6-[(2'-syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-7-propyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiiniä valkoisina kiteinä.

30

Sulamispiste: 180°C.

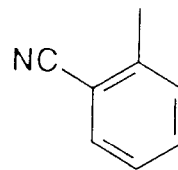
35

Esimerkki 49: 6-[(2'-Syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-5-metoksi-7-propyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

Kaava (IX): $R_1 = n\text{-propyyli}$, $X = N$, $Y = CH$,

5

$R_2 = OCH_3$, $V =$



10

15

Natriummetylaattiliuos, joka on valmistettua 0.8 g:sta natriumia ja 25 ml:sta metanolia, lisätään Esimerkin 44 yhdisteen (11.6 g) 1,2-dimetoksietaaniliuokseen (120 ml). Seosta sekoitetaan huoneenlämmössä 3 tuntia. Liukenematon materiaali suodatetaan pois ja suodos konsentroidaan. Saatuihin kiteisiin lisätään vettä, suodatetaan ja pestään ensin vedellä ja sitten isopropyylialkoholilla ja eetterillä, jolloin saadaan 9.5 g 6-[(2'-Syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-5-metoksi-7-propyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiiniä.

Sulamispiste: 166°C.

20

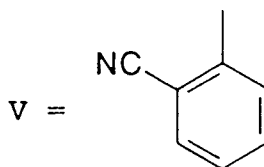
Esimerkki 50: Etyyli-[6-[(2'-syano**bifenyyli**-4-yyli)metyyli]-7-propyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini-5-yyli]merkaptosaetaatti

25

Kaava (IX): $R_1 = n\text{-propyyli}$, $X = N$, $Y = CH$,

$R_2 = -S-CH_2-COOCH_2-CH_3$,

30



35

60% NaH lisätään erissä 0.6 g liuokseen, jossa on 1.8 g etyylimerkaptosaetaattia 50 ml:ssa tolueenia. Seosta pidetään 40°C:ssa 0.5 tuntia ja jäädytetään sitten huoneenlämpötilaan. Tämän jälkeen lisätään liuos, jossa on 5 g Esimerkissä 44 valmistettua yhdistettä 50

ml:ssa tolueenia. Reaktion annetaan edetä huoneenlämpö-
tilassa 3 tuntia ja sitten 50°C:ssa 4 tuntia. Toinen
ekvivalentti edellä kuvatulla tavalla valmistettua etyy-
limerkaptoasetaatin natriumsuolaa lisätään reaktion
5 loppuun saattamiseksi. Hydrolyysin ja dekantoinnin jäl-
keen, orgaaninen kerros pestään vedellä ja sen jälkeen
laimealla etikkahappoliuoksella, jonka jälkeen se kuiva-
taan ja konsentroidaan. Saatu öljy puhdistetaan kromato-
grafisesti silikageelillä (eluentti: dikloorimetaani
10 90%/asetoni 10%), jolloin saadaan 5.4 g etyyli-[6-[(2'-
syano-bifenyyli-4-yyli)metyyli]-7-propyyli-1,2,4-triatso-
lo[1,5-a]pyrimidiini-5-yyli]merkaptosetaattia.

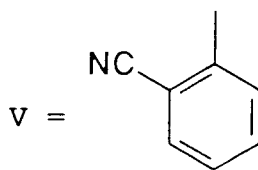
Sulamispiste: 76°C.

15 Esimerkin 51 yhdiste saadaan Esimerkin 50 mene-
telmällä käyttämällä 2-metoksietanolia etyyllimerkapto-
asetaatin sijasta.

20 Esimerkki 51: [6-[(2'-syano-bifenyyli-4-yyli)metyyli]-7-
propyyli-1,2,4-triatso[1,5-a]pyrimidiini-5-yyli]-2-
metoksietyylieetteri

Kaava (IX): $R_1 = n\text{-propyyli}$, $X = N$, $Y = CH$,
 $R_2 = -O-CH_2-CH_2-OCH_3$,

25

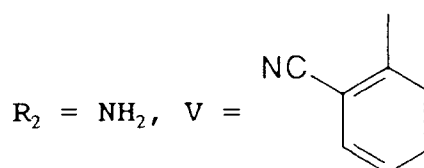


30 Tuote kiteytettiin isopropyylieetteristä.
Sulamispiste 102°C.

Esimerkki 52: 5-Amino-6-[(2'-syano-bifenyyli-4-yyli)me-
tyyli]-7-propyyli-1,2,4-triatso[1,5-a]pyrimidiini

35

Kaava (IX): $R_1 = n\text{-propyyli}$, $X = N$, $Y = CH$,



5

Seos, jossa on 10 g Esimerkissä 44 valmistettua johdannaisista ja 200 ml ammoniakilla kyllästettyä 1,2-dimetoksietaaniliuosta, pannaan autoklaaviin. Sitä kuumennetaan 125°C:ssa 24 tuntia ja se liuotetaan kloroformi/vesiseokseen. Vesikerrosta uutetaan dekantoinnin jälkeen. Orgaaniset kerrokset yhdistetään, kuivataan ja konsentroidaan, jolloin saadaan 8.1 g 5-amino-6-[(2'-syano-bifenyli-4-yyli)metyyli]-7-propyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiiniä.

15

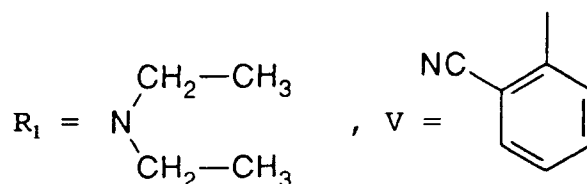
Sulamispiste: 206°C.

Esimerkki 53: 6-[(2'-syanobifenyli-4-yyli)metyyli]-7-N,N-dietyyliamino-5-propyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

20

Kaava (IX): $R_2 = n\text{-propyyli}$, $X = \text{N}$, $Y = \text{CH}$,

25



30

Seosta, jossa on 5 g Esimerkin 45 kloorattua yhdistettä, 100 ml etanolia, 16 ml dietyyliamiinia ja 1.5 g natriumkarbonaattia, refluksoidaan 4 tuntia. Seos konsentroidaan alipaineessa ja saatu paksu öljy otetaan veteen. Sitä uutetaan kolme kertaa dikloorimetaanilla ja uutteen kuivataan ja konsentroidaan. Saatu yhdiste puhdistetaan kromatografisesti silikageelillä (eluentti: kloroformi 95%/metanoli 5%), jolloin saadaan 5 g 6-[(2'-syanobifenyli-4-yyli)metyyli]-7-N,N-dietyyliamino-5-propyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiiniä oranssina

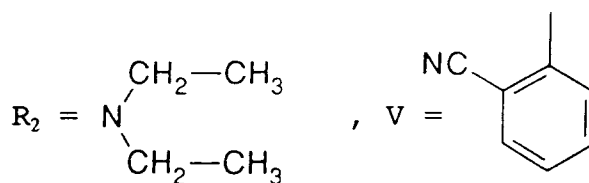
35

öljynä.

Seuraavat Esimerkkien 54-58 yhdisteen on saatu antamalla yhden esimerkeissä 44 tai 45 valmistetun johdannaisen reagoida sopivien amiinien kanssa joko Esimerkissä 52 tai 53 kuvatun menetelmän mukaisesti.

Esimerkki 54: 6-[(2'-syonobifenyyli-4-yyli)metyyli]-5-N,N-dietyyliamino-7-propyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

Kaava (IX): $R_1 = n\text{-propyyli}$, $X = N$, $Y = CH$,

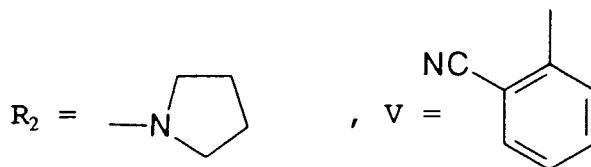


Tuote kiteytettiin kuumasta isopropyylieetteristä.

Sulamispiste: 133°C.

Esimerkki 55: 6-[(2'-syonobifenyyli-4-yyli)metyyli]-7-propyyli-5-(pyrrolidin-1-yyli)-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

Kaava (IX): $R_1 = n\text{-propyyli}$, $X = N$, $Y = CH$,

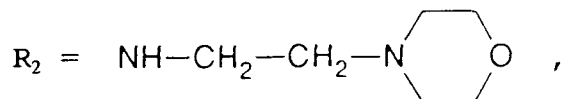


Tuote kiteytettiin kuumasta isopropyylieetteristä.

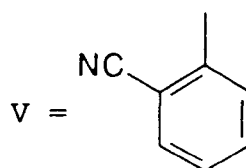
Sulamispiste: 166°C.

Esimerkki 56: 6-[(2'-syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-7-propyyli-5-(morfoliini-4-yylietyyliamino)-1,2,4-triatso-
lo[1,5-a]pyrimidiini

5 **Kaava (IX):** $R_1 = n\text{-propyyli}$, $X = N$, $Y = CH$,



10



15

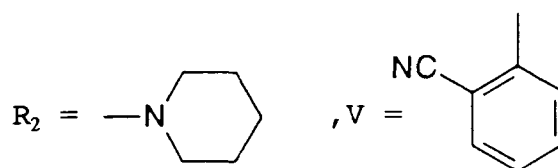
Öljymäinen tuote puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä (eluentti: kloroformi 95%/metanoli 5%).

20

Esimerkki 57: 6-[(2'-syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-7-propyyli-5-(piperidiini-1-yyli)-1,2,4-triatso-
lo[1,5-a]pyrimidiini

Kaava (IX): $R_1 = n\text{-propyyli}$, $X = N$, $Y = CH$,

25



30

Saatu yhdiste puhdistettiin uudeelleenkiteyttämällä 2-metoksietanolista.

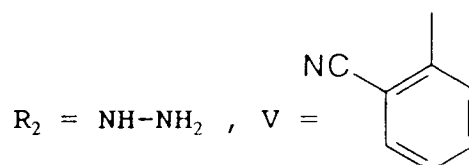
Sulamispiste: 266°C.

35

Esimerkki 58: 6-[(2'-syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-5-hydratsiino-7-propyyli-1,2,4-triatso-
lo[1,5-a]pyrimidiini

Kaava (IX): $R_1 = n\text{-propyyli}$, $X = N$, $Y = CH$,

5



Saatu tuote puhdistettiin kiteyttämällä eetteristä.

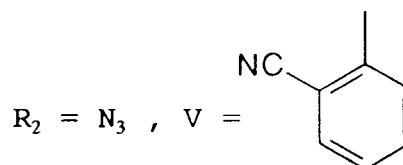
10

Sulamispiste: 161°C .

Esimerkki 59: 5-Atsido-6-[(2'-syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-7-propyyli-1,2,4-triatso[1,5-a]pyrimidiini

15

Kaava (IX): $R_1 = n\text{-propyyli}$, $X = N$, $Y = CH$,



20

Esimerkissä 58 valmistettua yhdistettä (10.3 g) sekoitetaan yhdessä konsentroidun HCl :n (2.3 ml) ja etikkahapon (300 ml) kanssa. Seokseen lisätään liuos, jossa on 1.9 g NaNO_2 20 ml:ssa vettä. Seoksen annetaan seistä yön yli huoneenlämpötilassa. Vettä lisätään ja seos dekantoidaan ja uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaniset kerrokset yhdistetään, pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan. Kromatografinen puhdistus kaksi kertaa peräkkäin (eluentti: dikloorimetaani 95%/metanoli 5% ja dikloorimetaani 90%/metanoli 10%) antaa 4.3 g 5-atsido-6-[(2'-syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-7-propyyli-1,2,4-triatso[1,5-a]pyrimidiiniä.

25

30

Sulamispiste: 134°C .

35

Typpeä sisältävien renkaiden 2-asemassa olevien atsidien tunnetun tasapainon mukaan tätä samaa yhdistettä voidaan pitää trisyklisenä johdannaisena (ks. Temple

ja Montgomery, J. Org. Chem., 30, 826 (1965)).

Esimerkki 60: 3-Amino-5-hydroksimetyyli-1,2,4-triatsoli

5 **Kaava (II):** $R_7 = -CH_2OH$

Aminoguanidiinibikarbonaatin (136 g) ja glykolihapon (80 g) seosta kuumennetaan vähitellen 120°C:een. Reaktiota jatketaan 5 tuntia tässä lämpötilassa. Seos
10 otetaan 100 ml:aan etanolia ja kiinteä aine suodatetaan pois, jolloin saadaan 45.7 g 3-amino-5-hydroksimetyyli-1,2,4-triatsolia.

Sulamispiste: 192-194°C.

15 Esimerkki 61: 3-Amino-5-N,N-dietyyliamino-1,2,4-triatso-
li

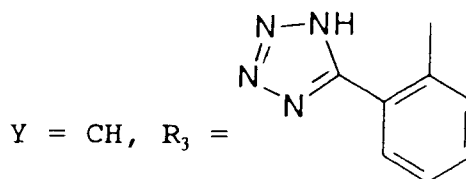
20 **Kaava (II):** $R_7 = N \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$

Dietyyliamiinia (10.3 ml) lisätään dimetyyli-N-syanoditioiminokarbonaattiin (16.1 g), joka on liuotettu asetonitriiliin (160 ml). Seosta sekoitetaan yksi tunti
25 huoneenlämpötilassa ja refluksoidaan kunnes metyylimerkaptania ei enää kehity. Liuos jäädytetään jäähauteella ja 5 ml hydratsiinihydraatti lisätään. Seosta refluksoidaan 4 tuntia. Liuottimen tislauksen jälkeen tuote otetaan asetonitriiliin, jolloin saadaan 8.9 g 3-amino-
30 5-N,N-dietyyliamino-1,2,4-triatsolia valkoisina kiteinä.

Sulamispiste: 134°C.

Esimerkki 62: 7-Hydroksi-5-propyyli-6-[(2'-(1H-tetratso-
35 soli-5-yyli)bifenyyli-4-yyli)metyyli]-1,2,4-triatso-
lo[1,5-a]pyrimidiini

Kaava (I): $R_1 = OH$, $R_2 = n\text{-propyyli}$, $X = N$,



5

Seosta, jossa on 7.8 g Esimerkin 17 β-ketoeste-
riä, 1.7 g 3-amino-1,2,4-triatsolia ja 70 ml 1,2,4-tri-
klooribentseeniä, kuumennetaan 170°C:ssa 7 tuntia. Saatu
10 saostuma puhdistetaan kromatografisesti silikageelillä
(eluentti CH₂Cl₂ 80%/ metanoli 20%). Saatu yhdiste liuo-
tetaan 1 N NaOH-liuokseen, liukenematon materiaali suo-
datetaan pois ja kirkas liuos tehdään happamaksi kuplit-
tamalla SO₂ liuokseen, jolloin saadaan 2.4 g 7-hydroksi-
15 5-propyyli-6-[(2'-(1H-tetratsoli-5-yyli)bifenyyli-4-
yyli)metyyli]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiiniä val-
koisena saostumana.

Empiirinen kaava C₂₂H₂₀N₈O·0.5H₂O.

Sulamispiste: 260-265°C hajoaa.

20 ¹H NMR (DMSO-d₆): 2.6 (t, 2H, propyyli CH₂); 8.2
(s, 1H, H₂).

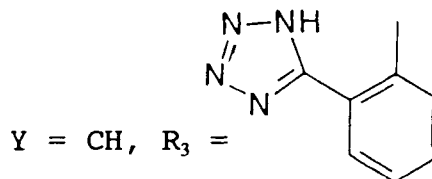
UV (MeOH): λ_a = 210 nm

λ_b = 250 nm.

25 Esimerkki 63: 5-Hydroksi-7-propyyli-6-[(2'-(1H-tetrat-
soli-5-yyli)bifenyyli-4-yyli)metyyli]-1,2,4-triatso-
lo[1,5-a]pyrimidiini

Kaava (I): R₁ = n-propyyli, R₂ = OH, X = N,

30



35

Seosta, jossa on 25 g Esimerkin 19 tai 23 mu-
kaan valmistettua yhdistettä, 750 ml ksyleeniä ja 34.5 g

trimetyylitina-atsidia, refluksoidaan 50 tuntia. Saatu valkoinen saostuma suodatetaan pois. Se sulaa 290°C:ssa hajoten. Tämä yhdiste suspendoidaan 500 ml:aan THF:ä. Kloorivetykaasua pulputetaan liuokseen 30 minuutin ajan, jolloin kaikki kiinteä aine liukenee. Liuos konsentroidaan alipaineessa. Haihdutusjäännös otetaan veteen ja trituroidaan. Saatu kumimainen tuote kiteytetään asetonitriilistä. Uudelleenkiteytys isopropanolista antaa 15.2 g odotettua johdannaista.

10 Sulamispiste: 242°C.

Emäliuokset konsentroidaan, jäännös tehdään emäksiseksi 1 N KOH-liuoksella ja uutetaan kloroformilla, jonka jälkeen neutraloidaan etikkahapolla. Saatu saostuma kiteytetään kahdesti isopropanolista, jolloin 15 saadaan toinen erä (4.5 g) 5-hydroksi-7-propyyli-6-[(2'-(1H-tetratsoli-5-yyli)bifenyyli-4-yyli)metyyli]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiiniä.

Empiirinen kaava $C_{22}H_{20}N_8O$.

Sulamispiste: 242-244°C.

20 1H NMR (DMSO- d_6): 2.91 (t, 2H, propyyli CH_2);
8.11 (s, 1H, H_2).

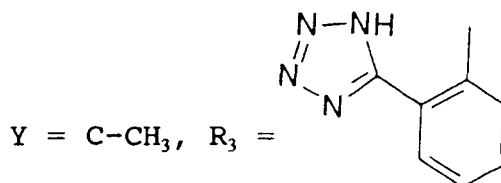
Seuraavat Esimerkkien 64 - 95 yhdisteet valmistettiin joko Esimerkissä 62 tai 63 kuvatulla menetelmällä. 25

Esimerkki 64: 7-Hydroksi-2-metyyli-5-propyyli-6-[(2'-(1H-tetratsoli-5-yyli)bifenyyli-4-yyli)metyyli]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiinihemisulfaatti

30

Kaava (I): $R_1 = OH$, $R_2 = n$ -propyyli, $X = N$,

35



Empiirinen kaava $C_{23}H_{22}N_8O \cdot 0.5H_2SO_4$.

Sulamispiste: 236–238°C.

1H NMR (DMSO- d_6): 2.6 (t, 2H, propyyli CH_2).

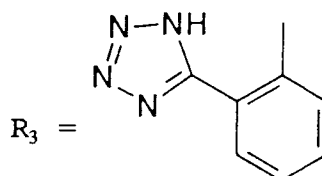
UV (MeOH): $\lambda_a = 212.1$ nm

$\lambda_b = 250$ nm.

Esimerkki 65: 5-Hydroksi-7-propyyli-6-[(2'-(1H-tetratoli-5-yyli)bifenyyli-4-yyli)metyyli]-1,2,4-triatso-
lo[4,3-a]pyrimidiini

Kaava (I): $R_1 = OH$, $R_2 = n$ -propyyli,

$X = CH$, $Y = N$,



Empiirinen kaava $C_{22}H_{20}N_8O$.

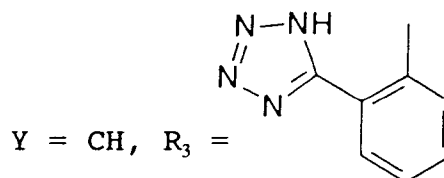
Sulamispiste: 251°C.

1H NMR (DMSO- d_6): 2.55 (t, 2H, propyyli CH_2);

9 (s, 1H, H_3).

Esimerkki 66: 5-Propyyli-7-merkapto-6-[(2'-(1H-tetratoli-5-yyli)bifenyyli-4-yyli)metyyli]-1,2,4-triatso-
lo[1,5-a]pyrimidiini

Kaava (I): $R_1 = SH$, $R_2 = n$ -propyyli, $X = N$,



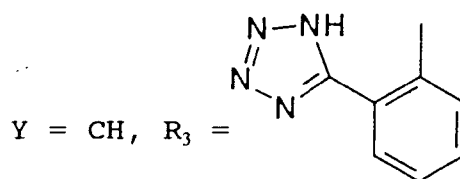
Empiirinen kaava $C_{22}H_{20}N_8S$.

Sulamispiste: 288°C.

^1H NMR (DMSO- d_6): 2.59 (t, 2H, propyyli CH_2);
8.6 (s, 1H, H_2).

Esimerkki 67: 5,7-Dimetyyli-6-[(2'-(1H-tetratsoli-5-yyli)bifenyyli-4-yyli)metyyli]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

Kaava (I): $\text{R}_1 = \text{CH}_3$, $\text{R}_2 = \text{CH}_3$, $\text{X} = \text{N}$,



Tämä yhdiste valmistettiin Esimerkin 62 menetelmällä käyttämällä 2,4-diokso-3-[(2'-(1H-tetratsoli-5-yyli)bifenyyli-4-yyli)metyyli]pentaania, joka valmistettiin Esimerkissä 16.

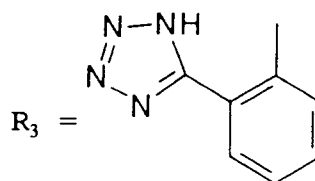
Empiirinen kaava $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_8$.

Sulamispiste: 264°C .

^1H NMR (DMSO- d_6): 2.48 (t, 2H, propyyli CH_2);
2.81 (s, 3H, CH_3); 8.56 (s, 1H, H_2).

Esimerkki 68: 2-Etyyli-7-hydroksi-5-propyyli-6-[(2'-(1H-tetratsoli-5-yyli)bifenyyli-4-yyli)metyyli]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

Kaava (I): $\text{R}_1 = \text{OH}$, $\text{R}_2 = n\text{-propyyli}$, $\text{X} = \text{N}$,
 $\text{Y} = \text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$,



Empiirinen kaava $C_{24}H_{24}N_8S$.

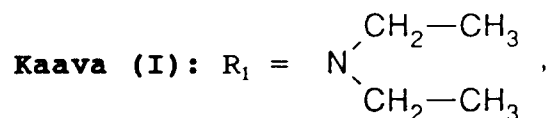
Sulamispiste: $246^{\circ}C$.

1H NMR (DMSO- d_6): 2.57 (t, 2H, propyyli CH_2 + DMSO- d_6).

5

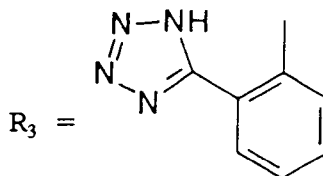
Esimerkki 69: 7-N,N-Dimetyyliamino-5-propyyli-6-[(2'-(1H-tetratsoli-5-yyli)bifenyyli-4-yyli)metyyli]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

10



$R_2 = n\text{-propyyli}$, $X = N$, $Y = CH$,

15



20

Empiirinen kaava $C_{25}H_{29}N_5$.

Sulamispiste: $192^{\circ}C$.

1H NMR (DMSO- d_6): 2.65 (t, 2H, propyyli CH_2);
8.5 (s, 1H, H_2).

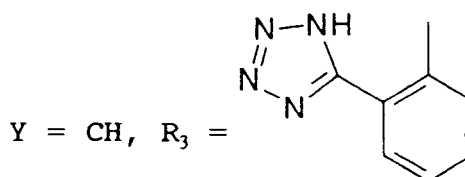
25

Esimerkki 70: 5-Atsido-7-propyyli-6-[(2'-(1H-tetratsoli-5-yyli)bifenyyli-4-yyli)metyyli]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

30

Kaava (I): $R_1 = n\text{-propyyli}$, $R_2 = N_3$, $X = N$,

35



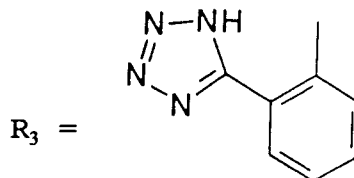
Empiirinen kaava $C_{22}H_{19}N_{11}$.

Sulamispiste: 212-213°C.

1H NMR (DMSO- d_6): 3.17 (t, 2H, n-propyyli CH_2);
4.06 (s, 2H, bentsyyli CH_2 ,
atsido/tetratsoli tasapaino n.
10%); 4.47 (s, 2H, bentsyyli
 CH_2); 8.56 (s, 1H, H_2 atsi-
do/tetratsoli tasapaino n.
10%); 8.7 (s, 1H, H_2).

Esimerkki 71: 3,5-Dihydroksi-5-propyyli-6-[(2'-(1H-tetratsoli-5-yyli)bifenyyli-4-yyli)metyyli]-1,2,4-triatso-
lo[4,3-a]pyrimidiini

Kaava (I): $R_1 = n\text{-propyyli}$, $R_2 = OH$,
 $X = COH$, $Y = CH$,



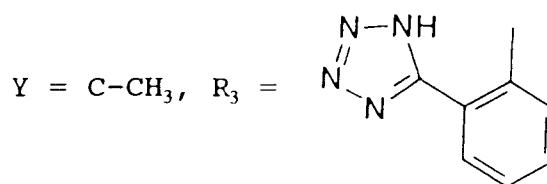
Empiirinen kaava $C_{22}H_{20}N_8O_2$.

Sulamispiste: 252°C.

1H NMR (DMSO- d_6): 2.93 (t, 2H, propyyli CH_2);
3.7 (s, 2H, bentsyyli CH_2).

Esimerkki 72: 5-Hydroksi-2-metyyli-7-propyyli-6-[(2'-(1H-tetratsoli-5-yyli)bifenyyli-4-yyli)metyyli]-1,2,4-triatso-
lo[4,3-a]pyrimidiini

Kaava (I): $R_1 = n\text{-propyyli}$, $R_2 = OH$, $X = N$,



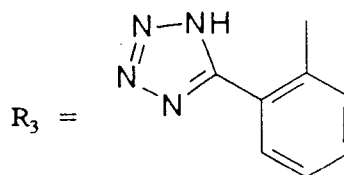
5 Empiirinen kaava $C_{23}H_{22}N_8O$.

Sulamispiste: $286^\circ C$.

1H NMR (DMSO- d_6): 2.85 (t, 2H, propyyli CH_2);
3.84 (s, 2H, bentsyyli CH_2).

10 Esimerkki 73: 2-Etyyli-5-hydroksi-7-propyyli-6-[(2'-(1H-tetratsoli-5-yyli)bifenyyli-4-yyli)metyyli]-1,2,4-triat-solo[4,3-a]pyrimidiini

15 Kaava (I): $R_1 = n$ -propyyli, $R_2 = OH$, $X = N$,
 $Y = C-CH_2-CH_3$,



20

Empiirinen kaava $C_{24}H_{24}N_8O$.

Sulamispiste: $260^\circ C$.

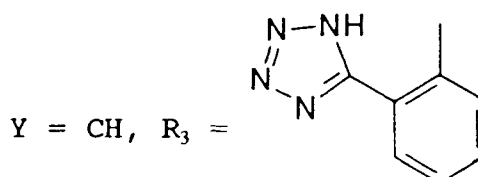
25 1H NMR (DMSO- d_6): 2.86 (t, 2H, propyyli CH_2)
3.85 (s, 2H, bentsyyli CH_2).

30 Esimerkki 74: 7-Butyyli-5-hydroksi-6-[(2'-(1H-tetratsoli-5-yyli)bifenyyli-4-yyli)metyyli]-1,2,4-triat-solo[1,5-a]pyrimidiini

30

Kaava (I): $R_1 = n$ -propyyli, $R_2 = OH$, $X = N$,

35



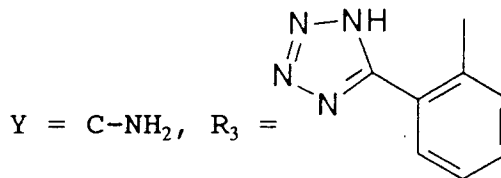
Empiirinen kaava $C_{23}H_{22}N_8O$.

Sulamispiste: $255^{\circ}C$.

1H NMR (DMSO- d_6): 2.92 (t, 2H, propyyli CH_2);
3.86 (s, 2H, bentsyyli CH_2);
8.11 (s, 1H, H_2).

Esimerkki 75: 2-Amino-5-hydroksi-7-propyyli-6-[(2'-(1H-tetratsoli-5-yyli)bifenyyli-4-yyli)metyyli]-1,2,4-triat-solo[1,5-a]pyrimidiini

Kaava (I): $R_1 = n\text{-propyyli}$, $R_2 = OH$, $X = N$,



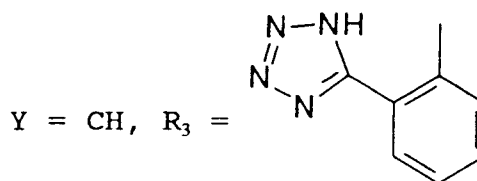
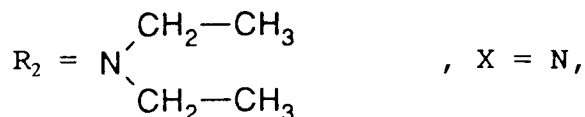
Empiirinen kaava $C_{22}H_{21}N_9O$.

Sulamispiste: $282^{\circ}C$.

1H NMR (DMSO- d_6): 2.76 (t, 2H, propyyli CH_2);
3.8 (s, 2H, bentsyyli CH_2).

Esimerkki 76: 5-N,N-Dietyyliamino-7-propyyli-6-[(2'-(1H-tetratsoli-5-yyli)bifonyyli-4-yyli)metyyli]-1,2,4-triat-solo[1,5-a]pyrimidiini

Kaava (I): $R_1 = n\text{-propyyli}$,



Empiirinen kaava $C_{26}H_{29}N_9$.

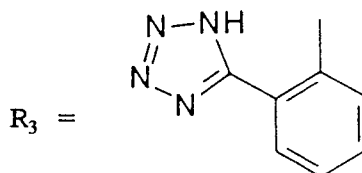
Sulamispiste: $140^{\circ}C$, sitten $205^{\circ}C$.

1H NMR (DMSO- d_6): 2.91 (t, 2H, propyyli CH_2);
4.07 (s, 2H, bentsyyli CH_2);
8.32 (s, 1H, H_2).

Esimerkki 77: 5-Amino-7-propyyli-6-[(2'-(1H-tetratsoli-5-yyli)bifenyyli-4-yyli)metyyli]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

Kaava (I): $R_1 = n\text{-propyyli}$, $R_2 = -NH_2$,

$X = N$, $Y = CH$,



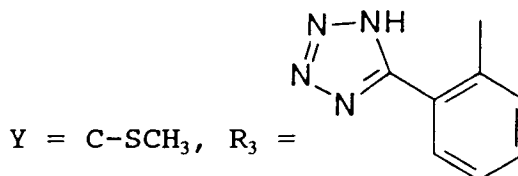
Empiirinen kaava $C_{22}H_{21}N_9$.

Sulamispiste: $276^{\circ}C$.

1H NMR (DMSO- d_6): 2.98 (t, 2H, propyyli CH_2);
4.03 (s, 2H, bentsyyli CH_2);
8.1 (s, 1H, H_2).

Esimerkki 78: 5-Hydroksi-2-merkaptometyyli-7-propyyli-6-[(2'-(1H-tetratsoli-5-yyli)bifenyyli-4-yyli)metyyli]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

Kaava (I): $R_1 = n\text{-propyyli}$, $R_2 = OH$, $X = N$,



Empiirinen kaava $C_{23}H_{22}N_8OS$.

Sulamispiste: $260^{\circ}C$.

1H NMR (DMSO- d_6): 2.85 (t, 2H, propyyli CH_2);
3.84 (s, 2H, bentsyyli CH_2).

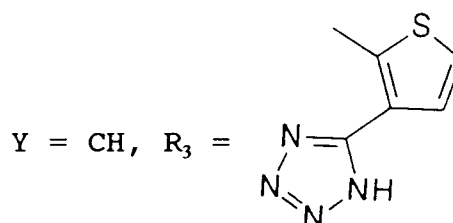
5

Esimerkki 79: 5-Hydroksi-7-propyyli-6-[4-[3-(1H-tetrasoli-5-yyli)-2-tienyyli]bentsyyli]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

10

Kaava (I): $R_1 = n\text{-propyyli}$, $R_2 = OH$, $X = N$,

15



Empiirinen kaava $C_{20}H_{18}N_8OS$.

Sulamispiste: $275^{\circ}C$.

20

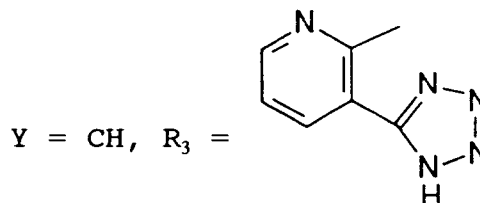
1H NMR (DMSO- d_6): 2.95 (t, 2H, propyyli CH_2);
3.91 (s, 2H, bentsyyli CH_2);
8.12 (s, 1H, H_2).

25

Esimerkki 80: 5-Hydroksi-7-propyyli-6-[4-[3-(1H-tetrasoli-5-yyli)-2-pyridyyli]bentsyyli]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

30

Kaava (I): $R_1 = n\text{-propyyli}$, $R_2 = OH$, $X = N$,



35

Empiirinen kaava $C_{21}H_{19}N_9O$.

Sulamispiste: $244^{\circ}C$.

^1H NMR (DMSO- d_6): 2.91 (t, 2H, propyyli CH_2);
 3.89 (s, 2H, bentsyyli CH_2);
 8.11 (s, 1H, H_2 + pyridiini H_4).

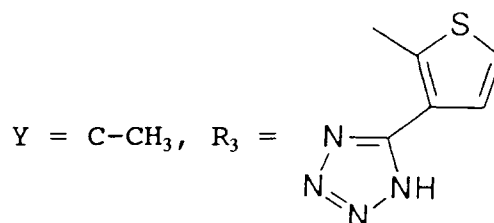
5

Esimerkki 81: 5-Hydroksi-2-metyyli-7-propyyli-6-[4-[3-(1H-tetratsoli-5-yyli)-2-tienyyli]bentsyyli]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

10

Kaava (I): $\text{R}_1 = n\text{-propyyli}$, $\text{R}_2 = \text{OH}$, $\text{X} = \text{N}$,

15



Empiirinen kaava $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{OS}$.

Sulamispiste: 287°C .

20

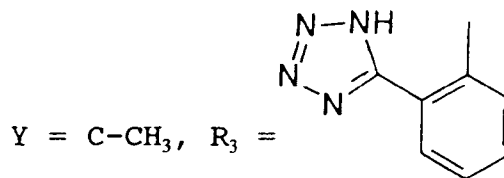
^1H NMR (DMSO- d_6): 2.9 (t, 2H, propyyli CH_2);
 3.89 (s, 2H, bentsyyli CH_2).

Esimerkki 82: 7-Butyyli-5-hydroksi-2-metyyli-6-[(2'-(1H-tetratsoli-5-yyli)bifenyyli-4-yyli)metyyli]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

25

Kaava (I): $\text{R}_1 = n\text{-butyyli}$, $\text{R}_2 = \text{OH}$, $\text{X} = \text{N}$,

30



Empiirinen kaava $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}$.

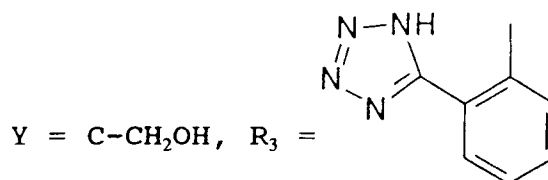
Sulamispiste: 275°C .

35

^1H NMR (DMSO- d_6): 2.87 (t, 2H, propyyli CH_2);
 3.84 (s, 2H, bentsyyli CH_2).

Esimerkki 83: 5-Hydroksi-2-hydroksimetyyli-7-propyyli-6-
[(2'-(1H-tetratsoli-5-yyli)bifenyyli-4-yyli)metyyli]-
1,2,4-triatso[1,5-a]pyrimidiini

5 **Kaava (I):** $R_1 = n\text{-propyyli}$, $R_2 = \text{OH}$, $X = \text{N}$,



Empiirinen kaava $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_2$.

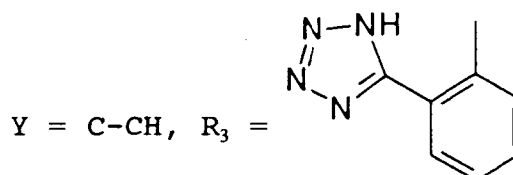
Sulamispiste: 274°C .

15 $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): 2.88 (t, 2H, propyyli CH_2);
3.86 (s, 2H, bentsyyli CH_2).

Esimerkki 84: 5-Merkapto-7-propyyli-6-[(2'-(1H-tetratsoli-5-yyli)bifenyyli-4-yyli)metyyli]-1,2,4-triatso-
lo[1,5-a]pyrimidiini

20

Kaava (I): $R_1 = n\text{-propyyli}$, $R_2 = \text{SH}$, $X = \text{N}$,



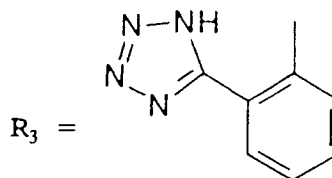
Empiirinen kaava $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{S}$.

Sulamispiste: 278°C .

30 $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): 2.87 (t, 2H, propyyli CH_2);
3.37 (s, 2H, bentsyyli CH_2);
8.29 (s, 1H, H_2).

35 **Esimerkki 85:** 5-Hydroksi-7-metoksimetyyli-6-[(2'-(1H-tetratsoli-5-yyli)bifenyyli-4-yyli)metyyli]-1,2,4-triatso[1,5-a]pyrimidiini

Kaava (I): $R_1 = -CH_2-O-CH_3$, $R_2 = OH$,
 $X = N$, $Y = C-CH$,



Empiirinen kaava $C_{21}H_{18}N_8O_2$.

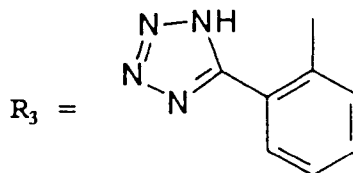
Sulamispiste: $264^\circ C$.

1H NMR (DMSO- d_6): 3.91 (t, 2H, bentsyyli CH_2);
 4.79 (s, 2H, $O-CH_2$); 8.12 (s, 1H, H_2).

15 Esimerkki 86: 7-Propyyli-5-(pyrrolidiini-1-yyli)-6-[(2'-(1H-tetratsoli-5-yyli)bifenyyli-4-yyli)metyyli]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

20 **Kaava (I):** $R_1 = n\text{-propyyli}$, $R_2 = -N$ ,

$X = N$, $Y = C-CH$,



Empiirinen kaava $C_{26}H_{27}N_9$.

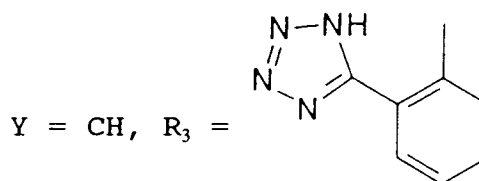
Sulamispiste: $280^\circ C$.

30 1H NMR (DMSO- d_6): 2.94 (t, 2H, propyyli CH_2);
 4.22 (s, 2H, bentsyyli CH_2);
 8.18 (s, 1H, H_2).

35 Esimerkki 87: 5-Hydroksi-7-metyyli-6-[(2'-(1H-tetratsoli-5-yyli)bifenyyli-4-yyli)metyyli]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

Kaava (I): $R_1 = -CH_3$, $R_2 = OH$, $X = N$,

5



Empiirinen kaava $C_{20}H_{16}N_8O$.

Sulamispiste: $248^\circ C$.

10

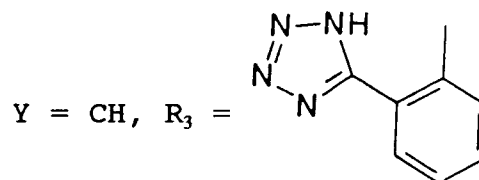
1H NMR (DMSO- d_6): 2.56 (s, 3H, CH_3); 3.86 (s, 2H, bentsyyli CH_2); 8.11 (s, 1H, H_2).

15

Esimerkki 88: 7-Etyyli-5-hydroksi-6-[(2'-(1H-tetratsoli-5-yyli)bifenyyli-4-yyli)metyyli]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

Kaava (I): $R_1 = -CH_2-CH_3$, $R_2 = OH$, $X = N$,

20



25

Empiirinen kaava $C_{21}H_{18}N_8O$.

Sulamispiste: $245^\circ C$.

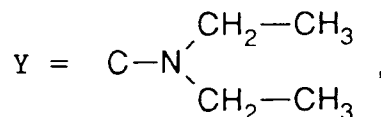
1H NMR (DMSO- d_6): 2.94 (q, 2H, etyyli CH_2); 3.87 (s, 2H, bentsyyli CH_2); 8.12 (s, 1H, H_2).

30

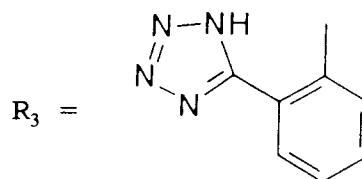
Esimerkki 89: 2-N,N-Dietyyliamino-5-hydroksi-6-[(2'-(1H-tetratsoli-5-yyli)bifenyyli-4-yyli)metyyli]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

35

Kaava (I): $R_1 = n$ -propyyli, $R_2 = OH$, $X = N$,



5



Empiirinen kaava $C_{26}H_{29}N_9O$.

Sulamispiste: $207^{\circ}C$.

10

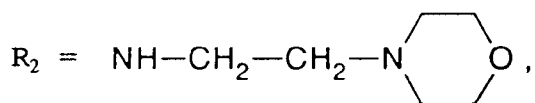
1H NMR (DMSO- d_6): 2.79 (t, 2H, n-propyyli CH_2);
3.80 (s, 2H, bentsyyli CH_2).

15

Esimerkki 90: 5-(Morfoliini-4-yylietyyliamino)-7-propyyli-6-[(2'-(1H-tetratsoli-5-yyli)bifenyyli-4-yyli)metyyli]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

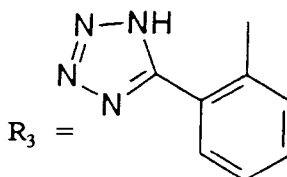
Kaava (I): $R_1 = \text{n-propyyli}$,

20



$X = N$, $Y = CH$,

25



Empiirinen kaava $C_{28}H_{32}N_{10}O$.

Sulamispiste: $236^{\circ}C$.

30

1H NMR (DMSO- d_6): 2.99 (t, 2H, n-propyyli CH_2);
4.02 (s, 2H, bentsyyli CH_2);
8.13 (s, 1H, H_2).

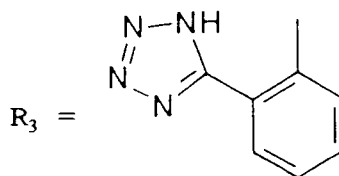
35

Esimerkki 91: 5,7-Dipropyyli-6-[(2'-(1H-tetratsoli-5-yyli)bifenyyli-4-yyli)metyyli]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

Kaava (I): $R_1 = n\text{-propyyli}$,

$R_2 = n\text{-propyyli}$, $X = N$, $Y = CH$,

5



Empiirinen kaava $C_{25}H_{26}N_8$.

10

Sulamispiste: 226°C .

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 2.66 (t, 2H, $n\text{-propyyli CH}_2$);

3.15 (t, 2H, $n\text{-propyyli CH}_2$);

4.14 (s, 2H, bentsyyli CH_2);

8.26 (s, 1H, H_2).

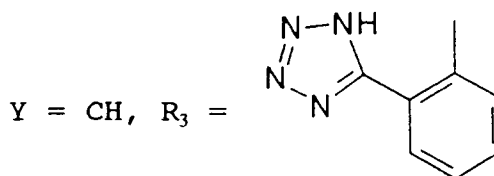
15

Esimerkki 92: 7-Propyyli-6-[(2'-(1H-tetratsoli-5-yyli)bifenyyli-4-yyli)metyyli]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

20

Kaava (I): $R_1 = n\text{-propyyli}$, $R_2 = H$, $X = N$,

25



Empiirinen kaava $C_{22}H_{20}N_8$.

Sulamispiste: 238°C .

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 3.16 (t, 2H, $n\text{-propyyli CH}_2$);

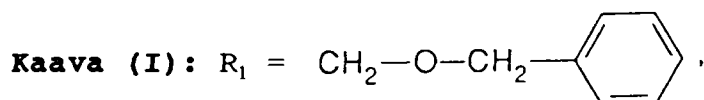
30

4.21 (s, 2H, bentsyyli CH_2);

8.65 (s, 1H, H_2); 8.82 (s, 1H).

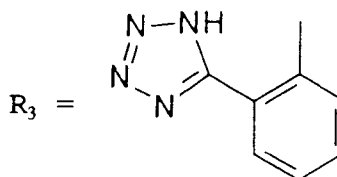
Esimerkki 93: 7-Bentsyyloksimetyyli-5-hydroksi-6-[(2'-(1H-tetratsoli-5-yyli)bifenyyli-4-yyli)metyyli]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

35



$R_2 = \text{OH}, X = \text{N}, Y = \text{CH},$

5



Empiirinen kaava $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_2$.

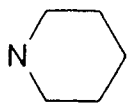
Sulamispiste: $270-5^\circ\text{C}$ (hajoa).

10

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 3.86 (s, 2H, bentsyyli CH_2);
4.62 (s, 2H, $\text{O}-\text{CH}_2$); 4.88 (s,
2H, $\text{O}-\text{CH}_2$); 8.11 (s, 1H, H_2).

15

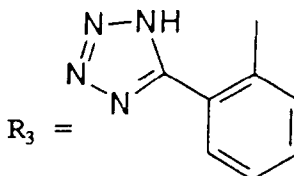
Esimerkki 94: 5-(Piperidiini-1-yyli)-7-propyyli-6-[(2'-
(1H-tetratsoli-5-yyli)bifenylyli-4-yyli)metyyli]-1,2,4-
triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

Kaava (I): $R_1 = \text{n-propyyli}, R_2 =$ 

20

$X = \text{N}, Y = \text{CH},$

25



Empiirinen kaava $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_9$.

Sulamispiste: 266°C .

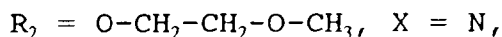
30

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 2.88 (t, 2H, n-propyyli CH_2);
4.09 (s, 2H, bentsyyli CH_2);
8.35 (s, 1H, H_2).

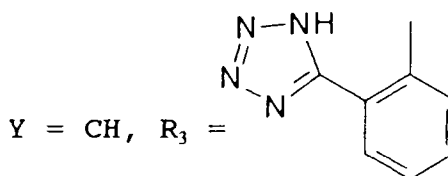
35

Esimerkki 95: [7-Propyyli-6-[(1H-tetratsoli-5-yyli)bi-
fenyyli-4-yyli)metyyli]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini-
5-yyli]-2-metoksietyylieetteri

Kaava (I): $R_1 = \text{n-propyyli},$



5



Empiirinen kaava: $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_2$.

Sulamispiste: 224°C .

10

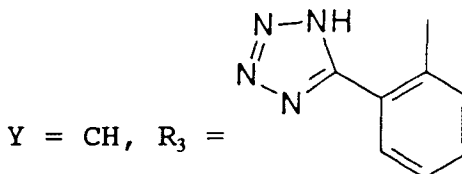
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 3.14 (t, 2H, n-propyyli CH_2);
4.04 (s, 2H, bentsyyli CH_2);
8.41 (s, 1H, H_2).

15

Esimerkki 96: 5-Kloori-7-propyyli-6-[(2'-(1H-tetratsoli-5-yyli)bifenyyli-4-yyli)metyyli]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

Kaava (I): $R_1 = \text{n-propyyli}$, $R_2 = \text{Cl}$, $X = \text{N}$,

20



25

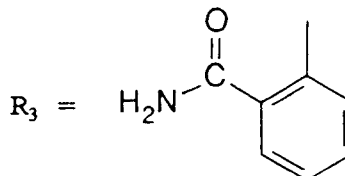
Tämä yhdiste valmistettiin diatsotoimalla Esimerkin 77 johdannainen ja käsittelemällä syntynyt diatsoniumsuola kupari(I)kloridilla klassisen Sandmeyerin reaktion olosuhteissa.

30

Esimerkki 97: 6-[(2'-Aminokarbonyylibifenyyli-4-yyli)metyyli]-5-hydroksi-7-propyyli-1,2,4-triatsolo[4,3-a]pyrimidiini

Kaava (I): $R_1 = \text{n-propyyli}$, $R_2 = \text{OH}$,
 $X = \text{CH}$, $Y = \text{N}$,

35



Esimerkin 20 d) yhdistettä (2 g) refluksoidaan 200 ml:ssa 1 N NaOH 4 tunnin ajan. Seos konsentroidaan alipaineessa ja haihdutusjäännös tehdään happamaksi 200 ml:lla 1 N HCl. Syntyneet kiteet puhdistetaan kiteyttämällä 2-metoksietanolista, jolloin saadaan 1.6 g 6-[(2'-aminokarbonylibifenyyli-4-yyli)metyyli]-5-hydroksi-7-propyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiiniä.

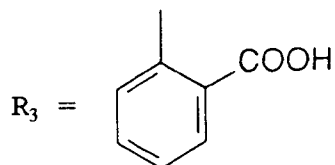
Empiirinen kaava: $C_{22}H_{21}N_5O_2$.

Sulamispiste: 258°C.

1H NMR (DMSO- d_6): 2.61 (t, 2H, n-propyyli CH_2);
3.9 (s, 2H, bentsyyli CH_2);
9 (s, 1H, H_3).

Esimerkki 98: 6-[(2'-Karboksibifenyyli-4-yyli)metyyli]-5-hydroksi-7-propyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

Kaava (I): $R_1 = n\text{-propyyli}$, $R_2 = OH$,
 $X = N$, $Y = CH$,



Seosta, jossa on 9.4 g Esimerkissä 97 saatua yhdistettä, 200 ml etyleeniglykolia ja 20 ml konsentroitua NaOH, refluksoidaan 10 tuntia. Etyleeniglykoli tislataan pois, 200 ml vettä lisätään ja seos tehdään happamaksi HCl-liuoksella. Saadut kiteet puhdistetaan kiteyttämällä 2-metoksietanolissa, jolloin saadaan 5.8 g 6-[(2'-karboksibifenyyli-4-yyli)metyyli]-5-hydroksi-7-propyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiiniä.

Empiirinen kaava: $C_{22}H_{20}N_4O_3$.

Sulamispiste: 265°C.

1H NMR (DMSO- d_6): 2.96 (t, 2H, n-propyyli CH_2);
3.92 (s, 2H, bentsyyli CH_2);

8.12 (s, 1H, H₂).

Esimerkin 99 yhdiste valmistettiin Esimerkin 23 menetelmällä.

5

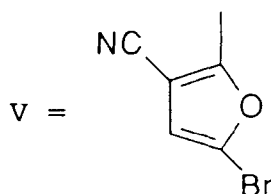
Esimerkki 99: 6-[4-(5-Bromi-3-syano-2-furyyli)bentsyyli]-5-hydroksi-7-propyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

10

Kaava (I): R₁ = n-propyyli, R₂ = N,

X = CH, R₁₀ = OH,

15



Sulamispiste: 262°C.

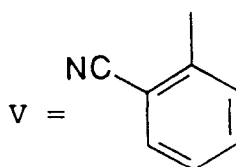
20

Esimerkki 100: 6-[(2'-Syanobifenyyli-4-yyli)metyyli]-5-hydroksi-7-hydroksimetyyli-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

25

Kaava (I): R₁ = CH₂OH, X = N,

X = CH, R₁₀ = OH,



30

Esimerkissä 43 valmistettu yhdiste (9 g) pelkistetään 360 ml:ssa etikkahappoa katalyyttisellä hyd-
rauksella 5%:n palladiumin puuhiilessä läsnäollessa.

35

Reaktio tehdään normaalipaineessa ja 50°C:ssa. Katalyytti suodatetaan pois Cérite 545:n avulla, suodatin pestään etikkahapolla ja suodos konsentroidaan ja puhdistetaan kromatografisesti silikageelillä (eluentti: kloroformi 95%/metanoli 5%), jolloin saadaan 4.5 g lähtöai-

netta ja 2.2 g 6-[(2'-syano-bifenyyli-4-yyli)metyyli]-5-hydroksi-7-propyyli-1,2,4-triatso[1,5-a]pyrimidiiniä.

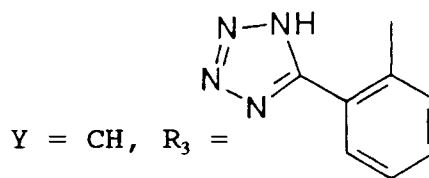
Sulamispiste: 262°C.

Tämä sama yhdiste voidaan valmistaa myös reaktiolla BBr_3 :n kanssa kloroformissa.

Seuraavat Esimerkkien 101 ja 102 johdannaiset valmistettiin Esimerkin 63 menetelmällä.

Esimerkki 101: 5-Hydroksi-7-hydroksimetyyli-6-[(2'-(1H-tetratsoli-5-yyli)bifenyyli-4-yyli)metyyli]-1,2,4-triatso[1,5-a]pyrimidiini

Kaava (I): $\text{R}_1 = -\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{R}_2 = \text{OH}$, $\text{X} = \text{N}$,



Empiirinen kaava $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$.

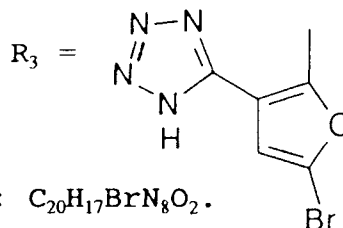
Sulamispiste: yli 360°C (hajooa).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 3.93 (s, 2H, bentsyyli CH_2);
4.82 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$); 8.06 (s, 1H, H_2).

Esimerkki 102: 6-[4-[5-Bromi-3-(1H-tetratsoli-5-yyli)-2-furyyli]bentsyyli]-5-hydroksi-7-propyyli-1,2,4-triatso[1,5-a]pyrimidiini

Kaava (I): $\text{R}_1 = n\text{-propyyli}$, $\text{R}_2 = \text{OH}$,
 $\text{X} = \text{N}$, $\text{Y} = \text{CH}$,

96



Empiirinen kaava: $C_{20}H_{17}BrN_8O_2$.

Sulamispiste: yli $360^{\circ}C$.

1H NMR (DMSO- d_6): 2.93 (t, 2H, n-propyyli CH_2);
3.92 (s, 2H, bentsyyli CH_2);
6.9 (s, 1H, furaaniprotoni); 8.03 (s, 1H, H_2).

FARMAKOLOGIA

A Tutkimus lisämunuaisen angiotensiini II reseptoreista

I. Periaate

Arvioidaan Esimerkeissä saatujen tuotteiden affiniteettia angiotensiini II reseptoreihin tekniikalla, jossa syrjäytetään rotan lisämunuaisen angiotensiini II reseptoreihin spesifisesti sitoutunut radioligandi.

II. Menetelmä

Rotan lisämunuaisen homogenaatti-näytettä inkuboidaan yhdessä [^{125}I]-SIAII:n kanssa (Sar_1 , Tyr_4 , Ile_8 -angiotensiini II), joka on angiotensiini II reseptorin antagonistti, yhdessä konsentraatiossa, ja kahdessa konsentraatiossa kilpailevien aineiden (10_{-5} M, 10_{-7} M) kanssa; inkubointiaika 60 minuuttia lämpötilassa $25^{\circ}C$.

Reaktio saatetaan loppuun lisäämällä puskuriliuosta, jonka jälkeen suodatetaan nopeasti lasikuitusuodattimen läpi. Ei-spesifinen sitoutuminen määritetään angiotensiini II:n läsnäollessa.

III. Tulosten ilmaiseminen

Tulokset ilmaistaan testatuille konsentraatio-

ille lisämunuaisen angiotensiini II reseptoreihin spesifisesti sitoutuneiden radioligandien prosentuaalisena syrjäytymisenä.

5 IV. Tulokset

	Tuote	leimatun ligandin syrjäytymis-%	
		1 E-5M	1 E-7M
10	Esimerkki 62	65	52
	Esimerkki 63	61	52
	Esimerkki 65	63	47
	Esimerkki 68	69	59
15	Esimerkki 69	69	19
	Esimerkki 75	61	60
	Esimerkki 76	63	28
	Esimerkki 77	63	31
	Esimerkki 79	58	26
20	Esimerkki 82	58	11

B. Kasvutekijöillä (esimerkki: Platelet-Derived Growth Factor, tai PDGF) aikaansaadun solujen lisääntymisen inhibiition mittaaminen rotan aortan sileissä lihassoluissa

I. Periaate

30 Kasvutekijöillä (esimerkki: tai PDGF) aikaansaadun solujen lisääntymisen inhibiitio arvioidaan mittaamalla ^3H -tymidiinin yhdistyminen rotan aortan sileisiin lihassoluihin.

35 II. Menetelmä

VSMC:tä viljellään 37°C:ssa 5%:ssa CO₂:ssa

kunnes subkonfluenssi (subconfluence) saavutetaan, ja solujen annetaan levätä 24 tuntia seerumi-köyhällä alustalla. Tämän jälkeen niitä esikäsitellään tunnin ajan testimolekyyllillä (10^{-4} M) ja tämän jälkeen stimuloidaan 22 tuntia kasvutekijällä (esimerkki: PDGF). ^3H -Tymidiini yhdistetään viimeisen neljän tunnin aikana. Kaikki vaiheet tehdään 37°C :ssa 5%:ssa CO_2 :ssa.

Reaktio lopetetaan imemällä reaktion väliaine pois, erottamalla solut ja suodattamalla liuenneet solut lasikuitusuodattimen läpi.

III. Tulosten ilmaiseminen

Tulokset ilmaistaan ^3H -tymidiinin kasvutekijöiden vaikutuksen aikaansaaman yhdistymisen stimulaation prosentuaalisena inhibiitiona.

IV. Tulokset

20	Tuote	^3H -Tymidiinin PDGF:n vaikutuksen aikaansaaman yhdistymisen %-inhibiitio $1\text{E}-4\text{M}$
	Esimerkki 69	100

25 TOKSIKOLOGIA

Esimerkkien tuotteilla on erinomainen toleranssi suun kautta annettuna.

Niiden 50%:n tappava annos havaittiin olevan yli 300 mg/kg rotilla.

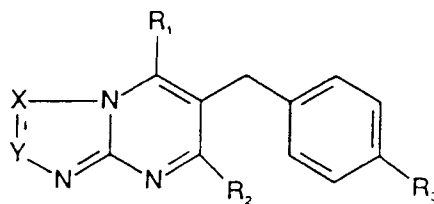
JOHTOPÄÄTÖS

Kuvattujen Esimerkkien tuotteilla on hyvä affiniteetti angiotensiini II reseptoreihin. Tässä suhteessa niitä voidaan edullisesti käyttää erilaisissa patologisissa tiloissa, joissa angiotensiini II on osal-

5 lisena, erityisesti verenpaineen ja sydämen vajaatoiminnan hoidossa, 1-400 mg:n annoksina suun kautta annettuna ja 0.01-50 mg:n annoksina suonensisäisesti annettuna, yhtenä tai useampana annoksena päivässä. Lisäksi, joillakin yhdisteistä on antiproliferatiivista aktiivisuutta ja niillä on potentiaalista arvoa proliferatiivisten sairauksien kuten valtimoiden seinämien kovettumisen hoidossa.

PATENTTIVAATIMUKSET:

1. Menetelmä yleisen kaavan (I) mukaisten terapeuttisesti aktiivisten triatsolopyrimidiinijohdannaisten ja sen tautomeeristen muotojen ja additiosuolojen, erityisesti farmaseuttisesti hyväksyttävien additiosuolojen valmistamiseksi:



Kaava (I)

jossa:

- yksi radikaaleista R_1 ja R_2 on

- alempi alkyyli-radikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia;

- eetteriradikaali, jolla on kaava $-(CH_2)_pOR$,

jossa p on välillä 1-6 oleva kokonaisluku ja R on alempi alkyyli-radikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia, tai bentsyyli-radikaali; tai

- alkoholiradikaali, jolla on kaava $-(CH_2)_pOH$,

jossa p on kuten edellä on määritelty; ja

- toinen radikaali R_1 tai R_2 on

- vetyatomi;

- halogeeniatomi;

- alempi alkyyli-radikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia; tai

- radikaali, joka on valittu ryhmästä, joka käsittää radikaalit N_3 , OR_4 , SR_4 , NR_5R_6 ja $NH(CH_2)_n-NR_5R_6$, jossa

R_4 on

- vetyatomi;

- alempi alkyyli-radikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia, tai C_3 - C_7 -sykloalkyyli-radikaali;

- radikaali $(CH_2)_m-COOR'$, jossa m on välillä 1-4 oleva kokonaisluku ja R' on vetyatomi tai alempi alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia; tai

5 - radikaali $(CH_2)_m-O-R'$, jolloin m ja R' ovat kuten edellä on määritelty;

R_5 ja R_6 , jotka ovat identtiset tai erilaiset, ovat

- vetyatomi; tai

10 - alempi alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia, tai C_3-C_7 -sykloalkyyli-radikaali; tai

R_5 ja R_6 yhdessä typpi-atomin kanssa johon ne ovat kiinnittyneet muodostavat heterosyklin, joka on valittu joukosta morfoliini, pyrrolidiini tai piperidiini; ja

15 n on kokonaisluku välillä 1-4;

- X ja Y , jotka ovat erilaisia, ovat

ω - yhdessä tapauksessa typpi-atomi; ja

- toisessa tapauksessa ryhmä $C-R_7$, jossa R_7 on

- vetyatomi

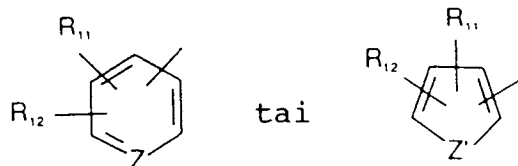
20 - alempi alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia, tai C_3-C_7 -sykloalkyyli-radikaali;

- radikaali $(CH_2)_n.OH$, jossa n' on välillä 0-4 oleva kokonaisluku;

25 - radikaali SR' , jossa R' on kuten edellä on määritelty; tai

- radikaali NR_5R_6 , jossa R_5 ja R_6 , jotka ovat identtiset tai erilaiset, ovat vetyatomi, alempi alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia, tai C_3-C_7 -sykloalkyyli-radikaali; ja

30 - R_3 on radikaali, jolla on kaava



35 jossa:

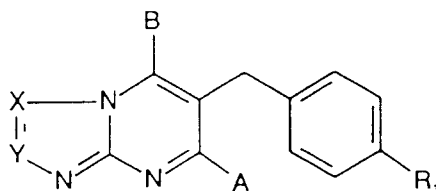
- Z on CH tai N tai Z' on S tai O ;

- R_{11} on vetyatomi tai halogeeniatomi; ja

- R_{12} on tetratsoliradikaali, CN, COOH tai CONH_2 ;

tunnettu siitä, että se käsittää:

a) kaavan (α) yhdisteen valmistamisen:

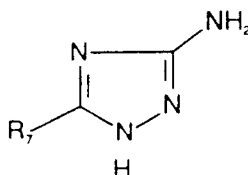


Kaava (α)

jossa:

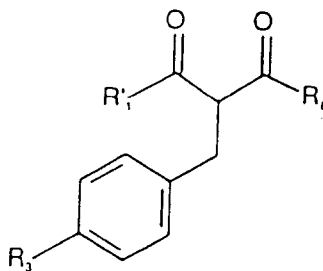
- X, Y ja R_3 ovat kuten edellä on määritelty; ja

- A ja B ovat yhdessä tapauksessa hydroksyylliryhmä tai
alempi alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia, ja
toisessa tapauksessa alempi alkyyliradikaali, jossa on
1-6 hiiliatomia, tai eetteriradikaali, jolla on kaava -
(CH_2)_p-OR, jossa p on välillä 1-6 oleva kokonaisluku ja R
on alempi alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia,
tai bentsyylliradikaali,
kondensoimalla 3-amino-1,2,4-triatsolia, jolla on kaava
(II):



Kaava (II)

jossa R_7 on kuten edellä on määritelty, kaavan (β) joh-
dannaisella: kanssa:



Kaava (β)

- jossa R'_1 on alempi alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia, tai eetteriradikaali, jolla on kaava $-(CH_2)_p-OR$, jossa p on välillä 1-6 oleva kokonaisluku ja R on alempi alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia, tai bentsyylliradikaali, R_8 on alempi alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia, tai alempi O-alkyyli-ryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia, edullisesti metyyli tai etyyli, ja R_3 on kuten edellä on määriteltä, aproottisessa liuoksessa, kuten dikloori- tai triklooribentseenissä, tai happoliuotuksessa, kuten etikkahapossa, tai muuten alkoholissa vastaavan natrium- tai kaliumalkoholaatin läsnäollessa, tai muuten pyridiinissä tai 2-metyyli-5-etyylipyridiinissä 4-dimetyyliaminopyridiinin läsnäollessa tai poissaollessa, välillä 50-200°C olevassa lämpötilassa;
- b) tarpeen tullen ryhmän R_3 kantaman ryhmän suojaus käyttämällä sinänsä tunnettua menetelmää;
- c) näin kaavan (B) johdannaisesta saadun johdannaisen lämmitys, kun edellinen on ketoesteri, sopivassa reagenssissa, kuten esimerkiksi $POCl_3$, A:n tai B:n edustaman hydroksyyli-ryhmän muuntamiseksi klooriatomiksi;
- d) tämän klooratun johdannaisen lämmitys nukleofiilin läsnäollessa, joka sisältää typpeä, happea tai rikkiä, palautusjäähdytyksessä alkoholissa tai autoklaavissa 100°C:ssa, emäksen kuten esimerkiksi Na_2CO_3 :n läsnäollessa tai poissaollessa, kaavan (A) johdannaisen saamiseksi, jossa A:lla ja B:lla on samat merkitykset kuin vastaavasti R_1 :lla ja R_2 :lla;
- e) tarpeen tullen suojauksen poisto ryhmän R_3 kantamasta ryhmästä;
- e₁) tämän ryhmän muuntaminen happoryhmäksi, esimerkiksi hydrolysoimalla tapauksessa, jossa tämä ryhmä on nitrili; tai
- e₂) tämän ryhmän muuntaminen tetratsoliryhmäksi, esimerkiksi tapauksessa, jossa tämä ryhmä on nitrili, reaktiolla trialkyyliitina-atsidin kanssa lämmittämällä tolu-

eenissa tai ksyleenissä, minkä jälkeen seuraa käsittely kaasumaisella kloorivetyhapolla tetrahydrofuraanissa; tai

- 5 e₃) tämän ryhmän muuntaminen amidiryhmäksi, esimerkiksi tapauksessa, jossa tämä ryhmä on nitrili, reaktiolla rikkihapon kanssa, tai reaktiolla vetyperoksidin kanssa, tai muuten reaktiolla polyfosforihapon kanssa; ja
 f) tarpeen tullen saadun johdannaisen muuntaminen additiosuolaksi, edullisesti farmaseuttisesti hyväksyttäväksi
 10 si additiosuolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että:

- yksi radikaaleista R₁ ja R₂ on
 - 15 - alempi alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia;
 - eetteriradikaali, jonka kaava on $-(CH_2)_pOR$, jossa p on välillä 1-6 oleva kokonaisluku, ja R on alempi alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia, tai bent-syylliradikaali; tai
 - 20 - alkoholiradikaali, jonka kaava on $-(CH_2)_pOH$, jossa p on kuten edellä on määritelty; ja
 - toinen radikaali R₁ tai R₂ on
 - vetyatomi;
 - 25 - halogeeniatomi;
 - alempi alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia; tai
 - radikaali, joka on valittu ryhmästä, joka käsittää radikaalit N₃, OR₄, SR₄, NR₅R₆ ja NH(CH₂)_n-NR₅R₆,
 30 jossa:
 - R₄ on
 - vetyatomi; tai
 - radikaali $-(CH_2)_m-O-R'$, jossa m on välillä 1-4 oleva kokonaisluku ja R' on alempi alkyyliradikaali,
 35 jossa on 1-6 hiiliatomia;
 - R₅ ja R₆, jotka ovat identtiset tai erilaiset, ovat

- vetyatomi; tai

- alempi alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia; tai

5 R_5 ja R_6 yhdessä typpiätomien kanssa johon ne ovat kiinnittyneet muodostavat heterosyklin, joka on valittu ryhmästä morfoliini, pyrrolidiini tai piperidiini; ja

n on välillä 1-4 oleva kokonaisluku;

- X ja Y , jotka ovat erilaisia, ovat

10 $\begin{array}{l} ? \\ || \end{array}$ - yhdessä tapauksessa typpiätomia; ja
- toisessa tapauksessa ryhmä $C-R_7$, jossa R_7 on
- vetyatomi;
- alempi alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia;

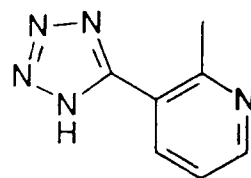
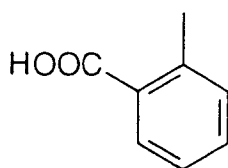
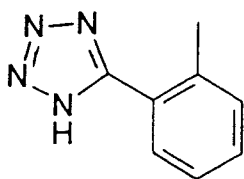
15 - radikaali $(CH_2)_nOH$, jossa n' on välillä 0-4 oleva kokonaisluku;

- radikaali SR' , jolloin R' on kuten edellä on määriteltä; tai

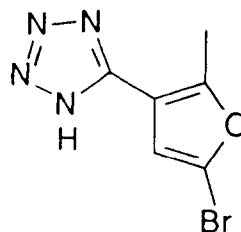
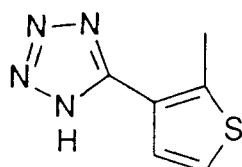
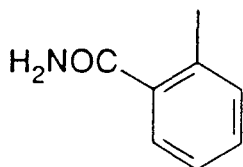
20 - radikaali NR_5R_6 , jossa R_5 ja R_6 , jotka ovat identtiset tai erilaiset, ovat vetyatomi tai alempi alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia; ja

- R_3 on yksi seuraavista radikaaleista:

25



30



35

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_1 on n-propyyli-, n-butyyl- tai N-

dietyyliaminoryhmä.

4. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1-3 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että R_2 on hydroksyyli-,
5 n-propyyli- tai N-dietyyliaminoryhmä.

5. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1-4 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että R_3 on 2-(1H-tetratsoli-5-yyli)fenyyli-ryhmä.
10

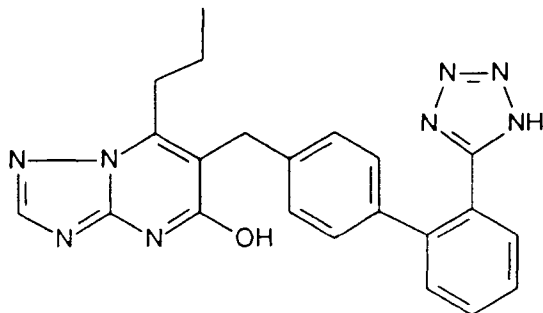
6. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1-5 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että X on typpi-atomia.
15

7. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1-6 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että Y on ryhmä CH, C-CH₃,
tai C-NH₂.

8. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että R_1 on alempi alkyyli-
20 on 1-6 hiili-atomia, R_2 on hydroksyyli-ryhmä, R_3 on 2-(1H-tetratsoli-5-yyli)fenyyli-ryhmä, X on typpi-atomia ja Y on ryhmä CH tai C-CH₃.

9. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistettava johdannainen on 5-
25 hydroksi-7-propyyli-6-[(2'-(1H-tetratsoli-5-yyli)bi-fenyyli-4-yyli)metyyli]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini:

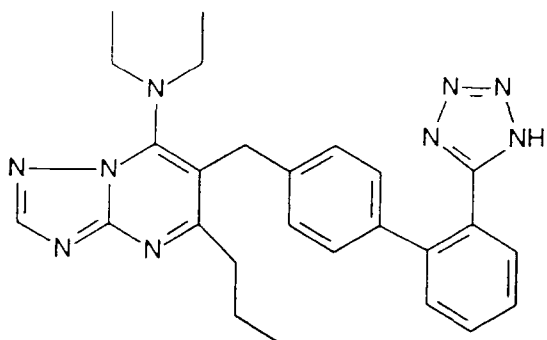
30



35

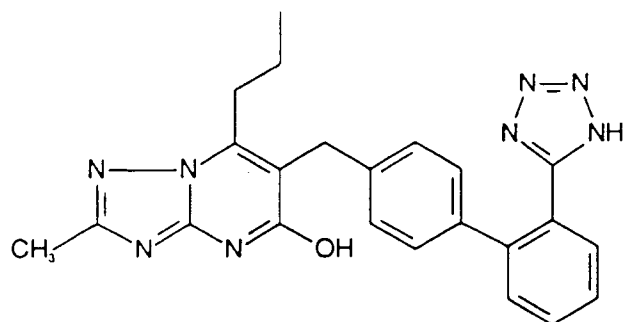
10. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistettava johdannainen valitaan seuraavien kaavojen johdannaisista:

5



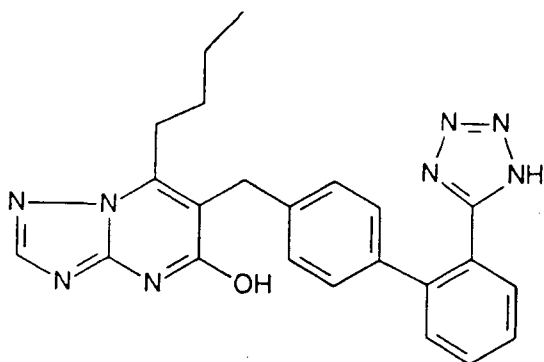
10

15



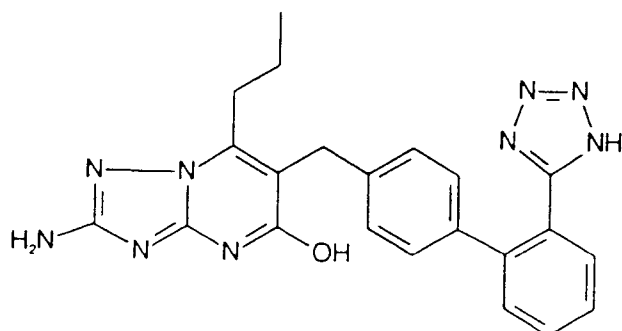
20

25



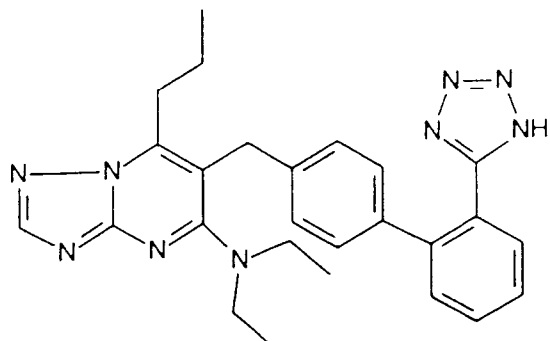
30

35



5

10



Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI 93 957 (or D 403/10

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

EP

WO 91/152.09 Cos D 47/04

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

13.04.99

Olli Martikainen

Allekirjoitus