

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 935036 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 935036

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D405/06
C07D405/14

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 15.05.1992

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 15.11.1993

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 15.11.1993

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(86) Kansainvälinen hakemus - 15.05.1992 PCT/GB1992/000888
Internationell ansökan - International
application

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

16.05.1991 GB 9110636

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, BRENTFORD MIDDLESEX TW8 9GS, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Ross, Barry Clive, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)
2 • Middlemiss, David, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)
3 • Scopes, David Ian Carter, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)
4 • Jack, Torquil Iain McLean, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)
5 • Cardwell, Kevin Stuart, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)
6 • Dowle, Michael Dennis, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)
7 • Judd, Duncan Bruce, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)
8 • Watson, Stephen Paul, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

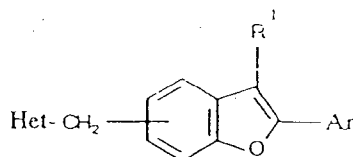
Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

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

1H-Imidatsol-1-yyli-metyyli-bentsofuraanijohdannaisia, joissa imidatso lyyliryhmä on substituoitu sykloalkyyliryhmällä
1H-Imidazol-1-yl-metyl-bensofuranderivat, där imidazolylgruppen är sub stituerade med cykloalkylgrupp

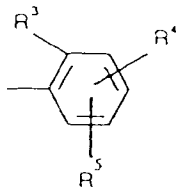
1H-Imidatsol-1-yyli-metyyli-bentsofuraanijohdannaisia, joissa imidatsolyyliryhmä on substituoitu sykloalkyyli ryhmällä. - 1H-Imidatsol-1-yl-metyl-bensofuranderivat, där imidazolygruppen är substituerade med cykloalkylgrupp.

Tämä keksintö koskee bentsofuraanijohdannaisia, menetelmiä niiden valmistamiseksi ja niitä sisältäviä farmaseuttisia valmisteita. Keksinnön erään ensimmäisen näkökannan mukaan aikaansaanamme yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen:



tai sen fysiologisesti hyväksyttävän suolan, solvaatin (esimerkiksi hydraatin) tai metabolisesti labiilin esterin, jossa R^1 on vetyatomi tai halogeeniatomi tai ryhmä, joka on C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -alkenyyl, fluori- C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, -CHO, -CO₂H tai -COR²;

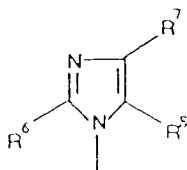
Ar on ryhmä



R^2 on ryhmä C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -alkenyyl, C_{1-6} -alkoksi tai ryhmä -NR¹³R¹⁴;

R^3 on ryhmä -CO₂H, -NHSO₂CF₃ tai C-liitetty tetratsolyyliryhmä; R^4 ja R^5 , jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kumpikin toisistaan riippumatta vetyatomi tai halogeeniatomi tai C_{1-6} -alkyyli ryhmä;

Het on ryhmä



R^6 on vetyatomi tai ryhmä, joka on C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -alkenyyli, C_{1-6} -alkyyllitio, C_{1-6} -alkoksi, C_{3-7} -sykloalkyyli tai C_{3-7} -sykloalkyyli- C_{1-4} -alkyyli;

R^7 on vetyatomi tai halogeeniatomi tai ryhmä, joka on syaani, nitro, C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -alkenyyli, fluori- C_{1-6} -alkyyli, $-(CH_2)_mR^9$, $-(CH_2)_nCOR^{10}$, $-(CH_2)_pNR^{11}COR^{12}$, C_{3-7} -sykloalkyyli tai C_{3-7} -sykloalkyyli- C_{1-4} -alkyyli;

R^8 on vetyatomi tai halogeeniatomi tai ryhmä, joka on syaani, nitro, C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -alkenyyli, fluori- C_{1-6} -alkyyli, $-(CH_2)_mR^9$, $-(CH_2)_nCOR^{10}$ tai $-(CH_2)_pNR^{11}COR^{12}$;

R^9 on hydroksi- tai C_{1-6} -alkyyli-ryhmä;

R^{10} on vetyatomi tai ryhmä, joka on hydroksi, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, fenyyli, fenoksi tai ryhmä $-NR^{13}R^{14}$;

R^{11} on vetyatomi tai C_{1-6} -alkyyli-ryhmä;

R^{12} on vetyatomi tai ryhmä, joka on C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, fenyyli, fenoksi tai ryhmä $-NR^{13}R^{14}$;

R^{13} ja R^{14} , jotka voivat olla samat tai erilaiset, ovat kumpikin toisistaan riippumatta vetyatomi tai C_{1-4} -alkyyli-ryhmä, tai $-NR^{13}R^{14}$ muodostaa tyydyttyneen heterosyklisen renkaan, jossa on 5 tai 6 renkaan jäsentä ja voi mahdollisesti sisältää renkaassa yhden happiatomin;

m on kokonaisluku 1 - 4, edullisesti 1 tai 2, erityisesti 1;

n on 0 tai kokonaisluku 1 - 4, edullisesti 0, 1 tai 2, erityisesti 0 tai 1; ja

p on kokonaisluku 1 - 4, edullisesti 1 tai 2;

sillä ehdolla, että kun R^6 on vetyatomi tai ryhmä, joka on C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -alkenyyli tai C_{1-6} -alkyyllitio, niin R^7 on ryhmä, joka on C_{3-7} -sykloalkyyli tai C_{3-7} -sykloalkyyli- C_{1-4} -alkyyli.

Keksinnön edelleen eräässä vaihtoehtoisessa näkökannassa R^{13} ja R^{14} , jotka voivat olla samat tai erilaiset, ovat kumpikin toisistaan riippumatta, edellä yleisen kaavan I määritelmässä olevien ryhmien lisäksi, ryhmä, joka on C_{5-6} -alkyyli, fluori- C_{1-6} -alkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli- C_{1-4} -alkyyli,

$-(\text{CH}_2)_q\text{R}^{15}$ tai $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$, jossa R^{15} on aryyli-ryhmä kuten fenyyli- tai pyridinyyli-ryhmä ja q on kokonaisluku 1 - 4, edullisesti 1 tai 2, erityisesti 1.

Kun yleisen kaavan I mukainen yhdiste on optisesti aktiivinen, mainitun kaavan I tarkoitetaan kattavan kaikki enantiomeerit, diastereoisomeerit ja näiden seokset, mukaan lukien rasemaatit. Kun keksinnön mukainen yhdiste sisältää yhden tai useita kaksoissidoksia, nämä voivat esiintyä cis- tai trans-konfiguraatiossa. Lisäksi kun tällaisia geometrisiä isomeerejä esiintyy, kaavan I katsotaan kattavan näiden seokset.

Keksinnön suoja-alaan kuuluvat myös yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden solvaatit, erityisesti hydraatit.

Edellä olevassa määritelmässä käsite 'alkyyli', 'alkoksi' tai 'alkyyli-tio' ryhmänä tai sen osana tarkoittaa, että ryhmä on suoraketjuinen tai haaroittunut. Käsite 'alkenyyli' ryhmänä tai ryhmän osana tarkoittaa, että ryhmä on suoraketjuinen tai haaroittunut ja sisältää ainakin yhden hiili-hiili-kaksoissidoksen. Käsite 'sykloalkyyli' ryhmänä tai ryhmän osana voi olla esimerkiksi syklopropyyli-, syklobutyli-, syklopentyli- tai sykloheksyyli-ryhmä.

Käsite 'halogeeni' tarkoittaa fluori-, kloori-, bromi- tai jodiatomia.

Käsite 'fluori- C_{1-6} -alkyyli' tarkoittaa C_{1-6} -alkyyli-ryhmää, jossa yksi tai useita vetyatomeja on korvattu fluoriatomilla, esimerkiksi $-\text{CH}_2\text{CF}_3$. Erityisen edullisia ovat 'perfluori- C_{1-3} -alkyyli'-ryhmät, jotka tarkoittavat täysin fluorattuja C_{1-3} -alkyyli-ryhmää, ts. trifluorimetyyliä, pentafluorietyyliä, heptafluoripropyliä tai heptafluori-isopropyliä.

Edellä olevassa määritelmässä, kun $-NR^{13}R^{14}$ on tyydyttynyt heterosyklinen ryhmä, tämä sisältää 5 tai 6 rengasjäsentä, joista yksi voi olla happiatomi. Sopivia heterosyklisiä ryhmiä ovat pyrrolidino-, piperidino- tai morfolinoryhmä.

Eräs edullinen yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden ryhmä on sellainen, jossa R^6 on vetyatomi, C_{1-5} -alkyyli-, erityisesti C_{2-5} -alkyyli-ryhmä, C_{3-5} -alkenyyliryhmä, C_{1-6} -alkoksiryhmä, C_{3-7} -sykloalkyyli-ryhmä tai C_{3-7} -sykloalkyyli- C_{1-4} -alkyyli-ryhmä. Erityisen edullisia substituentteja ovat etyyli-, n-propyyli- tai n-butyli-, erityisesti etyyli-ryhmä, but-1-enyyli-ryhmä, etoksiryhmä, syklopropyyli-ryhmä tai syklobutyli-ryhmä tai syklopropyylimetyyli-ryhmä.

Eräs toinen yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden edullinen luokka on se, jossa R⁷ on halogeeniatomi tai ryhmä, joka on C₁₋₆-alkyyli, C₃₋₇-sykloalkyyli tai C₃₋₇-sykloalkyyli-C₁₋₄-alkyyli. Erityisesti R⁷ on klooriatomi tai metyyli-, etyyli-, propyyli-, syklopropyyli-, syklobutyli- tai syklopropyyli-metyyliryhmä.

Eräs toinen yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden edullinen luokka on se, jossa R^a on ryhmä, joka on $-(CH_2)_mR^9$ tai $-(CH_2)_n-COR^{10}$. Erityisesti R^9 on hydroksi- tai C_{1-6} -alkoksiryhmä, ja edullisesti hydroksi-, metoksi-, etoksi-, propoksi- tai butoksiryhmä, ja erityisesti hydroksi- tai metoksiryhmä. R^{10} , erityisesti, on vetyatomi tai hydroksi-, C_{1-6} -alkoksi- tai $-NR^{13}R^{14}$ -ryhmä (erityisesti sellainen, jossa R^{13} ja R^{14} ovat kumpikin toisistaan riippumatta vetyatomi tai C_{1-4} -alkyyli-ryhmä), ja edullisesti vetyatomi tai hydroksi-, metoksi-, etoksi-, propoksi-, butoksi-, amino-, metyyliamino- tai etyyliamino-ryhmä, ja erityisesti vetyatomi tai hydroksi-, metoksi-, amino-, metyyliamino- tai etyyliaminoryhmä. Edullisesti m on 1 tai 2, ja n on 0, 1 tai 2, erityisesti 0 tai 1, erityisimmin 0.

Keksinnön erityisen edullisissa suoritusmuodoissa R^6 on etoksi-, syklopropyyli-, syklobutyyli- tai syklopropyyli-metyyliryhmä, R^7 on klooriatomi tai metyyli- tai etyyli-ryhmä ja R^8 on ryhmä, joka on $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$ tai $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$.

Keksinnön edelleen eräässä erityisen edullisessa suoritusmuodossa R^6 on C_{1-5} -alkyyli-ryhmä kuten etyyli- tai propyyli-ryhmä, R^7 on syklopropyyli-, syklobutyyli- tai syklopropyyli-metyyli-ryhmä ja R^8 on ryhmä, joka on CH_2OH , CHO , CH_2OCH_3 , CO_2H , CO_2CH_3 , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, CONH_2 , CONHCH_3 tai $\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$.

Eräs yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden yhä edelleen edullinen luokka on se, jossa R^1 on vetyatomi tai halogeeniatomi tai ryhmä, joka on C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi tai fluori- C_{1-6} -alkyyli, ja erityisesti vetyatomi tai halogeeni tai C_{1-3} -alkyyli-ryhmä. Erityisen edullisia ovat yhdisteet, joissa R^1 on bromiatomi.

Yleisen kaavan I mukaisissa yhdisteissä ryhmä Het-CH_2- on mukavasti kiinnittynyt bentsofuraanin 5- tai 6-asemaan, ja erityisesti 5-asemaan.

Yhä mukavasti yleisen kaavan I mukaisissa yhdisteissä R^4 ja R^5 voivat kumpikin olla toisistaan riippumatta vetyatomi tai halogeeniatomi. Erityisesti R^4 ja R^5 ovat vetyatomeja.

Erityisen edullisia keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat mm.:

1-[[3-bromi-2-[2-[1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-syklopropyyli-4-metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksyylihappo;

1-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-syklopropyyli-4-metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;

1-[[3-bromi-2-[2-[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-syklopropyyli-N,4-dimetyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;

1-[[3-bromi-2-[2-[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-syklopropyyli-N-etyyli-4-metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;

1-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-kloori-2-syklopropyyli-1H-imidatsoli-5-karboksyylihappo;

1-[[3-bromi-2-[2-[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-kloori-2-syklopropyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;

1-[[3-bromi-2-[2-[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-kloori-2-syklopropyyli-N-metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;

1-[[3-bromi-2-[2-[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-kloori-2-syklopropyyli-N-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;

1-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-syklopropyylimetyyli-4-metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksyylihappo;

1-[[3-bromi-2-[2-[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-syklopropyylimetyyli-4-metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;

1-[[3-bromi-2-[2-[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-syklopropyylimetyyli-N,4-dimetyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;

1-[[3-bromi-2-[2-[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-syklopropyylimetyyli-N-etyyli-4-metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;

1-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-kloori-2-syklopropyylimetyyli-1H-imidatsoli-5-karboksyylihappo;

1-[[3-bromi-2-[2-[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-kloori-2-syklopropyylimetyyli-N-

metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;
 1-[[3-bromi-2-[2-[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-
 5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-kloori-2-syklopropyylimetyyli-N-
 etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;
 1-[[3-bromi-2-[2-[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-
 5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-kloori-2-syklopropyylimetyyli-1H-
 imidatsoli-5-karboksamidi;
 1-[[3-bromi-2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentsofuranyyli]-
 metyyli]-2-etoksi-4-metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksyylihappo;
 1-[[3-bromi-2-[2-[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-
 5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etoksi-4-metyyli-1H-imidatsoli-5-
 karboksamidi;
 1-[[3-bromi-2-[2-[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-
 5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etoksi-N,4-dimetyyli-1H-imidatso-
 li-5-karboksamidi;
 1-[[3-bromi-2-[2-[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-
 5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etoksi-N-etyyli-4-metyyli-1H-imid-
 atsoli-5-karboksamidi;
 1-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentsofuranyy-
 li]metyyli]-4-kloori-2-etoksi-1H-imidatsoli-5-karboksyylihappo;
 1-[[3-bromi-2-[2-[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-
 5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-kloori-2-etoksi-1H-imidatsoli-5-
 karboksamidi;
 1-[[3-bromi-2-[2-[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-
 5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-kloori-2-etoksi-N-metyyli-1H-imid-
 atsoli-5-karboksamidi;
 1-[[3-bromi-2-[2-[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-
 5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-kloori-2-etoksi-N-etyyli-1H-imid-
 atsoli-5-karboksamidi;
 1-[[3-bromi-2-[2-[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-
 5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyylimetyyli-2-etyyli-1H-
 imidatsoli-5-karboksamidi;
 1-[[3-bromi-2-[2-[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-
 5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyylimetyyli-2-etyyli-N-
 metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;

1-[[3-bromi-2-[2-[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-metyyli-N,4-dietyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;

1-[[3-bromi-2-[2-[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklobutyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;

1-[[3-bromi-2-[2-[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklobutyli-2-etyyli-N-metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;

1-[[3-bromi-2-[2-[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklobutyli-N,2-dietyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;

1-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksyylihappo;

1-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklobutyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksyylihappo;

1-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-metyyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksyylihappo;

1-[[3-bromi-2-[2-[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-2-etyyli-N-metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;

1-[[3-bromi-2-[2-[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;

1-[[3-bromi-2-[2-[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-N,2-dietyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;

ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat, solvaatit ja metabolisesti labiilit esterit.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden fysiologisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat voivat olla peräisin epäorgaanisista tai

orgaanisista hapoista. Esimerkkejä tällaisista suoloista ovat mm. hydrokloridit, hydrobromidit, sulfaatit, fosfaatit, bentsoaatit, metaanisulfonaatit tai trifluoriasetaatit.

Yhdisteet voivat myös muodostaa suoloja sopivien emästen kanssa. Esimerkkejä tällaisista suoloista ovat alkalimetalli (esimerkiksi natrium tai kalium), maa-alkalimetalli (esimerkiksi kalsium tai magnesium), ammonium ja substituoitu ammonium (esimerkiksi dimetyyliammonium, trietyyliammonium, 2-hydroksietyyliammonium, piperatsinium, N,N-dimetyylipiperatsinium, tetralkyyliammonium, piperidinium, etyleenidiammonium ja koliini).

Ymmärretään, että farmaseuttiseen käyttöön edellä mainitut suolat ovat fysiologisesti hyväksyttäviä, mutta muita suoloja voidaan käyttää, esimerkiksi, valmistettaessa kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Edelleen ymmärretään, että yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan modifioida yhdisteiden muotoon, jotka in vivo (esimerkiksi entsyymaattisella hyökkäyksellä) aikaansaavat yleisen kaavan I mukaiset emäyhdisteet. Tällaiset esilääkkeet voivat olla esimerkiksi fysiologisesti hyväksyttäviä, metabolisesti labiileja esterijohdannaisia. Nämä voidaan muodostaa esteröimällä, esimerkiksi minkä hyvänsä yleisen kaavan I mukaisessa yhdisteessä olevista karboksyylihapporyhmistä, suojaten ensin kaikki molekyyllissä läsnä olevat muut reaktiiviset ryhmät. Esimerkkejä tällaisista estereistä ovat mm. alemmat alkyyliesterit (esimerkiksi metyyli- tai etyyliesterit), alkenyyliesterit (esimerkiksi vinyyli- tai allyyliesterit), alkynyyliesterit (esimerkiksi etynyli- tai propynyliesterit), alkoksialkyyliesterit (esimerkiksi metoksimetyyli- tai 2-metoksietyyliesterit), alkyylitioalkyyliesterit (esimerkiksi metyyliitiometyyliesterit), halogeenialkyyliesterit (esimerkiksi 2-jodietyyli- tai 2,2,2-trikloorietyyliesterit), alkanoyylioksoalkyyliesterit

(esimerkiksi asetoksimetyyli-, 1-asetoksietyyli- tai pivaloyylioksimetyyliesterit), alkoksikarbonyylioksiaalkyyliesterit (esimerkiksi 1-etoksikarbonyylioksietyyli- tai 1-metoksikarbonyylioksietyyliesterit), aroyylioksiaalkyyliesterit (esimerkiksi bentsoyylioksimetyyli- tai 1-bentsoyylioksietyyliesterit), substituoitut tai substituoimattomat aralkyyliesterit (esimerkiksi bentsyyli- tai 4-amidobentsyyliesterit), substituoitut tai substituoimattomat aminoalkyyliesterit (esimerkiksi aminoetyyli- tai 2-N,N-dimetyyliaminoetyyliesterit) tai hydroksialkyyliesterit (esimerkiksi 2-hydroksietyyli- tai 2,3-dihydroksipropyliesterit).

Edellä olevien esterijohdannaisten lisäksi keksinnön suojaalaan kuuluvat yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, jotka ovat muiden fysiologisesti hyväksyttävien ekvivalenttien muodossa, ts. fysiologisesti hyväksyttävien yhdisteiden, jotka, kuten metabolisesti labiilit esterit, muuttuvat in vivo yleisen kaavan I mukaisiksi emäyhdisteiksi.

Keksinnön erään toisen näkökannan mukaisesti aikaansaamme kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen fysiologisesti hyväksyttävän suolan, solvaatin tai metabolisesti labiilin esterin hoidossa käytettäväksi.

Erityisesti keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää hoitamaan tai estämään ennalta liiallista verenpainetta (esimerkiksi essentielli, pahanlaatuinen, vastustuskykyinen, joita aiheuttaa oraaliset ehkäisylääkkeet, aortan ahtauma tai munuaisverisuonisairaus) ja keuhkojen liiallista verenpainetta.

Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan myös käyttää hoitamaan tai estämään ennalta verentungosta aiheuttavaa sydämen vajaatoimintaa, akuuttia tai kroonista sydämen vajaatoimintaa, aorttaläpän tai sydämen vajaatoimintaa (esimerkiksi seurauksena diabeteksen munuaissairaudesta, munuaiskerästen tulehduksesta,

ihon kovettumataudista tai munuaiskriisistä), virtsan proteiinipitoisuutta, Bartter'in oireyhtymää, sekundääristä aldosteronin liikaeritystä, Reynard'in oireyhtymää, aivoverisuonten vajaatoimintaa, ääreisverisuonisairautta, diabeteksen verkkokalvon sairautta, rasvakerroksen muodostumista valtimon seinämään, ja verisuonten kimmoisuuden parantamiseen.

Ne ovat mahdollisesti käyttökelpoisia myös hoidettaessa tajunnan häiriöitä kuten dementiaa (esimerkiksi Alzheimerin tautia) ja muita keskushermoston häiriöitä, kuten ahdistuneisuushäiriöitä, skitsofreniaa, masennusta ja alkoholi- tai huume(-, esimerkiksi kokaiini)riippuvuutta.

Keksinnön edelleen erään näkökannan mukaisesti aikaansaamme kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen fysiologisesti hyväksyttävän suolan, solvaatin tai metabolisesti labiilin esterin käytettäväksi hoidettaessa edellä mainittuja sairauksia, erityisesti liiallista verenpainetta.

Keksinnön erään toisen näkökannan mukaisesti aikaansaamme kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen fysiologisesti hyväksyttävän suolan, solvaatin tai metabolisesti labiilin esterin edellä mainittujen sairauksien, erityisesti liiallisen verenpaineen hoitoon tarkoitetun terapeuttisen aineen valmistukseen.

Keksinnön erään muun näkökannan mukaan aikaansaamme menetelmän edellä mainittujen sairauksien, erityisesti liiallisen verenpaineen hoitamiseksi, jossa menetelmässä sellaista hoitoa tarvitsevalle potilaalle annetaan tehokas määrä kaavan I mukaista yhdistettä tai sen fysiologisesti hyväksyttävää suolaa, solvaattia tai metabolisesti labiilia esterinä.

Ymmärretään, että kaavan I mukaisia yhdisteitä tai niiden fysiologisesti hyväksyttävää suolaa, solvaattia tai metabolisesti labiilia esterinä voidaan käyttää edullisesti yhden tai

usean muun terapeuttisen aineen kuten esimerkiksi diureettien ja/tai erilaisten antihypertensiivisten aineiden kuten β -salpaajien, kalsiumkanavan salpaajien tai ACE-inhibiittorien yhteydessä. On ymmärrettävä, että tällainen yhdistelmähoito muodostaa keksinnön edelleen erään näkökannan.

Edelleen ymmärretään, että tässä oleva viittaus hoitoon ulottuu ennaltaestoon samoin kuin määritettyjen oireiden hoitoon ja lievitykseen.

Vaikka on mahdollista antaa yleisen kaavan I mukaista yhdistettä raakakemikaalina, on edullista valmistaa ja jakaa aktiivinen aine farmaseuttisena formulaationa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat, solvaatit ja metabolisesti labiilit esterit voidaan formuloida annettavaksi millä hyvänsä tavanomaisella tavalla, ja keksinnön suoja-alaan kuuluvat myös farmaseuttiset koostumukset, jotka sisältävät ainakin yhtä kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, solvaattia tai metabolisesti labiilia esterinä, joka soveltuu ihmis- tai eläinlääketieteessä käytettäväksi. Tällaiset koostumukset voidaan valmistaa ja jakaa käytettäväksi tavanomaisella tavalla seoksena yhden tai usean fysiologisesti hyväksyttävän väliaineen tai täyteaineen kanssa. Väliaine(id)en on oltava 'hyväksyttäv(i)ä' siinä mielessä, että se/ne on/ovat yhteensopiv(i)a formulaation muiden valmistusaineiden kanssa ei-(vät)kä ole vaarallinen/vaarallisia sen/niiden vastaanottajalle.

Siten keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan formuloida oraaliin, bukkaliseen, parenteraaliseen tai rektaaliseen antoon tai muotoon, joka on sopiva inhalaatiolla tai insufflaatiolla antoa varten. Edullista on oraallinen anto.

Oraaliseen antoon tarkoitettut tabletit ja kapselit voivat sisältää tavanomaisia täyteaineita kuten sideaineita, esimerkiksi tärkkelys- tai polyvinyylipyrrolidonilimaa; täyteaineita, esimerkiksi laktoosia, mikrokiteistä selluloosaa tai maissi-tärkkelystä; voiteluaineita, esimerkiksi magnesiumstearaattia tai steariinihappoa; hajoamista edistäviä aineita, esimerkiksi perunatärkkelystä, kroskarmelloosinatriumia tai natriumtärkkelysglykollaattia; tai kostutusaineita kuten natriumlauryylisulfaattia. Tabletit voidaan päällystää tekniikan tasolla hyvin tunnetuilla menetelmillä. Oraaliset nestevalmisteet voivat olla esimerkiksi vesi- tai öljypohjaisten suspensioiden, liuosten, emulsioiden, siirappien tai eliksiirien muodossa, tai ne voidaan valmistaa ja jakaa kuivana tuotteena muodostettavaksi ennen käyttöä vedellä tai muulla sopivalla väliaineella. Tällaiset nestevalmisteet voivat sisältää tavanomaisia lisäaineita kuten suspendoimisaineita, esimerkiksi sorbitolisiirappia, metyyliiselluloosaa, glukoosi/sokeri-siirappia tai karboksime-tyyliiselluloosaa; emulgoimisaineita, esimerkiksi sorbitaanimo-no-oleaattia; vedettömiä väliaineita (jotka voivat sisältää syötäviä öljyjä), esimerkiksi propyleeniglykolia tai etyyli-al-koholia; ja säilöntäaineita, esimerkiksi metyyli- tai propyyli-p-hydroksibentsoaatteja tai sorbiinihappoa. Yhdisteet tai nii-den suolat tai esterit voidaan myös formuloida peräpuikoiksi, jotka sisältäövät esimerkiksi tavanomaisia peräpuikkoperusai- neita kuten kaakaovoi tai muut glyseridit. Poskeen antoa varten koostumus voi olla tablettien tai pastillien muodossa, jotka on formuloitu tavanomaisella tavalla.

Ymmärretään, että sekä tabletit että kapselit voidaan valmistaa jatkuvasti vapauttavien formulaatioiden muotoon niin, että ne aikaansaavat keksinnön mukaisten yhdisteiden kontrolloidun jat- kuvan vapautumisen tuntien ajan.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden fysiologisesti hyväksyt- tävät suolat, solvaatit ja metabolisesti labiilit esterit voi-

daan formuloida bolusinjektiolla tai jatkuvalla infuusiolla tapahtuvaan parenteraaliseen antoon, ja ne voidaan valmistaa annosyksikkömuotoon ampulleihin tai usean annoksen säiliöihin, joihin on lisätty säilöntäainetta. Koostumukset voivat olla sellaisissa muodoissa kuten suspensiot, liuokset tai emulsiot öljy- tai vesiväliaineissa, ja ne voivat sisältää formulointiaineita kuten suspendointi-, stabilointi- ja/tai dispergoimisaineita. Vaihtoehtoisesti aktiiviset valmistusaineet voivat olla jauhemuodossa muodostettavaksi sopivalla väliaineella, esimerkiksi steriilillä, pyrogeenittömällä vedellä ennen käyttöä.

Inhalaatiolla antoa varten keksinnön mukaiset yhdisteet vapautetaan mukavasti aerosolisuihke-esityksen muodossa paineistetuista pakkauksista tai sumutteesta käyttäen sopivaa ponneainetta, esimerkiksi diklooridifluorimetaania, trikloorifluorimetaania, diklooritetrafluorimetaania tai muuta sopivaa kaasua. Paineistetun aerosolin tapauksessa annosyksikkö voidaan määrittää aikaansaamalla venttiilin vapauttamaan mitatun määrän.

Vaihtoehtoisesti, inhalaatiolla tai insufflaatiolla antoa varten keksinnön mukaiset yhdisteet voivat olla kuivan jauhekoostumuksen, esimerkiksi yhdisteen ja sopivan jauheperusaineen kuten laktoosin tai tärkkelyksen jauheseoksen muodossa. Jauhekoostumus voidaan esittää annosyksikkömuodossa, esimerkiksi kapsелеissa tai kaseteissa esimerkiksi gelatiinista, tai rakulapaksauksissa, joista jauhe voidaan antaa inhalointi- tai insufflointilaitteen avulla.

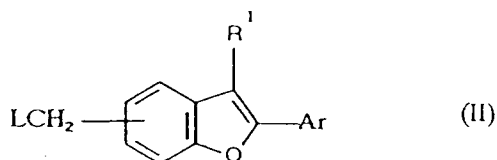
Keksinnön mukaiset farmaseuttiset koostumukset voivat sisältää myös muita aktiivisia valmistusaineita kuten antimikrobiaalisia aineita tai säilöntäaineita.

Ymmärretään, että hoidossa vaadittu yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen määrä ei vaihtelee ainoastaan valitun erityisen yhdis-

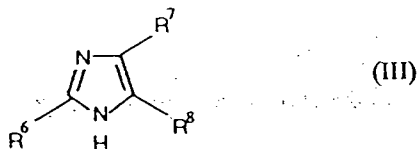
teen mukaan, vaan myös antoreitin, hoidettavan tilan luonteen ja potilaan iän ja tilan mukaan, ja riippuu viime kädessä hoitavan lääkärin tai eläinlääkärin harkinnasta. Yleensä kun koostumukset käsittävät annosyksiköitä, kukin yksikkö sisältää kuitenkin edullisesti 5 - 500 mg, edullisesti kun yhdisteitä on määrä antaa oraalisesti, 35 - 400 aktiivista valmistusainetta. Aukuisen uhmisen hoitoon käytettävä päivittäisannos on edullisesti alueella 5 mg - 3 g, edullisimmin 25 mg - 1 g, joka voidaan antaa 1 - 4 päivittäisannoksessa.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa joukolla alla kuvattuja menetelmiä, jolloin eri ryhmät ovat yleiselle kaavalle I määritellyt, ellei muuta mainita.

Siten aikaansaamme keksinnön edelleen erään näkökannan mukaisesti menetelmän (A) yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa menetelmässä yleisen kaavan II mukainen yhdiste

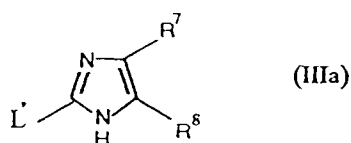


(jossa L on poistuva ryhmä, esimerkiksi halogeeniatomi kuten kloori, bromi tai jodi, tai alkyyl- tai aryyli-sulfonyylioksi-ryhmä kuten metaanisulfonyylioksi tai p-tolueenisulfonyylioksi, ja R¹ ja Ar ovat yleiselle kaavalle I määritellyt), käsitellään yleisen kaavan III mukaisella imidatsolilla



(jossa R^6 , R^7 ja R^8 ovat yleiselle kaavalle I määritellyt), minkä jälkeen poistetaan kaikki läsnä olevat suojaryhmät tässä alla kuvatulla tavalla.

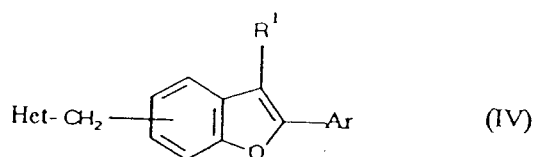
Yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, jossa R^6 on C_{1-6} -alkoksiryhmä, voidaan valmistaa myös käsittelemällä yleisen kaavan II mukaista yhdistettä yleisen kaavan IIIa mukaisella imidatsolilla



(jossa L' on poistuva ryhmä, joka voidaan poistaa alkoksiryhmällä olosuhteissa, jotka soveltuvat aromaattiseen substituutioon), jolloin saadaan yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^6 on L' . Tämä yhdiste (yleisen kaavan I mukainen, jossa R^6 on L') voidaan muuttaa sopivalla alkoksidilla käsittelemällä yleisen kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R^6 on C_{1-6} -alkoksiryhmä.

Molemmissa edellä olevista tapauksissa yleisen kaavan II mukaisen yhdisteen reaktio yleisen kaavan III tai IIIa mukaisen imidatsolin kanssa suoritetaan edullisesti emäksisissä olosuhteissa, esimerkiksi natriumhydridin, kaliumkarbonaatin tai natriummetoksidin läsnä ollessa. Reaktio suoritetaan mukavasti liuottimessa kuten asetonitriili tai eetteri, esimerkiksi tetrahydrofuraani tai dioksaani, ketoni, esimerkiksi butanoni tai metyyli-isobutyryliketoni, tai substituoitu amidi, esimerkiksi dimetyyliformamidi, lämpötilassa välillä 0°C ja liuottimen refluksointilämpötila.

Eräässä toisessa yleisessä menetelmässä (B) yleisen kaavan I mukainen yhdiste voidaan saada poistamalla suojauksen yleisen kaavan IV mukaisesta suojatusta välituotteesta



(jossa R^1 , Ar ja Het ovat yleiselle kaavalle I määritellyt paitsi, että ainakin yksi reaktiivinen ryhmä on suojattu suojarahmällä).

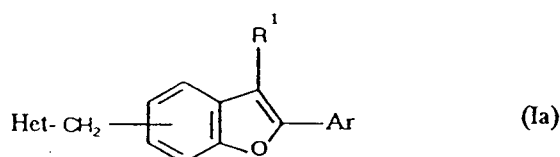
Suojaryhmät voivat olla mitä hyvänsä tavanomaisia suojaryhmiä, esimerkiksi sellaisia, jotka kuvataan teoksessa "Protective Groups in Organic Synthesis", kirjoittanut Theodora Greene (John Wiley and Sons Inc., 1981). Esimerkkejä karbonyylisuojarahmistä ovat mm. C_{1-6} -alkyyli kuten metyyli tai t-butyyl, tai C_{7-10} -aralkyyli kuten bentsyyli.

Kun R^3 on tetratsoliryhmä, tämä voidaan suojata esimerkiksi trityyliryhmällä $-C(\text{fenyyli})_3$ tai p-nitrobentsyyli- tai 1-etoksietyyliryhmällä.

Suojauksenpoisto yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen saamiseksi voidaan suorittaa tavanomaisia tekniikkoja käyttäen. Siten esimerkiksi aralkyyliiryhmät voidaan lohkaista hydrogenolyysillä sopivassa orgaanisessa liuottimessa kuten alkoholi, esimerkiksi etanoli, jalometallikatalysaattorin kuten palladiumin tai platinan tai niiden oksidin läsnäollessa sopivalla kantajalla kuten aktiivihiili, ja mukavasti huoneenlämpötilassa ja ympäristön paineessa. Karboksyyliisuojarahmät kuten alkyyliiryhmät voidaan lohkaista hydrolyysillä käyttämällä emästä kuten alkalimetallihydroksidi (esimerkiksi natriumhydroksidi tai kaliumhydroksidi) sopivassa liuottimessa (esimerkiksi vesipitoisessa alkoholissa kuten metanoli tai etanoli) missä hyvänsä sopivassa lämpötilassa refluksointiin asti. Kun tetratsoliryhmä on suojattu trityyliryhmällä, sen suojauksenpoisto voidaan suorittaa

happohydrolyysillä käyttäen trifluorietikkahappoa tai mineraalihappoa kuten suolahappo mahdollisesti sopivassa liuottimessa kuten etanoli mukavasti huoneenlämpötilassa. Vaihtoehtoisesti, kun mahdollista, tetratsolyyliryhmän suojauksenpoisto voidaan suorittaa aikaisemmin kuvatulla katalyyttisellä hydrogenoinnilla.

Eräässä toisessa yleisessä menetelmässä (C) yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa substituentti R^3 ryhmässä Ar on C-liitetty tetratsolyyliryhmä (ja imidatsolyyliryhmää, jota Het edustaa, ei ole substituoitu syaaniryhmällä), voidaan myös valmistaa yleisen kaavan Ia mukaisesta yhdisteestä



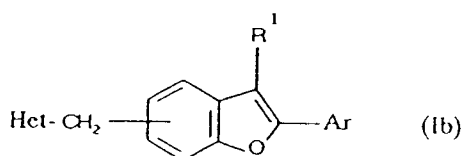
(jossa R^1 , Ar ja Het ovat yleiselle kaavalle I määritellyt paitsi, että R^3 ryhmässä Ar on nitriiliryhmä) reaktiolla sopivan atsidin kuten natriumatsidin, ammoniumatsidin (valmistettu edullisesti in situ natriumatsidista ja ammoniumkloridista), trialkyyli(-, esimerkiksi trietyyli)ammoniumatsidin (valmistettu edullisesti in situ natriumatsidista ja trialkyyliamiini-suolasta (esimerkiksi trietyyliamiinihydrokloridista)) tai tributyyylitina-atsidin kanssa. Reaktio suoritetaan mukavasti liuottimessa kuten ksyleeni korotetussa lämpötilassa kuten liuottimen refluksointilämpötila, ajan välillä 1 ja 10 päivää. Kun atside on tributyyylitina-atsidia, reaktio voidaan suorittaa mukavasti ilman liuotinta lämpötilassa välillä huoneenlämpötila ja 180°C . Tällaisesta reaktiosta saadaan tetratsolyyliryhmä, joka on suojattu tributyyylitinaryhmällä, joka voidaan poistaa helposti vesipohjaista emästä tai happoa käyttämällä. Kun tämän suojauksenpoiston suoritukseen käytetään vesipohjaista emästä,

yhdiste voidaan käsitellä vesipohjaisella hapolla vapaan tetratsolin vapauttamiseksi.

Yleisen kaavan Ia mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa menetelmillä, jotka ovat analogisia tässä kuvatuille menetelmille, joissa aloitetaan kaavan VIII mukaisesta yhdisteestä ja vastaavasta bentsofuraanivälituotteesta.

Yleisen kaavan Ia mukaiset välituoteyhdisteet ja niiden happoadditiosuolat ovat uusia yhdisteitä ja muodostavat tämän keksinnön edelleen erään näkökannan.

Edelleen eräässä yleisessä menetelmässä (D) yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa substituentti R^3 ryhmässä Ar on $-NHSO_2CF_3$, voidaan myös valmistaa yleisen kaavan Ib mukaisesta yhdisteestä



(jossa R^1 , Ar ja Het ovat yleiselle kaavalle I määritellyt paitsi, että R^3 ryhmässä Ar on aminoryhmä) reaktiolla trifluorimetäänisulfonihappoanhydridin tai trifluorimetyylisulfonylikloridin kanssa sopivassa liuottimessa kuten halogenoitu hiilivety, esimerkiksi kloroformi tai dikloorimetaani emäksen, esimerkiksi trietyyliamiinin läsnä ollessa.

Yleisen kaavan Ib mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa menetelmillä, jotka ovat analogisia tässä kuvatuille menetelmille, joissa aloitetaan kaavan IX mukaisesta yhdisteestä ja vastaavasta bentsofuraanivälituotteesta.

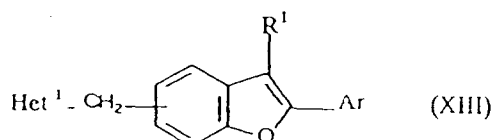
Vaihtoehtoisesti yleisen kaavan Ib mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa Curtius-toisiintumisella kaavan I mukaisesta yhdisteestä, jossa R^3 ryhmässä Ar on $-CO_2H$ (sillä ehdolla, että tämä on ainoa karboksyylihapporyhmä molekyylissä) käyttäen esimerkiksi difenyylifosforyyliatsidia emäksen kuten trietyyliamiinin läsnä ollessa ja liuottimessa kuten alkoholi (esimerkiksi tert-butanoli) karbamaatin muodostamiseksi, minkä jälkeen seuraa amiinin syuojauksenpoisto tavanomaisella tavalla, esimerkiksi happamalla hydrolyysillä käyttäen suolahappoa liuottimessa kuten etanoli.

Yleisen kaavan Ib mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa myös pelkistämällä vastaavan nitroprekursorin käyttäen pelkistysreagenssia kuten rauta, tina tai sinkki hapon, esimerkiksi suolahapon tai etikkahapon läsnä ollessa. Reaktio suoritetaan mukavasti sopivassa liuottimessa kuten alkoholi (esimerkiksi etanoli) ja/tai vesi, lämpötilassa välillä huoneenlämpötila ja liuottimen refluksointilämpötila.

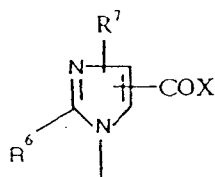
Nitroprekursorit valmistetaan helposti käyttämällä tässä kuvatuille menetelmille analogista menetelmää.

Yleisen kaavan Ib mukaiset välituoteyhdisteet, niiden nitroprekursorit ja niiden happoadditiosuolat ovat uusia yhdisteitä ja muodostavat tämän keksinnön edelleen erään näkökannan.

Eräässä toisessa yleisessä menetelmässä (E) yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^a on ryhmä $-CONHR^{1,3}$, voidaan valmistaa siten, että kaavan XIII mukainen yhdiste



(jossa Het¹ on ryhmä



jossa R⁶ ja R⁷ ovat yleiselle kaavalle I määritellyt ja X on halogeeniatomi (esimerkiksi kloori tai bromi) tai hydroksyyli- tai C1-6-alkoksi(-, esimerkiksi metoksi-, etoksi- tai propoksi)ryhmä, saatetaan reagoimaan ammoniakkin (R¹³ = vety), metyyliamiinin (R¹³ = metyyli) tai etyyliamiinin (R¹³ = etyyli) kanssa.

Kun X on halogeeniatomi, reaktio on Schotten-Baumann-menettely, joka suoritetaan edullisesti emäksen kuten natriumhydroksidin tai pyridiinin vesiliuoksessa lämpötilassa välillä -20 ja 50°C, edullisesti välillä -5°C ja huoneenlämpötila.

Kun X on hydroksyyli-ryhmä, reaktio voidaan suorittaa amidimuodostuksen vakio-olosuhteissa, edullisesti sopivan liittämisreagenssin kuten N,N'-karbonyylidi-imidatsolin (CDI) tai disykloheksyylikarbodi-imidin läsnä ollessa. Reaktio suoritetaan mukavasti liuottimessa kuten substituoitu amidi, esimerkiksi dimetyyliformamidi, eetteri, esimerkiksi tetrahydrofuraani, tai halogenoitu hiilivety, esimerkiksi dikloorimetaani lämpötilassa välillä 0 ja 100°C, ja mukavasti huoneenlämpötilassa.

Kun X on C₁₋₆-alkoksiryhmä, reaktio voidaan suorittaa amiinin kuten vedettömän metyyliamiinin läsnä ollessa suljetussa astiassa lämpötilassa välillä huoneenlämpötila ja 100°C.

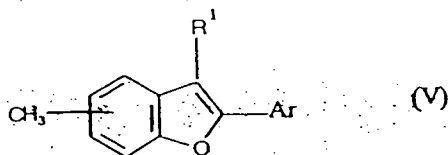
Edellä kuvatuissa menetelmissä (A), (B), (C), (D) JA (E) yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan saada suolan muodossa, mukavasti fysiologisesti hyväksyttävän suolan muodossa. Halut-

taessa tällaiset suolat voidaan muuttaa tavanomaisia menetelmiä käyttäen vastaaviksi vapaiksi hapoiksi tai vapaiksi emäksiksi.

Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat voidaan valmistaa saattamalla yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen reagoimaan sopivan hapon tai emäksen kanssa sopivan liuottimen kuten asetonitriiliin, asetonin, kloroformin, etyyliasetaatin tai alkoholin, esimerkiksi metanolin, etanolin tai isopropanolin läsnä ollessa.

Fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan valmistaa tavanomaisia menetelmiä käyttämällä myös muista yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden suoloista, mukaan lukien muista fysiologisesti hyväksyttävistä suoloista.

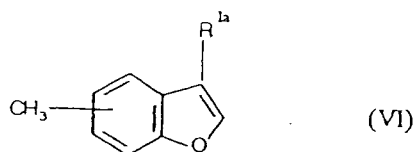
Yleisen kaavan II mukaiset välituoteyhdisteet voidaan valmistaa kaavan V mukaisesta yhdisteestä



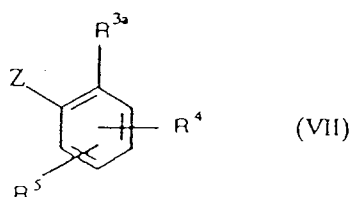
käyttämällä mitä hyvänsä sopivaa reagenssia, joka tunnetaan tekniikan tasolla 6-jäsenisessä renkaassa olevan metyylin muuttamiseksi ryhmäksi $-CH_2L$ (jossa L on edellä määriteltä). Siten esimerkiksi kun L on halogeeniatomi, kaavan V mukainen yhdiste voidaan muuttaa yleisen kaavan II mukaiseksi yhdisteeksi käyttämällä N-klooriamideja, tert-butyylihypokloriittia tai N-bromisukkinimidiä. Valo voi katalysoida sivuketjun halogenointia, siten reaktiota voidaan valaista sopivalla keinovalolähteellä, ja edullisesti vapaaradikaali-initiaattorilla kuten atsobisisobutyronitriili (AIBN) tai bentsoyyliperoksidi.

Kaavan V mukaiset yhdisteet, jossa R^1 on halogeeniatomi, esimerkiksi bromiatomi, voidaan valmistaa halogenoimalla kaavan V mukaisen yhdisteen, jossa R^1 on vetyatomi, käyttäen esimerkiksi bromia sopivassa liuottimessa kuten halogenoitu hiilivety, esimerkiksi hiilitetrakloridi.

Kaavan V mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa siten, että kaavan VI mukainen yhdiste



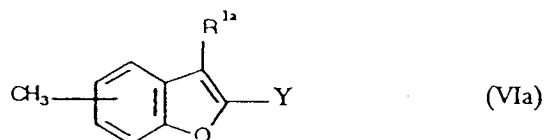
(jossa R^1 on vetyatomi tai C_{1-6} -alkyyli- tai C_{2-6} -alkenyylili), saatetaan reagoimaan kaavan VII mukaisen yhdisteen kanssa



(jossa Z on bromi- tai jodiatomi tai $-SO_2CF_3$ tai metoksiryhmä, R^4 ja R^5 ovat yleiselle kaavalle I määritellyt ja R^3 on yleisessä kaavassa I ryhmälle R^3 määritelty tai sen suojattu johdannainen).

Kaavan VI mukainen yhdiste käsitellään ensin alkyyllilitiumyhdisteellä kuten n-butyylilitiumilla alennetussa lämpötilassa, esimerkiksi välillä -100 ja $0^\circ C$ liuottimessa kuten eetteri (esimerkiksi tetrahydrofuraani). Sitten seos käsitellään trialkyyylitinahalogenidilla kuten trimetyylitinakloridi, jolloin saadaan kaavan VIa mukainen yhdiste. Vaihtoehtoisesti litioitu prekursori voidaan käsitellä trialkyyliboraattiyhdisteellä kuten tri-isopropyliboraatti, ja lämpötila saatetaan mukavasti

jopa huoneenlämpötilaan asti. Seuraavaksi voidaan lisätä vettä, ja seos käsitellään mineraalilhapolla kuten rikkihapolla, jolloin täten muodostuu kaavan VIa mukainen yhdiste

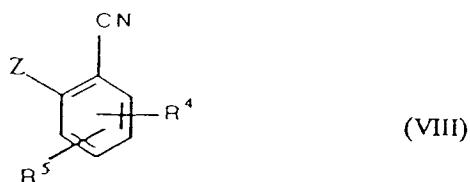


(jossa Y on trialkyyylitina (esimerkiksi trimetyylitina) tai boorihapporyhmä).

Sitten kaavan VIa mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan VII mukaisen yhdisteen kanssa palladium(0)yhdisteen kuten tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0)in läsnä ollessa liuotimessa kuten eetteri (esimerkiksi dimetoksietaani) ja emäksen kuten natriumkarbonaatin tai talliumhydroksidin läsnä ollessa. Reaktio suoritetaan mukavasti korotetussa lämpötilassa, kuten liuottimen refluksointilämpötilassa.

Kaavan V mukaiset yhdisteet, jossa substituentti ryhmässä Ar on C-liittynyt tetratsolyyliryhmä, voidaan valmistaa kaavan V mukaisesta prekursorista, jossa substituentti R³ on nitriliiryhmä, käyttämällä menetelmässä (C) kuvattuja reagensseja ja olosuhteita.

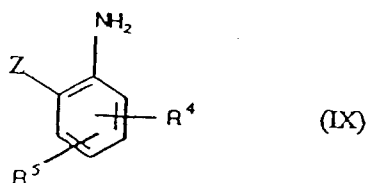
Samalla lailla kaavan VII mukaiset välituotteet, jossa R^{3a} on C-liittynyt tetratsolyyliryhmä, voidaan valmistaa kaavan VIII mukaisesta yhdisteestä



(minkä jälkeen seuraa tarvittaessa kaikkien reaktiivisten ryhmien suojaus) käyttämällä tekniikan tasolla hyvin tunnettuja menetelmiä, kuten menetelmässä (C) kuvattuja.

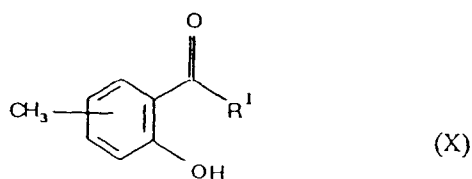
Kaavan V mukaiset yhdisteet, jossa substituentti R^3 ryhmässä Ar on $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$, voidaan valmistaa kaavan V mukaisen yhdisteen prekursorista, jossa substituentti R^3 on amiiniryhmä, käyttämällä menetelmässä (D) kuvattuja reagensseja ja olosuhteita.

Samalla lailla kaavan VII mukaiset välituotteet, jossa R^{3a} on $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$, voidaan valmistaa kaavan IX mukaisesta yhdisteestä

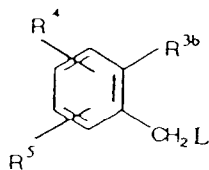


(minkä jälkeen suojataan tarvittaessa mikä hyvänsä reaktiivinen ryhmä) käyttämällä mitä hyvänsä tekniikan tasolla hyvin tunnetuista menetelmistä, kuten menetelmässä (D) kuvattuja.

Kaavan V mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa myös siten, että kaavan X mukainen yhdiste



(jossa R^1 on aikaisemmin määritelty, lukuunottamatta CHO :ta, COR^2 :ta, jossa R^2 on C1-6-alkoksi tai $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, ja halogeenia) saatetaan reagoimaan kaavan XI mukaisen sopivasti substituoidun bentseenin kanssa



(XI)

(jossa L on aikaisemmin määriteltä ja R^{3b} on kaavassa VII R^{3a} :lle määriteltä tai on nitriiliryhmä, joka soveltuu seuraavaan muutokseen tetratsolyyliryhmäksi tai on suojattu amino, tai nitroryhmä, joka soveltuu muutokseen $-NHSO_2CF_3$:ksi), emäksen kuten natriumhydridin tai kaliumkarbonaatin läsnä ollessa. Kaavan V mukaisen yhdisteen muodostus on kaksivaiheinen reaktio, joka vaatii jopa yhden ekvivalentin emästä/vaihe. Ymmärrettään kuitenkin, että reaktio voidaan suorittaa kahden emäsekvivalentin läsnä ollessa, jotta vältettäisiin tarve välituotteen eristämiseksi. Reaktio suoritetaan mukavasti liuottimessa kuten eetteri, esimerkiksi tetrahydrofuraani, alkoholi, esimerkiksi etanoli, tai substituoitu amidi, esimerkiksi dimetyyliformamidi, korotetussa lämpötilassa välillä huoneenlämpötila ja liuottimen refluksoitumislämpötila.

Ymmärretään, että yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa toisiksi ykeisen kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi. Esimerkiksi yhdiste, jossa R^1 on halogeeniatomi (esimerkiksi bromiatomi), voidaan muuttaa yhdisteeksi, jossa R^1 on C_{1-6} -alkyyli-ryhmä (esimerkiksi etyyli-ryhmä). Reaktio suoritetaan liittämällä asetyleeniyhdiste (esimerkiksi trimetyylisilyyliasetyleeni) palladiumkatalysaattorin (kuten bis(trifenyylifosfiini)-palladiumdikloridin) läsnä ollessa sopivassa liuottimessa kuten substituoitussa amiinissa (esimerkiksi etyyliamiinissa) lämpötilassa välillä huoneenlämpötila ja liuottimen refluksointilämpötila. Seuraava täten muodostuneen 3-asetyleenijohdannaisen muuttaminen niin, että saadaan vaadittu 3-alkyyli- substituentti, voidaan suorittaa tavanomaisella pelkistyksellä.

Yhdisteet, joissa R^1 on halogeeniatomi (esimerkiksi bromiatomi), voidaan myös muuttaa yhdisteiksi, joissa R^1 on ryhmä $-COR^2$ (jossa R^2 on esimerkiksi metoksiryhmä) reaktiolla hiilimonoksidin kanssa emäksen kuten trietyyliamiinin, palladiumdiasetaatin ja 1,3-bis(difenyyli fosfiini)propanin ja sopivan alkoholin (esimerkiksi metanolin) läsnä ollessa. Reaktio suoritetaan mukavasti liuottimessa kuten sopivassa amidissa (esimerkiksi dimetyyli formamidissa) korotetussa lämpötilassa ja paineessa.

Yhdisteet, joissa R^e on ryhmä $-COR^{1o}$ (jossa R^{1o} on hydroksitai C_{1-6} -alkoksiryhmä), voidaan muuttaa yhdisteiksi, joissa R^e on halogeeniatomi (esimerkiksi jodiatomi) reaktiolla valitun halogeenin kanssa sopivassa liuottimessa kuten etanoli (esimerkiksi metanoli) tai halogenoitu hiilivety (esimerkiksi dikloorimetaani). Reaktio suoritetaan mukavasti lämpötilassa välillä huoneenlämpötila ja liuottimen refluksointilämpötila.

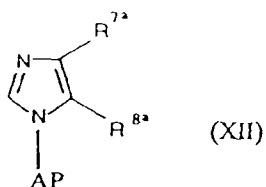
Yhdisteet, joissa R^e on ryhmä $-COR^{1o}$ (jossa R^{1o} on hydroksiryhmä), voidaan dekarboksyloid, jolloin saadaan yhdiste, jossa R^e on vetyatomi, termisellä dekarboksylointireaktiolla, johon liittyy karboksyylihapon kuumentaminen sulamispisteensä yläpuolelle (esimerkiksi välille 20 ja $60^\circ C$ sen sulamispisteen yläpuolelle), mahdollisesti sopivassa korkealla kiehuva liuottimessa (esimerkiksi 2,4,6-kollidiinissa).

Ymmärretään, että erillään yleisen kaavan I mukaisen yhden yhdisteen muuttamisesta toiseksi yleisen kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi näitä reaktioita voidaan käyttää myös sopivien välituotteiden valmistuksessa. Muita välituotteiden reaktioita ovat esimerkiksi reaktio, jossa kaavan V mukainen yhdiste, jossa R^1 on vety- tai halogeeniatomi, muutetaan kaavan V mukaiseksi yhdisteiksi, jossa R^1 on ryhmä metyyli (Mannich-emäksen hydrolyysin kautta), $-CHO$ tai $-COR^2$ (jossa R^2 on yleiselle kaavalle I määritetty), käyttämällä tekniikan tasolla hyvin tunnettuja tekniikoita, kuten sellaisia, jotka kuvataan teok-

sisä: "Heterocyclic Chemistry", kirjoittaneet J.A. Joyle ja G.F. Smits, Van Nostrand Reinhold Company, Lontoo (1972); "Heterocyclic Chemistry", kirjoittanut A. Albert, 2. painos, The Athlone Press, Lontoo (1968); "Heterocyclic Compounds", vol. 29, kirjoittanut A. Mustafa, John Wiley and Sons Inc., New York (1974); "Heterocyclic Compounds", vol. 2, kirjoittanut R.C. Elderfield, John Wiley and Sons Inc., New York (1951); ja "Advances in Heterocyclic Chemistry", vol. 29, kirjoittaneet A.R. Katritsky ja A.J. Boulton, Academic Press, New York (1981).

Kaavan III mukaiset imidatsolit voidaan valmistaa tavalla, joka kuvataan EP-patenttijulkaisussa 0253310A ja US-patenttijulkaisussa 4355040, tai menetelmillä, jotka ovat analogisia näissä kuvatuille. Näiden viitteiden sisältö liitetään täten viitteeksi.

Yleisen kaavan IIIa mukaiset imidatsolit, joissa L' on bromiatomi, voidaan valmistaa yleisen kaavan XII mukaisesta imidatsolist



metalloimalla imidatsolin 2-asema, minkä jälkeen bromataan. Metallointi voidaan suorittaa käsittelemällä alkyylilitiumyhdisteellä kuten n-butyylilitium, kun taas bromaus voidaan suorittaa N-bromisukkinimidillä käsittelemällä. Yleisessä kaavassa XII AP on sopiva typen suojaryhmä, kun taas R^{7a} ja R^{8a} edustavat substituenttiryhmiä, joihin metallointi- ja bromausreak

tioilla ei ole vaikutusta, mutta jotka voidaan tarvittaessa muuttaa seuraavaksi ryhmäksi R⁷ ja R⁸.

Kaavojen VI, VII, VIII, IX, X, XI ja XIII mukaiset välituotteet ovat joko tunnettuja yhdisteitä tai voidaan valmistaa menetelmällä, jotka ovat analogisia tunnettujen yhdisteiden valmistuksessa käytetyille.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä. Lämpötilat ovat yksikössä °C. "Kuivattiin" viittaa kuivaukseen magnesiumsulfaattia käyttäen. Ohutlevykromatografia (T.l.c.) suoritettiin silikaageelillä, ja pylväskromatografia suoritettiin silikageelillä (Merck 9385 ellei muuta mainita), käyttäen yhtä seuraavista liuotinjärjestelmistä: A - eetteri:heksaani, B - eetteri:dikloorimetaani, C - dikloorimetaani: etanoli:konsentroitu ammoniakiliuos, D - dikloorimetaani:etyyliasetatti, E - dikloorimetaani:eetteri:etikkahappo, F - dikloorimetaani:metanoli, G - dikloorimetaani:metanoli:etikkahappo, H - etyyliasetatti:etikkahappo, I - eetteri:etyyliasetatti tai J - etyyliasetatti:heksaani.

Protoni-NMR-spektrit mitattiin Bruker WM250-spektrometrillä (250 MHz).

Käytetään seuraavia lyhenteitä: THF - tetrahydrofuraani; DME - dimetoksietaani; AIBN - atsobisisobutyronitriili; DMF - dimetyyliformamidi; TMEDA - tetrametyylietyleenidiamiini; NBS - N-bromisukkinimidi; DMAP - 4-dimetyyliaminopyridiini; DEAD - dietyyliatsodikarboksylaatti; DMSO - dimetyylisulfoksidi.

Seuraavia lyhenteitä käytetään esimerkkitaulukoissa: Et = etyyli; Pr = propyyli; Bu = butyyli; Hex = heksyyli; c-Pr = syklopropyyli; c-Bu = syklobutyyli; c-Hex = sykloheksyyli; Ph = fenyyli; Py = 2-pyridinyyli; Tet-P = 2-(trifenyylimetyyli)-2H-tetratsoli; t-BOC = N-tert-butoksikarbonyyli.

Välituote 15-Metyylibentsofuraani-2-boorihappo

n-Butyyllilitiumia (35,16 ml) lisättiin tipottain sekoitettuun liuokseen, jossa oli TMEDA:a (9,58 ml) ja 5-metyylibentsofuraania (8,22 g) eetterissä (250 ml) lämpötilan pitämiseksi alle -10°C:ssa yli 45 minuutin ajan ja sekoitettiin tässä lämpötilassa 30 minuuttia. Saostuma muodostui lämmitettäessä. Suspensio jäähdytettiin ja tri-isopropyyliboraattia (43 ml) lisättiin lämpötilan pitämiseksi alle -60°C:ssa. Liuos lämmitettiin asteittain huoneenlämpötilaan ennen sammuttamista 2N HCl:lla (70 ml). Seos uutettiin eetterillä (3x50 ml) ja sitten yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin 2N HCl:lla (4x30 ml), vedellä (2x30 ml) ja kuivattiin ennen haihduttamista, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä oranssina kiinteänä aineena (12,75 g).

T.l.c. systeemi A (1:1), $R_f=0,3$.

Välituote 2Metyyli-2-(5-metyyli-2-bentsofuranyyli)bentsoaatti

Liuosta, jossa oli metyyli-2-bromibentsoaattia (11,70 g), väliuotetta 1 (12,75 g) ja tetrakistrifenyyli fosfiinipalladium(0)ia (0,5 g) DME:ssa (300 ml) ja 2N vesipitoista Na_2CO_3 :a (60 ml) kuumennettiin refluksoiden voimakkaasti sekoittaen typen alla. 1,5 tunnin kuluttua lisättiin edelleen 500 mg katalyyttiä ja sekoitusta jatkettiin refluksoiden typen alla. Noin viiden tunnin kuluttua reaktio jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja laimennettiin eetterillä (300 ml). Orgaaninen kerros erotettiin ja pestiin vedellä (3x100 ml) ja kuivattiin. Suodattamalla ja haihduttamalla saatiin keltainen öljymäinen suspensio (19,27 g), joka puhdistettiin kromatografisesti eluoiden systeemillä A (1:9), jolloin saatiin keltaista öljyä (11,06 g). Tämä puhdistettiin edelleen Kugelrohr-tislaamalla, jolloin saa-

tiin otsikkoyhdistettä (4,31 g).

T.l.c. systeemi A (9:1), $R_f=0,5$

Välituote 3

Metyyli-2-(3-bromi-5-metyyli-2-bentsofuranyyli)bentsoaatti

Liuosta, jossa oli välituotetta 2 (0,25 g) hiilitetrakloridissa (5 ml) jäädytettiin -20°C :een ja käsiteltiin tipottain 1M bromilla hiilitetrakloridissa (0,7 ml). Sitten sekoitusta jatkettiin -20°C :ssa yhden tunnin ajan ennen asteittain lämmitämistä huoneenlämpötilaan. Sekoitusta jatkettiin huoneenlämpötilassa yön yli. Sykloheksaania (0,1 ml) lisättiin tipottain ja liuotimet haihdutettiin tyhjöissä, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä oranssina öljynä (0,26 g).

T.l.c. systeemi A (1:9), $R_f=0,45$.

Välituote 4

2-(3-Bromi-5-metyyli-2-bentsofuranyyli)bentsoehappo

Liuosta, jossa oli välituotetta 3 (2,20 g) metanolissa (20 ml) käsiteltiin vesipitoisella natriumhydroksidilla (2N; 3 ml). Liuosta kuumennettiin refluksoiden ja kuumennusta jatkettiin kolmen tunnin ajan. Liuotin poistettiin tyhjöissä ja jäännös laimennettiin vedellä. Emäksinen vesifaasi pestiin eetterillä (3x30 ml) ennen kuin tehtiin happameksi pH:n arvoon 2 käyttämällä 2N HCl:a. Valkoinen suspensio muodostui. Tämä uutettiin eetterillä (4x20 ml) ja nämä yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä vaalean keltaisena kiinteänä aineena (1,93 g).

T.l.c. eetteri, $R_f=0,7$

Välituote 5

1,1-Dimetyylietyyli-[2-(3-bromi-5-metyyli-2-bentsofuranyyli)-
fenyyli]karbamaatti

Liuosta, jossa oli välituotetta 4 (1 g) kuivassa dioksaanissa (25 ml) käsiteltiin difenyylifosforyyliatsidilla (0,65 ml), trietyyliamiinilla (0,42 ml) ja tert-butanolilla (0,5 ml) ennen kuumentamista refluksoiden typen alla. Kuuden tunnin kuluttua reaktio jäähdytettiin ja liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin oranssia öljyä. Puhdistamalla pylväskromatografisesti eluoiden systeemillä A (1:10) saatiin otsikkoyhdistettä kermanvärisenä kiinteänä aineena (0,67 g).

T.l.c. systeemi A (1:1), $R_f=0,8$

Välituote 6

1,1-Dimetyylietyyli-[2-[3-bromi-5-(bromimetyyli)-2-bentso-
furanyyli]fenyyli]karbamaatti

Liuosta, jossa oli välituotetta 5 (4,29 g), NBS:a (2,9 g) ja bentsoyyliperoksidia (30 mg) kuivassa hiilitetrakloridissa (100 ml) kuumennettiin refluksoiden samalla kun säteilytettiin 200 W:n lampulla 1,5 tunnin ajan. Seos suodatettiin, ja sitten suodos pestiin vedellä (2x100 ml). Orgaaninen liuos kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (5 g).

T.l.c. systeemi A (1:1) $R_f=0,73$

Välituote 7

2-(5-Metyyli-2-bentsofuranyyli)bentsonitriili

Välituotetta 1 (20 g) lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli 2-bromibentsonitriiliä (10,43 g) ja tetrakistrifenyylifosfiinipalladium(0)ia (1,5 g) DME:ssä (200 ml) ja 8 % vesipitoisessa NaHCO_3 :ssa (50 ml) refluksoiden typen alla. Edelleen

lisättiin katalyyttiä (1,5 g) ja reaktiota kuumennettiin yön yli. Reaktio jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja laimennettiin eetterillä (200 ml). Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä (3x100 ml) ja kuivattiin. Suodattamalla ja haihduttamalla saatiin valkoista kiinteää ainetta, joka puhdistettiin kromatografisesti eluoiden systeemillä A (1:9), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (10,58 g) valkoisena kiinteänä aineena.

T.l.c. systeemi A (1:9), $R_f=0,45$

Välituote 7 valmistettiin myös vaihtoehtoisesti kaksivaiheisella reaktiolla:

a) 2-Hydroksi-5-metyyli-bentsaldehydi

p-Kresolia (100 g) kuivassa THF:ssä (100 ml) lisättiin tipotain yli 30 minuutin ajan mekaanisesti sekoitettuun, juuri valmistettuun liuokseen, jossa oli etyyli-magnesiumbromidia [magnesiumia (25,0 g) ja bromietaania (75 ml)] THF:ssä (500 ml) typen alla sellaisella nopeudella, joka piti yllä hidasta refluksointia. Edelleen 30 minuutin kuluttua lisättiin tolueenia (1,21 ml), minkä jälkeen 1,3-dimetyyli-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidonia (125 ml) ja paraformaldehydiä (70 g). Sitten seosta kuumennettiin refluksoiden 16 tuntia. Seos väkevöitiin tislamalla ja sitten vesipitoista suolahappoa (2M, 600 ml) lisättiin. Vettä (600 ml) lisättiin ja seos suodatettiin "hyflon" läpi, kuivattiin ja väkevöitiin tyhjöissä, jolloin saatiin ruskeaa öljyä. Öljy höyrytislattiin ja tuote uutettiin tislatusista vedestä eetterillä (1 litra). Orgaaninen uute kuivattiin ja väkevöitiin tyhjöissä, jolloin saatiin vaalean keltaista lietettä, jota hierrettiin eetterillä -10°C :ssa, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä värittöminä neulasina (131,4 g).

T.l.c. systeemi A (1:5) $R_f=0,5$

b) 2-(5-Metyyli-2-bentsofuranyyli)-bentsonitriili

Liuos, jossa oli vaiheen a) tuotetta (130 g) kuivassa DMF:ssa (400 ml) lisättiin tipottain liuokseen, jossa oli natriummetoksidia (56,2 g) etanolissa (400 ml) mekaanisesti sekoittaen typen alla. Edelleen 20 minuutin kuluttua lisättiin tipottain liuos, jossa oli 2-(bromimetyyli)bentsonitriiliä (182,2 g) kuivassa DMF:ssa (400 ml). Sitten seos kuumennettiin 75°C:een 30 minuuttia. Liuoksen annettiin jäähtyä yhden tunnin ajan. Lisättiin lietettä, jossa oli natriummetoksidia (56,2 g) kuivassa DMF:ssa (100 ml) ja seosta kuumennettiin refluksoiden 1,5 tuntia. Seos väkevöitiin tyhjössä ja sitten kaadettiin jääveteen. Kiinteä aine otettiin talteen ja sitten hierrettiin metanolilla, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (välituote 7) beigenä kiinteänä aineena (149,9 g).
T.l.c. systeemi A (1:9) Rf=0,4

Välituote 8

5-[2-(5-Metyyli-2-bentsofuranyyli)fenyyli]-1H-tetratsoli

Suspensiota, jossa oli välituotetta 7 (94 g) tri-n-butyylitinaatsidissa (268 g) kuumennettiin 100-125°C:ssa 1,25 tuntia typen alla. Sitten saatua liuosta kuumennettiin 155-160°C:ssa kahden tunnin ajan typen alla, sitten kaadettiin liuokseen, jossa oli natriumhydroksidin vesiliuosta (0,8N, 3070 ml). Tämä liuos uutettiin eetterillä. Vesifaasi tehtiin happameksi pH:n arvoon 1 5N suolahapolla ja saatu sakka suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin tyhjössä. Kiinteä aine liuotettiin etyyliasetaattiin, ja liuos pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivatettiin. Liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä ruskeahkona kiinteänä aineena (100,3 g).

T.l.c. systeemi A (1:1), Rf=0,2

Välituote 9

5-[2-(3-Bromi-5-metyyli-2-bentsofuranyyli)fenyyli]-1H-tetratsoli

Liuos, jossa oli bromia (58 g) hiilitetrakloridissa (140 ml) lisättiin tipottain yli 35 minuutin ajan mekaanisesti sekoitettuun liuokseen, jossa oli välituotetta 8 (50 g) kuivassa dioksaanissa (2090 ml) huoneenlämpötilassa typen alla. Saatua liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa kolmen tunnin ajan, sitten lisättiin sykloheksaania (63 ml). Tuotteen toinen valmistus suoritettiin samalla kaaviolla kuten edellä on kuvattu, ja tässä vaiheessa ne yhdistettiin. Liuotin haihdutettiin ja saatu ruskea öljy (260 g) jaettiin eetterin ja vesipitoisen 2M natriumhydroksidin kesken. Alkalinen liuos tehtiin happameksi pH:n arvoon 1 suolahapolla, sitten uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt etyyliasetaattiuutteet pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin ruskeahkoa kiinteää ainetta (125 g), jota hierrettiin kuumalla tolueenilla, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä kermanvärisenä kiinteänä aineena (101,8 g).

T.l.c. eetteri/petrolieetteri/etikkahappo (50:50:1), $R_f=0,27$

Välituote 10

5-[2-(3-Bromi-5-metyyli-2-bentsofuranyyli)fenyyli]-2-(tri-fenyyli-metyyli)-2H-tetratsoli

Trietyyliamiinia (57,4 g) lisättiin mekaanisesti sekoitettuun suspensioon, jossa oli välituotetta 9 (101 g) kuivassa dikloorimetäänissa (2,9 litraa) huoneenlämpötilassa typen alla. Tri-fenyyli-metyyli-kloridia (79,3 g), minkä jälkeen DMAP:a (1,0 g) lisättiin huoneenlämpötilassa ja seosta sekoitettiin kolme tuntia typen alla. Reaktioseos pestiin vedellä, sitten kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivattiin. Liuotin suodatettiin ja väkevöitiin 1,2 litran tilavuuteen, sitten suodatettiin silikan läpi (Merck 9385, 12 cm halk. pylväs). Eluoimalla dikloorime-

taanilla saatiin väritöntä kiinteää ainetta (158,4 g), jota hierrettiin eetterillä, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä värittömänä kiinteänä aineena (147,9 g).

T.l.c. (dikloorimetaani/heksaani 1:1), $R_f=0,28$

Välituote 11

5-[2-[3-Bromi-5-(bromimetyyli)-2-bentsofuranyyli]fenyyli]-2-(trifenylimetyyli)-2H-tetratsoli

Välituote 10 (74 g) liuotettiin hiilitetrakloridiin (2050 ml) kuumentamalla suspensiota refluksoiden. Saadun värittömän liuoksen annettiin jäähtyä 50°C:een, sitten lisättiin NBS:a (22,1 g), minkä jälkeen bentsoyyliperoksidia (1,1 g). Reaktio-seosta kuumennettiin refluksoiden 3,25 tuntia typen alla, sitten annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan. Reaktioseos pestiin vedellä, sitten kyllästetyllä suolaliuoksella. Tuotteen toinen valmistus suoritettiin samalla kaaviolla kuten edellä on kuvattu, ja tässä vaiheessa ne yhdistettiin ja kuivattiin. Liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin väritöntä kiinteää ainetta (168 g), jota hierrettiin eetteri/metanolilla (1:1) ja suodatettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä värittömänä kiinteänä aineena (160,8 g).

T.l.c. (dikloorimetaani/heksaani 1:1), $R_f=0,15$

Välituote 12

Etyyli- α -amino- β -oksosyklopropanipropanoaattihydrokloridi

Asetyylikloridia (15,35 ml, 16,88 g) lisättiin jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli etyyli- α -(hydroksi-imino)- β -oksosyklopropanipropanoaattia (20 g) absoluuttisessa etanolissa (250 ml) ennen lisäämistä suspensioon, jossa oli 5 % platina/hiiltä (1,85 g) absoluuttisessa etanolissa (150 ml). Sitten sekoitettu seos hydrattiin huoneenlämpötilassa ja -paineessa viisi tuntia.

Katalyytti erotettiin suodattamalla hyflohautteen läpi ja suodos väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin tolueenilla (2x80 ml) atseotropoimisen jälkeen vaaleahkoa kiinteää ainetta. Tätä hierrettiin eetterillä (500 ml), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (14,5 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp.: 196-197°C

Välituotetta 12 valmistettiin myös vaihtoehtoisesti kaksivaiheisella reaktiolla:

a) Etyyli-5-syklopropyyli-4-oksatsolikarboksylaatti

Seos, jossa oli etyyli-isosyanoasettaattia (13,4 g) THF:ssa (65 ml) lisättiin tipottain sekoitettuun liuokseen, jossa oli kalium-tert-butoksidia (14,5 g) THF:ssa (97 ml) 0°C:ssa. Syklopropanikarboksyylihappokloridia (5,4 ml) lisättiin tipottain alle 10°C:ssa ja liuotin haihdutettiin. Seokseen lisättiin vettä (68 ml) ja etikkahappoa (3,4 ml), sitten lisättiin di-isopropyylietteriä (2x150 ml) ja kerrokset erotettiin. Vesikerros uutettiin edelleen di-isopropyylietterillä (2x150 ml) ja yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivattiin. Haihduttamalla liuotin saatiin otsikkoyhdistettä keltaisena öljynä (8,3 g) n.m.r. (CDCl₃) δ 1,03 (4H, m), 1,34 (3H, t), 2,70 (1H, m), 4,32 (2H, q), 7,53 (1H, d)

b) Etyyli-α-amino-β-oksosyklopropanipropanoaattihydrokloridi

Liuokseen, jossa oli vaiheen a) tuotetta (9,3 g) etanolissa (65 ml) lisättiin väkevöityä suolahappoa (21,5 ml). Seosta kuumennettiin 50°C:ssa yhden tunnin ajan, jäähdytettiin ja liuotin haihdutettiin. Jäännökseen lisättiin tolueenia (3x50 ml) ja haihdutettiin kunkin lisäyksen jälkeen. Jäännöstä hierrettiin di-isopropyylietterillä (80 ml), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (välituote 12) vaalean ruskeana jauheena (6,8 g), sp.: 158-159°C

Välituote 13Etyyli-4-syklopropyyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksylaatti

Liuos, jossa oli välituotetta 12 (14,5 g) absoluuttisessa etanolissa (110 ml) lisättiin tipottain yli yhden tunnin ajan sekoitettuun suspensioon, jossa oli etyylipropaani-imidaatti-hydrokloridia (25,1 g) ja trietyyliamiinia (32 ml, 22,7 g) absoluuttisessa etanolissa (200 ml). Sekoitettiin yön yli typen alla, minkä jälkeen harmaa suspensio väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin harmaa jäännös, joka jaettiin etyyliasetaatin (250 ml), etanolin (50 ml), veden (200 ml) ja kyllästetyn natriumkloridin (100 ml) kesken. Vesifaasi uutettiin edelleen etyyliasetaatilla (2x100 ml) ja yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivattiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin harmaata kiinteää ainetta (31 g). Puhdistamalla kromatografisesti eluoiden systeemillä A (1:3), korottaen (1:1):een saatiin otsikko-yhdistettä (3,5 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp.: 154-155°C.

Välituote 144-Metyyli-1-(trifenyyylimetyyli)-1H-imidatsoli

Suspensio, jossa oli trifenyylimetyylikloridia vedettömässä DMF:ssä (100 ml) lisättiin hitaasti sekoitettuun liuokseen, jossa oli 4-metyyli-imidatsolia (12,30 g) ja trietyyliamiinia (41,8 ml) vedettömässä DMF:ssä (200 ml). Sekoitettiin saatua lietettä n. kolme tuntia, minkä jälkeen se lisättiin veteen (750 ml) ja kiinteä aine poistettiin suodattamalla. Kiinteä aine liuotettiin dikloorimetaaniin (500 ml) ja jäljelle jäänyt vesi erotettiin. Orgaaninen liuos kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (42,7 g)

T.l.c. systeemi C (100:8:1) Rf=0,71

Välituote 152-Bromi-4-metyyli-1-(trifenyyylimetyyli)-1H-imidatsoli

Liuos, jossa oli n-butyylililitiumia heksaanissa (1,55M; 95 ml) lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli välituotetta 14 (40,0 g) juuri tislatussa THF:ssa (2500 ml) ja DME:ssa (500 ml) 5°C:ssa typen alla. Saatua vaalean oranssia suspensiota sekoitettiin 20°C:ssa yhden tunnin ajan ennen kuin jäähdytettiin 5°C:een ja lisättiin tipottain NBS:a (21,9 g) juuri tislatussa THF:ssa (100 ml), jolloin saatiin ruskeahko suspensio. Sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen lisättiin vettä (100 ml) ja saatu liuos väkevöitiin n. 1000 ml:aan. Edelleen lisättiin vettä (1500 ml) ja seos uutettiin dikloorimetaanilla (3x500 ml). Yhdistetyt uutteet pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella (500 ml), kuivattiin ja väkevöitiin tyhjässä, jolloin saatiin ruskeaa kiinteää ainetta. Flash-pylväskromatografoimalla eluoiden 5 % eetterillä dikloorimetaanissa saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (24,0 g).
T.l.c. eetteri:petrolieetteri (1:1), R_f=0,50

Välituote 162-Bromi-4(5)-metyyli-1H-imidatsoli

Suspensiota, jossa oli välituotetta 15 (23,8 g) 5 % etikkahapossa, metanolissa (250 ml) ja juuri tislattua THF:a (50 ml) kuumennettiin refluksoiden n. 2,5 tuntia, jolloin saatiin keltainen liuos. Seos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin keltainen/valkoinen kiinteä aine, johon lisättiin vettä (250 ml). Saatua suspensiota sekoitettiin voimakkaasti noin 30 minuuttia ennen kiinteän aineen suodattamista ja perusteellista pesemistä vedellä. Yhdistetty suodos ja pesunesteet väkevöitiin tyhjässä, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä vaalean keltaisena jauheena (8,20 g).

T.l.c. systeemi A (1:1) $R_f=0,18$

Välituote 17

2-Bromi-4-metyyli-1H-imidatsoli-5-metanoli

37 % Vesipitoista formaldehydiä (3,1 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 16 (4,00 g) vedessä (25 ml) ja etanolissa (50 ml) ja 2N vesipitoisessa natriumhydroksidissa (12,5 ml). Seisotettiin yön yli, minkä jälkeen liuos tehtiin happameksi n. pH:n arvoon 8 2N suolahapolla ja väkevöitiin pieneen tilavuuteen (n. 10 ml). Lisättiin kyllästettyä vesiliuosta (100 ml) ja seos uutettiin (4:1) kloroformi/isopropanolilla (3x75 ml). Yhdistetyt uutteen kuivatettiin ja väkevöitiin tyhjöissä, jolloin saatiin keltaista vahaa. Hiertämällä eetterillä saatiin otsikkoyhdistettä ruskeanhkona jauheena (3,70 g).
T.l.c. eetteri $R_f=0,13$

Välituote 18

2-Bromi-4-metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksaldehydi

Mangaanidioksidia (7,40 g) lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli välituotetta 17 (1,90 g) (1:1) dikloorimetaani/1,3-dioksaanissa (100 ml) ja saatua suspensiota kuumennettiin refluksoiden typen alla yön yli. Suspensio suodatettiin hyflon läpi ja suodos väkevöitiin tyhjöissä, jolloin saatiin keltaista kiinteää ainetta. Hiertämällä systeemillä A (1:1) saatiin otsikkoyhdistettä vaalean kaltaisena jauheena (1,20 g).
T.l.c. eetteri $R_f=0,58$

Välituote 19

Etyyli-1-[[3-bromi-2-[2-[2-(trifenyyylimetyyli)-2H-tetratsol-5-yyli]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksylaatti

Seosta, jossa oli välituotetta 13 (1,67 g), välituotetta 11 (6,76 g) ja kaliumkarbonaattia (1,33 g) kuivassa DMF:ssä (20 ml) sekoitettiin huoneenlämpötilassa 18 tuntia. Seos jaettiin etyyliasetaatin (3x100 ml) ja kyllästetyn suolaveden/-veden 1:1 (150 ml) kesken. Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin kylästetyllä suolavedellä/vedellä 1:1 (3x150 ml) ja kuivattiin. Liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin vaalean keltaista kumia (7 g), joka puhdistettiin flash-pylväskromatografisesti eluoiden systeemillä A (1:1), jolloin saatiin otsikko-yhdistettä värittömänä vaahtona (4,32 g).

T.l.c. systeemi A (1:1) $R_f=0,3$

Samalla tavoin valmistettiin:

Välituote 20

Etyyli-1-[[3-bromi-2-[2-[[1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]-amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksylaatti

n.m.r. (CDCl_3) δ 0,8-1,0 (4H, m), 1,23 (3H, t), 1,32 (3H, t), 1,5 (9H, s), 2,58-2,72 (3H, m), 4,28 (2H, q), 5,65 (2H, s), 7,01 (1H, dd), 7,1-7,2 (2H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 7,63 (1H, dd), 8,17 (1H, d)

Välituotteesta 13 ja välituotteesta 6.

Välituote 21

1-[[3-Bromi-2-[2-[2-(trifenyyylimetyyli)-2H-tetratsol-5-yyli]-fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-syklopropyyli-4-metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksyaldehydi

Välituotetta 11 (1,81 g) lisättiin sekoitettuun seokseen, jossa oli 2-syklopropyyli-4-metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksaldehydiä (350 mg) ja kaliumkarbonaattia (320 mg) vedettömässä DMF:ssä. Saatua suspensiota sekoitettiin n. 36 tuntia huoneenlämpötilassa, jolloin saatiin keltainen liuos. Vettä (50 ml) lisättiin ja seos uutettiin dikloorimetaanilla (3x50 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä (3x50 ml), kuivattiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin ruskeaa öljyä. Flash-kromatografiomalla eluoiden eetterillä saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena vaahtona (1,00 g).

T.l.c. eetteri Rf=0,42

Samalla tavoin valmistettiin:

Välituote 22

2-Bromi-1-[[3-bromi-2-[2-[2-(trifenyyylimetyyli)-2H-tetratsoli-5-yyli]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksaldehydi

T.l.c. eetteri:heksaani:dikloorimetaani (10:30:10) Rf=0,53

Välituotteesta 11 (3,70 g) ja välituotteesta 18 (900 mg).

Puhdistamalla pylväskromatografisesti eluoiden eetteri:heksaani:dikloorimetaanilla (10:100:100) saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena vaahtona (1,70 g).

Välituote 23

Etyyli-1-[[2-(2-aminofenyyli)-3-bromi-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksylaatti

Trifluorietikkahappoa (5 ml) lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli välituotetta 20 (2,55 g) dikloorimetaanissa (40 ml) 3°C:ssa typen alla. Annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan ja

sekoitettiin neljä tuntia, minkä jälkeen liuos neutraloitiin varovasti 8 % natriumbikarbonaatilla (50 ml), pestiin 8 % vesipitoisella natriumbikarbonaatilla (40 ml), kuivattiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin tumman keltaista viskoosista öljyä (2,15 g). Puhdistamalla kromatografisesti eluoiden eetterillä saatiin otsikkoyhdistettä (2,0 g) valkoisena vaahtona.

n.m.r. (CDCl_3) δ 0,9-1,1 (m, 4H), 1,21 (t, 3H), 2,58-2,62 (m, 3H), 4,24-4,34 (m, 4H), 5,62 (s, 2H), 6,77-7,0 (m, 3H), 7,2-7,3 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,6 (dd, 1H)

Välituote 23 valmistettiin myös vaihtoehtoisella menetelmällä:

Välituote 23 (vaihtoehtoinen menetelmä)

Etyyli-1-[[2-(2-aminofenyyli)-3-bromi-5-bentsofuranyyli]metyyli
]-4-syklopropyyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksylaatti

Rautajauhetta (17 g) lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli välituotetta 74 (40 g) etanolissa (450 ml), vedessä (140 ml) ja etikkahapossa (140 ml) ja seosta kuumennettiin refluksoiden 1,5 tuntia. Seos jäähdytettiin, suodatettiin ("seliitti") ja pestiin etanolilla (2x300 ml). Yhdistetty suodos ja pesunesteet haihdutettiin ohueksi lietteeksi, vettä (1 litra) lisättiin ja pH säädettiin arvoon 9-10 lisäämällä kiinteää natriumkarbonaattia. Vettä (1 litra) ja etyyliasettaattia (1 litra) lisättiin, seos suodatettiin ("seliitti") ja orgaaninen kerros erotettiin. Vesikerros uutettiin edelleen etyyliasetaatilla (750 ml ja 250 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella (300 ml) ja haihdutettiin, jolloin saatiin kiinteä aine, joka uudelleen kiteytettiin di-isopropyylietteristä (150 ml), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä vaaleahkona kiinteänä aineena (27,9 g).

Kokeessa saatu:

C 61,5 H 5,3 N 8,2 Br 15,8

$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{BrN}_3\text{O}_3$:lle laskettu: C 61,4 H 5,15 N 8,3 Br 15,7 %

Välituote 24

1-[[3-Bromi-2-[2-[2-(trifenyyylimetyyli)-2H-tetratsol-5-yyli]-fennyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-syklopropyyli-4-metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksyylihappo

Liuos, jossa oli 80 % natriumkloriittia (1,13 g) ja natriumdivetyortofosfaatidihydraattia (1,13 g) vedessä (20 ml) lisättiin tipottain sekoitettuun liuokseen, jossa oli välituotetta 21 (950 mg) juuri tislatussa THF:ssä (20 ml), t-butanolissa (20 ml) ja 2-metyyllibut-2-eenissa (0,59 ml). Seosta sekoitettiin nopeasti huoneenlämpötilassa 48 tuntia ennen väkevöimistä n. 25 ml:aan ja veden (100 ml) lisäämistä. Seos uutettiin etyyliasetaatilla (3x100 ml) ja yhdistetyt uutteen kuivatettiin ja väkevöitiin tyhjöissä, jolloin saatiin valkoista vaahtoa. Flash-kromatografoimalla eluoiden 5 % etikkahappo/5 % dikloorimetaanilla eetterissä saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena vaahtona (700 mg).

T.l.c. 5 % etikkahappoa eetterissä $R_f=0,18$

Välituote 25

1-[[3-Bromi-2-[2-[2-(trifenyyylimetyyli)-2H-tetratsol-5-yyli]fennyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etoksi-4-metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksaldehydi

Liuosta, jossa oli välituotetta 22 (1,00 g) ja natriumetoksidia (0,43 g) etanoli/THF:ssä (1:1) (25 ml) kuumennettiin refluksoiden yön yli. Liuos väkevöitiin pieneen tilavuuteen (n. 5 ml), lisättiin vettä (100 ml) ja seos uutettiin dikloorimetaanilla (3x75 ml). Yhdistetyt uutteen kuivatettiin ja väkevöitiin tyhjöissä. Flash-pylväskromatografoimalla eluoiden eetteri:dikloorimetaanilla (2:1) saatiin otsikkoyhdistettä keltaisena vaahtona (400 mg).

T.l.c. eetteri $R_f=0,37$

Välituote 26

1-[[3-Bromi-2-[2-[2-(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]-fennyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-2-etyyli-1H-imidatsol-5-yyli]karbonyyli]-1H-imidatsoli

1,1-Karbonyylidi-imidatsolia (0,73 g) lisättiin liuokseen, jossa oli esimerkin tuotetta (1,7 g) THF:ssa (100 ml). Sitten saatua suspensiota sekoitettiin huoneenlämpötilassa 60 tuntia, suodatettiin ja suodos väkevöitiin tyhjässä, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (1,9 g) valkoisena vaahtona.

T.l.c. systeemi F (15:1), R_f=0,65 (viiva)

Välituote 27

1,1-Dimetyylietyyli-2-(3-bromi-5-metyyli-2-bentsofuranyyli)-bentsoaatti

Otsikkoyhdiste valmistettiin välituotteesta 1 ja 1,1-dimetyylietyyli-2-bromibentsoaatista välituotteen 2 menetelmän mukaisesti, minkä jälkeen bromattiin välituotteen 3 menetelmän mukaisesti.

T.l.c. dikloorimetaani:heksaani (1:2) R_f=0,3

Välituote 28

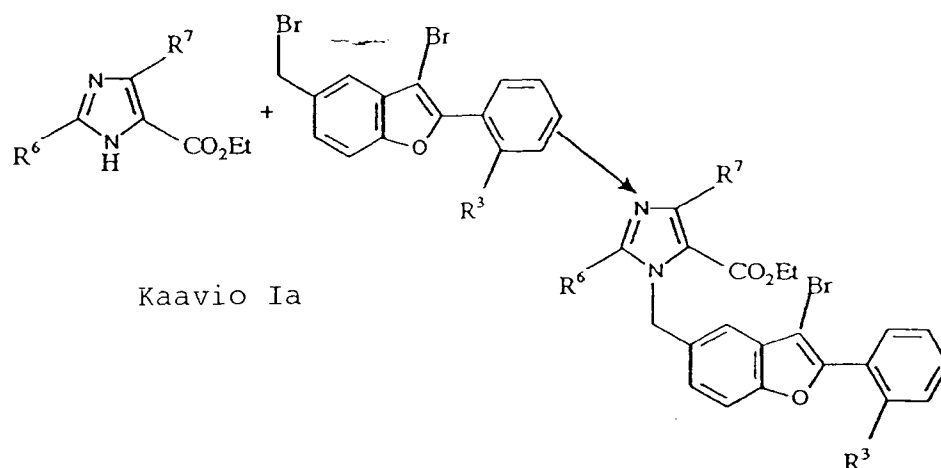
1,1-Dimetyylietyyli-2-[3-bromi-5-(bromimetyyli)-2-bentsofuranyyli]bentsoaatti

Otsikkoyhdiste valmistettiin välituotteesta 27 välituotteen 6 menetelmän mukaisesti.

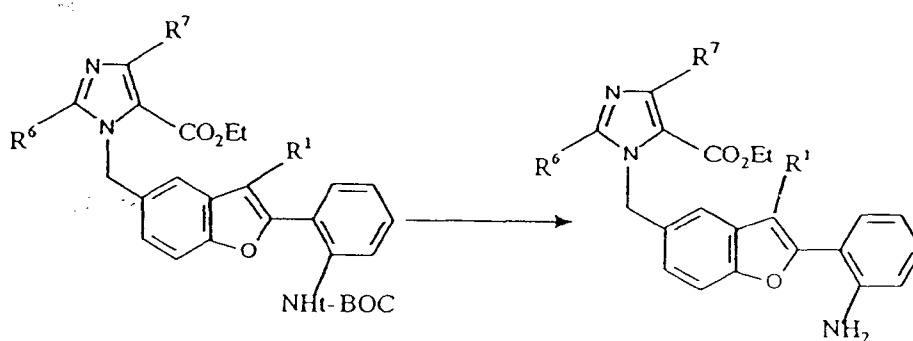
T.l.c. systeemi A (1:10) R_f=0,4

Välituotteet 29 - 36 taulukossa 1a valmistettiin välituotteen 19 menetelmän mukaisesti välituotteesta 6, 11 tai 28 ja

vastaavasta imidatsolivälituotteesta (kaavio 1a):



Välituotteet 37 - 39 taulukossa 1b valmistettiin välituotteen 23 menetelmän mukaisesti (kaavio 1b):



Välituote 40

Etyyli-4-syklopropyyli-1-[[2-[2-[(1,1-dimetyylietoksi)-
karbonyyli]amino]fenyyli]-3-[(trimetyyllisilyyli)etynyli]-5-
bentsofuranyyli]metyyli]-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-
karboksylaatti

Trimetyyllisilyyliasetyleeniä (8 ml), sitten bis(trifenyyli-fosfiini)palladiumdikloridia (0,86 g) ja kupari(I)jodidia (0,26 g) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 20

(7,05 g) dietyyliamiinissa (40 ml). Aineksia kuumennettiin (90°C) suljetussa astiassa 29 tuntia. Jäähdytettiin, minkä jälkeen jäännös laimennettiin etyyliasetaatilla (300 ml) ja pestiin vedellä (300 ml). Kuivattu orgaaninen uute väkevöitiin tyhjössä ja jäännös puhdistettiin flash-kromatografisesti eluoiden systeemillä A (1:3), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä keltaisena vaahtona (2,4 g).

T.l.c. systeemi A (2:3) Rf=0,4

Välituote 41

Etyyli-4-syklopropyyli-1-[[2-[2-[(1,1-dimetyylietoksi)-karbonyyli]amino]fenyyli]-3-etynyli-5-bentsofuranyyli]-metyyli]-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksylaatti

2M Vesipitoista natriumhydroksidia (60 ml) lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli välituotetta 40 (2,38 g) metanolissa (40 ml)/THF:ssä (15 ml) ja sekoitusta jatkettiin 16 tuntia ympäristön lämpötilassa. Saatu seos väkevöitiin tyhjössä ja jaettiin laimean suolahapon (pH 4) ja etyyliasetaatin kesken. Kuivattu orgaaninen uute väkevöitiin tyhjössä ja jäännös puhdistettiin flash-kromatografisesti eluoiden systeemillä A (3:7), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä keltaisena vaahtona (1,51 g).

T.l.c. systeemi A (2:1) Rf=0,5

Välituote 42

Etyyli-4-syklopropyyli-1-[[2-[2-[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]fenyyli]-3-etyyli-5-bentsofuranyyli]-metyyli]-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksylaatti

Liuos, jossa oli välituotetta 41 (600 mg) etanolissa (35 ml), joka sisälsi 10 % palladium/hiiltä (300 mg) hydrattiin huoneenlämpötilassa ja -paineessa 17 minuuttia. Erotettu orgaaninen

liuos väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena vaahtona (530 mg).

T.l.c. systeemi A (2:1) Rf=0,45

Välituote 43

Trimetyyli-(5-metyyli-2-bentsofuranyyli)stannaani

n-Butyyllilitiumia (1,57M heksaanissa, 75 ml) lisättiin tipotain sekoitettuun liuokseen, jossa oli 5-metyylibentsofuraania (14 g) kuivassa THF:ssa (150 ml) -70°C:ssa typen alla 45 minuuttia. Sitten liuoksen annettiin lämmitä -55°C:een ennen kuin lisättiin tipotain liuos, jossa oli trimetyylitinakloridia (23 g) THF:ssa (70 ml). Liuoksen lämpötila kohosi -32°C:een. Jäähdytyschaude poistettiin ja liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa kaksi tuntia. Liuos laimennettiin etyyliasetaatilla (250 ml) ja pestiin vedellä (200 ml). Orgaaninen kerros kuivattiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin keltaista nestettä (32 g). Kugelrohr-tislaamalla tämä liuos saatiin otsikkoyhdistettä (23,3 g) värittömänä nesteenä, kp.: 115°C 7 mbar:ssa.

Välituote 44

Metyyli-2-fluori-6-jodibentsoaatti

Väkevöityä rikkihappoa (0,5 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli 2-fluori-6-jodibentsoehappoa (1,03 g) metanolissa (35 ml). Sekoitettiin refluksoiden viisi päivää samalla kun lisättiin yhden ja kahden päivän jälkeen kaksi lisäännosta väkevöityä suolahappoa (1 ml), minkä jälkeen liuoksen annettiin jäähtyä. Reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla (200 ml) ennen kuin pestiin vedellä (2x80 ml), 8 % vesipitoisella natriumbikarbonaatilla (2x100 ml), kuivattiin ja väkevöitiin tyhjössä. Puhdistamalla kromatografisesti eluoiden systeemillä A (1:3) saa-

tiin otsikkoyhdistettä (0,72 g) oranssina öljynä.

T.l.c. systeemi A (1:1) $R_f=0,6$

Välituote 45

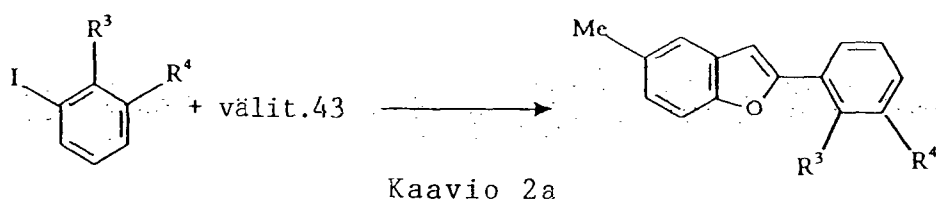
Metyyli-2-fluori-6-(5-metyyli-2-bentsofuranyyli)bentsoaatti

Tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0)ia (0,19 g) lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli välituotetta 43 (1,2 g) ja välituotetta 44 (0,95 g) tolueenissa (30 ml). Sitten liuosta sekoitettiin refluksoiden kolme tuntia ennen kuin jäädytettiin, laimennettiin etyyliasetaatilla (35 ml), pestiin vedellä (1x50 ml), kuivattiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin punaista öljyä (1,7 g). Puhdistamalla kromatografisesti (Merck 7734) eluoiden systeemillä A (1:9) saatiin otsikkoyhdistettä (0,83 g) keltaisena öljynä.

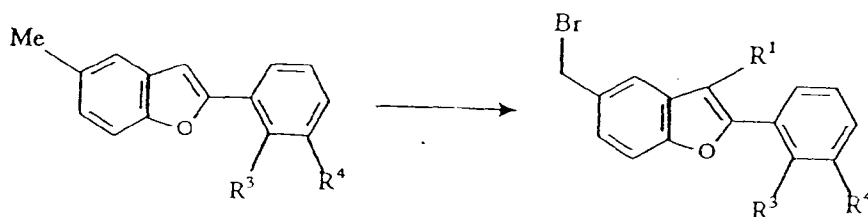
Kokeessa saatu: C 71,9 H 4,35

$C_{17}H_{13}FO_3$:lle laskettu: C 71,8 H 4,6 %

Välituotteet 46 - 48 taulukossa 2a valmistettiin välituotteen 45 menetelmän mukaisesti välituotteesta 43 ja sopivasta bentsoehappoesteristä (kaavio 2a):

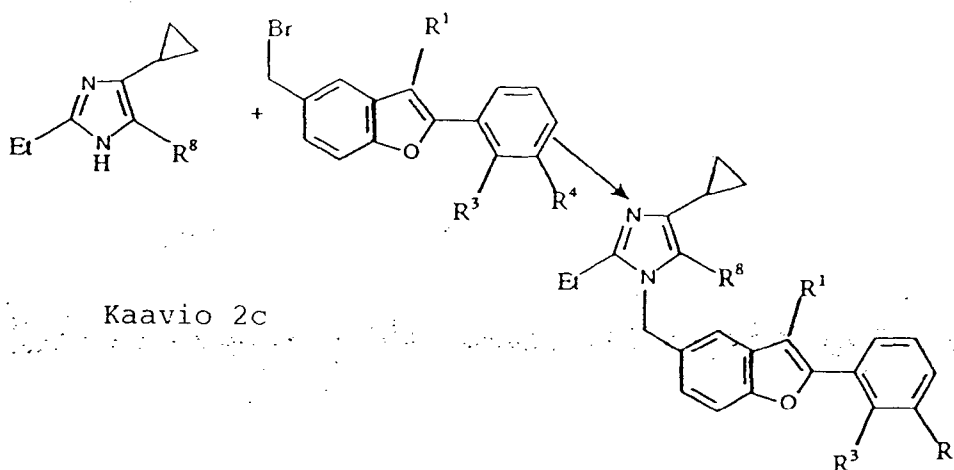


Välituotteet 49 - 52 taulukossa 2b valmistettiin käsittelemällä välituotteita 45 - 48, vastaavasti, joko bromilla hiilitetrakloridissa, minkä jälkeen NBS:lla bentsoyyliperoksidin läsnäollessa kuten on kuvattu välituotteissa 9 ja 11, jolloin saatiin välituotteita 49 ja 52, tai vain NBS:lla bentsoyyliperoksidin läsnäollessa kuten on kuvattu välituotteessa 11, jolloin saatiin välituotteita 50 ja 51 (kaavio 2b):



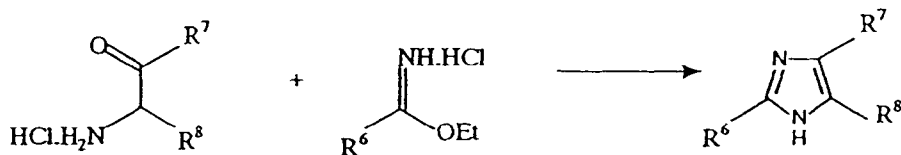
Kaavio 2b

Välituotteet 53 - 56 ja esimerkki 67 taulukossa 2c valmistettiin välituotteen 19 menetelmän mukaisesti saattamalla välituotteet 49 - 52 reagoimaan, vastaavasti, vastaavan imidatsolivälituotteen kanssa (kaavio 2c):



Kaavio 2c

Näissä esimerkeissä käytettyjä välituoteimidatsoleja voidaan valmistaa seuraavasti. Välituotteet 57 - 61 taulukossa 10 valmistettiin välituotteen 13 menetelmän mukaisesti (kaavio 10):



Kaavio 10

Välituote 62Etyyli-2-syklobutyylimetyyli-4-(trifluorimetyyli)-1H-imidatsoli-5-karboksylaatti

Suspensiota, jossa oli välituotetta 61 (1,25 g) ja 4Å seuloja (1,2 g) tolueenissa (40 ml) refluksottiin 60 tuntia. Reaktio suodatettiin, pestiin dikloorimetaanilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä vaaleahkona kiinteänä aineena (1,15 g), sp.: 136-138°C.

Välituote 634-Syklopropyyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksyylihappo

Seosta, jossa oli välituotetta 13 (2 g), natriumhydroksidia (2N; 35 ml) ja metanolia (40 ml) kuumennettiin refluksoiden 2 1/2 tuntia ennen haihduttamista. Sitten se jäähdytettiin 0-5°C:een ja suolahappoa (35 ml) lisättiin sekoittaen. Saatu sakka suodatettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (1,4 g), sp.: 206°C (haj.).

Välituote 641,1-Dimetyylietyyli-4-syklopropyyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksylaatti

Suspensiota, jossa oli välituotetta 63 (1 g) tolueenissa (10 ml) 80°C:ssa käsiteltiin dimetyyliformamididi-tert-butyyliasetaalilla (4,1 g) tipottain yli viiden minuutin jakson ajan. Seos jäähdytettiin ja laimennettiin tolueenilla (50 ml). Orgaaninen liuos pestiin vedellä (50 ml), vesipitoisella natriumkarbonaatilla (2M; 50 ml) ja vesipitoisella litiumkloridilla (10 % w/v; 50 ml), kuivattiin ja haihdutettiin tyhjässä, jolloin saa-

tiin otsikkoyhdistettä pinkkinä kiinteänä aineena (0,57 g).
T.l.c. systeemi F (10:1) $R_f=0,4$.

Välituote 65

2-(Syklopropyyylimetyyli)-1H-imidatsoli-5-metanoli

Dihydroksiasetonidimeeriä (28,9 g), minkä jälkeen etyyli-2-(syklopropyyli)etaani-imidaattihydrokloridia (30 g) lisättiin varovasti annoksittain juuri kondensoituun ammoniakkiliuokseen (200 ml) -78°C:ssa typen alla. Saatu sekoitettu liete kaadettiin kylmään hiilihappojääautoklaaviin (600 ml) ja seosta sekoitettiin ja kuumennettiin 90°C:ssa (600 psi) 16 tuntia. Jäähdytetty (hiilihappojää) seos kaadettiin kylmään metanoliin (500 ml) ja seos väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin ruskeaa öljyä. Raaka-aines puhdistettiin flash-pylväskromatografisesti eluoiden systeemillä C (100:8:1), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä värittömänä kiinteänä aineena (14,71 g).
T.l.c. systeemi C (100:8:1) $R_f=0,2$

Välituote 66

4-Kloori-2-(syklopropyyylimetyyli)-1H-imidatsoli-5-metanoli

N-Kloorisukiini-imidia (12,1 g) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 65 (12 g) 2-metoksietanoli/dioksaanissa 1:1 (200 ml) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa typen alla pimeässä kuuden tunnin ajan. Liuotin haihdutettiin ja jäännöstä hierrettiin etyyliasetaatilla ja suodatettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä värittömänä kiinteänä aineena (7,25 g).
T.l.c. eetteri $R_f=0,25$

Välituote 67

4-Kloori-2-(syklopropyylimetyyli)-1H-imidatsoli-5-karboks-
aldehydi

Aktivoitua mangaanidioksidia (26,5 g) lisättiin suspensioon, jossa oli välituotetta 66 (26,5 g) dikloorimetaani/1,4-dioksaanissa 2:1 (300 ml) huoneenlämpötilassa typen alla, ja seosta kuumennettiin refluksoiden 16 tuntia. Jäähdytetty seos suodatettiin hyflon läpi ja suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännöstä hierrettiin eetterillä (30 ml) ja suodatettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä värittömänä kiinteänä aineena (6,38 g).

T.l.c. eetteri/petrolieetteri (1:1) $R_f=0,4$

Välituote 68

1-[[[3-Bromi-2-[2-[[[1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]-
fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli-4-kloori-2-(syklopropyyli-
metyyli)-1H-imidatsoli-5-karboksyylihappo

Välituotetta 36 (4 g) käsiteltiin seoksella, jossa oli natriumkloriittia (5,58 g) ja natriumdivetyfosfaattia (5,58 g) vedessä (60 ml) välituotteen 24 menetelmän mukaisesti, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä värittömänä vaahtona (4 g).

T.l.c. eetteri $R_f=0,45$ (viiva-arvo on 0,2)

Välituote 69

Etyyli-1-[[[3-bromi-2-[[[1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]-
fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-kloori-2-(syklopropyyli-
metyyli)-1H-imidatsoli-5-karboksylaatti

DEAD:a (1,95 ml) lisättiin tipottain seokseen, jossa oli välituotetta 68 (3,64 g), trifenyylifosfiinia (3,25 g) ja etanolia (1,14 g) kuivassa THF:ssä (100 ml) huoneenlämpötilassa typen alla. Seosta sekoitettiin kaksi tuntia, sitten liuotin haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin flash-pylväskromatografisesti

eluoiden eetteri:petrolieetterillä (1:2), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä värittömänä vaahtona (3,26 g).

T.l.c. eetteri:petrolieetteri (2:1) $R_f=0,25$

Välituote 70

Metyyli-2-[3-bromi-5-(bromimetyyli)-2-bentsofuranyyli]-bentsoaatti

Liuosta, jossa oli välituotetta 3 (0,26 g) hiilitetrakloridissa (8 ml) käsiteltiin ONBS:lla (0,134 g) ja AIBN:lla (10 mg) välituotteen 6 menetelmän mukaisesti, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä vaalean keltaisena öljynä (0,19 g).

T.l.c. systeemi A (1:9) $R_f=0,4$

Välituote 71

5-Metyyli-2-[(2-nitrofenyyli)metoksi]bentsaldehydi

Metaanisulfonyylikloridia (5,4 ml) lisättiin tipottain sekoitettuun liuokseen, jossa oli 2-nitrobentseenimetanolia (10,0 g) ja trietyyliamiinia (10,1 ml) 1,4-dioksaanissa (10 ml) 15-25°C:ssa. 30 minuutin kuluttua seos suodatettiin, pestiin 1,4-dioksaanilla (50 ml) ja suodos lisättiin sekoitettuun seokseen, jossa oli 5-metyylisalisyyli-aldehydiä (9,1 g) ja kaliumkarbonaattia (9,9 g) N,N-dimetyyliasetamidissa (50 ml). Seosta sekoitettiin 20°C:ssa 24 tuntia, vettä (160 ml) lisättiin ja edelleen tunnin kuluttua seos suodatettiin. Suodos pestiin vesi:1,4-dioksaanilla (1:1; 50 ml) ja vedellä (150 ml) ja kuivattiin 40°C:ssa tyhjössä, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä kermanvärisenä kiinteänä aineena (15,7 g), sp.: 124°C.

Välituote 72

5-Metyyli-2-(2-nitrofenyyli)bentsofuraani

Natriummetoksidia (0,45 g) lisättiin suspensioon, jossa oli välituotetta 71 (15,0 g) N,N-dimetyyliasetamidissa (75 ml) 25°C:ssa ja seosta sekoitettiin 30 minuuttia. Vettä (120 ml) ja etyyliasettaattia (75 ml) lisättiin ja vesikerros edelleen uutettiin etyyliasetaatilla (75 ml ja 25 ml). Yhdistetyt etyyliasetattiutteen pestiin vedellä (75 ml) ja vesipitoisella natriumkloridilla (12 %, 75 ml) ja sitten väkevöitiin tilavuuteen 25 ml. 98 % Muurahaishappoa (75 ml) lisättiin 40°C:ssa ja saatu kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä keltaisena kiinteänä aineena (13,7 g), sp.: 83°C.

Välituote 73

3-Bromi-5-(bromimetyyli)-2-(2-nitrofenyyli)bentsofuraani

Seosta, jossa oli välituotetta 72 (10,0 g), NBS:a (7,1 g) ja 2,2'-atsobis(2-metyylipropioninitriiliä) (0,26 g) 1,1,1-trikloorietaanissa (100 ml) sekoitettiin ja kuumennettiin refluksoiden 2,5 tuntia. Seos jäähdytettiin ja dikloorimetaania (100 ml) lisättiin. Bromia (2,84 ml) lisättiin ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 18 tuntia. Syklohekseeniä (10 ml) ja dikloorimetaania (100 ml) lisättiin, minkä jälkeen vettä (100 ml) ja seosta sekoitettiin 10 minuuttia. Orgaaninen faasi hihdutettiin, pestiin 10 % vesipitoisella tiosulfaatilla (100 ml) ja yhdistetyt vesipitoiset pesunesteet uutettiin edelleen dikloorimetaanilla (50 ml). Yhdistetyt orgaaniset utteet pestiin vedellä (50 ml), liuotin haihdutettiin, sitten lisättiin etyyliasettaattia (25 ml) ja liuotin haihdutettiin uudelleen. Saatu öljy liuotettiin etyyliasetattiin (35 ml) ja petrolieetteriä (200 ml) lisättiin hitaasti. Suspensio jäähdytettiin 4°C:een ja kiinteä tuote otettiin talteen suodattamalla. Uudelleenkiteyttämällä kuumasta etyyliasetaatista (50 ml) ja di-isopropyylieetteristä (150 ml) saatiin otsikkoyhdistettä keltaisena kiinteänä aineena (6,1 g), sp.: 118°C.

Välituote 74Etyyli-1-[[3-bromi-2-(2-nitrofenyyli)-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksylaatti

Välituotetta 73 (75 g) ja välituotetta 13 (38 g) sekoitettiin N,N'-dimetyyliasetamidissa (450 ml), kaliumkarbonaattia (50,4 g) lisättiin ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa kolme päivää. Etyyliasetaatia (750 ml) ja vettä (750 ml) lisättiin ja erotettu vesikerros edelleen uutettiin etyyliasetaatilla (750 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin vedellä (300 ml), 1M suolahapolla (300 ml), vedellä (300 ml) ja kyllästetyllä suolaliuoksella (300 ml). Etyyliasetaatikerros haihdutettiin tyhjössä 150 ml:n tilavuuteen ja saatua suspensiota sekoitettiin yön yli. Uudelleenkiteyttämällä di-isopropylieetteristä (450 ml) saatiin otsikkoyhdistettä melkein valkoisena kiinteänä aineena (74,3 g), sp.: 95°C.

Välituote 75Etyyli-5-syklobutyli-4-oksatsolikarboksylaatti

Otsikkoyhdistettä valmistettiin välituotteen 12(a) menetelmän mukaisesti etyyli-isosyanoasetaatista ja syklobutylikarboksyylihappokloridista.

T.l.c. systeemi A (1:2) R_f=0,25

Välituote 761-[[3-Bromi-2-(2-nitrofenyyli)-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-2-etyyli-5-jodi-1H-imidatsoli

Sekoitettua seosta, jossa oli välituotetta 74 (2,18 g), 1N vesipitoista natriumhydroksidia (40,5 ml) ja metanolia (122 ml) kuumennettiin refluksoiden kahden tunnin ajan, metanoli haihdu-

tettiin, kyllästettyä suolaliuosta (82 ml) ja dikloorimetaania (112 ml) lisättiin ja vesifaasin pH säädettiin arvosta 13,7 arvoon 12,0 lisäämällä 5N suolahappoa. Liuos, jossa oli jodia (1,03 g) dikloorimetaanissa (32 ml) lisättiin tipottain sekoitettuun seokseen yli kolmen minuutin ajan, vesifaasin pH pidettiin arvossa 11 ja 12 lisäämällä samanaikaisesti tipottain 1N vesipitoista natriumhydroksidia. Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa edelleen viiden minuutin ajan ja vesifaasin pH säädettiin arvoon 6,7 lisäämällä 5N suolahappoa. Vesipitoista natriummetabisulfiittia lisättiin ja orgaaninen liuos kuivatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti eluoiden systeemillä F (40:1). Saatu kiinteä aine kiteytettiin dikloorimetaani/di-isopropyylieetterillä, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä keltaisena, kiteisenä kiinteänä aineena (2,22 g), sp.: 180-182°C.

Välituote 77

1-[[3-Bromi-2-(2-nitrofenyyli)-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karbonitriili-¹³C

Sekoitettua seosta, jossa oli välituotetta 76 (0,570 g), kalium[¹³C]syanidia (0,051 g) ja kupari(I)jodidia (0,030 g) kuivassa DMF:ssa (4 ml) kuumennettiin 150°C:ssa typen alla 15 tuntia. Etyyliasetaatia (80 ml) lisättiin ja saatu liuos pestiin 1 % w/v vesipitoisella rauta(III)kloridilla (160 ml). Vesifaasi uudelleenuutettiin etyyliasetaatilla (40 ml) ja yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin vedellä (160 ml), natriummetabisulfiitilla (1 g) vedessä (160 ml), vedellä (160 ml) ja kyllästetyllä suolaliuksella (160 ml), sitten kuivattiin ja jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti eluoiden etyyliasetaatii:sykloheksaanilla (1:2). Jäljelle jäänyttä öljyä hierrettiin eetterillä, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä keltaisena kiteisenä kiinteänä aineena (0,326 g), sp.: 116-118°C.

Välituote 78

1-[[2-(2-Aminofenyyli)-3-bromi-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karbonitriili-¹³C

Seosta, jossa oli välituotetta 77 (0,134 g), rautajauhetta (3,0 g), etikkahappoa (0,85 ml), vettä (0,85 ml) ja etanolia (25 ml) sekoitettiin refluksoiden 2,5 tuntia. Seos suodatettiin seliitin läpi, joka sitten pestiin dikloorimetaanilla (40 ml). Yhdistetyt suodokset haihdutettiin ja jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin (50 ml), pestiin vesipitoisella natriumbi-karbonaatilla (50 ml), kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti eluoiden systeemillä D (4:1). Saatu kiinteä aine uudelleenkiteytettiin asetonitriilistä (1 ml), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiteisenä kiinteänä aineena (0,089 g), sp.: 168-171°C.

Esimerkki 1

Etyyli-1-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksylaatti

Väk. suolahappoa (0,5 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli väli-tuotetta 19 (2,0 g) etanoli/dikloorimetaanissa (1:1) (30 ml) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 11 tuntia. Natriumbi-karbonaattia (8 %, 10 ml) lisättiin ja liuotin haihdutettiin. Jäännös jaettiin veden (10 ml) ja eetterin (3x15 ml) kesken. Vesifaasi tehtiin happameksi pH:n arvoon 1 2N HCl:lla (n. 3 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (3x15 ml). Yhdistetyt etyyliase-taattiuutteet pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella (20 ml) ja kuivattiin. Liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyh-distettä värittömänä vaahtona (1,17 g), sp.: 132-137°C.

T.l.c. systeemi F (10:1) Rf=0,7

Samalla tavoin valmistettiin:

Esimerkki 2

1-[[3-Bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentso-
furanyyli]metyyli]-2-syklopropyyli-4-metyyli-1H-imidatsoli-
5-karboksyylihappo

n.m.r. (DMSO-d₆) δ 1,0-1,1 (4H, m), 2,1-2,3 (1H, m), 2,4 (3H, s), 5,85 (2H, s), 7,18 (1H, dd), 7,33 (1H, lev.s), 7,54 (1H, d), 7,75-7,85 (2H, m), 7,9-8,0 (2H, m)

sp.: 190-195°C (haj.)

Väk. suolahaposta (0,25 ml) ja liuoksesta, jossa oli väli-
tuotetta 24 (700 mg) (1:1) metanoli/THF:ssa.

Esimerkki 3

Etyyli-1-[[3-bromi-2-[2-[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]-
fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-2-etyyli-
1H-imidatsoli-5-karboksyylaatti

1M Liuosta, jossa oli trifluorimetaanisulfonihappoanhydridiä dikloorimetaanissa (4 ml) lisättiin tipottain sekoitettuun liuokseen, jossa oli välituotetta 23 (2,01 g) dikloorimetaanissa (45 ml), joka sisälsi trietyyliamiinia (0,7 ml) -73°C:ssa typen alla. Sekoitettiin 45 minuuttia -73°C:ssa, minkä jälkeen edelleen lisättiin tipottain trifluorimetaanisulfonihappoanhydridiä (1M dikloorimetaanissa, 2 ml). 15 minuutin kuluttua lisättiin vettä (15 ml) ja jäähdytyshaude poistettiin. Lämmitettiin huoneenlämpötilaan, minkä jälkeen edelleen lisättiin vettä (25 ml) ja erotettu orgaaninen faasi kuivattiin ja väkevöitiin tyhjiössä, jolloin saatiin pinkkiä vaahtoa (2,4 g). Puhdistamalla kromatografisesti (neutraali alumiinioksidi, aste 3) eluoiden eetterillä korottaen eetteri/etikkahappoon (49:1), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (1,75 g) vaaleahkona

vaahtona.

T.l.c. eetteri $R_f=0,7$

n.m.r. (DMSO-d_6) δ 0,9-1,05 (m, 4H), 1,12 (t, 3H), 1,23 (t, 3H), 2,6 (m, 1H), 2,73 (m, 2H), 4,25 (q, 2H), 5,7 (s, 2H), 7,1-7,7 (m, 8H)

Esimerkki 4

1-[[3-Bromi-2-[2-(1H-tetratsoli-5-yyli)fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksylihappo

Kaliumhydroksidia (1,2 g) vedessä (5 ml) lisättiin suspensioon, jossa oli esimerkin 1 tuotetta (0,5 g) etanolissa (15 ml) ja seosta sekoitettiin 55°C:ssa 18 tuntia. Liuotin haihdutettiin ja jäännös jaettiin veden (25 ml) ja eetterin (3x25 ml) kesken. Vesifaasi tehtiin happameksi pH:n arvoon 1 suolahapolla (2N, 15 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (3x30 ml). Yhdistetyt etyyliasetaattiuutteet pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella (50 ml) ja kuivattiin. Liuotin väkevöitiin tyhjössä, jolloin väritön kiinteä aine saostui ja se erotettiin suodattamalla ja pestiin eetterillä (2x5 ml), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä värittömänä kiinteänä aineena (290 mg), sp.: 198°C

n.m.r. (DMSO-d_6) δ 0,93 (d, 2H), 1,12 (t, 3H), 2,68 (q+m, 4H), 5,71 (s, 2H), 7,06 (dd, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,95 (m, 2H)

Esimerkki 5

1-[[3-Bromi-2-[2-[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksylihappo

Seosta, jossa oli esimerkin 3 tuotetta (1,72 g) ja 2N vesipitoista natriumhydroksidia (15 ml) metanolissa (30 ml) sekoiti-

tettiin huoneenlämpötilassa kuuden tunnin ajan. Seisotettiin yön yli, minkä jälkeen liuos laimennettiin edelleen 2N vesipitoisella natriumhydroksidilla (10 ml), sekoitettiin edelleen kaksi tuntia huoneenlämpötilassa ja sitten kuumennettiin 40°C:ssa 90 minuuttia. Jäähdytettiin, minkä jälkeen liuos laimennettiin kyllästetyllä suolaliuoksella (80 ml) ja vedellä (50 ml) ennen eetterillä (100 ml) pesemistä. Sitten vesifaasi tehtiin happameksi 2N suolahapolla pH:n arvoon 1 ja samea liuos uutettiin etyyliasetaatilla (3x90 ml). Yhdistetyt etyyliasaattuuutteen kuivattiin ja väkevöitiin tyhjöissä, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (1,72 g) vaaleahkona vaahtona. T.l.c. systeemi F (10:1) R_f=0,45 (viiva-arvo on 0,25) n.m.r. (DMSO-d₆) δ 1,1-1,2 (m, 7H), 2,7 (m, 1H), 3,0 (q, 2H), 5,88 (s, 2H), 7,2 (dd, 1H), 7,4-7,8 (m, 6H)

Esimerkki 6

1-[[[3-Bromi-2-[2-[[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi

Väkevöityä ammoniakkiuosta (10 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 26 (0,4 g) etanolissa (10 ml) ja seosta sekoitettiin 16 tuntia huoneenlämpötilassa. Etanoli haihdutettiin tyhjöissä ja jäännös jaettiin suolahapon (0,5M; 25 ml) ja etyyliasetaatti/etanolin (10:1) (3x25 ml) kesken. Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin vedellä (2x25 ml) ja kuivattiin. Liuotin haihdutettiin tyhjöissä, jolloin saatiin väritöntä vaahtoa, jota hierrettiin eetterillä (3x10 ml), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä värittömänä kiinteänä aineena (251 mg).

T.l.c. systeemi F (10:1) R_f=0,5
n.m.r. (DMSO-d₆) δ 0,95-1,15 (m+t, 7H), 2,21 (m, 1H), 3,05 (q, 2H), 5,77 (s, 2H), 7,27 (dd, 1H), 7,48-7,75 (m, 6H), 8,13 (lev.s, 2H)

Esimerkki 6 valmistettiin myös seuraavalla vaihtoehtoisella menetelmällä:

Esimerkki 6 (vaihtoehtoinen menetelmä)

1-[[3-Bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi

1,1'-Karbonyylidi-imidatsolia (14,3 g) lisättiin yhtenä annoksena liuokseen, jossa oli esimerkin 5 tuotetta (18 g) kuivassa THF:ssä (600 ml) huoneenlämpötilassa typen alla. Seosta sekoitettiin 16 tuntia, sitten ammoniakkia kuplitettiin 30 minuutin ajan liuoksen läpi, ja sitten seosta sekoitettiin viisi tuntia. Ammoniakkia edelleen kuplitettiin reaktioseoksen läpi 30 minuuttia, ja liuosta sekoitettiin edelleen 16 tuntia. Reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla (1 litra) ja jäähdytettiin jäähauteessa. Kylmää laimeaa suolahappoa (0,25M, n. 1 litra) lisättiin tipottain voimakkaasti sekoitettuun reaktioseokseen kunnes pH:n arvo 6 saavutettiin. Vesifaasi erotettiin ja uutettiin edelleen etyyliasetaatilla (3x500 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella (2x800 ml) ja kuivattiin. Liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin väritöntä vaahtoa (18 g), jota hierrettiin eetterillä (250 ml) ja suodatettiin, jolloin saatiin väritöntä amorfista kiinteää ainetta (13,8 g), sp.: 155,6-159,2°C. T.l.c. systeemi F (10:1) R_f=0,5

Esimerkki 7

1-[[3-Bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-2-etyyli-N-metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi

Seosta, jossa oli välituotetta 26 (0,48 g) etanolissa (5 ml) ja

40 % vesipitoisessa metyyliamiinissa (20 ml) kuumennettiin refluksoiden kuusi tuntia. Jäähdytettiin, minkä jälkeen seos jaettiin etyyliasetaatin (60 ml), kyllästetyn suolaliuoksen (30 ml) ja veden (20 ml) kesken. Erotettu vesifaasi edelleen uutettiin etyyliasetaatilla (50 ml) ja yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin 1N suolahapolla (2x50 ml), vedellä (2x50 ml), kuivatettiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (0,31 g) valkoisena kiinteänä aineena.

T.l.c. systeemi F (9:1), $R_f=0,75$

n.m.r. (DMSO-d_6) δ 0,8-1,05 (m, 4H), 1,2 (t, 3H), 2,07 (m, 1H), 2,79 (d, 3H), 3,0 (q, 2H), 5,63 (s, 2H), 7,0-7,6 (m, 8H), 8,6 (m, 1H)

Esimerkki 8

1-[[3-Bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-2,N-dietyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi

Liuosta, jossa oli välituotetta 26 (300 mg), THF:a (10 ml) ja etyyliamiinin 70 % liuosta vedessä (2 ml) sekoitettiin huoneenlämpötilassa 18 tuntia. Liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (15 ml). Etyyliasetattikerros pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella (3x15 ml), kuivatettiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin öljyä. Tämä puhdistettiin flash-pylväskromatografisesti eluoiden systeemillä F (20:1), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä vaalakhona kiinteänä aineena (110 mg).

T.l.c. systeemi F (10:1) $R_f=0,48$

sp.: 124-130°C

Esimerkki 9

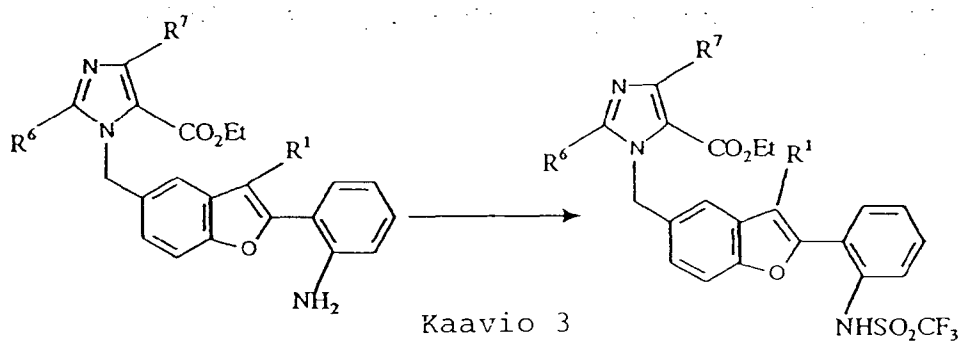
1-[[3-Bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etoksi-4-metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksaldehydi

Välituotteesta 25 (180 mg) ja väk. HCl:sta (0,5 ml) metanoli/-THF:ssä (1:1) (20 ml) esimerkin 1 menetelmän mukaisesti. Puhdistamalla pylväskromatografisesti eluoiden dikloorimetaani:-eetteri:heksaani:etikkahapolla (100:100:100:15) saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (20 mg).

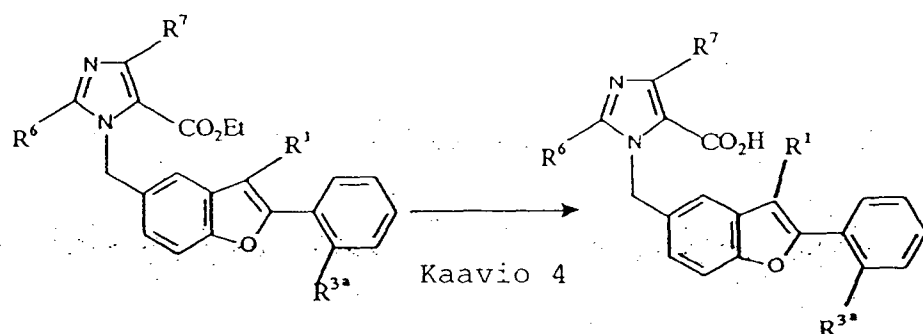
T.l.c. systeemi E (10:10:1) $R_f=0,46$

n.m.r. (CDCl_3) δ 1,29 (3H, t), 2,12 (3H, s), 4,25 (2H, q), 5,27 (2H, s), 7,1-7,4 (3H, m), 7,5-7,7 (2H, m), 7,84 (1H, m), 7,96 (1H, m)

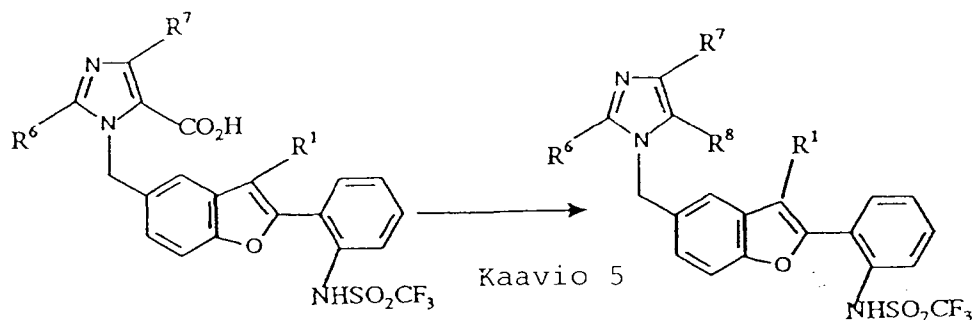
Esimerkit 10 - 12 taulukossa 3 valmistettiin esimerkin 3 menetelmän mukaisesti (kaavio 3):



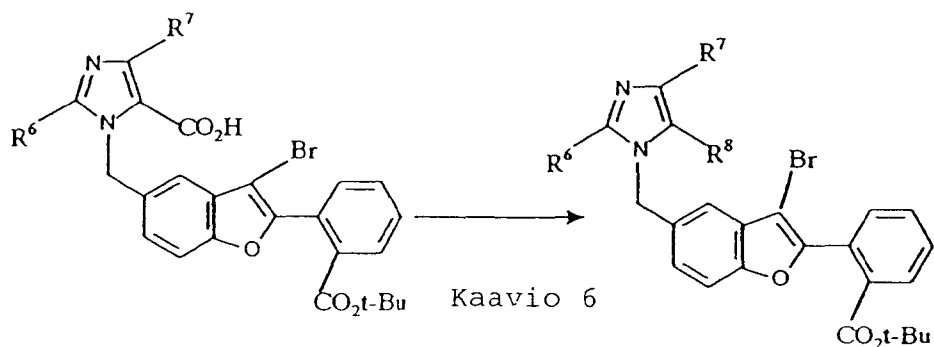
Esimerkit 13 - 20 taulukossa 4 valmistettiin esimerkin 5 menetelmän mukaisesti (kaavio 4):



Esimerkit 21 ja 22 taulukossa 5 valmistettiin esimerkin 6 vaihtoehtoisen menetelmän mukaisesti käyttäen ammoniakkaa tai sopivaa alkyylamiinia (kaavio 5):



Esimerkit 23 - 34 taulukossa 6 valmistettiin esimerkin 6 vaihtoehdoisen menetelmän mukaisesti käyttäen ammoniakkia tai sopivaa alkyyliamiinia (kaavio 6):



Esimerkki 35

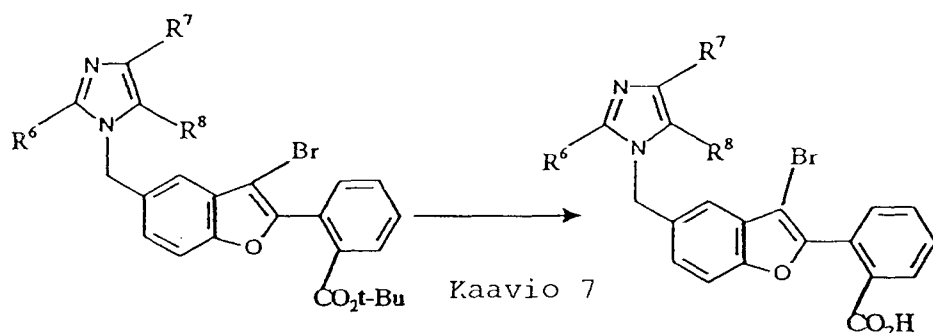
2-[3-Bromi-5-[[4-syklopropyyli-2-etyyli-5-[(etyyliamino)-karbonyyli]-1H-imidatsol-1-yyli]metyyli]-2-bentsofuranyyli]-bentsoehappo

Liuosta, jossa oli esimerkin 24 tuotetta (0,175 g) kuivassa trifluorietikkahapossa (4 ml) sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 1,5 tuntia. Liuotin haihdutettiin tyhjössä. Jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin (50 ml) ja pestiin vedellä (50 ml) (pH säädettiin arvoon 5 vesipitoisella natriumkarbonaatilla). Orgaaninen uute kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin kiinteä jäännös, joka kiteytettiin etyyliasetaatte/heksaanista, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena

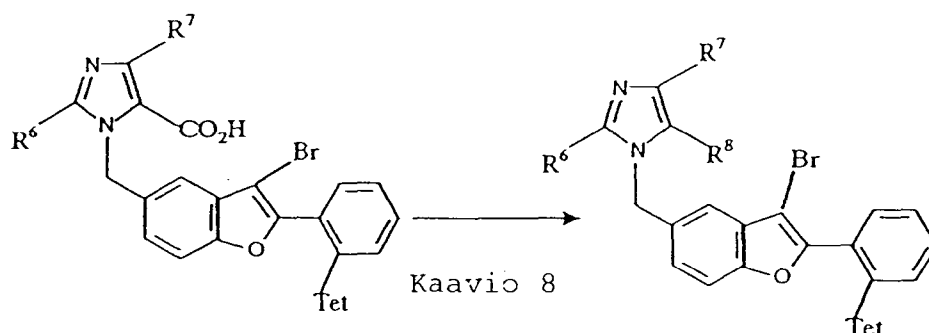
(0,12 g), sp.: 182-184°C

T.l.c. systeemi F (10:1) R_f=0,4.

Esimerkit 36 - 49 ja 66 taulukossa 7 valmistettiin esimerkin 35 menetelmän mukaisesti (kaavio 7):



Esimerkit 50 - 57 taulukossa 8 valmistettiin esimerkin 6 vaihtoehtoisen menetelmän mukaisesti käyttäen sopivaa alkyyliamiinia (kaavio 8):



Esimerkki 58

4-Syklopropyyli-N,2-dietyyli-1-[[2-[2-[[trifluorimetyyli)-sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-1H-imidatsoli-5-karboksamidi

Liuosta, jossa oli esimerkin 8 tuotetta (0,25 g) etyyliasetaatissa (15 ml) sekoitettiin vetykehässä 10 % palladium/hiilellä (0,3 g; 50 % vesipitoista pastaa) huoneenlämpötilassa kolme

tuntia. Kiinteää natriumkarbonaattia (70 mg) lisättiin ja reaktiota jatkettiin edelleen neljä tuntia. Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti eluoiden systeemillä F (20:1) korottaen (5:1):een, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena jauheena (0,11 g), sp.: 165-172°C.

T.l.c. systeemi F (9:1) R_f=0,65

Esimerkki 59a

1-[[3-Bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi, natriumsuola

Natriumhydroksidia (0,25M etanolissa; 3,27 ml) lisättiin tipotttain liuokseen, jossa oli esimerkin 6 tuotetta (0,5 g) 60°C:ssa typen alla. Liuos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, sitten väkevöitiin tyhjössä (3 ml:aan). Eetteriä (20 ml) lisättiin, jolloin väritön jauhe saostui. Eetteri dekantoitettiin ja uusi eetteri (20 ml) lisättiin. Kiinteä aine suodatettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä värittömänä kiinteänä aineena (397 mg).

n.m.r. (DMSO-d₆) δ 0,88 (4H, m), 1,5 (3H, t), 2,17 (1H, m), 2,77 (2H, q), 5,61 (1H, s), 6,91 (1H, m), 7,11 (1H, dd), 7,29 (3H, m), 7,50 (2H, m), 7,62 (2H, lev.s)

Kokeessa saatu: C 44,4 H 3,3 N 8,0

C₂₅H₂₁BrF₃NaN₄O₄S.2H₂O:lle laskettu: C 44,85 H 3,7 N 8,4 %

Esimerkki 59b

1-[[3-Bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi, kaliumsuola

Kaliumhydroksidia (1M etanolissa, 0,16 ml) lisättiin liuokseen,

jossa oli esimerkin 6 tuotetta (0,1 g) etanolissa (5 ml) huoneenlämpötilassa. Seosta sekoitettiin yhden tunnin ajan, ja liuotin väkevöitiin tyhjössä (0,5 ml:aan). Eetteriä (5 ml) lisättiin, jolloin väritön kiinteä aine saostui ja se erotettiin suodattamalla, pestiin eetterillä (2x5 ml) ja kuivattiin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä värittömänä kiinteänä aineena (70 mg).

n.m.r. (DMSO_{d6}) δ 0,90 (4H, m), 1,15 (3H, t), 2,15 (1H, m), 2,81 (2H, q), 5,62 (1H, s), 6,92 (1H, m), 7,13 (1H, dd), 7,30 (3H, m), 7,45 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,71 (2H, lev.s)

Kokeessa saatu:

C 43,55 H 3,7 N 7,7

C₂₅H₂₁BrF₃KN₄O₄S.2,5H₂O:lle laskettu: C 43,2 H 3,8 N 8,1 %

Esimerkki 59c

1-[[[3-Bromi-2-[2-[[[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi, ammoniumsuola

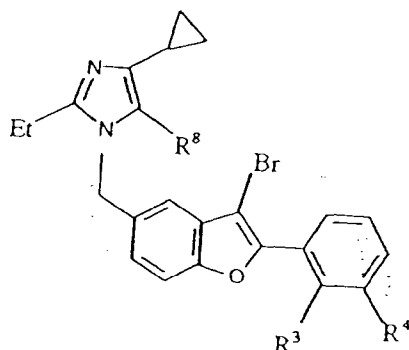
Väkevöityä ammoniakkiliuosta (0,2 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli esimerkin 6 tuotetta (50 mg) etanolissa (1 ml) huoneenlämpötilassa. Seosta sekoitettiin 30 minuuttia, sitten liuotin haihdutettiin. Jäännöstä hierrettiin eetterillä (2 ml) ja suodatettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä värittömänä kiinteänä aineena (50 mg), sp.: 135-142°C.

Kokeessa saatu:

C 45,4 H 4,4 N 10,4

C₂₅H₂₅BrF₃N₅O₄S.2H₂O:lle laskettu: C 45,2 H 4,4 N 10,5 %

Esimerkit 60 ja 61 taulukossa 9 valmistettiin esimerkin 35 menetelmän mukaisesti. Esimerkit 62 ja 63 taulukossa 9 valmistettiin esimerkin 6 vaihtoehtoisen menetelmän mukaisesti käyttäen ammoniakkia. Esimerkit 64 ja 65 taulukossa 9 valmistettiin esimerkin 5 menetelmän mukaisesti (katso taulukko 9 liittyen alla esitettyyn kaavaan):



[Esimerkit 60 ja 61: $R^8 = \text{CO}_2t\text{-Bu} \rightarrow \text{CO}_2\text{H}$;
 Esimerkit 62 ja 63: $R^8 = \text{CO}_2\text{H} \rightarrow \text{CONH}_2$; ja
 Esimerkit 64 ja 65: $R^3 = \text{CO}_2\text{Me} \rightarrow \text{CO}_2\text{H}$]

Esimerkki 68

Etyyli-4-syklopropyyli-2-etyyli-1-[[3-metoksikarbonyyli-2-[2-(metoksikarbonyyli)fenylyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-1H-imidatsoli-5-karboksylaatti

Trietyyliamiinia (0,56 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli esimerkin 67 tuotetta (katso taulukko 2c) (1 g) DMF:ssa (10 ml), metanolissa (10 ml) ja THF:ssa (3 ml). Palladium-asetaatia (163 mg) ja 1,3-bis(difenyylifosfiino)propaania (299 mg) lisättiin ja systeemi suljettiin hiilimonoksidin alle. Kuumennettiin 75°C:ssa 25 tuntia, minkä jälkeen liuos väkevöitiin tyhjössä ja jaettiin etyyliasetaatin (50 ml) ja 10 % litiumkloridiliuoksen (2x50 ml) kesken. Kuivattu orgaaninen kerros väkevöitiin tyhjössä ja jäännös puhdistettiin flash-kromatografisesti eluoiden systeemillä A (3:2), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena vaahtona (551 mg).

sp.: 105-110°C (haj.)

T.l.c. systeemi A (2:1) $R_f=0,38$

Esimerkki 69

1,1-Dimetyylietyyli-2-[3-bromi-5-[(2-etyyli-4-syklopropyyli-1H-imidatsol-1-yyli)metyyli]-2-bentsofuranyylibentsoaatti

Esimerkin 17 tuotetta (100 mg) asetettiin pulloon ja sekoitettiin 160°C:ssa 1,5 tuntia (40°C alle sulamispisteen). Saatu kumi liuotettiin etyyliasetaattiin (25 ml), pestiin vedellä (2x25 ml), kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikoyhdistettä oranssina kumina (58 mg).

T.l.c. systeemi G (90:10:1) Rf=0,46

n.m.r. (CDCl₃) δ 0,69 (m, 2H), 0,82 (m, 2H), 1,24-1,28 (m, 12H), 1,85 (m, 1H), 2,68 (q, 2H), 5,1 (s, 1H), 6,5 (s, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,7 (m, 1H), 7,95 (m, 1H)

Samalla tavoin valmistettiin:

Esimerkki 70

N-[2-[3-Bromi-5-[(2-etyyli-4-syklopropyyli-1H-imidatsol-1-yyli)metyyli]-2-bentsofuranyyli]fenyyli]-2,2,2-trifluorimetaanisulfonamidi

Esimerkin 5 tuotteesta.

sp.: 284-285°C

T.l.c. systeemi F (9:1) Rf=0,38

Esimerkki 71

N-[2-[3-Bromi-5-[[5-(syano-¹³C)-4-syklopropyyli-2-etyyli-1H-imidatsol-1-yyli]metyyli]-2-bentsofuranyyli]fenyyli]-2,2,2-trifluorimetaanisulfonamidi

Liuos, jossa oli välituotetta 78 (0,066 g) ja trietyyliamiinia (0,029 g) dikloorimetaanissa (27 ml) jäähdytettiin -70°C:een sekoittaen typen alla. Liuosta, jossa oli trifluorimetaanisul-

fonihapoanhydridiä (0,045 g) dikloorimetaanissa (1,8 ml) lisättiin ja seoksen annettiin lämmetä ympäristön lämpötilaan. Trietyyliamiinia (0,015 g) dikloorimetaanissa (1 ml), sitten trifluorimetaanisulfonihapoanhydridiä (0,0235 g) dikloorimetaanissa (0,9 ml) lisättiin. Seos jäähdytettiin -70°C:een ja trifluorimetaanisulfonihapoanhydridiä (0,0235 mg) dikloorimetaanissa (0,9 ml) lisättiin. Seoksen annettiin taas lämmetä ympäristön lämpötilaan. Vettä (50 ml) lisättiin ja 1N vesipitoista natriumhydroksidia lisättiin vesifaasin pH:n arvon säätämiseksi arvoon 1 - 5. Dikloorimetaanifaasi kuivattiin. Liuotin haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti eluoiden systeemillä F (20:1). Jäännöstä hierrettiin eetterillä, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä beigenä vaahtona (0,066 g).

T.l.c. systeemi F (10:1) $R_f=0,64$

$\nu_{\max}$ (nujoli) 2161, 1203, 1143, 603 cm^{-1}

Esimerkki 72

1-[[[3-Bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi- ^{13}C

Esimerkin 71 tuotteeseen (0,235 g) lisättiin väkevöityä ammoniakkiiliuosta: vettä 1:1 (26 ml), metanolia (5 ml) ja 27,5 % w/v vetyperoksidia (11 ml) ja seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 80 minuuttia. Etyyliasetaatia (150 ml) ja vettä (100 ml) lisättiin ja vesifaasi tehtiin happameksi pH:n arvoon 10,8 - 2,0 lisäämällä varovasti 11N suolahappoa (20 ml). Orgaaninen uute pestiin peräkkäin natriummetabisulfiitilla (9 g) vedessä (100 ml), vedellä (100 ml) ja kyllästetyllä suolaliuoksella (100 ml) ja sitten kuivattiin. Liuotin haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti eluoiden systeemillä F (10:1). Jäännös kiteytettiin etanolin ja veden seoksesta, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiteisenä

kiinteänä aineena (0,167 g), sp.: 208-210°C.

T.l.c. systeemi F (5:1) Rf=0,62

Esimerkki 73

Etyyli-1-[[2-[2-[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksylaatti

Otsikkoyhdiste eristettiin tuotteesta, jossa oli välituotetta 40 ja puhdistettiin pylväskromatografisesti eluoiden systeemillä A (1:1).

sp.: 98-102°C

T.l.c. eetteri Rf = 0,6

Keksinnön mukaiset yhdisteet testataan in vitro angiotensiini-antagonismin suhteen. Aorttasuokaleita saadaan koiraspuolisista Uuden-Seelannin valkoisista kaneista ja preparoidaan käytettäväksi mitattaessa isometrisia supistuksia vasteena angiotensiini II:n kumulatiiviselle lisäykselle. Testiantagonisten tehot määritetään mittaamalla niiden kyvyt syrjäyttää angiotensiini II:n kumulatiivisen konsentraation vastekäyrä. Käytetty menetelmä kuvataan julkaisussa Ackerly et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 74(12), s. 5725-28 (1977) paitsi, että fysiologisen suolaliuoksen lopullinen koostumus esitetään taulukossa I alla:

Taulukko 1

<u>Valmistusaine</u>	<u>Määrä (mM)</u>
Na ⁺	143,4
K ⁺	5,9
Mg ²⁺	0,6
Ca ²⁺	1,3
Cl ⁻	124,5

<u>Valmistusaine</u>	<u>Määrä (mM)</u>
HPO ₄ ⁻	1,2
SO ₄ ²⁻	0,6
HCO ₃ ⁻	25,0
glukoosi	11,1
indometasiini	0,005
askorbiinihappo	0,1

Kudos alistetaan ensin K⁺:lle (80 mM) ja pestään sitten ajankohdilla 0, 5, 10 ja 15 min sen jälkeen kun K⁺ on saavuttanut konsentraatiotasanteen. Edelleen 45 min kuluttua konstruoidaan angiotensiini II:n kumulatiivinen vastekäyrä (0,1 nM - 0,1 μM 10-kertaisin lisäyksin), ja kudokset pestään kuten edellä. Sitten konstruoidaan toinen, kolmas ja neljäs kumulatiivinen angiotensiini II-vastekäyrä (0,1 nM - 0,1 μM 3-kertaisin lisäyksin) tunnin aikaväleihin (15-min pesu kunkin käyrän jälkeen, minkä jälkeen seuraa 45-min tasapainotus). Keksinnön mukaiset yhdisteet (30 μM) testataan angiotensiini II-reseptoriantagonian suhteen lisäämällä 45 min ennen neljännen angiotensiini II-käyrän konstruointia. Kolmas ja neljäs angiotensiini II-käyrä ilmaistaan graafisesti, ja konsentraatiosuhde (CR) lasketaan jakamalla angiotensiini II:n EC₅₀-arvo, joka on saatu testiantagonistin läsnä ollessa (ts. neljäs käyrä) angiotensiini II:n EC₅₀-arvolla, joka on saatu testiantagonistin puuttuessa (ts. kolmas käyrä).

Testiantagonistin teho ilmaistaan pK_b-arvona, joka lasketaan yhtälöstä:

$$pK_b = -\log \left[\frac{CR-1}{[antagonisti]} \right]$$

joka on uudelleenjärjestely yhtälöstä 4, jonka kuvaa Furchgott käsikirjassa Handbook of Exp. Pharmacol., 33, s. 290 (1972) (toimittajat Blaschko ja Muscholl).

Jos yhdiste vähentää maksimivastetta angiotensiini II:lle, pKb arvioidaan käyttämällä "double reciprocal plot"-tekniikkaa voittamattomille (insurmountable) antagonisteille, joka kuvataan julkaisussa T.P. Kenakin, Pharmacol. Rev., 36(3), s. 165-222 (erityisesti 204-204) (1984).

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on halutusti pKb alueella välillä 5 ja 12. Siten olemme keksineet, että keksinnön mukaiset yhdisteet estävät hormoni angiotensiini II:n vaikutuksen ja ovat sen vuoksi käyttökelpoisia hoidettaessa tiloja, joissa on toivottavaa estää angiotensiini II-aktiivisuus. Erityisesti Esimerkkien yhdisteet ovat aktiivisia edellä olevassa testissä.

Siten keksinnön eräänm muun näkökannan mukaan aikaansaadaan ylsien kaavan I mukainen yhdiste tai sen metabolisesti labiili esterit käytettäväksi hoidettaessa tiloja, jotka liittyvät liialliseen tai epäsäännölliseen angiotensiini II-aktiivisuuteen.

Keksinnön edelleen eräässä tai vaihtoehtoisessa näkökannassa aikaansaadaan yleisen kaavan I mukainen yhdiste tai sen fysiologisesti hyväksyttävä suola, solvaatti tai metabolisesti labiili esterit hoitamaan tiloja, jotka liittyvät liialliseen tai epäsäännölliseen angiotensiini II-aktiivisuuteen.

Keksinnön edelleen eräässä tai vaihtoehtoisessa näkökannassa aikaansaadaan myös tapa hoitaa tiloja, joihin liittyy liiallista tai epäsäännöllistä angiotensiini II-aktiivisuutta nisäkkäällä, mukaan lukien ihmisellä, jossa tavassa sellaista hoitoa tarvitsevalle nisäkkäälle annetaan tehokas määrä yleisen

kaavan I mukaista yhdistettä tai sen fysiologisesti hyväksyttävää suolaa, solvaattia tai metabolisesti labiilia esterä.

Lisäksi keksinnön mukaisilla yhdisteillä on angiotensiini II-reseptoreihin kohdistuvan antagonistiaktiivisuutensa johdosta arvoa hoidettaessa tiloja, jotka liittyvät reniini-angiotensiini-järjestelmän aktivaatioon.

Keksinnön edelleen eräessä näkökannassa annetaan käyttöön yleisen kaavan I mukainen yhdiste tai sen fysiologisesti hyväksyttävä suola, solvaatti tai metabolisesti labiili esteri valmistettaessa terapeuttista ainetta hoitamaan tiloja, joihin liittyy reniini-angiotensiini-järjestelmän aktivaatiota.

Keksinnön edelleen erään tai vaihtoehtoisen näkökannan mukaan aikaansaadaan tapa hoitaa tilaa, johon liittyy reniini-angiotensiini-järjestelmän aktivaatiota nisäkkäässä, mukaan lukien ihmisessä, antamalla sellaista hoitoa tarvitsevalle nisäkkäälle tehokkaan määrän yleisen kaavan I mukaista yhdistettä tai sen fysiologisesti hyväksyttävää suolaa, solvaattia tai metabolisesti labiilia esterä.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksinnön mukaisia farmaseuttisia formulaatioita. Käsitettä "aktiivinen valmistusaine" käytetään tässä edustamassa kaavan I mukaista yhdistettä.

Farmaseuttinen esimerkki 1

Oraalinen tabletti A

Aktiivinen valmistusaine	700 mg
Natriumtärkkelysglykollaatti	10 mg
Mikrokiteinen selluloosa	50 mg
Magnesiumstearaatti	4 mg

Seulo aktiivinen valmistusaine ja mikrokiteinen selluloosa

40 mesh seulan läpi ja sekoita sopivassa sekoittimessa. Seulo natriumtärkkelysglykollaatti ja magnesiumstearaatti 60 mesh seulan läpi, lisää jauheseokseen ja sekoita homogeeniseksi. Purista sopivilla tabletinvalmistusmuoteilla automaattisessa tabletinpuristuslaitteessa. Tabletit voidaan päällystää ohuella polymeeripäällysteellä, joka lisätään ammattimiesten hyvin tuntemilla kalvopäällystystekniikoilla. Kalvopäällysteeseen voidaan sisällyttää pigmenttejä.

Farmaseuttinen esimerkki 2

Oraalinen tabletti B

Aktiivinen valmistusaine	500 mg
Laktoosi	100 mg
Maissitärkkelys	50 mg
Polyvinyylipyrrolidoni	3 mg
Natriumtärkkelysglykollaatti	10 mg
Magnesiumstearaatti	4 mg

Tabletin paino	667 mg
----------------	--------

Seulo aktiivinen valmistusaine, laktoosi ja maissitärkkelys 40 mesh seulan läpi ja sekoita jauheet sopivassa sekoittimessa. Valmista vesiliuos polyvinyylipyrrolidonista (5 - 10-% paino/-tilavuus). Lisää tämä liuos sekoitettuihin jauheisiin ja sekoita rakeiksi; aja granulaatti 12 mesh seulan läpi ja kuivaa rakeet sopivassa uunissa tai leijupetikuivurissa. Seulo loput komponentit 60 mesh seulan läpi ja sekoita ne kuivattujen rakeiden kanssa. Purista sopivia tabletinvalmistusmuotteja käyttäen automaattisella tabletinpuristuslaitteella.

Tabletit voidaan päällystää ohuella polymeeripäällysteellä, joka lisätään ammattimiesten hyvin tuntemilla kalvopäällystystekniikoilla. Kalvopäällysteeseen voidaan sisällyttää pigmenttejä.

Farmaseuttinen esimerkki 3Inhalaatiokasetti

Aktiivinen valmistusaine	1 mg
Laktoosi	24 mg

Sekoita hyvin pieneen hiukkaskokoon (painokeskimääräinen halkaisija noin 5 μm) pienennettu aktiivinen valmistusaine laktoosin kanssa sopivassa jauheensekoituslaitteessa ja täytä jauheseos no. 3 kovagelatiinikapseleihin.

Kasettien sisällöt voidaan antaa jauheinhalaattoria käyttäen.

Farmaseuttinen esimerkki 4Injektioformulaatio

	% paino/tilavuus
Aktiivinen valmistusaine	1,00
Injektioihin tarkoitettu vesi B.P.	100,00:aan

Voidaan lisätä natriumkloridia liuoksen toonisuuden säätämiseksi, ja pH voidaan säätää maksimaalisen stabiilisuuden pH-arvoon ja/tai aktiivisen valmistusaineen liukenemisen helpottamiseksi käyttämällä laimeaa happoa tai emästä tai lisäämällä sopivia puskurisuoloja. Voidaan myös sisällyttää hapetuksenestoaineita ja metallinkelatointisuoloja.

Liuos valmistetaan, kirkastetaan ja täytetään sopivan kokoisiin ampulleihin, jotka suljetaan sulattamalla lasin. Injektio steriloidaan kuumentamalla autoklaavissa käyttämällä yhtä hyväksyttävistä sykleistä. Vaihtoehtoisesti liuos voidaan steriilisuodattaa ja täyttää aseptisissa olosuhteissa steriileihin ampulleihin. Liuos voidaan pakata inertissä typpi-ilmakehässä.

Taulukko 1a (katso kaavio 1a)

Välit.no	Lähtö- aine	R ³	R ⁶	R ⁷	Tiedot
29	välit.28+57	CO ₂ t-Bu	n-Pr	c-Pr	T.l.c. systeemi A (1:3) Rf=0,19
30	välit.28+60	CO ₂ t-Bu	n-Bu	c-Pr	koe *1, *2
31	välit.28+59	CO ₂ t-Bu	n-Pr	c-Bu	sp.: 118-120°C
32	välit.11+57	Tet-P	n-Pr	c-Pr	T.l.c. systeemi A (2:1) Rf=0,53
33	välit.28+13	CO ₂ t-Bu	Et	c-Pr	T.l.c. systeemi A (1:1) Rf=0,3
34	välit.28+61	CO ₂ t-Bu	-CH ₂ -c-Bu	CF ₃	T.l.c. systeemi A (1:3) Rf=0,4
35	välit.6+58	NHt-BOC	-CH ₂ -c-Bu	i-Pr	T.l.c. systeemi A (1:3) Rf=0,28
36 *18	välit.6+67	NHt-BOC	-CH ₂ -c-Pr	Cl	T.l.c. pet.eetteri:eetteri (1:1) Rf=0,4

Taulukko 1b (katso kaavio 1b)

Väli- tuote no:	Lähtö- aine	R ¹	R ⁶	R ⁷	Tiedot
37	välit.42	Et	Et	c-Pr	T.l.c. systeemi C (150:8:1) Rf=0,5
38	välit.35	Br	-CH ₂ -c-Bu	i-Pr	T.l.c. systeemi A (1:1) Rf=0,36
39	välit.69	Br	-CH ₂ -c-Pr	Cl	T.l.c. eeteri Rf=0,25

Taulukko 2a (katso kaavio 2a)

Väli- tuote no.:	Lähtö- aine	R ³	R ⁴	Tiedot
46	välit.43	CO ₂ t-Bu	F	Kokeessa saatu: C 73,1 H 5,8 C ₂₀ H ₁₉ FO ₃ :lle lask.: C 73,6 H 5,9 %
47	välit.43	CO ₂ t-Bu	Cl	Kokeessa saatu: C 70,1 H 5,6 C ₂₀ H ₁₉ ClO ₃ :lle lask: C 70,1 H 5,6 %
48	välit.43	CO ₂ Me	Cl	T.l.c. systeemi I (1:3) Rf=0,75

Taulukko 2b (katso kaavio 2b)

Väli- tuote no:	Lähtö- aine:	R ¹	R ³	R ⁴	Tiedot
49	välit.45	Br	CO ₂ Me	F	T.l.c. systeemi A (1:3) Rf=0,4
50	välit.46	H	CO ₂ t-Bu	F	T.l.c. systeemi A (1:4) Rf=0,45
51	välit.47	H	CO ₂ t-Bu	Cl	T.l.c. systeemi A (1:6) Rf=0,5
52	välit.48	Br	CO ₂ Me	Cl	T.l.c. systeemi A (1:1) Rf=0,85

Taulukko 2c (katso kaavio 2c)

Välit.no.	Lähtö- aine	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁸	Tiedot
53	välit.49+64	Br	CO ₂ Me	F	CO ₂ t-Bu	T.l.c. systeemi A (2:1) Rf=0,6
54	välit.50+13	H	CO ₂ t-Bu	F	CO ₂ Et	T.l.c. systeemi A (1:1) Rf=0,4
55	välit.51+13	H	CO ₂ t-Bu	Cl	CO ₂ Et	n.m.r. *15
56	välit.52+64	Br	CO ₂ Me	Cl	CO ₂ t-Bu	n.m.r. *20
Esim.no.67	välit.70+13	Br	CO ₂ Me	H	CO ₂ Et	T.l.c. systeemi A (1:1) Rf=0,15 sp.: 145-146°C

Taulukko 3 (katso kaavio 3)

Esim. no.	Lähtö- aine	R ¹	R ⁶	R ⁷	Tiedot
10	välit.37	Et	Et	c-Pr	T.l.c. systeemi A (2:1) Rf=0,44 sp.: 92-94°C
11	välit.38	Br	-CH ₂ -c-Bu	i-Pr	T.l.c. systeemi A (1:1) Rf=0,43 n.m.r. *19
12	välit.39	Br	-CH ₂ -c-Pr	Cl	T.l.c. eeteri:etikkahappo (50:1) Rf = 0.5 sp.: 76-81°C

Taulukko 4 (katso kaavio 4)

Tiedot						
Esim.no.	Lähtö- aine	R ¹	R ^{3a}	R ⁶	R ⁷	T.l.c
						systeemi Rf= sp.: muuta
13	välit.29	Br	CO ₂ t-Bu	n-Pr	c-Pr	G(200:5:2) 0.13 koe *3
14	välit.30	Br	CO ₂ t-Bu	n-Bu	c-Pr	109-115°C koe *4
15	välit.31	Br	CO ₂ t-Bu	n-Pr	c-Bu	F(9:1) 0.44 134-136°C

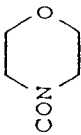
Taulukko 4 (jatkuu)

Tiedot						
Esim. no.	Lähtö- aine	R ¹	R ^{3a}	R ⁶	R ⁷	T.l.c
						systeemi Rf= sp.: muuta
16	välit.32	Br	Tet	n-Pr	c-Pr	G(100:10:5) 0.32 n.m.r. *5,*6
17	välit.33	Br	CO ₂ t-Bu	Et	c-Pr	F(10:1) 0.5 118-121°C
18	esim.15	Br	CO ₂ H	n-Pr	c-Bu	F(9:1) 0.26 172-174°C
19	esim.10	Et	NHSO ₂ CF ₃	Et	c-Pr	G(100:10:2) 0.54 159-164°C (haj.)
20	esim.68	CO ₂ H	CO ₂ H	Et	c-Pr	235-238°C Massaspekttri: MH⁺ (lask) 475 MH⁺ (saatu) 475
74	esim.11	Br	NHSO ₂ CF ₃	-CH ₂ -c-Bu	i-Pr	F(9:1) 0.55 180-182°C (haj.)
75	esim.12	Br	NHSO ₂ CF ₃	-CH ₂ -c-Pr	Cl	F(100:6) 0.45 n.m.r. *22

Taulukko 5 (katso kaavio 5)

							Tiedot		
							T.l.c.		
Esim. no.	Lähtö- aine	R ¹	R ⁶	R ⁷	R ⁸		systeemi	Rf=	sp.: muuta
21	esim.10	Et	Et	c-Pr	CONH ₂		F(10:1)	0.7	130-135°C
22	esim.5	Br	Et	c-Pr	CON(CH ₃) ₂		F(9:1)	0.53	koe * ⁷
76	esim.74	Br	-CH ₂ -c-Bu	i-Pr	CONH ₂		F(9:1)	0.53	koe * ²⁶
77	esim.75	Br	-CH ₂ -c-Pr	Cl	CONH ₂		F(100:6)	0.45	n.m.r. * ²³

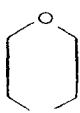
Taulukko 6 (katso kaavio 6)

Esim. no.	Lähtö- aine	R ⁶	R ⁷	R ⁸	T.l.c.			muuta
					systeemi	R _f =	sp.:	
23	esim.17	Et	C-Pr	CONH-Pr	A(3:1)	0.19	125-127°C	
24	esim.17	Et	C-Pr	CONH ₂	eetteri	0.5	132-133°C	
25	esim.13	n-Pr	C-Pr	CONH ₂	G(90:10:1)	0.48		*8
26	esim.14	n-Bu	C-Pr	CON 	F(10:1)	0.7		*9
27	esim.14	n-Bu	C-Pr	CONH ₂	F(10:1)	0.7	106-108°C	
28	esim.15	n-Pr	C-Bu	CONH ₂	J(1:1)	0.22		*10
29	esim.15	n-Pr	C-Bu	CONH ₂	J(1:1)	0.4		*11

Taulukko 6 (jatkuu)

Esim. no.	Lähtö- aine	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Tiedot			
					T.l.c.			
					systeemi	R _f =	sp.:	
30	esim.17	Et	c-Pr	CONHCH ₂ CF ₃	eetteri	0.49	129-132°C	muuta
31	esim.17	Et	c-Pr	CONHCH ₂ Ph	eetteri	0.5	146-148°C	
32	esim.17	Et	c-Pr	CONHCH ₂ -c-Pr	G (45:5:1)	0.66		
33	esim.13	n-Pr	c-Pr	CONHCH ₂ Py	I (4:1)	0.27		
34	esim.17	Et	c-Pr	CONHSO ₂ Ph	F (10:1)	0.4		

Taulukko 7 (katso kaavio 7)

						Tiedot		
						T.l.c.		
Esim. no.	Lähtö-aine	R ⁶	R ⁷	R ⁸		systeemi	Rf=	sp.: muuta
36	esim.23	Et	c-Pr	CONHi-Pr		G (90:10:1)	0.48	232-234°C
37	esim.13	n-Pr	c-Pr	CO ₂ H		G (90:10:1)	0.3	159-161°C
38	esim.25	n-Pr	c-Pr	CONHET		G (90:10:1)	0.32	179-181°C
39	välit.33	Et	c-Pr	CO ₂ Et		F (10:1)	0.45	210-212°C
40	esim.26	n-Bu	c-Pr	CON		F (10:1)	0.55	125-129°C
41	esim.27	n-Bu	c-Pr	CONH ₂		F (10:1)	0.4	234-236°C
42	esim.30	Et	c-Pr	CONHCH ₂ CF ₃		H (100:1)	0.33	234-235°C
43	esim.28	n-Pr	c-Bu	CONH ₂		F (9:1)	0.63	222-223°C
44	esim.29	n-Pr	c-Bu	CONHET		F (9:1)	0.53	195-196°C
45	välit.34	-CH ₂ -c-Bu	CF ₃	CO ₂ Et		A (1:1)	0.6	92-94°C

Taulukko 7 (jatkuu)

Esim. no.	Lähtö- aine	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Tiedot		
					T.l.c.	Rf=	sp.: muuta
					systemi		
46	esim.31	Et	c-Pr	CONHCH ₂ Ph	F (10:1)	0.6	236-237°C
47	esim.32	Et	c-Pr	CONHCH ₂ -c-Pr	G (90:10:1)	0.28	205-206°C
48	esim.33	n-Pr	c-Pr	CONHCH ₂ Py	G (90:10:1)	0.71	163-165°C
49	esim.34	Et	c-Pr	CONHSO ₂ Ph	F (10:1)	0.25	170-174°C
66	esim.14	n-Bu	c-Pr	CO ₂ H	F (10:1)	0.25	187-189°C

Taulukko 8 (katso kaavio 8)

						Tiedot		
						T.l.c.		
Esim. no.	Lähtö- aine	R ⁶	R ⁷	R ⁸	systeemi	R _f =	sp.:	muuta
50	esim.4	Et	c-Pr	CONH ₂	G(100:10:2)	0.42	155-160°C	
51	esim.4	Et	c-Pr	CONHCH ₂ CH(CH ₃) ₂	G(200:10:2)	0.14	236-238°C	
52	esim.16	n-Pr	c-Pr	CONH ₂	G(100:10:5)	0.36	210°C	
53	esim.16	n-Pr	c-Pr	CONHCH ₂ C(CH ₃) ₃	G(100:10:5)	0.56	197-199°C	
54	esim.4	Et	c-Pr	CONHCH ₂ CF ₃	G(80:4:1)	0.25	220-223°C	
55	esim.4	Et	c-Pr	CONHCH ₂ Ph	F(20:1)	0.2	228-232°C	
56	esim.4	Et	c-Pr	CONHCH ₂ -c-Hex	G(100:10:1)	0.4	238-240°C	
57	esim.16	n-Pr	c-Pr	CONHCH ₂ Ph	G(100:10:5)	0.25	131-133°C	

Taulukko 9

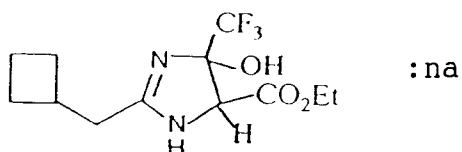
		Tiedot					
		T.l.c.					
Esim. no.	Lähtöaine	R ³	R ⁴	R ⁸	systeemi	Rf=	sp.: muuta
60	välit.53	CO ₂ Me	F	CO ₂ H	-	-	- *16
61	välit.56	CO ₂ Me	Cl	CO ₂ H	-	-	- *21
62	esim.60	CO ₂ Me	F	CONH ₂	C(150:8:1)	0.4	201-203°C
63	esim.61	CO ₂ Me	Cl	CONH ₂	C(150:8:1)	0.4	72-75°C
64	esim.62	CO ₂ H	F	CONH ₂			133-136°C n.m.r.*24
65	esim.63	CO ₂ H	Cl	CONH ₂			245-248°C n.m.r.*25

Taulukko 10

Valit.no.	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Tiedot
57	n-Pr	c-Pr	CO ₂ Et	T.l.c. systeemi F (20:1) Rf=0,46
58	-CH ₂ -c-Bu	i-Pr	CO ₂ Et	sp.: 137-139°C
59	n-Pr	c-Bu	CO ₂ Et	sp.: 116-118°C
60	n-Bu	c-Pr	CO ₂ Et	T.l.c. eetteri Rf=0,55
61	-CH ₂ -c-Bu	CF ₃	CO ₂ Et	sp.: 126-128°C *17

- *¹ Kokeessa saatu: C 63,6 H 5,9 N 4,2
 $C_{33}H_{37}BrN_2O_5$:lle laskettu: C 63,8 H 6,0 N 4,5 %
- *² liuotin oli DMSO DMF:n sijasta
- *³ Kokeessa saatu: C 62,6 H 5,5 N 4,4
 $C_{30}H_{31}BrN_2O_5$:lle laskettu: C 62,2 H 5,4 N 4,8 %
- *⁴ Kokeessa saatu: C 62,8 H 5,75 N 4,4
 $C_{31}H_{33}BrN_2O_5$:lle laskettu: C 62,7 H 5,6 N 4,7 %
- *⁵ n.m.r. (CH_3OH-d_4) δ 0,9 (7H, m), 1,48 (2H, m), 1,97 (3H, s), 2,65 (2H, m), 2,79 (1H, m), 5,81 (2H, s), 7,09 (1H, m), 7,18 (1H, d), 7,3 (2H, d), 7,58 (2H, m), 7,8 (2H, m)
- *⁶ eristettiin asetaattisuolana
- *⁷ Kokeessa saatu: C 50,0 H 4,1 N 8,6
 $C_{27}H_{26}BrF_3N_4O_4S$:lle laskettu: C 50,2 H 4,1 N 8,65 %
- *⁸ n.m.r. ($CDCl_3$) δ 0,9-1,05 (7H, m), 1,2-1,25 (12H, m), 1,63 (2H, m), 1,98 (1H, m), 2,59 (2H, m), 3,45 (2H, m), 5,67 (2H, s), 6,38 (1H, lev. t), 7,08 (1H, m), 7,23 (1H, d), 7,36 (1H, d), 7,55 (2H, m), 7,69 (1H, m), 7,92 (1H, m)
- *⁹ n.m.r. ($CDCl_3$) δ 0,85-0,95 (7H, m), 1,3 (9H, s), 1,4 (2H, m), 1,68 (4H, m), 2,73 (2H, t), 3,45-3,65 (8H, lev. m), 5,30-5,50 (2H, lev.), 7,05 (1H, d), 7,22 (1H, s), 7,40 (1H, d), 7,5-7,65 (2H, m), 7,7 (1H, d), 7,93 (1H, d)
- *¹⁰ n.m.r. ($CDCl_3$) δ 0,95 (3H, t), 1,26 (9H, s), 1,67 (2H, m), 2,02 (2H, m), 2,3 (2H, m), 2,55-2,65 (4H, m), 3,78 (1H, m), 5,5 (2H, lev. s), 5,63 (2H, s), 7,04 (1H, m), 7,22 (1H, d), 7,37 (1H, d), 7,56 (2H, m), 7,69 (1H, m), 7,93 (1H, m)

- *¹¹ n.m.r. (CDCl₃) δ 0,95 (3H, t), 1,18 (3H, t), 1,25 (9H, s), 1,65 (2H, m), 1,9-2,1 (2H, m), 2,28 (2H, m), 2,51 (2H, m), 2,66 (2H, m), 3,4 (2H, m), 3,68 (1H, m), 5,57-5,6 (3H, m), 7,08 (1H, m), 7,26 (1H, d), 7,36 (1H, d), 7,56 (2H, m), 7,69 (1H, m), 7,92 (1H, m)
- *¹² n.m.r. (CDCl₃) δ 0,24 (2H, m), 0,52 (2H, m), 0,98-1,08 (4H, m), 1,2 (3H, t), 1,25 (9H, s), 2,02 (1H, m), 2,64 (2H, q), 3,28 (2H, m), 5,67 (2H, s), 6,58 (1H, lev. t), 7,08 (1H, m), 7,24 (1H, d), 7,36 (1H, d), 7,5-7,6 (2H, m), 7,67 (1H, m), 7,92 (1H, m)
- *¹³ n.m.r. (CDCl₃) δ 0,92 (3H, t), 1,02-1,07 (4H, m), 1,25 (9H, s), 1,64 (2H, m), 1,98 (1H, m), 2,59 (2H, m), 3,44 (2H, m), 5,67 (2H, s), 6,38 (1H, lev. t), 7,08 (1H, m), 7,23 (1H, d), 7,37 (1H, d), 7,55 (2H, m), 7,69 (1H, m), 7,93 (1H, m)
- *¹⁴ n.m.r. (CDCl₃) δ 1,1-1,3 (16H, m), 2,24 (1H, m), 2,62 (2H, q), 5,55 (2H, s), 6,88 (1H, dd), 7,1 (1H, s), 7,28 (1H, s), 7,46-7,62 (5H, m), 7,69 (1H, d), 7,93 (1H, d), 8,07 (2H, d), 9,16 (1H, lev. s)
- *¹⁵ n.m.r. (CDCl₃) δ 0,9-1,1 (4H, m), 1,18 (3H, t), 1,28 (3H, t), 1,6 (9H, s), 2,58-2,7 (3H, m), 4,25 (2H, q), 5,58 (2H, s), 6,9-7,0 (2H, m), 7,14 (1H, lev. s), 7,35-7,42 (3H, m), 7,68 (1H, dd)
- *¹⁶ käytettiin eristämättä - katso esim. 62
- *¹⁷ alkuaan eristetty



ja myöhemmin dehydratoitiin kuten on kuvattu välituotteessa 62, jolloin saatiin haluttu imidatsoli.

*¹⁸ Välituote 36 on imidatsoli-5-karboksaldehydijohdannainen, joka muunnetaan hapoksi kuten on kuvattu välituotteessa 68.

*¹⁹ n.m.r. (CDCl₃) δ 1,24-1,33 (9H, m), 1,68-1,88 (4H, m), 1,97-2,08 (2H, m), 2,69 (1H, m), 2,81 (2H, m), 3,62 (1H, m), 4,23 (2H, q), 5,63 (2H, s), 7,02 (1H, m), 7,12 (1H, d), 7,4-7,56 (3H, m), 7,69 (1H, m), 7,83 (1H, m)

*²⁰ n.m.r. (DMSOd₆) δ 0,85-0,95 (4H, m), 1,13 (3H, t), 1,47 (9H, s), 2,5-2,7 (3H, m), 3,8 (3H, s), 5,65 (2H, s), 7,15 (1H, dd), 7,28 (1H, lev. s), 7,68-7,85 (3H, m), 8,14 (1H, dd)

*²¹ käytettiin puhdistamatta - katso esim. 61.

*²² n.m.r. (CDCl₃) δ 0,18 (2H, m), 0,55 (2H, m), 1,05 (1H, m), 2,63 (2H, d), 5,69 (2H, s), 7,05 (1H, dd), 7,21 (1H, d), 7,44 (1H, ddd), 7,55 (1H, ddd), 7,68 (1H, dd), 7,70 (1H, lev. s), 7,82 (1H, dd)

*²³ n.m.r. (CDCl₃) δ 0,18 (2H, m), 0,55 (2H, m), 1,05 (1H, m), 2,62 (2H, d), 5,68 (1H, lev. s), 5,77 (2H, s), 6,68 (1H, lev. s), 7,06 (1H, dd), 7,22 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,45 (1H, ddd), 7,55 (1H, ddd), 7,69 (1H, dd), 7,84 (1H, dd), 8,0 (1H, lev. s)

*²⁴ n.m.r. (DMSOd₆) δ 0,9 (2H, m), 1,4 (3H, t), 2,16-2,21 (1H, m), 2,92 (2H, lev. q), 5,7 (2H, lev. s), 7,23 (1H, d), 7,4-7,8 (5H, m), 7,8-8,0 (2H, m)

*²⁵ n.m.r. (CD₃OD) δ 0,95 (2H, m), 1,15-1,3 (5H, m), 2,1-2,25 (1H, m), 3,05 (2H, q), 5,77 (2H, lev. s), 7,32 (H, dd), 7,5-7,7 (4H, m), 7,9 (1H, dd)

*²⁶ Kokeessa saatu: C 50,55 H 4,3 N 8,1
 $C_{28}H_{28}BrF_3N_4O_4S \cdot 0,3H_2O$:lle laskettu: C 51,0 H 4,4 N 8,5

Seuraavat lisäesimerkit on myös tehty:

Välituote 79

2-(5-Metyyli-2-bentsofuranyyli)bentsoehappo

Välituote 7 (10,0 g) suspendoitiin glyserolissa ja kuumennettiin 120°C:een tyypikehän alla. Kiinteää kaliumhydroksidia (12,0 g) lisättiin annoksina, ja reaktioseos kuumennettiin 170°C:een. 3 tunnin kuluttua seos jäähdytettiin ja kaadettiin veteen (200 ml). 2M Suolahappoa (100 ml) lisättiin liuokseen tipottaen sekoittaen. Saatu kellertävä kiinteä aine eristettiin suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (12,05 g).

T.l.c. heksaani:etyyliasetatti:etikkahappo (15:15:1) $R_f=0,43$

Välituote 80

(+)-3-Kloori-5-metyylispiro[bentsofuran-2(3H),1'(3'H)-isobentsofuran]-3'-oni

Välituotetta 79 (11,95 g) liuotettiin 1,4-dioksaaniin (300 ml) ja vettä (4 ml) lisättiin. Seos asetettiin tyypikehän alle. N-Kloorisukkiini-imidia (7,67 g) lisättiin sekoitettuun liuokseen, jota sitten kuumennettiin refluksoiden 1,5 tuntia. Seos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, laimennettiin etyyliasetatilla (300 ml) ja pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella (3x300 ml). Orgaaninen liuos väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin kiinteää ainetta (20,2 g), jota hierrettiin metanolilla (350 ml) ja suodatettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (7,22 g) valkoisena kiinteänä aineena.

T.l.c. systeemi J (1:3) $R_f=0,49$

Välituote 812-(3-Kloori-5-metyyli-2-bentsofuranyyli)bentsoehappo

Välituote 80 (7,135 g) suspendoitiin tolueenissa (250 ml) ja 1,8-diatsabisyklo[5.4.0]undek-7-eeniä (4,58 g) lisättiin hitaasti yli viiden minuutin jakson ajan. Suspensio lämmitettiin 45°C:een ja sekoitettiin kolme tuntia. Sitten liuosta kuumennettiin refluksoiden yhden tunnin ajan. Reaktioseos jäähdytettiin, laimennettiin tolueenilla (500 ml) ja ravisteltiin suolahapolla (250 ml) ja kyllästetyllä suolaliuoksella (250 ml). Orgaaninen kerros kuivattiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (6,78 g) keltaisena kiinteänä aineena.

T.l.c. heksaani:etyyliasetatti:etikkahappo (15:5:1) Rf=0,50

Välituote 821,1-Dimetyylietyyli-[2-(3-kloori-5-metyyli-2-bentsofuranyyli)-fenyli]karbamaatti

Välituotteesta 81 välituotteen 5 menetelmän mukaisesti.

T.l.c. systeemi A (1:16) Rf=0,25

Välituote 831,1-Dimetyylietyyli-[2-[5-(bromimetyyli)-3-kloori-2-bentsofuranyyli]fenyli]karbamaatti

Välituotteesta 82 välituotteen 6 menetelmän mukaisesti.

T.l.c. systeemi A (1:10) Rf=0,25

Välituote 84

Etyyli-1-[[3-kloori-2-[2-[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]-amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksylaatti

Välituotteesta 13 ja välituotteesta 83 välituotteen 19 menetelmän mukaisesti.

T.l.c. systeemi A (2:3) Rf=0,26

Välituote 85

Etyyli-1-[[2-(2-aminofenyyli)-3-kloori-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksylaatti

Välituotteesta 84 välituotteen 23 menetelmän mukaisesti.

T.l.c. systeemi A (1:1) Rf=0,29

Välituote 86

2,2,2-Trifluori-1-[5-metyyli-2-[(2-nitrofenyyli)metoksi]fenyyli]etanoni

Liuos, jossa oli 2-nitrobentsyylialkoholia (6,9 g) 1,4-dioksaanissa (100 ml) lisättiin seokseen, jossa oli 2,2,2-trifluori-1-[2-hydroksi-5-metyyli]fenyyli]etanonia (kuvattu eurooppalaisessa patenttiselityksessä no: 0434249-A, julkaistu 26. kesäkuuta 1991) (6,23 g), natriumjodidia (0,458 g) ja kaliumkarbonaattia (4,64 g) N,N-dimetyyliasetamidissa (60 ml). Sekoitettiin 18 tuntia, minkä jälkeen lisättiin tislattua vettä (500 ml) ja saatua lietettä sekoitettiin kaksi tuntia. Kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla, pestiin 1,4-dioksaani/-vedellä (1:1) (300 ml), vedellä (3x50 ml) ja uunikuivattiin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä vaalean keltaisena kiinteänä aineena (7,37 g).

T.l.c. systeemi A (1:6) Rf=0,38

Välituote 872,3-Dihydro-5-metyyli-2-(2-nitrofenyyli)-3-(trifluorimetyyli)-3-bentsofuranoli (cis- & trans-diastereoisomeerit)

Natriummetoksidia (246 mg) lisättiin jäädytettyyn (0°C) liuokseen, jossa oli välituotetta 86 (4,363 g) N,N-dimetyyliasetamidissa (40 ml) ja sekoitettiin kolme tuntia. Tislattua vettä (100 ml) lisättiin ja vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla (2x100 ml; 80 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin vedellä (80 ml) ja 10 % litiumkloridin vesiliuoksella (2x100 ml), kuivatettiin ja liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin öljyä. Puhdistamalla flash-pylväskromatografisesti eluoiden systeemillä A (1:10 → 1:3) saatiin otsikkoyhdistettä vaalean keltaisina kiinteinä aineina (1,33 g; 2,11 g).

T.l.c. systeemi A (1:3) Rf=0,42 ja Rf=0,21

Välituote 885-(Bromimetyyli)-2-(2-nitrofenyyli)-3-(trifluorimetyyli)-bentsofuraani

Liuosta, jossa oli välituotteen 87 diastereomeereja (5,727 g) etikkahappoanhydridissä (50 ml) ja väk. rikkihapossa (5 tippaa) kuumennettiin refluksoiden 4,5 tuntia. Jäähdytyksen jälkeen liuos väkevöitiin tyhjössä, laimennettiin etyyliasetaatilla (100 ml), pestiin 8 % natriumbikarbonaatilla (2x100 ml) ja kuivatettiin. Liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä ruskeana kiinteänä aineena (5,69 g).

T.l.c. systeemi A (1:1) Rf=0,61

Välituote 895-(Bromimetyyli)-2-(2-nitrofenyyli)-3-(trifluorimetyyli)-bentsofuraani

Välituotteesta 88 välituotteen 11 menetelmän mukaisesti.

T.l.c. systeemi A (1:3) $R_f=0,33$

Välituote 90

Etyyli-4-syklopropyyli-2-etyyli-1-[[2-(2-nitrofenyyli)-3-(trifluorimetyyli)-5-bentsofuranyyli]metyyli]-1H-imidatsoli-5-karboksylaatti

Natriumhydridiä (60 % dispersio, 0,5 g) lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli välituotetta 13 (2,4 g) DMF:ssä (100 ml). Sekoitettiin 45 minuuttia typen alla, minkä jälkeen lisättiin tipottain liuos, jossa oli välituotetta 89 (2,8 g) DMF:ssä (50 ml). Reaktiota sekoitettiin huoneenlämpötilassa 12 tuntia ennen kuin laimennettiin vedellä (800 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (500 ml). Orgaaninen uute pestiin vesipitoisella litiumkloridilla (3x200 ml), kuivattiin ja väkevöitiin tyhjiössä, jolloin saatiin jäännös. Tämä jäännös puhdistettiin flash-kromatografisesti eluoiden systeemillä F (50:1) → (30:1), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (1,6 g) ruskeana vaahtona. T.l.c. systeemi F (15:1) $R_f=0,4$

Välituote 91

Etyyli-1-[[2-(2-aminofenyyli)-3-(trifluorimetyyli)-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksylaatti

Seos, jossa oli 10 % palladium/hiiltä (1 g), vettä (30 ml), väk. suolahappoa (30 ml) ja liuosta, jossa oli välituotetta 90 (1,4 g) THF:ssä (90 ml) hydrattiin huoneenlämpötilassa kaksi tuntia. Seos suodatettiin hyflon läpi ja suodos haihdutettiin tyhjiössä. Jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin (100 ml), pestiin natriumkarbonaatilla (2N; 500 ml), kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin flash-pylväskromatografisesti

eluoiden systeemillä F (75:1), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä vaaleahkona vaahtona (1,03 g).

T.l.c. systeemi A (1:1) Rf=0,23

Esimerkki 78

Etyyli-1-[[3-kloori-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]-fenyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksylaatti

Välituotteesta 85 esimerkin 3 menetelmän mukaisesti.

T.l.c. eetteri:etikkahappo (200:1) Rf=0,63

n.m.r. (CDCl₃) δ 0,97 (2H, m), 1,8 (2H, m), 1,2 (3H, t), 1,3 (3H, t), 2,58-2,72 (3H, m), 5,64 (2H, s), 7,08 (1H, m), 7,3 (1H, m), 7,41-7,56 (3H, m), 7,7 (1H, m), 7,85 (1H, m)

Esimerkki 79

1-[[3-Kloori-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]-fenyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksylihappo

Esimerkin 78 tuotteesta esimerkin 5 menetelmän mukaisesti.

sp.: 164-165°C (haj.)

T.l.c. etyyliasetatti Rf=0,46 (viiva)

Esimerkki 80

1-[[3-Kloori-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]-fenyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi

Esimerkin 79 tuotteesta välituotteen 26 menetelmän mukaisesti, minkä jälkeen esimerkin 6 menetelmän mukaisesti.

T.l.c. systeemi J (1:3) Rf=0,28

n.m.r. (CDCl₃) δ 1,0-1,1 (4H, m), 1,27 (3H, t), 1,95-2,05 (1H, m), 2,66 (2H, q), 5,69 (2H, s), 7,1 (1H, m), 7,27-7,3 (1H, m), 7,4-7,56 (3H, m), 7 (1H, m), 7,84 (1H, m)

Esimerkki 81

Etyyli-1-[[3-(trifluorimetyyli)-2-[2-[[trifluorimetyyli)-sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksylaatti

Välituotteesta 91 esimerkin 3 menetelmän mukaisesti.

T.l.c. eetteri Rf=0,65

n.m.r. (CDCl₃) δ 0,9-1,1 (m, 4H), 1,18 (t, 3H), 1,3 (t, 3H), 2,55-2,7 (m, 3H), 4,27 (q, 2H), 5,2-5,6 (vbr.s, 1H), 5,62 (lev. s, 2H), 7,03 (dd, 1H), 7,4-7,75 (m, 6H)

Esimerkki 82

1-[[3-(Trifluorimetyyli)-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]-amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksylihappo

Esimerkin 81 tuotteesta esimerkin 5 menetelmän mukaisesti.

sp.: 155-158°C

T.l.c. systeemi G (20:2:1) Rf=0,3

Esimerkki 83

1-[[3-(Trifluorimetyyli)-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]-amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi

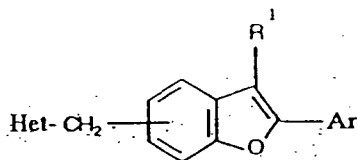
Esimerkin 82 tuotteesta välituotteen 26 menetelmän mukaisesti, minkä jälkeen esimerkin 6 menetelmän mukaisesti.

sp.: 183-186°C

T.l.c. systeemi F (10:1) Rf=0,47

Patenttivaatimukset

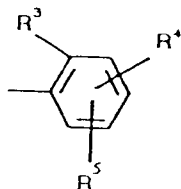
1. Menetelmä valmistaa farmaseuttisesti käyttökelpoisia bentsofuraanijohdannaisia, joilla on yleinen kaava (I)



tai niiden fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja, solvaatteja tai metabolisesti labiileja estereitä, jossa kaavassa

R^1 on vetyatomi tai halogeeniatomi tai ryhmä joukosta C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -alkenyyl, fluori- C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, -CHO, $-CO_2H$ tai $-COR^2$;

Ar on ryhmä

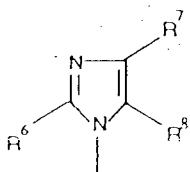


R^2 on ryhmä C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -alkenyyl, C_{1-6} -alkoksi tai ryhmä $-NR^{13}R^{14}$;

R^3 on ryhmä $-CO_2H$, $-NHSO_2CF_3$ tai C-liitetty tetratsolyyliryhmä;

R^4 ja R^5 , jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kumpikin toisistaan riippumatta vetyatomi tai halogeeniatomi tai C_{1-6} -alkyyliiryhmä;

Het on ryhmä



R^6 on vetyatomi tai ryhmä joukosta C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -alkenyyli, C_{1-6} -alkyyliitio, C_{1-6} -alkoksi, C_{3-7} -sykloalkyyli tai C_{3-7} -sykloalkyyli- C_{1-4} -alkyyli;

R^7 on vetyatomi tai halogeeniatomi tai ryhmä joukosta syaani, nitro, C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -alkenyyli, fluori- C_{1-6} -alkyyli, $-(CH_2)_mR^9$, $-(CH_2)_nCOR^{10}$, $-(CH_2)_pNR^{11}COR^{12}$, C_{3-7} -sykloalkyyli tai C_{3-7} -sykloalkyyli- C_{1-4} -alkyyli;

R^8 on vetyatomi tai halogeeniatomi tai ryhmä joukosta syaani, nitro, C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -alkenyyli, fluori- C_{1-6} -alkyyli, $-(CH_2)_mR^9$, $-(CH_2)_nCOR^{10}$ tai $-(CH_2)_pNR^{11}COR^{12}$;

R^9 on hydroksi- tai C_{1-6} -alkyyli-ryhmä;

R^{10} on vetyatomi tai ryhmä joukosta hydroksi, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, fenyyli, fenoksi tai ryhmä $-NR^{13}R^{14}$;

R^{11} on vetyatomi tai C_{1-6} -alkyyli-ryhmä;

R^{12} on vetyatomi tai ryhmä joukosta C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, fenyyli, fenoksi tai ryhmä $-NR^{13}R^{14}$;

R^{13} ja R^{14} , jotka voivat olla samat tai erilaiset, ovat kumpikin toisistaan riippumatta vetyatomi tai C_{1-4} -alkyyli-ryhmä, tai $-NR^{13}R^{14}$ muodostaa tyydyttyneen heterosyklisen renkaan, jossa on 5 tai 6 renkaan jäsentä ja voi mahdollisesti sisältää renkaassa yhden happiatomin;

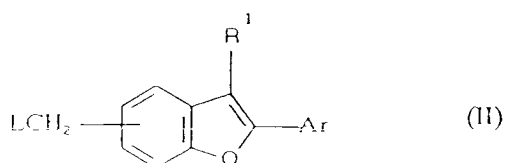
m on kokonaisluku 1 - 4, edullisesti 1 tai 2, erityisesti 1;

n on 0 tai kokonaisluku 1 - 4, edullisesti 0, 1 tai 2, erityisesti 0 tai 1; ja

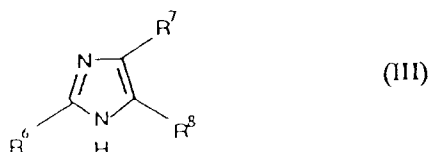
p on kokonaisluku 1 - 4, edullisesti 1 tai 2;

sillä ehdolla, että kun R^6 on vetyatomi tai ryhmä joukosta C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -alkenyyli tai C_{1-6} -alkyyliitio, niin R^7 on ryhmä joukosta C_{3-7} -sykloalkyyli tai C_{3-7} -sykloalkyyli- C_{1-4} -alkyyli, t u n n e t t u siitä, että

A1) yleisen kaavan II mukaista yhdistettä

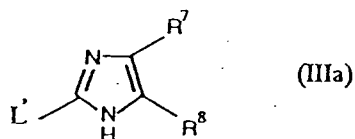


jossa L on poistuva ryhmä, ja R^1 ja Ar ovat yleiselle kaavalle I määritellyt, käsitellään yleisen kaavan III mukaisella imidatsolilla



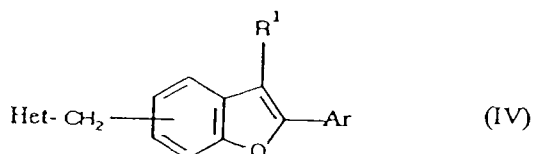
jossa R^6 , R^7 ja R^8 ovat yleiselle kaavalle I määritellyt, minkä jälkeen tarvittaessa poistetaan kaikki läsnä olevat suojaryhmät; tai

A2) kun R^6 on C_{1-6} -alkoksiryhmä, yleisen kaavan II mukaista yhdistettä käsitellään yleisen kaavan (IIIa) mukaisella imidatsolilla



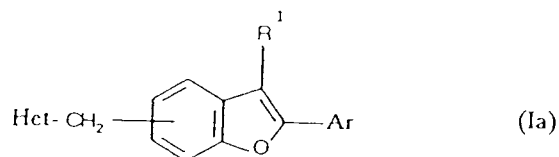
jossa L' on poistuva ryhmä, joka voidaan poistaa alkoksiryhmällä olosuhteissa, jotka soveltuvat aromaattiseen nukleofiiliseen substituutioon, minkä jälkeen muunnetaan yleisen kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R^6 on C_{1-6} -alkoksiryhmä, käsittelemällä sopivalla alkoksidilla, minkä jälkeen tarvittaessa poistetaan kaikki läsnä olevat suojaryhmät; tai

B) poistetaan suojaus yleisen kaavan IV mukaisesta suojatusta välituotteesta



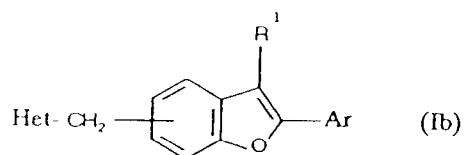
jossa R^1 , Ar ja Het ovat yleiselle kaavalle I määritellyt paitsi, että ainakin yksi reaktiivinen ryhmä on suojattu suojaryhmällä; tai

C) kun substituentti R^3 ryhmässä Ar on C-liitetty tetratsolyyliryhmä (ja imidatsolyyliryhmää, jota Het edustaa, ei ole substituoitu syaaniryhmällä), yleisen kaavan Ia mukainen yhdiste



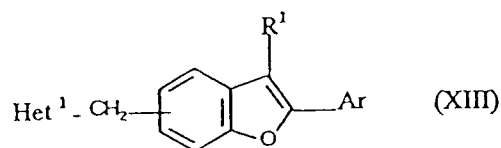
jossa R^1 , Ar ja Het ovat yleiselle kaavalle I määritellyt paitsi, että R^3 ryhmässä Ar on nitriiliryhmä, saatetaan reagoimaan atsidin kanssa, minkä jälkeen tarvittaessa poistetaan kaikki läsnä olevat suojaryhmät; tai

D) kun substituentti R^3 ryhmässä Ar on $-NHSO_2CF_3$, yleisen kaavan Ib mukainen yhdiste

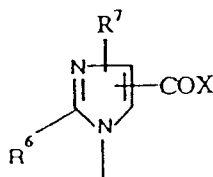


jossa R^1 , Ar ja Het ovat yleiselle kaavalle I määritellyt paitsi, että R^3 ryhmässä Ar on aminoryhmä, saatetaan reagoimaan trifluorimetäänisulfonihapponhydridin tai trifluorimetyylisulfonyylikloridin kanssa, minkä jälkeen tarvittaessa poistetaan kaikki läsnä olevat suojaryhmät; tai

E) kun R^8 on ryhmä $-CONHR^{13}$, yleisen kaavan (XIII) mukainen yhdiste



jossa Het¹ on ryhmä, jolla on kaava



jossa R⁶ ja R⁷ ovat yleiselle kaavalle I määritellyt ja X on halogeeniatomi (esimerkiksi kloori tai bromi) tai hydroksyyli- tai C₁₋₆-alkoksi, saatetaan reagoimaan ammoniakin (R¹³ = vety), metyyliamiinin (R¹³ = metyyli) tai etyyliamiinin (R¹³ = etyyli) kanssa, minkä jälkeen tarvittaessa poistetaan kaikki läsnä olevat suojaryhmät;

ja kun yleisen kaavan (I) mukaista yhdistettä saadaan enantiomeerien seoksena valinnaisesti seos liuotetaan halutun enantiomeerin saamiseksi;

ja/tai haluttaessa saatu yleisen kaavan I mukainen yhdiste tai sen suola muunnetaan sen fysiologisesti hyväksyttäväksi suolaksi, solvaatiksi tai metabolisesti labiiliksi esteriksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R⁶ on vetyatomi tai ryhmä joukosta C₁₋₅-alkyyli-, C₃₋₅-alkenyyl-, C₁₋₆-alkoksi, C₃₋₇-sykloalkyyli tai C₃₋₇-sykloalkyyli-C₁₋₄-alkyyli, mieluummin C₂₋₅-alkyyli-ryhmä, erityisesti etyyli-, n-propyyli- tai n-butyyliryhmä tai but-1-enyyli-ryhmä, etoksiryhmä, syklopropyyli- tai syklobutyyliryhmä tai syklopropyyli-metyyliryhmä, mieluummin etyyli-ryhmä.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R⁷ on halogeeniatomi tai ryhmä joukosta C₁₋₆-alkyyli, C₃₋₇-sykloalkyyli tai C₃₋₇-sykloalkyyli-C₁₋₄-

alkyyli, mieluummin klooriatomi tai ryhmä joukosta metyyli, etyyli, propyyli, syklopropyyli, syklobutyli tai syklopropyyylimetyyli.

4. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^8 on ryhmä joukosta $-(CH_2)_mR^9$, jossa R^9 on mieluummin hydroksiryhmä tai C_{1-6} -alkoksyryhmä, erityisesti metoksi-, etoksi-, propoksi- tai butoksyryhmä, mieluiten hydroksi- tai metoksyryhmä, ja m on mieluummin 1 tai 2; tai $-(CH_2)_nCOR^{10}$, jossa R^{10} on mieluummin vetyatomi tai ryhmä joukosta hydroksi, C_{1-6} -alkoksi, erityisesti metoksi-, etoksi-, propoksi- tai butoksyryhmä, tai ryhmä $-NR^{13}R^{14}$, jossa R^{13} ja R^{14} ovat kumpikin toisistaan riippumatta vetyatomi tai C_{1-4} -alkyyli-ryhmä, ja R^{10} on mieluiten vetyatomi tai ryhmä joukosta hydroksi, metoksi, amino, metyyliamino tai etyyliamino, ja n on mieluummin 0, 1 tai 2, erityisesti 0 tai 1, mieluiten 0.

5. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^6 on etoksi-, syklopropyyli-, syklobutyli- tai syklopropyyylimetyyli-ryhmä; R^7 on klooriatomi tai metyyli- tai etyyli-ryhmä; ja R^8 on ryhmä joukosta $-CH_2OH$, $-CHO$, $-CH_2OCH_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$ tai $-CONHCH_2CH_3$.

6. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^6 on C_{1-5} -alkyyli-ryhmä, mieluummin etyyli- tai propyyli-ryhmä; R^7 on syklopropyyli-, syklobutyli- tai syklopropyyylimetyyli-ryhmä; ja R^8 on ryhmä joukosta $-CH_2OH$, $-CHO$, $-CH_2OCH_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$ tai $-CONHCH_2CH_3$.

7. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^1 on vetyatomi tai halogeeniatomi tai ryhmä joukosta C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi tai fluori- C_{1-6} -alkyyli, mieluummin vetyatomi tai halogeeniatomi tai C_{1-3} -alkyyli-ryhmä, mieluiten bromiatomi.

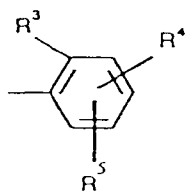
8. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Het-CH₂- on kiinnittynyt bentsofuraanirenkaan 5- tai 6-asemaan, mieluummin bentsofuraanirenkaan 5-asemaan.

9. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R⁴ ja R⁵ ovat toisistaan riippumatta vetyatomi- tai halogeeniatomi, mieluummin vetyatomi.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että

R¹ on vetyatomi tai halogeeniatomi tai ryhmä, joka on C₁₋₆-alkyyli, fluori-C₁₋₆-alkyyli, -CO₂H tai -COR²;

Ar on ryhmä

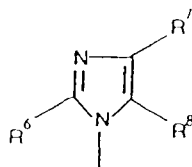


R² on ryhmä C₁₋₆-alkoksiryhmä;

R³ on ryhmä joukosta -CO₂H, -NHSO₂CF₃ tai C-liitetty tetratsolyyli-ryhmä;

R⁴ ja R⁵, jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kumpikin toisistaan riippumatta vetyatomi tai halogeeniatomi tai C₁₋₆-alkyyli-ryhmä;

Het on ryhmä



R⁶ on vetyatomi tai ryhmä joukosta C₁₋₆-alkyyli, C₁₋₆-alkoksi, C₃₋₇-sykloalkyyli tai C₃₋₇-sykloalkyyli-C₁₋₄-alkyyli;

R^7 on halogeeniatomi tai ryhmä joukosta C_{1-6} -alkyyli, fluori- C_{1-6} -alkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli;

R^8 on vetyatomi tai halogeeniatomi tai ryhmä joukosta syaani, $-(CH_2)_nCOR^{10}$ tai $-(CH_2)_pNR^{11}COR^{12}$;

R^{10} on vetyatomi tai ryhmä, joukosta hydroksi, C_{1-6} -alkoksi tai ryhmä $-NR^{13}R^{14}$;

R^{11} on vetyatomi;

R^{12} on ryhmä joukosta, C_{1-6} -alkoksi tai ryhmä $-NR^{13}R^{14}$;

R^{13} ja R^{14} , jotka voivat olla samat tai erilaiset, ovat kumpikin toisistaan riippumatta vetyatomi tai ryhmä joukosta C_{1-6} -alkyyli, fluori- C_{1-6} -alkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli- C_{1-4} -alkyyli, $-(CH_2)_qR^{15}$ tai $-SO_2R^{15}$, tai $-NR^{13}R^{14}$ muodosta tyydyttyneen heterosyklisen renkaan, jossa on 5 tai 6 renkaan jäsentä ja voi mahdollisesti sisältää renkaassa yhden happiatomin;

R^{15} on fenyyli- tai pyridinyyliryhmä;

m on kokonaisluku 1 - 4, mieluummin 1 tai 2, erityisesti 1;

n on 0 tai kokonaisluku 1 - 4, mieluummin 0, 1 tai 2, erityisesti 0 tai 1; ja

p on kokonaisluku 1 - 4, mieluummin 1 tai 2;

q on kokonaisluku 1 - 4, mieluummin 1 tai 2, erityisesti 1;

sillä ehdolla, että kun R^6 on C_{1-6} -alkyyli, niin R^7 on C_{3-7} -sykloalkyyli-ryhmä.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että se on joukosta

1-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-syklopropyyli-4-metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksyylihappo;

1-[[3-bromi-2-[2-[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-syklopropyyli-4-metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;

1-[[3-bromi-2-[2-[(trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-syklopropyyli-N,4-dimetyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;

1-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-syklopropyyli-N-etyyli-4-metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;

1-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-kloori-2-syklopropyyli-1H-imidatsoli-5-karboksylihappo;

1-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-kloori-2-syklopropyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;

1-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-kloori-2-syklopropyyli-N-metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;

1-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-kloori-2-syklopropyyli-N-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;

1-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-syklopropyyli-metyyli-4-metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksylihappo;

1-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-syklopropyyli-metyyli-4-metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;

1-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-syklopropyyli-metyyli-N,4-dimetyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;

1-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-syklopropyyli-metyyli-N-etyyli-4-metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;

1-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-kloori-2-syklopropyyli-metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksylihappo;

1-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-kloori-2-syklopropyyli-metyyli-N-metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;

1-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-kloori-2-syklopropyyli-metyyli-N-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;

- 1-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-kloori-2-syklopropyylimetyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;
- 1-[[3-bromi-2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etoksi-4-metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksyylihap-po;
- 1-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etoksi-4-metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;
- 1-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etoksi-N,4-dimetyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;
- 1-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-2-etoksi-N-etyyli-4-metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;
- 1-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-kloori-2-etoksi-1H-imidatsoli-5-karboksyylihap-po;
- 1-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-kloori-2-etoksi-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;
- 1-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-kloori-2-etoksi-N-metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;
- 1-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-kloori-2-etoksi-N-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;
- 1-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyylimetyyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;
- 1-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyylimetyyli-2-etyyli-N-metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;
- 1-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyylimetyyli-N,2-dietyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;

1-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklobutyyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;

1-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklobutyyli-2-etyyli-N-metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;

1-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklobutyyli-N,2-dietyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;

1-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksyyliahappo;

1-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklobutyyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksyyliahappo;

1-[[3-bromi-2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksyyliahappo;

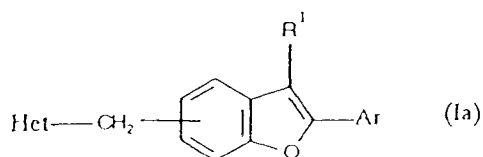
1-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-2-etyyli-N-metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;

1-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-2-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;

1-[[3-bromi-2-[2-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]amino]fenyyli]-5-bentsofuranyyli]metyyli]-4-syklopropyyli-N,2-dietyyli-1H-imidatsoli-5-karboksamidi;

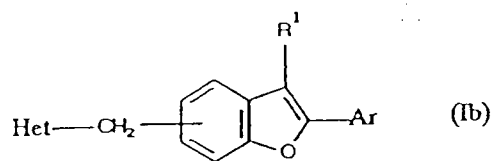
tai niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat, solvaatit ja metabolisesti labiilit esterit.

12. Yleisen kaavan Ia mukainen yhdiste



tai sen happoadditiosuola, t u n n e t t u siitä, että R^1 , Ar ja Het tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa 1 paitsi, että R^3 ryhmässä Ar on nitriliryhmä.

12. Yleisen kaavan Ib mukainen yhdiste



tai sen happoadditiosuola, t u n n e t t u siitä, että R^1 , Ar ja Het tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa 1 paitsi, että R^3 ryhmässä Ar on amino- tai nitroryhmä.

14. Patenttivaatimuksen 13, yleisen kaavan Ib mukainen yhdiste tai sen happoadditiosuola, t u n n e t t u siitä, että R^3 on aminoryhmä.

TUTKIMUSRAPORTTI

[illegible]

[illegible]