FI0001100978

(12) **PATENTTIJULKAISU**
PATENTSKRIFT

(10) **FI 110097 B**

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats **29.11.2002**

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

C07D 471/04, A61K 31/495
// (C07D 471/04, 221:00, 235:00)

(21) Patenttihakemus - Patentansökning **952203**

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag **08.05.1995**

(24) Alkupäivä - Löpdag **08.05.1995**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig **11.11.1995**

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

10.05.1994 DE 4416433 P

SUOMI – FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(73) Haltija - Innehavare

1 •Hoechst Aktiengesellschaft, 6230 Frankfurt am Main, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Hemmerle,Horst, Mandelbaumstrasse 14, 64653 Lorsch, SAKSA, (DE)
2 •Schubert,Gerrit, Feldbergstrasse 2a, 65779 Kelkheim, SAKSA, (DE)
3 •Burger,Hans-Jörg, Rauenthaler Weg 32, 60529 Frankfurt, SAKSA, (DE)
4 •Herling,Andreas, Am Walberstück 5, 65520 Bad Camberg, SAKSA, (DE)
5 •Efendic,Suad, Stjärnvägen 16B, 18134 Lidingö, SVERIGE, (SE)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab
Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

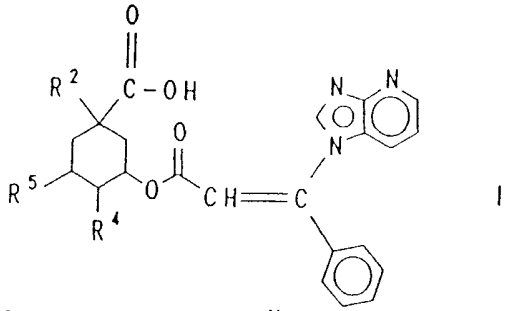
5-(3-imidatso[4,5-b]pyridin-1-yyli-3-fenyyli-akryloyylioksi)-sykloheksaanikarboksyylihappojohdannaiset, niiden käyttö ja yhdisteitä sisältävät lääkeaineet
5-(3-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl-3-fenyl-akryloyloxi)-cyklohexankarboxylsyraderivat, användning och läkemedel innehållande av föreningar

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 933903 (C 07C 69/757), EP A 587088 (C 07C 69/757)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Esillä oleva keksintö koskee sykloheksaanijohdannaisia, joilla on kaava I



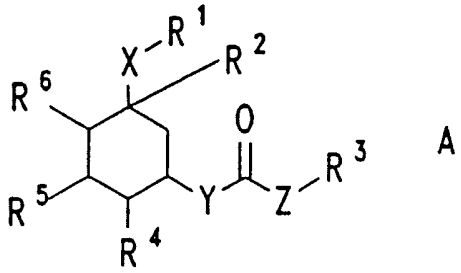
I

R^2 on O-C_{3-5}-alkyyli (R^{11}), jolloin alkyyliosa on suoraketjuinen, haarautunut tai syklinen ja R^{11} on fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu 4-asemassa fluorilla, kloorilla tai metyylillä, ja R^4 ja R^5 ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä tai OH:ta, sekä niiden fysiologisesti käytettäviä suoloja. Yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia ja niitä voidaan sen vuoksi käyttää lääkeaineina.

Föreliggande uppfinning avser cyklohexanderivat med formeln I, vari R^2 är O-C_{3-5}-alkyl (R^{II}), varvid alkyldelen är rakkedjad, förgrenad eller cyklisk och R^{II} är fenyl som eventuellt är substituerad i 4-ställning med fluor, klor eller metyl, och R^4 och R^5 är likadana eller olika och betecknar väte eller OH, samt fysiologiskt användbara salter av dessa. Föreningarna besitter värdefulla farmakologiska egenskaper och de kan därför användas som läkemedel.

5-(3-imidatso[4,5-b]pyridin-1-yyli-3-fenyyli-akryloyylioksi)-sykloheksaanikarboksyylihappojohdannaiset, niiden käyttö ja yhdisteitä sisältävät lääkeaineet

EP-patenttijulkaisu 0 587 088 koskee substituoituja sykloheksaanijohdannaisia, joilla on kaava A



A

ja jotka estävät maksan glukoosi-6-fosfataasi-systeemiä nisäkkäillä ja joita voidaan tämän vuoksi käyttää lääkeaineina.

Kaavassa A on eri ryhmillä seuraavat merkitykset:
R^1 on CN, COOH, suojaryhmällä suojattu COOH-ryhmä, C_{1-4}-alkanoyyli, SO_3-C_{1-4}-alkyyli, SO_3H, $SO_2NR^8R^9$, $PO(OH)_2$, $PO(OH)$-$(O$-C_{1-4}-alkyyli$)$, $PO(O$-C_{1-4}-alkyyli$)_2$,
R^2 on C_{1-10}-alkyyli$(R^{11})_n$, O-C_{1-10}-alkyyli$(R^{11})_n$, C_{2-10}-alkenyyli-$(R^{11})_n$, O-C_{3-10}-alkenyyli$(R^{11})_n$, C_{2-10}-alkinyyli$(R^{11})_n$, O-C_{3-10}-alkinyyli$(R^{11})_n$, S-C_{1-10}-alkyyli$(R^{11})_n$, S-C_{3-10}-alkenyyli$(R^{11})_n$, S-C_{3-10}-alkinyyli$(R^{11})_n$, NH-C_{1-10}-alkyyli$(R^{11})_n$, NH-C_{3-10}-alkenyyli-$(R^{11})_n$ tai NH-C_{3-10}-alkinyyli$(R^{11})_n$, jolloin R^{11} on mahdollisesti substituoitu kulloinkin R^{12}:lla;
R^3, R^{11} ja R^{13} merkitsevät 1 - 10 C-atomia sisältävää alkyyliä, 3 - 8 rengas-C-atomia sisältävää sykloalkyyliä, fenyyliä, naftyyliä, fenantryyliä, pyridyyliä, tienyyliä, furyyliä, pyrimidyyliä, indolyyliä, imidatsolyyliä, kumarinyyliä, ftaali-iminyyliä, kinolyyliä, piperatsinyyliä, tetratsolyyliä, triatsolyyliä, oksatsolyyliä tai niiden tienoon, pyridinoon, pyrimidinoon tai bentseeniin liitettyjä johdannaisia, jolloin aromaatti tai heteroaromaatti voi olla yhden tai useamman kerran samalla tavalla tai eri

tavalla substituoitu F:llä, Cl:llä, Br:llä, J:llä, OH:lla, CF_3:lla, $-NO_2$:lla, CN:llä, C_{1-4}-alkoksilla, C_{1-4}-alkyylillä, NR^8R^9:llä, fenyylillä, bentsyylillä, tienyylillä, furyylillä, imidatsolyylillä, pyridyylillä, O-fenyylillä tai Obentsyylillä, ja R^3, R^{11} ja R^{13} ovat samanlaisia tai erilaisia;

R^4, R^5 ja R^6 merkitsevät vetyä, OH:ta, tavanomaisilla alkoholisuojaryhmillä suojattua OH-ryhmää, fluoria, klooria, bromia tai niillä on R^2:lle ilmoitetut merkitykset, jolloin R^4, R^5 ja R^6 ovat samanlaisia tai erilaisia;

R^7 on C_{1-4}-alkyyli, fenyyli tai bentsyyli;

R^8 ja R^9 merkitsevät vetyä, C_{1-4}-alkyyliä, C_{1-4}-alkanoyyliä, fenyyliä, joka on mahdollisesti substituoitu F:llä, Cl:llä, Br:llä, J:llä, OH:lla, O-C_{1-4}-alkyylillä, CF_3:lla, $-NO_2$:lla tai CN:llä, jolloin R^8 ja R^9 ovat samanlaisia tai erilaisia; tai R^8 ja R^9 muodostavat yhdessä typpiatomin kanssa 4 - 10-jäsenisen, tyydyttyneen heterosyklisen renkaan, jossa mahdollisesti yksi CH_2-ryhmä voi olla korvattu O:lla, S:llä tai NR^{10}:llä,

R^{10} on vety, C_{1-4}-alkyyli, fenyyli tai bentsyyli,

R^{12} on fenyyli, naftyyli, fenantryyli, pyridyyli, tienyyli, furyyli, pyrimidyyli, indolyyli, imidatsolyyli, kumarinyyli, ftaali-iminyyli, kinolyyli, piperatsinyyli, tetratsolyyli, triatsolyyli, oksatsolyyli tai niiden tienoon tai bentseeniin liitetty johdannainen, jolloin aromaatti tai heteroaromaatti voi olla yhden tai useamman kerran samalla tavalla tai eri tavalla substituoitu F:llä, Cl:llä, Br:llä, J:llä, OH:lla, CF_3:lla, $-NO_2$:lla, CN:llä, C_{1-4}-alkoksilla, C_{1-4}-alkyylillä, C_{2-4}-alkenyylillä, NR^8R^9:llä, fenyylillä, bentsyylillä, tienyylillä, furyylillä, imidatsolyylillä,
pyridyylillä, O-fenyylillä tai 0-bentsyylillä,

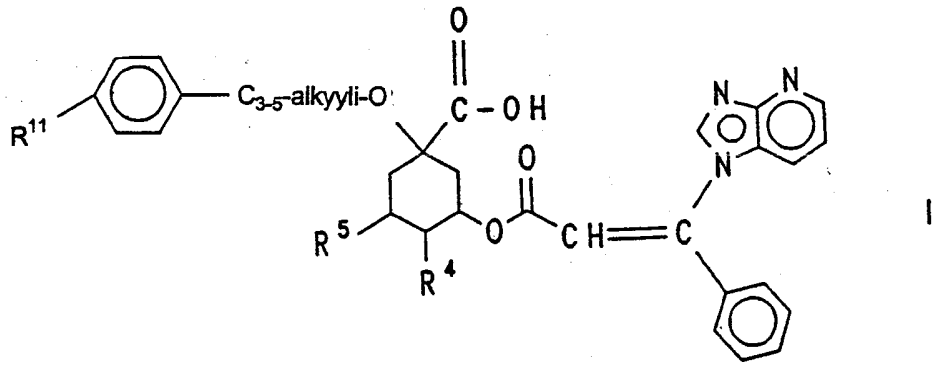
X on $(CH_2)_m$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-S-CH_2-$ tai

$$-CH_2-\underset{\displaystyle R^8}{\underset{|}{N}}-CH_2-$$

Y on $(CH_2)_m$, O, S tai NR^8,
Z on $(CH_2)_m$, S, O, S-C_{1-10}-alkyyli, O-C_{1-10}-alkyyli, CH=CH, CH=CF, CH=CCl, CH=CBr, CH_2-CO, CH_2-CHF, CH_2-CHCl, CH_2-CHBr, CH_2-CHJ, C_{3-10}-sykloalkyleeni, C_{3-10}-sykloalkenyleeni, jolloin 1 - 3 rengas-C-atomia voi olla korvattu rikki-, happi- tai typpiatomeilla, $COOR^7$, C≡C, CH=C(C_{1-4}-alkyyli), CH=C(CN), CH=C(NR^8R^9), CH=C(C_{1-4}-alkanoyyli), CH=C(R^{13}), NR^8 ja, jos Y on happi, voi $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Z-R^3$
merkitä yhdessä aminohapporyhmää, joka on valittu seuraavasta ryhmästä: Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr ja niiden tavanomaisilla suojaryhmillä suojattuja johdannaisia,
n on nolla, 1 tai 2,
m on nolla, 1, 2, 3 tai 4.

Nyt todettiin täysin yllättäen, että kaavan A mukaiset yhdisteet, jotka sisältävät aivan erityisiä ryhmiä ja joita ei ole kuvattu EP-patenttijulkaisussa 0 587 088, estävät erittäin voimakkaasti maksan glukoosi-6-fosfataasi-systeemiä nisäkkäillä.

Keksintö koskee tämän vuoksi sykloheksaanijohdannaista, jolla on kaava



I

jossa
alkyyliosa on suoraketjuinen, haarautunut tai syklinen ja

R^4 ja R^5 ovat samanlaisia tai erilaisia ja/tai merkitsevät OH:ta,
sekä niiden fysiologisesti käytettäviä suoloja.

Keksinnön mukaiset, kaavan I mukaiset yhdisteet sisältävät useita stereokeskuksia. Keksintö koskee kaikkia mahdollisia enantio- ja diastereomeerejä. Ne ilmaistaan kaikki kaavalla I.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden vaikutusta glukoosi-6-fosfataasi-systeemiin tutkittiin maksan mikrosomeilla suoritetussa entsyymitestissä.

Glukoosi-6-fosfataasia sisältävän mikrosomi-fraktion valmistamiseksi käytettiin Wistar-urosrotilta saatuja tuoreita maksa-elimiä ja edelleenkäsittely tapahtui kuten kirjallisuudessa on kuvattu [Canfield, W. K. und Arion, W. J., J. Biol. Chem. 263, 7 458 - 7 460, (1988)]. Tätä mikrosomi-fraktiota voidaan säilyttää -70 °C:ssa vähintään 2 kuukautta ilman merkittävää aktiviteetin heikkenemistä.

Glukoosi-6-fosfataasi-aktiviteetin osoittaminen suoritettiin kirjallisuudessa kuvatulla tavalla (Arion, W. J. in Methods Enzymol. 174, Academic Press 1989, sivut 58 - 67) määrittämällä glukoosi-6-fosfaatista vapautunut fosfaatti. 0,1 ml testiseosta sisälsi glukoosi-6-fosfaattia (1 mmol/l), testiainetta, 0,1 mg mikrosomi-fraktiota ja 100 mmol/l HEPES-puskuria (4-(2-hydroksietyyli)piperatsiini-1-etaanisulfonihappoa), pH 7,0. Reaktio aloitettiin entsyymiä lisäämällä. Sen jälkeen kun reaktio oli kestänyt 20 minuuttia huoneenlämpötilassa, se pysäytettiin lisäämällä 0,2 ml fosfaatti-reagenssia. Näytettä inkuboitiin 30 minuutin ajan 37 °C:ssa, ja sinisen värin absorptio (A) mitattiin tämän jälkeen aallonpituudella 570 nm. Testiaineen estävä vaikutus saatiin verrattaessa kontrollireaktioon, joka ei sisältänyt testiainetta, seuraavan kaavan mukaan

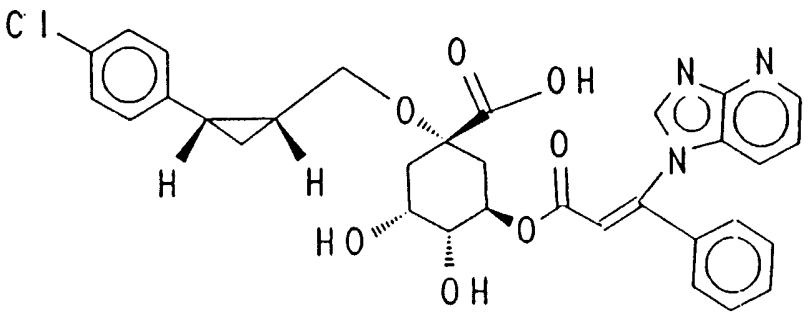
$$\text{Estoprosentti} = \frac{\text{A(kontrolli)} - \text{A(testiaine)}}{\text{A(kontrolli)}} \times 100$$

Tarvittaessa testiaineen estävä vaikutus saatiin käytetyn testiaineen konsentraation funktiona, ja siitä laskettiin konsentraatio entsyymiaktiviteetin (IC_{50}) 50-prosenttiselle estymiselle.

IC_{50}-arvo määritettiin seuraavassa esitetyille yhdisteille:

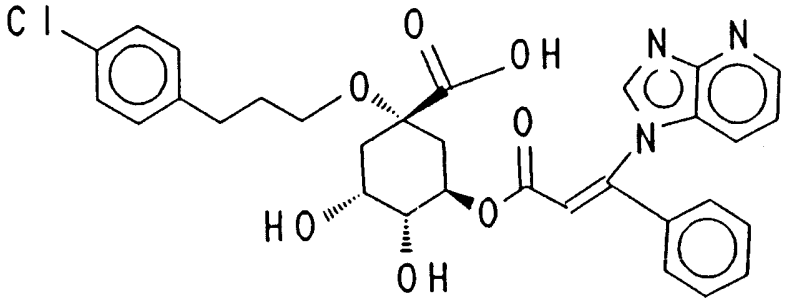
Esimerkki 1

IC_{50}



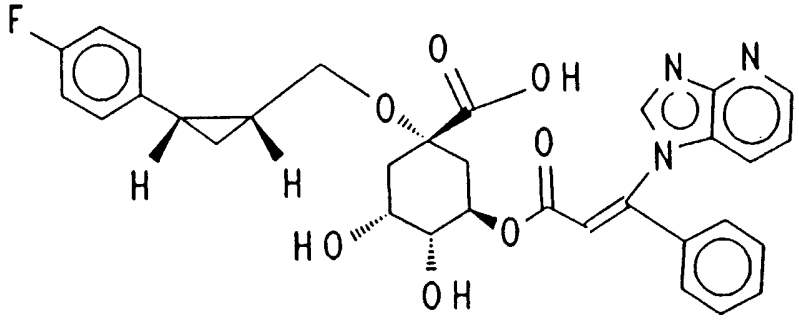
$2 \cdot 10^{-9}$ M

Esimerkki 2



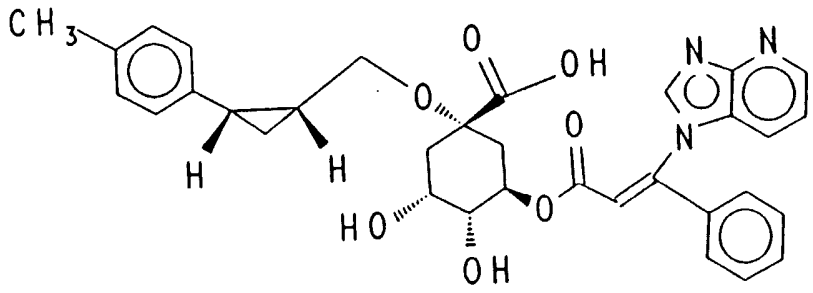
$13 \cdot 10^{-8}$ M

Esimerkki 3



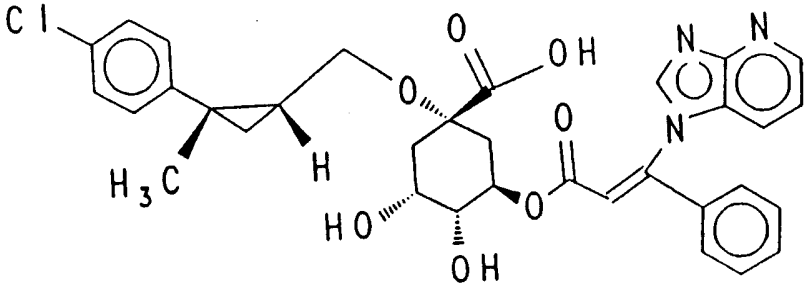
$4 \cdot 10^{-9}$ M

Esimerkki 4



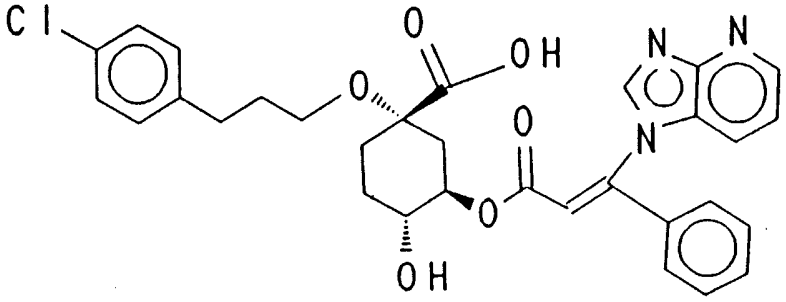
$6 \cdot 10^{-9}$ M

Esimerkki 5



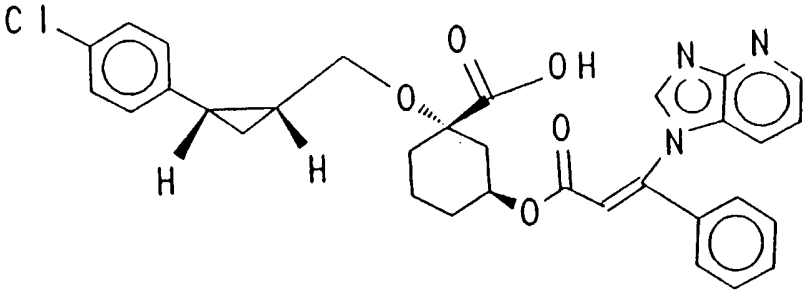
$3 \cdot 10^{-9}$ M

Esimerkki 6



$1.0 \cdot 10^{-8}$ M

Esimerkki 7



$4 \cdot 10^{-8}$ M

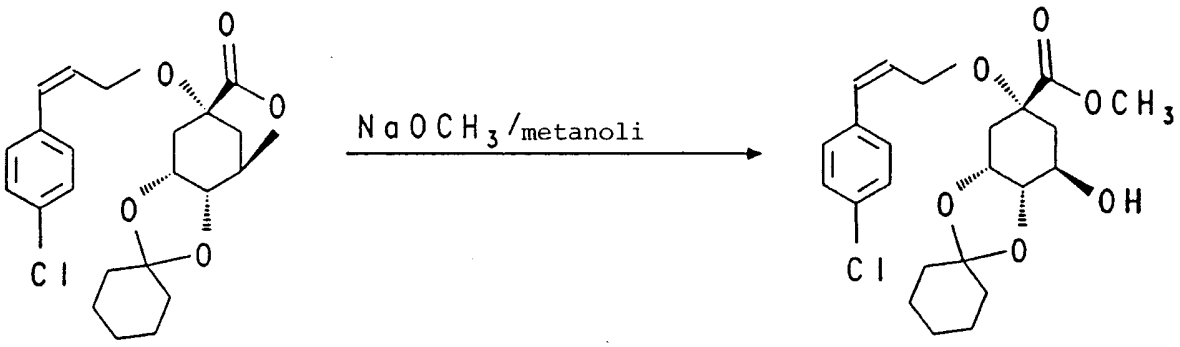
Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat siis valinnainen yhdiste EP-patenttijulkaisun 0 587 088 kohteena oleville yhdisteille.

Keksinnön mukaisten, kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistus tapahtuu EP-patenttijulkaisussa 0 587 088 kuvatun menetelmän mukaisesti, jolloin siinä tapauksessa, että R^2 on 0-C_{3-5}-sykloalkyyli (R^{11}), työskennellään edullisesti DE-patenttihakemuksessa P 44 13 402.9 ehdotetun menetelmän mukaisesti lähtötuotteen valmistamiseksi.

Esimerkki 1: 1-[2-(4-kloorifenyyli)-syklopropyyli-metoksi]-3,4-dihydroksi-5-(3-imidatso[4,5-b]pyridin-1-yyli-3-fenyyli-akryloyylioksi)-sykloheksaanikarboksyylihappo

1. Lähtöyhdisteen 1e valmistus

Vaihe a:



(1a) (1b)

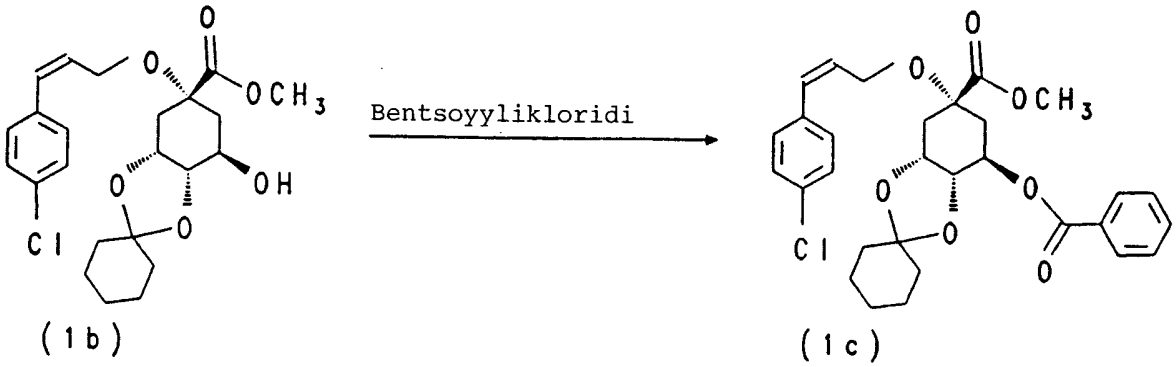
Liuokseen, jossa on 5 litraa vedetöntä metanolia ja 1,5 litraa vedetöntä tetrahydrofuraania, lisättiin argon-atmosfäärissä huoneenlämpötilassa annoksittain 2,95 g (0,0985 moolia) NaH:ta, 80-%:ista. Tämän jälkeen lisättiin samoin huoneenlämpötilassa yhdiste 1 (vrt. EP-hakemusjulkaisuun 0 587 088) kiinteänä aineena. Kolmen - neljän tunnin kuluttua saatiin kirkas liuos. Edelleenkäsittelyä varten lisättiin 6,0 g jääetikkaa (pH ≈ 5) ja tämän jälkeen annoksittain 2 litraa vettä. Tällöin muodostui reagoimattoman laktonin hahtuvamainen sakka, joka voitiin helposti suodattaa erilleen (eduktin takaisinsaanti!).

Tämän jälkeen suodosta haihdutettiin niin kauan, kunnes muodostui paksu valkoinen sakka. Sitten jäähdytettiin jäällä, sakka imusuodatettiin ja pestiin edelleen jääkylmällä metanoli/vedellä 1:1.

Sen jälkeen, kun sakka oli kuivattu 1 mbarin paineessa ja 40 °C:ssa, saatiin 370 g (86 %) yhdistettä 1b värittömänä kiinteänä aineena.

Jp.: 102 - 104 °C.

Vaihe b:



(1b) (1c)

384,0 g (0,879 moolia) alkoholia 1b vaiheesta a liuotettiin 1,3 litraan vedetöntä dikloorimetaania. Tämän jälkeen lisättiin 10,74 g (0,0879 moolia) 4-dimetyyliaminopyridiiniä sekä 364,8 ml (2,637 moolia) vedetöntä trietyyliamiinia. Liuos jäähdytettiin 0 - 10 °C:seen ja tähän tiputettiin 164,7 ml (1,418 moolia) bentsoyylikloridia, liuotettuna 350 ml:aan vedetöntä dimetyyliformamidia. Sen jälkeen, kun oli pidetty 4 tunnin ajan huoneenlämpötilassa, oli enää jäljellä ainoastaan jäännöksiä eduktista.

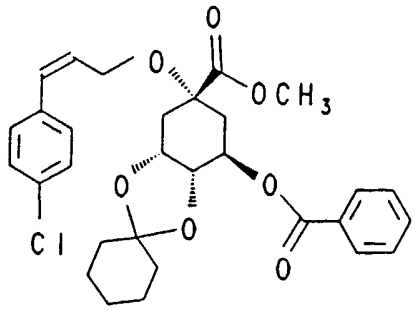
DC: etikkaesteri/sykloheksaani 1 : 2.

Reaktiotuote kaadettiin 1,5 litraan vettä/400 g:aan NH4Cl:ää/1 litraan jäätä. Tämän jälkeen uutettiin kaksi kertaa dikloorimetaanilla, pestiin kerran kyllästetyllä bikarbonaattiliuoksella ja yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin Na_2SO_4:llä. Haihduttamisen jälkeen jäännös kiteytettiin isopropanolista.

Saatiin 437,0 g (91,9 %) tuotetta 1c.

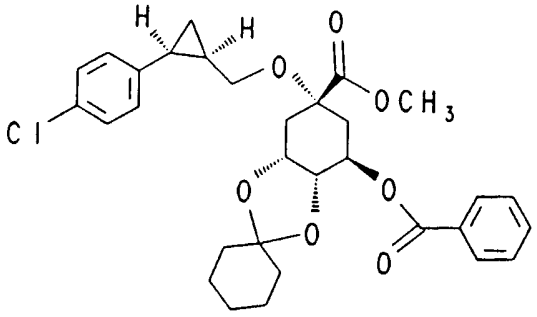
Jp.: 104 - 107 °C.

Vaihe c:



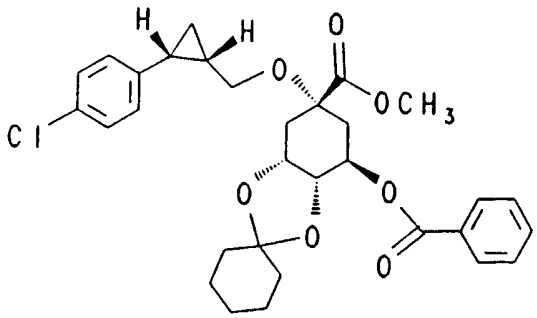
(1c)

$ZnEt_2/CH_2ICl$



(1d)

+



(1d')

5: 1

Kiteytyksen jälkeen:

> 98: < 2

2 litraan vedetöntä dikloorietaania ** painettiin 0 °C:ssa argonatmosfäärissä 80,5 ml (0,785 moolia) puhdasta dietyylisinkkiä teräspommista teräskanyylin avulla. Tämän jälkeen tähän tiputettiin 0 - 10 °C:ssa 114,4 ml (1,57 moolia) kloorijodimetaania, muodostunutta suspensiota sekoitettiin edelleen 30 minuutin ajan ja sitten tiputettiin 169,89 g (0,314 moolia) olefiinia 1c vaiheesta b, liuotettuna 500 ml:aan vedetöntä dikloorietaania. Sen jälkeen, kun oli pidetty 1 tunnin ajan 0 - 10 °C:ssa, reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan ja sekoitettiin edelleen huoneenlämpötilassa 3 tunnin ajan.

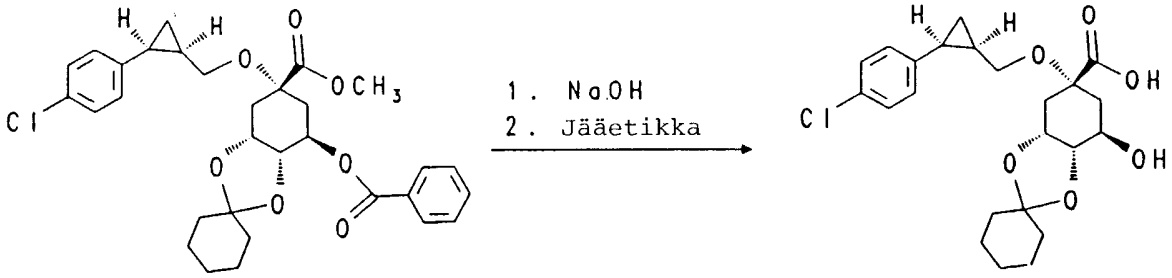
Reaktioseos kaadettiin typpi-atmosfäärissä hitaasti liuokseen, jossa oli 300 g NH4Cl/1,5 litraa jäävettä ja uutettiin dikloorimetaanilla. Yhdistettyjä orgaanisia faaseja ravisteltiin kyllästetyn NaCl-liuoksen kanssa ja kuivattiin Na_2SO_4:llä. Tämän jälkeen suurin osa liuotinta haihdutettiin vakuumissa ja laimennettiin isopropanolilla. Tämän jälkeen haihdutettiin edelleen, kunnes muodostui paksu sakka. Tämä sakka imusuodatettiin ja uudelleen kiteytettiin kaksi kertaa isopropanolista ja saatiin 109,8 g (63 %) yhdistettä 1d, jolloin DE > 98 %.

Jp.: 143 - 144 °C.

* puhtaan dietyylisinkin sijasta voidaan myös käyttää 1 molaarista liuosta tolueenissa (Aldrich).

** dikloorietaanin sijasta käytettiin myös muita inerttejä liuottimia (dikloorimetaani, tolueeni, THF).

Vaihe d:



(1d) (1e)

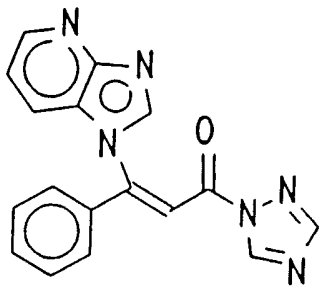
99,0 g (0,178 moolia) yhdistettä 1d vaiheesta c liuotettiin 1 200 ml:aan dioksaania ja tähän lisättiin 890 ml 2 N natronlipeätä. Suspensiota lämmitettiin 2 tuntia 80 °C:ssa.

Reaktioliuos jäähdytettiin noin 10 °C:seen ja sitten tähän tiputettiin hitaasti 228 ml (2 moolia) puoliksi konsentroitua jääetikkaa (pH 5 - 6). Tämän jälkeen liuosta haihdutettiin rotaatiohaihduttimessa, kunnes tapahtui ensimmäinen samentuminen. Tämä konsentraatti kaadettiin voimakkaasti sekoittaen noin 1 500 ml:aan vettä, josta 10 mi-

nuutin sekoittamisen jälkeen saostui kiteinen sakka. Tämä sakka imusuodatettiin ja kuivattiin vakuumissa 22 °C:ssa ja 0,5 baarin paineessa.

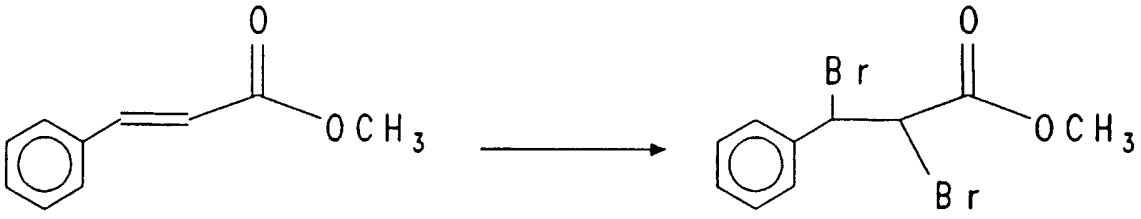
Saatiin 82,2 g yhdistettä 1e.

2. Kaavan 1F mukaisen lähtöyhdisteen valmistus



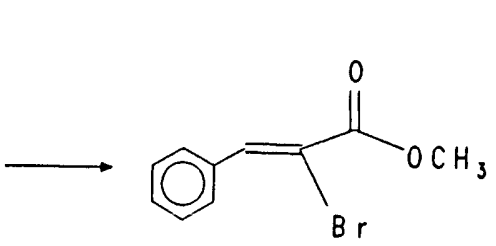
1 F

tapahtuu kuten EP-patenttijulkaisussa 0 587 088 on kuvattu seuraavan reaktiokaavion mukaisesti:

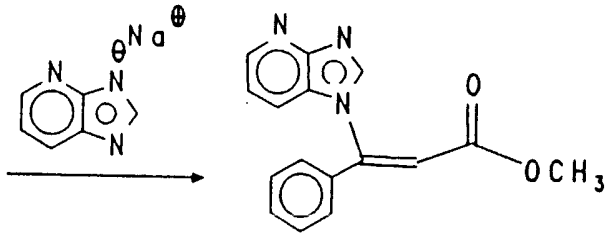


1 A

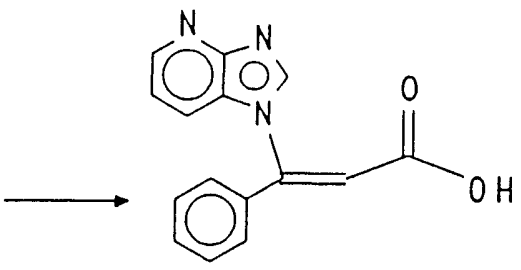
1 B



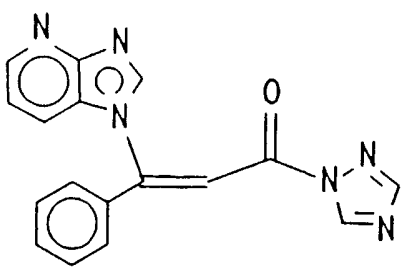
1 C



1 D



1 E



1 F

Yhdisteen 1B valmistus yhdisteestä 1A:

162 g (1 mooli) 1A:ta liuotetaan 400 ml:aan dikloorimetaania. Tähän tiputetaan 31,4 ml bromia 0 - 15 °C:ssa. Sitten sekoitetaan 2 tuntia 15 °C:ssa ja haihdutetaan vakuumissa. Saadaan 261 g yhdistettä 1B värittömänä kiinteänä aineena.

Yhdisteen 1D valmistus yhdisteestä 1B:

Seosta, jossa on 50 g 2,3-dibromi-3-fenyylipropaanihappometyyliesteriä 1B, 100 ml trietyyliamiinia ja 500 ml tolueenia, kuumennetaan 1 tunnin ajan kiehuvana, tähän jälkeen jäähdytetään huoneenlämpötilaan ja suodatetaan. Suodos haihdutetaan vakuumissa ja näin saatua α-bromikanelihappoa 1C käytetään edelleen ilman eri puhdistusta. Suspensioon, jossa on 4,7 g NaH:ta (80-%:ista mineraaliöljyssä) 100 ml:ssa vedetöntä DMF:ää, tiputetaan sekoittaen 0,2 moolia imidatsopyridiiniä, liuotettuna 150 ml:aan vedetöntä DMF:ää. Seoksen lämpötila pidetään tällöin jäällä jäähdyttäen 35 °C:n alapuolella. Lisäyksen päätyttyä sekoitetaan 1 tunti huoneenlämpötilassa. Aikaisemmin valmistettu α-bromikanelihappo liuotetaan 200 ml:aan vedetöntä DMF:ää ja jäällä jäähdyttäen ja sekoittaen tähän tiputetaan liuos, jossa on atsoli-natriumsuolaa. Sen jälkeen, kun on sekoitettu 2 tuntia huoneenlämpötilassa, lisätään 10,8 ml jääetikkaa, seos sekoitetaan 1,5 litraan jäävettä, uutetaan useita kertoja etyyliasetaatilla ja orgaaniset faasit pestään vedellä. Orgaaniset faasit kuivataan, haihdutetaan vakuumissa ja jäännös kiteytetään etikkaesteristä. Saadaan 37,0 g yhdistettä 1D vaalean keltaisina kiteinä.

Yhdisteen 1E valmistus yhdisteestä 1D:

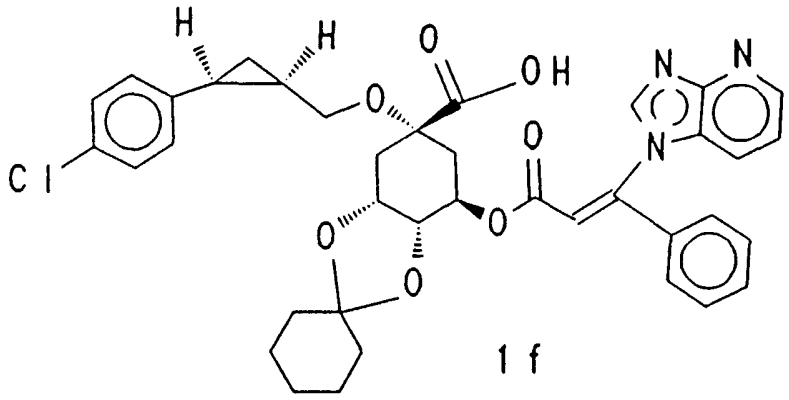
27,0 g (0,097 moolia) 1D:tä liuotetaan 200 ml:aan metanolia. Tähän lisätään 100 ml 2,5 N NaOH:ta. Tätä liuosta sekoitetaan 12 tuntia 22 °C:ssa. Tämän jälkeen tähän tiputetaan 200 ml 2 N etikkahappoa. Muodostunut sakka imu-

suodatetaan ja pestään etikkaesterillä. Saadaan 22,0 g yhdistettä 1E värittömänä kiinteänä aineena.

Yhdisteen 1F valmistus yhdisteestä 1E:

9,2 g (34,7 mmol) 1E:tä liuotettiin 170 ml:aan dimetyyliformamidia ja 22 °C:ssa tähän lisättiin 6,5 g (38,2 mmol) karbonyyliditriatsolia. Suspensiota kuumennettiin 1 tunnin ajan 50 - 60 °C:ssa ja saatiin yhdisteen 1F kirkas keltainen liuos dimetyyliformamidissa, jota käytettiin ilman edelleenkäsittelyä seuraavaan reaktioon.

3. Seuraavan yhdisteen valmistus

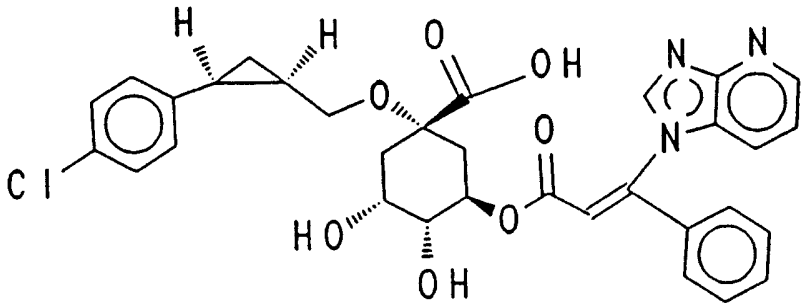


1 f

Yhdisteestä 1e ja 1F.

10,1 g (23,1 mmol) 1e:tä liuotetaan 200 ml:aan vedetöntä dimetyyliformamidia ja 0 - 5 °C:ssa tähän lisätään 2,08 g 80-%:ista natriumhydridiä. Tällöin muodostuu natriumsuolan suspensio, johon tiputetaan 0 - 5 °C:ssa 1,5 ekvivalenttia liuosta 1F. Tunnin kuluttua reaktioliuos pannaan 2 N etikkahappoon. Sitten uutetaan etikkaesterillä ja yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan natriumsulfaatilla. Sen jälkeen, kun on haihdutettu vakuumissa, jäännös puhdistetaan kromatografioimalla silikageelillä (eluointiaine: etikkaesteri/n-heptaani/metanoli/jääetikka 8 : 10: 1 : 1). Saadaan 5,6 g (8,19 moolia) yhdistettä 1f värittömänä sitkeänä öljynä.

4. Yhdisteen 1 valmistus



1

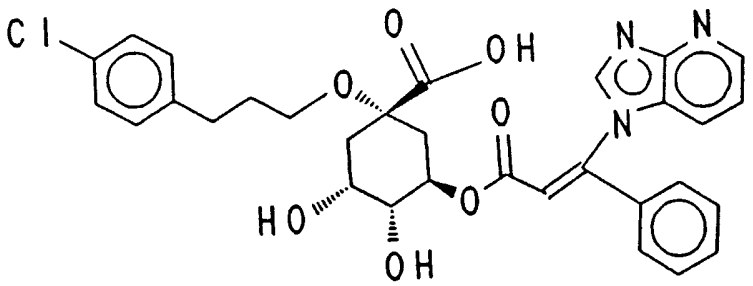
Yhdisteen 1 valmistus yhdisteestä 1f:

21,0 g yhdistettä 1f liuotetaan 300 ml:aan dioksaania ja tähän lisätään 75 ml 2 N HCl:ää. Tätä liuosta lämmitetään 2 1/2 tuntia 50 - 60 °C:ssa ja sitten jäähdytetään jälleen 20 °C:seen. Tämän jälkeen tähän tiputetaan 135 ml 1 N natronlipeätä (pH 3). Dioksaani tislataan vakuumissa ja saadaan vesipitoinen suspensio. Sakka imusuodatetaan. Saadaan 13,8 g yhdistettä 1 värittömänä kiinteänä aineena.

Jp.: 158 - 160 °C.

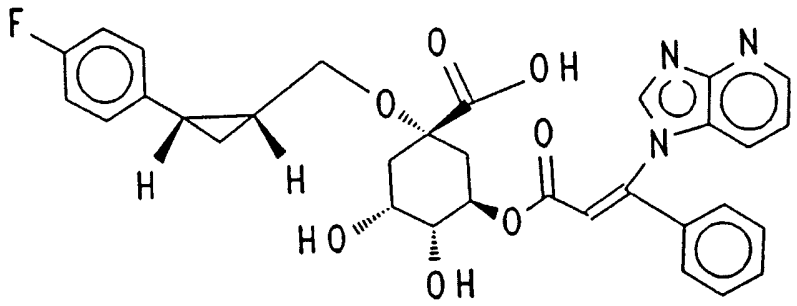
Vastaavalla tavalla valmistettiin seuraavia yhdisteitä.

Esimerkki 2: 1-[2-(4-kloorifenyyli)-propyylimetoksi]-3,4-dihydroksi-5-(3-imidatso[4,5-b]pyridin-1-yyli-3-fenyyli-akryloyylioksi)-sykloheksaanikarboksyylihappo



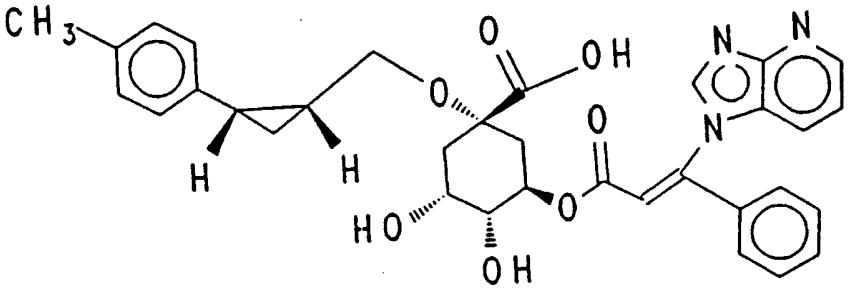
MS: m/z = 592 ($M + H^+$).

Esimerkki 3: 1-[2-(4-fluorifenyyli)-syklopropyyli-metoksi]-3,4-dihydroksi-5-(3-imidatso[4,5-b]pyridin-1-yyli-3-fenyyli-akryloyylioksi)-sykloheksaanikarboksyylihappo



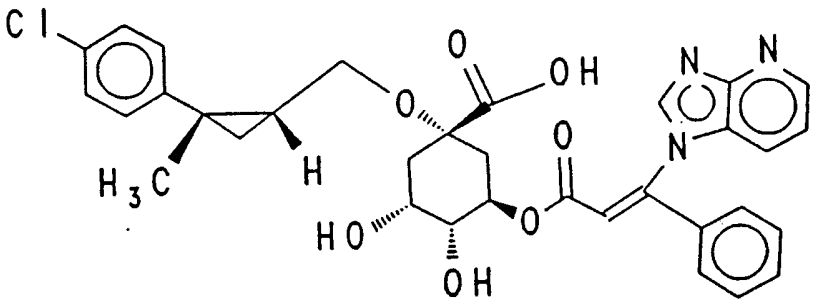
Jp.: 132 - 135 °C.

Esimerkki 4: 1-[2-(4-metyylifenyyli)-syklopropyyli-metoksi]-3,4-dihydroksi-5-(3-imidatso[4,5-b]pyridin-1-yyli-3-fenyyli-akryloyylioksi)-sykloheksaanikarboksyylihappo



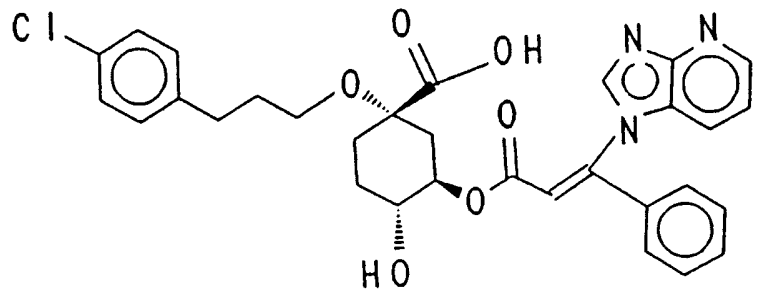
MS: m/z = 583 ($M + H^+$).

Esimerkki 5: 1-[2-(4-kloorifenyyli)-2-metyyli-syklopropyylimetoksi]-3,4-dihydroksi-5-(3-imidatso[4,5-b]pyridin-1-yyli-3-fenyyli-akryloyylioksi)-sykloheksaanikarboksyylihappo



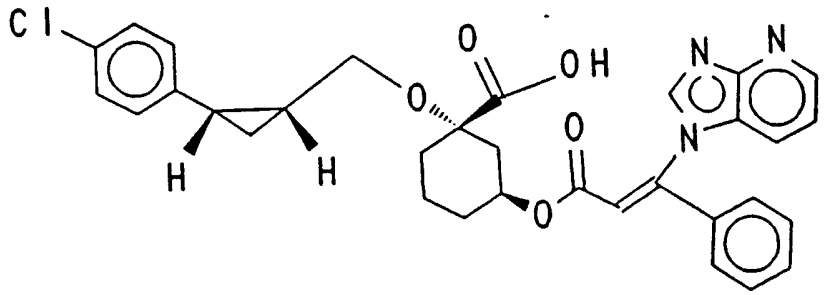
MS: m/z = 618 ($M + H^+$).

Esimerkki 6: 1-[2-(4-kloorifenyyli)-propyylimetoksi]-4-hydroksi-5-(3-imidatso[4,5-b]pyridin-1-yyli-3-fenyyli-akryloyylioksi)-sykloheksaanikarboksyylihappo



m/z = 576 ($M + H^+$).

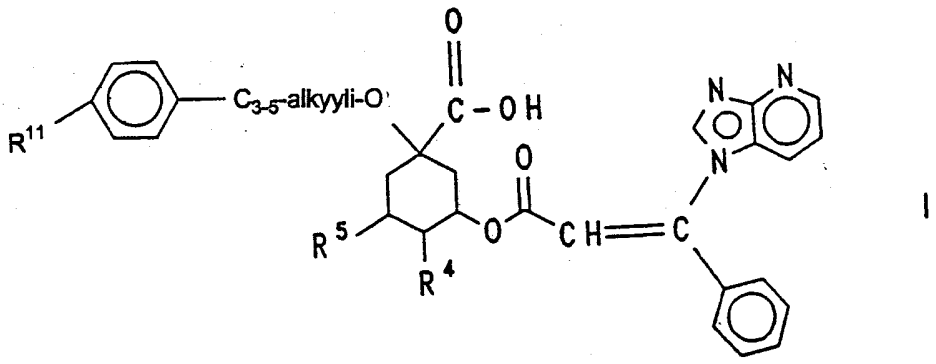
Esimerkki 7



m/z = 572 ($M + H^+$).

Patenttivaatimukset

1. 5-(3-imidatso[4,5-b]pyridin-1-yyli-3-fenyyli-akryloyylioksi-sykloheksaanikarboksyylihappojohdannaiset, joilla on kaava I



I

jossa
alkyyliosa on suoraketjuinen, haarautunut tai syklinen ja R^{11} on mahdollisesti fluori, kloori tai metyyli, ja
R^4 ja R^5 ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä tai OH:ta,
sekä niiden fysiologisesti käytettävät suolat.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukaisten yhdisteiden käyttö sellaisten sairauksien hoitamiseksi, joissa glukoosi-6-fosfataasi-systeemin aktiviteetti on kohonnut.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukaisten yhdisteiden käyttö sellaisten sairauksien hoitamiseksi, joissa maksan glukoosintuotto on kohonnut.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukaisten yhdisteiden käyttö tyypin II diabeteksen (insuliinista riippumattoman tai aikuistyypin diabeteksen) hoitamiseksi.

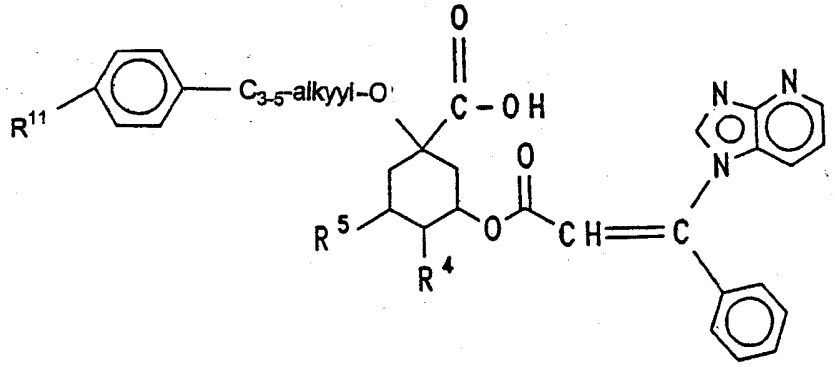
5. Patenttivaatimuksen 1 mukaisten yhdisteiden käyttö lääkeaineiden valmistamiseksi, joita käytetään hoidettaessa tyypin II diabetesta ja muita sairauksia, joille

on ominaista lisääntynyt maksan glukoosintuotto tai kohonnut glukoosi-6-fosfataasi-systeemin aktiviteetti.

6. Lääkeaineet, jotka sisältävät patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä.

Patentkrav

1. 5-(3-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl-3-fenyl-akryloyloxi)-cyklohexankarboxylsyraderivat med formeln I



I

vari
alkyldelen är rakkedjad, förgrenad eller cyklisk och
R^{11} är eventuellt fluor, klor eller metyl, och
R^4 och R^5 är lika eller olika och betecknar väte eller OH, samt fysiologiskt användbara salter av dessa.

2. Användning av föreningar enligt patentkrav 1 för behandling av sådana sjukdomar, där glukos-6-fosfatas-systemets aktivitet är förhöjd.

3. Användning av föreningar enligt patentkrav 1 för behandling av sådana sjukdomar, där leverns glukosproduktion är förhöjd.

4. Användning av föreningar enligt patentkrav 1 för behandling av diabetes av typ II (insulinoberoende eller åldersdiabetes).

5. Användning av föreningar enligt patentkrav 1 för framställning av läkemedel, som används vid behandling av diabetes av typ II och andra sjukdomar, vilka karaktäriseras av att leverns glukosproduktion eller glukos-6-fosfatas-systemets aktivitet är förhöjd.

6. Läkemedel, vilka innehåller en förening enligt patentkrav 1.