

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 923391 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 923391

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification  
C07D405/04  
C07D233:64  
C07D311:04

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 26.11.1991

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 27.07.1992

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 27.07.1992

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(86) Kansainvälinen hakemus - 26.11.1991 PCT/EP1991/002228  
Internationell ansökan - International  
application

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

28.11.1990 GB 9025848

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Farmitalia Carlo Erba S.r.l.**, Via Carlo Imbonati 24, 20159 Milano, ITALIA, (IT)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Cozzi, Paolo**, Italia, ITALIA, (IT)  
2 • **Fancelli, Daniele**, Italia, ITALIA, (IT)  
3 • **Severino, Dino**, Italia, ITALIA, (IT)  
4 • **Chiari, Augusto**, Italia, ITALIA, (IT)  
5 • **Ghiselli, Giancarlo**, Italy, ITALIA, (IT)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab**, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

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

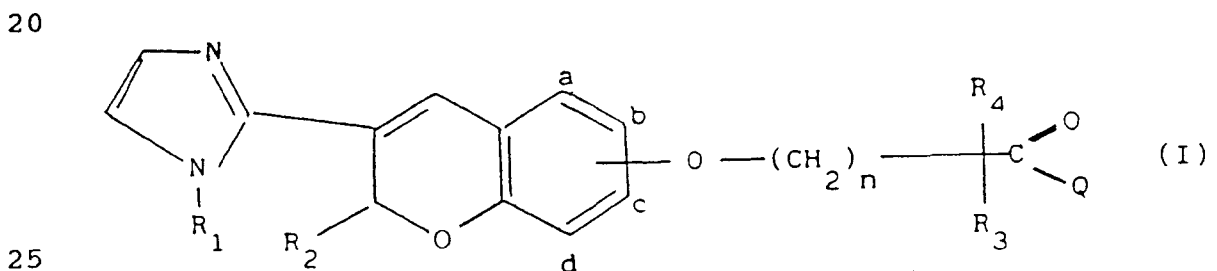
**Substituoitujen bisyklisten yhdisteiden imidatsol-2-yyli-johdannaiset ja menetelmä niiden valmistamiseksi  
Imidazol-2-yllderivat av substituerade bicykliska föreningar och förfar ande för deras framställning**

Menetelmä substituoitujen bisyklisten yhdisteiden imidatsol-2-yylijohdannaisten valmistamiseksi

5 Keksintö koskee menetelmää bisyklisten yhdisteiden uusien imidatsol-2-yylijohdannaisten, erityisesti 2H-1-bentsopyraanin ja 1,2-dihydronaftaleenin imidatsol-2-yylijohdannaisten valmistamiseksi.

10 Julkaisu WO-A- 89/08646 koskee imidatsol-2-yylijohdannaisia, joilla on vastaava kemiallinen rakenne ja analoginen biologinen aktiivisuus. Kuitenkin tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat aktiivisempia kuin mainitut, tunnetut yhdisteet kuten tässä selityksessä esitetyn vertailutes-

15 Keksintö koskee menetelmää kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joilla yhdisteillä on terapeuttista aktiivisuutta antidislipideemisina tai antiaterosklerootisina aineina



jossa n on kokonaisluku 1 - 6, R<sub>1</sub> on vety tai C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyyli, R<sub>2</sub> on fenyyli-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyyyliryhmä, jossa fenyyliosaa on substituoimaton tai substituoitu yhdellä - kolmella substituentilla, jotka toisistaan riippumatta ovat C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyyli, halogeeni tai trihalo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyyli, kumpikin tähteistä R<sub>3</sub> ja R<sub>4</sub> on toisistaan riippumatta vety tai C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyyli tai ne yhdessä hiiliatomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, muodostavat C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-sykloalkyyylirenkaan, Q on a') C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyyli, b') -OR', jossa

30

35

R' on vety tai C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyyli, c')  $\begin{matrix} & R' \\ & / \\ -N & \\ & \backslash \\ & R'' \end{matrix}$ , jossa kumpi-

kin tähteistä R' ja R" on toisistaan riippumatta vety tai C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyyli, tai toinen on vety tai C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyyli ja toinen on a") C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-sykloalkyylirengas, joka on substituomaton tai substituoitu yhdellä, kahdella tai kolmella C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyyli-ryhmällä, jotka voivat olla samanlaiset tai erilaiset, tai b") fenyylirengas, joka on substituomaton tai substituoitu yhdellä - kolmella substituentilla, jotka toisistaan riippumatta ovat C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyyli, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksi, halogeeni tai trihalo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyyli, tai d') C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-sykloalkyyli- tai C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-sykloalkyyli-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyyli-ryhmä, jossa sykloalkyylirengas on substituomaton tai substituoitu yhdellä tai kahdella C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyyli-ryhmällä, jotka voivat olla samanlaiset tai erilaiset, tai näiden farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

15

Edellä esitetty ehto sulkee kaavan I mukaisten yhdisteiden piiristä pois tunnetut, julkaisuun WO-A- 89/08646 sisältyvät yhdisteet.

20

Kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ovat happoadditiosuolat epäorgaanisten happojen, esim. typpi-, kloorivety-, bromivety-, rikki-, perkloori- ja fosforihappojen, kanssa tai orgaanisten happojen, esim. etikka-, propioni-, glykoli-, maito-, oksaali-, maloni-, omena-, maleiini-, viini-, sitruuna-, bentsoe-, kaneli-, manteli-, fumaari-, metaanisulfony- ja salisyylihappojen, kanssa ja suolat epäorgaanisten emästen, esim. alkalimetalli-, erityisesti natrium- tai kaliumemästen tai maa-alkalimetalli-, erityisesti kalsium- tai magnesiumemästen tai orgaanisten emästen, esim. alkyyliamiinien, mieluummin trietyyliamiinin, tai emäkisten, luonnollisesti esiintyvien aminohappojen, mieluummin arginiinin, kanssa.

35

Alkyyli-ryhmät voivat olla haarautuneita tai suoraa ketju-ryhmiä. C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyyli-ryhmä on esim. C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyyli-ryhmä, erityisesti metyyli, propyyli, butyyli tai heksyyli.

$C_1$ - $C_4$ -alkyyyliryhmä on mieluummin metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli tai butyyli, erityisesti se on metyyli, etyyli tai isopropyyli.

- 5  $C_1$ - $C_4$ -alkoksiiryhmä on mieluummin metoksi, etoksi, propoksi tai isopropoksi, erityisesti se on metoksi tai etoksi.

Halogeeniatomi on esim. kloori, bromi tai fluori, erityisesti se on kloori tai fluori.

10

Trihalo- $C_1$ - $C_4$ -alkyyyliryhmä on esim. trikloori- tai trifluori- $C_1$ - $C_4$ -alkyyyliryhmä, erityisesti se on trifluorimetyyli.

- 15 Fenyyli- $C_1$ - $C_3$ -alkyyyliryhmä on esim. bentsyyli tai fenyylietyyli, erityisesti se on bentsyyli.

- 20  $C_5$ - $C_8$ -sykloalkyyyliryhmä tai sykloalkyyliosaa  $C_5$ - $C_8$ -sykloalkyyli- $C_1$ - $C_3$ -alkyyyliryhmässä on esim. syklopentyyli- tai sykloheksyylirengas.

- 25  $C_5$ - $C_8$ -sykloalkyyli- $C_1$ - $C_3$ -alkyyyliryhmä on mieluummin  $C_5$ - $C_8$ -sykloalkyyylimetyyli- tai  $C_5$ - $C_8$ -sykloalkyylietyyliryhmä, erityisesti syklopentyylimetyyli ja sykloheksyyylimetyyli.

25

$C_3$ - $C_6$ -sykloalkyylirengas on esim. syklopropyyli-, syklopentyyli- tai sykloheksyylirengas, erityisesti syklopentyyli- tai sykloheksyylirengas.

- 30 Kun  $n$  on suurempi kuin 1, ketju  $-(CH_2)_n-$  voi olla haarautunut tai suora alkyleeniketju.

- 35 Substituentti  $-O-(CH_2)_n-C(R_3R_4)-C(O)Q$ , jossa  $n$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  ja  $Q$  tarkoittavat samaa kuin edellä, voi liittyä bentseeniosan mihin tahansa asemaan a - d, asema b ja c ovat edullisia.



4. etyyli-5-[2-(2-(4-fluorifenyyli) etyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksi-2,2-dimetyylipentanaoatti;
5. etyyli-1-[3-(2-(2-fenyylietyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli) oksipropyyli]-syklopentaani-1-karboksylaatti;
6. etyyli-5-[2-(2-fenyylietyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-7-yyli]oksi-2,2-dimetyylipentanaoatti;
- 10 7. 5-[2-(2-(4-fluorifenyyli) etyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksi-2,2-dimetyyli-N-isobutyylipentaaniamidi;
8. 5-[2-(2-fenyylietyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksi-2,2-dimetyyli-N-syklo-
- 15 heksyylipentaaniamidi;
9. 5-[2-(2-fenyylietyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksi-2,2-dimetyyli-N-(2,4-dimetoksifenyyli)pentaaniamidi;
10. 5-[2-(2-fenyylietyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksi-2,2-dimetyyli-N-
- 20 (2,4,6-trifluorifenyyli)pentaaniamidi;
11. 5-[2-(2-fenyylietyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksi-2,2-dimetyyli-N-
- (2,4,6-trimetoksifenyyli)pentaaniamidi;
- 25 12. 5-[2-(2-fenyylietyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksi-2,2-dimetyyli-N-
- (2,6-di-isopropyylifenyyli)pentaaniamidi;
13. 5-[2-(2-(4-fluorifenyyli) etyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksi-2,2-dimetyyli-N-
- 30 (2,6-di-isopropyylifenyyli)pentaaniamidi;
14. 5-[2-(2-(2,4-difluorifenyyli) etyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksi-2,2-dimetyyli-N-
- (2,4-dimetoksifenyyli)pentaaniamidi;
15. 5-[2-(2-(4-fluorifenyyli) etyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksi-2,2-dimetyyli-N-
- 35 sykloheksyylipentaaniamidi;

16. 1-[3-[2-(2-fenyylietyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksi-propyyli]syklopentaani-1-N-(2,6-di-isopropyylifenyli)karboksamidi;
17. 1-[3-[2-(2-fenyylietyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksi-propyyli]syklopentaani-1-N-sykloheksyylikarboksamidi;
18. 1-[3-[2-(2-(2,4-difluorifenyyli)etyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksi-propyyli]syklopentaani-1-N-(2,6-di-isopropyylifenyli)karboksamidi;
19. 5-[2-(2-(2,4-difluorifenyyli)etyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksi-2,2-dimetyyli-N-(2,6-di-isopropyylifenyli)pentaaniamidi;
20. 5-[2-(2-(4-fluorifenyyli)etyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksi-2,2-dimetyyli-N-(2,4-dimetoksifenyyli)pentaaniamidi;
21. 6-(4,4-dimetyyli-5-okso-oktyyli)oksi-2-propyyli-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyraani;
22. 6-(4,4-dimetyyli-5-okso-oktyyli)oksi-2-(2-fenyylietyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyraani;
23. 6-(4,4-dimetyyli-6-sykloheksyyli-5-oksoheksyyli)oksi-2-(2-fenyylietyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyraani; ja
24. metyyli-5-[2-(2-(2,4-difluorifenyyli)etyyli)-3-(1-metyyli)-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksi-2,2-dimetyylipentanoaatti,  
joko yksittäisenä isomeerina tai näiden isomeerien seoksena, ja näiden yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Edellä esitettyjen, numeroitujen yhdisteiden rakennekaavat, niiden progressiivisen numeroinnin mukaisesti, on esitetty seuraavassa taulukossa:

| Yhdiste | Z | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>                        | n | Substituentin<br>asema | R <sub>3</sub>                     | R <sub>4</sub>  | Q                     |
|---------|---|-----------------|---------------------------------------|---|------------------------|------------------------------------|-----------------|-----------------------|
| 1       | 0 | CH <sub>3</sub> | PhCH <sub>2</sub>                     | 3 | b                      | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> | OEt                   |
| 2       | 0 | CH <sub>3</sub> | PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | 3 | b                      | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> | OEt                   |
| 3       | 0 | CH <sub>3</sub> | PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | 3 | b                      | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> | O <i>i</i> Pr         |
| 4       | 0 | CH <sub>3</sub> | (4F)PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 3 | b                      | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> | OEt                   |
| 5       | 0 | CH <sub>3</sub> | PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | 3 | b                      | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - |                 | OEt                   |
| 6       | 0 | CH <sub>3</sub> | PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | 3 | c                      | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> | OEt                   |
| 7       | 0 | CH <sub>3</sub> | (4F)PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 3 | b                      | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> | NH <i>i</i> Bu        |
| 8       | 0 | CH <sub>3</sub> | PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | 3 | b                      | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> | NHcycloHex            |
| 9       | 0 | CH <sub>3</sub> | PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | 3 | b                      | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> | NH(2,4MeO)Ph          |
| 10      | 0 | CH <sub>3</sub> | PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | 3 | b                      | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> | NH(2,4,6F)Ph          |
| 11      | 0 | CH <sub>3</sub> | PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | 3 | b                      | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> | NH(2,4,6MeO)Ph        |
| 12      | 0 | CH <sub>3</sub> | PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | 3 | b                      | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> | NH(2,6 <i>i</i> Pr)Ph |

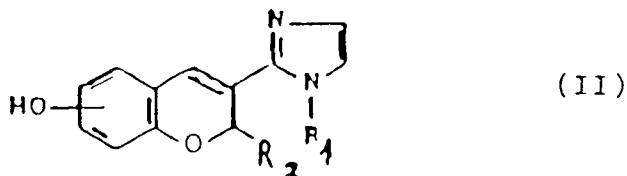
| Yhdiste | Z | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>                           | n | Substituentin<br>asena | R <sub>3</sub>                     | R <sub>4</sub>                     | Q                         |
|---------|---|-----------------|--|---|------------------------|------------------------------------|------------------------------------|---------------------------|
| 13      | 0 | CH <sub>3</sub> | (4F) PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>   | 3 | b                      | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub>                    | NH(2,6iPr)Ph              |
| 14      | 0 | CH <sub>3</sub> | (2,4F) PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 3 | b                      | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub>                    | NH(2,4MeO)Ph              |
| 15      | 0 | CH <sub>3</sub> | (4F) PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>   | 3 | b                      | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub>                    | NHcycloHex                |
| 16      | 0 | CH <sub>3</sub> | PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>        | 3 | b                      | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - | NH(2,6iPr)Ph              |
| 17      | 0 | CH <sub>3</sub> | PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>        | 3 | b                      | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - | NHcycloHex                |
| 18      | 0 | CH <sub>3</sub> | (2,4F) PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 3 | c                      | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - | Nh(2,6iPr)Ph              |
| 19      | 0 | CH <sub>3</sub> | (2,4F) PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 3 | b                      | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub>                    | NH(2,6iPr)Ph              |
| 20      | 0 | CH <sub>3</sub> | (4F) PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>   | 3 | b                      | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub>                    | NH(2,4MeO)Ph              |
| 21      | 0 | Pr              | Pr                                       | 3 | b                      | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub>                    | Pr                        |
| 22      | 0 | CH <sub>3</sub> | PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>        | 3 | b                      | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub>                    | Pr                        |
| 23      | 0 | CH <sub>3</sub> | PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>        | 3 | b                      | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>2</sub> -cycloHex |
| 24      | 0 | CH <sub>3</sub> | (2,4F) PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 3 | b                      | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub>                    | OMe                       |

Lyhenteet Me, Et, Pr, iPr, iBu, Hex ja Ph tarkoittavat metyyli, etyyli, propyyli, iso-propyyli, isobutyylili, heksyyli ja vastaavasti fenyyli.

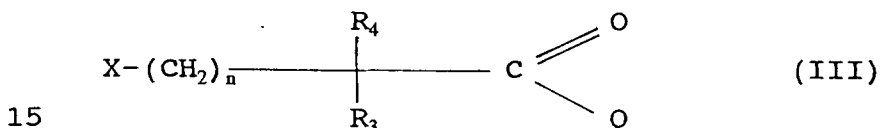
Keksinnön mukaiset yhdisteet ja niiden suolat voidaan saada menetelmällä, jossa

a) kaavan II mukainen yhdiste

5



10 jossa  $R_1$  ja  $R_2$  tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa



15

jossa X on halogeeniatomi tai aktiivisen esteriryhmän tähde ja  $R_3$ ,  $R_4$ , Q ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, ja kaavan I mukainen yhdiste muutetaan haluttaessa toiseksi, 20 kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi ja/tai kaavan I mukainen yhdiste muutetaan haluttaessa sen suolaksi ja/tai suola muutetaan haluttaessa vapaaksi yhdisteeksi.

Kun X kaavassa III on halogeeniatomi, se on esim. kloori 25 tai bromi.

Kun X on aktiivisen esterin tähde, se on esim. mesyyli- tai tosyyliryhmä, mieluummin tosyyliryhmä.

30 Kaavan II mukaisen yhdisteen reaktio kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa voidaan suorittaa hyvin tunnettujen menetelmien mukaisesti, sopivan emäksisen aineen läsnäollessa sopivassa orgaanisessa liuottimessa, mieluummin kalium-tert.-butoksidilla tert.-butanolissa tai vedettömällä  $K_2CO_3$ :lla asetonissa tai natriumhydridillä dimetyyliformamidissa. 35

Reaktio voidaan suorittaa lämpötiloissa, jotka vaihtelevat huoneen lämpötilasta palautuslämpötilaan.

5 Kaavan I mukaisen yhdisteen mahdollinen muuttaminen toiseksi, kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi voidaan suorittaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä.

10 Näin esimerkiksi kaavan I mukainen yhdiste, joka sisältää esteröidyn karboksiryhmän, voidaan muuttaa kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, joka sisältää vapaan karboksiryhmän, happamalla tai alkalisella hydrolyysillä, työskentelemällä lämpötiloissa, jotka vaihtelevat huoneen lämpötilasta noin 100 °C:seen.

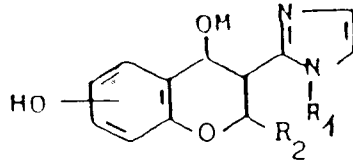
15 Kaavan I mukainen yhdiste, joka sisältää vapaan karboksiryhmän, voidaan muuttaa kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, joka sisältää esteröidyn karboksiryhmän, esteröimällä esim. vastaavan happohalogenidin, esim. -kloridin, tai seka-anhydridin kautta, saattamalla yhdiste reagoimaan sopivan C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyylialkoholin ylimäärän kanssa, tai este-  
20 röimällä suoraan, t.s. saattamalla yhdiste reagoimaan sopivan C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoholin kanssa happokatalyytin, esim. kuivan HCl:n tai BF<sub>3</sub>-eteraatin tai SOCl<sub>2</sub>:n, läsnäollessa.

25 Kaavan I mukaiset amidit voidaan valmistaa esim. happoklorideista saattamalla viimeksi mainittu reagoimaan halutun amiinin kanssa aproottisessa liuottimessa, kuten kloroformissa, haluttaessa mukana käytetään happoa sitovaa ainetta, kuten trietyyliamiinia; vaihtoehtoisesti  
30 hapot itse voidaan kondensoida halutun amiinin kanssa sopivan kytkevän reagenssin, kuten disykloheksyylikarbo-di-imidin, läsnäollessa.

35 Keksinnön mukaisen yhdisteen mahdollinen suolan muodostus kuten myös keksinnön mukaisen yhdisteen isomeerien seoksen erottaminen yksittäisiksi isomeereiksi voidaan suorittaa alalla hyvin tunnettuja menetelmiä käyttäen.

Kaavan II mukaiset yhdisteet, joissa A, R<sub>2</sub> ja R<sub>3</sub> tarkoittavat samaa kuin edellä, voidaan saada β-eliminoimalla kaavan IV mukainen yhdiste

5



(IV)

jossa R<sub>1</sub> ja R<sub>2</sub> tarkoittavat samaa kuin edellä ja M tarkoittaa vetyä tai asyyliryhmää, erityisesti asetyyli-

10 koittaa vetyä tai asyyliryhmää, erityisesti asetyyli-

ryhmää. Reaktio voidaan suorittaa sopivan liuottimen, kuten jääetikan, asetanhydridi-pyridiini-seosten, dimetyyli-

formamidin (DMF) tai dimetyylisulfoksidin (DMSO) tai bentseenin läsnäollessa käyttäen mukana sopivia määriä,

15 jopa katalyyttisiä määriä vahvaa happoa, esim. konsentroitua H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:ää, HCl:ää tai p-tolueenisulfonihappoa, lämpötiloissa, jotka vaihtelevat noin 50 °C:sta palautuslämpötilaan.

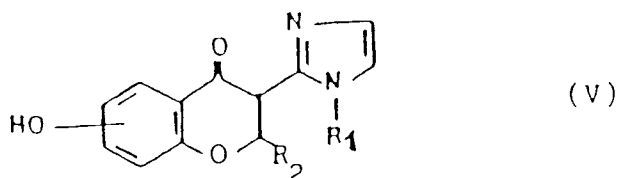
20 Sama muuttaminen voidaan tehdä myös keittämällä palautus-

jäähdyttäen kaavan IV mukaista yhdistettä konsentroiduissa hapoissa, esim. kloori- tai bromivetyhapossa. Kun kaavan IV mukaisessa yhdisteessä M on asyyliryhmä, erityisesti asetyyli, reaktio voidaan suorittaa myös pyrolyysillä lämpötiloissa, jotka vaihtelevat tyypillisesti noin

25 200 °C:sta noin 300 °C:seen.

Kaavan III mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja yhdisteitä.

30 Kaavan IV mukaiset yhdisteet, joissa M tarkoittaa vetyä ja A, R<sub>2</sub> ja R<sub>3</sub> tarkoittavat samaa kuin edellä, voidaan saada esim. pelkistämällä kaavan V mukainen yhdiste



10 jossa  $R_1$  ja  $R_2$  tarkoittavat samaa kuin edellä. Pelkistys voidaan suorittaa hyvin tunnetuilla menetelmillä, esimerkiksi käsittelemällä alkalimetalliboorihydridillä, esim.  $\text{NaBH}_4$ :llä, sopivassa liuottimessa, esim. metyyli- tai etyylialkoholissa tai veden ja etyylialkoholin seoksessa, tai käsittelemällä  $\text{LiAlH}_4$ :llä vedettömässä liuottimessa, esim. dietyylieetterissä tai tetrahydrofuraanissa, lämpötilassa, joka molemmissa tapauksissa vaihtelee tyy-  
15 pillisesti  $0\text{ }^\circ\text{C}$ :sta palautuslämpötilaan, reaktioajat vaihtelevat noin yhdestä kuuteen tuntiin.

20 Kaavan IV mukaiset yhdisteet, joissa M on asyyliryhmä, voidaan saada esimerkiksi saattamalla vastaavat kaavan IV mukaiset yhdisteet, joissa M on vety, reagoimaan sopivan asyylihalogenidin, mieluummin -kloridin, kanssa. Reaktio asetyylikloridin kanssa suoritetaan esimerkiksi vedettömässä pyridiinissä tai inertissä liuottimessa, esim. vedettömässä bentseenissä, haluttaessa ekvimolaarisen määrän emästä, kuten trietyyliamiinia, läsnäollessa lämpötiloissa, jotka vaihtelevat huoneen lämpötilasta noin  $60\text{ }^\circ\text{C}$ :seen.

30 Kaavan V mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa esimerkiksi saattamalla sopiva asetyylisalisyylikloridi reagoimaan sopivan 2-metyyli-imidatsolijohdannaisen kanssa tunnettujen menetelmien mukaisesti, esim. kuten kuvataan julkaisussa J.Het.Chem. 23, (1986), 1693.

35 Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on havaittu olevan asyyli-CoA:kolesteroliasyyli-transferaasi-entsyymiä (ACAT - EC 2.3.1.26) inhiboiva aktiivisuus, joka entsyymi säätelee

kolesterolin solunsisäistä esteröitymistä (Suckling K.E., Stange E.F., J.Lip.Res. (1985) 26, 647), ja siten kolesteryyliestereiden solunsisäistä kerääntymistä.

5 Tämän entsyymin aktiivisuus kohoaa suurimpaan määrään ateroskleroottisessa prosessissa, jossa esteröidyn kolesterolin kerääntyminen ateroskleroottiseen plakkiin on yksi päätapahtumista (Brecher P., Chan C., B.B.A. (1980) 617, 458).

10

ACAT näyttölee avainosaa myös kolesterolin intestinaaliossa absorptiossa ja entsyymin merkittävä aktiivisuus on havaittu useiden eläinlajien intestinaalisissa limakalvosoluissa (Heider J.G., Pickens C.E., Kelly L.A., J.Lip. Res. (1983) 24, 1127).

15

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet johtuen niiden ACAT-inhibiittoriaktiivisuudesta sen lisäksi, että niillä on antidiislipideeminen aktiivisuus, toimivat myös suoraan antiateroskleroottisina aineina pystyen estämään aterosmaattisen plakin kehittymisen ja tästä johtuen niitä voidaan käyttää erityisesti estämään sepelvaltimosairautta (coronary heart disease = CHD), esim. myokardiaalista infarktia ja rasisurintakipua (angina). Ihmistä tai eläintä, esim. imettäväistä, voidaan näin ollen hoitaa menetelmällä, jossa potilaalle annostetaan terapeuttisesti tehokas määrä kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa. Tällä tavalla ihmisen tai eläimen olotilaa voidaan parantaa.

30

Entsyymin aktiivisuutta ja sen säätelyä keksinnön mukaisilla yhdisteillä on tutkittu laboratorioissamme mikrosomaalisilla valmisteilla, jotka on valmistettu kaniinin ateroskleroottisesta rinta-aortasta (intima media) olennaisesti F.P.Bell'in esittämän menetelmän mukaisesti [Atherosclerosis (1981) 38, 81].

35

Taulukossa 1 on esitetty tulokset, jotka saatiin testattaessa neljä tämän keksinnön mukaista tyypillistä yhdistettä:

5 (±)-5-[2-(2-fenyylietyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksi-2,2-dimetyyli-N-(2,6-di-isopropyyllifenyyli)pentaaniamidi (sisäinen koodi FCE 26734);

10 etyyli-(±)-1-[3-(2-(2-fenyylietyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli)oksi-2,2-dimetyyli-N-sykloheksyyli]syklopentaani-1-karboksylaatti (sisäinen koodi FCE 27051);

15 (±)-5-[2-(2-(4-fluorifenyyli)etyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksi-2,2-dimetyyli-N-sykloheksyyli-pentaaniamidi (sisäinen koodi FCE 27116);

(±)-5-[2-(2-(2,4-difluorifenyyli)etyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksi-2,2-dimetyyli-N-(2,6-di-isopropyyllifenyyli)pentaaniamidi (sisäinen koodi FCE 27113);

20 hyvin tunnettu yhdiste betsafibraatti ja tunnettu yhdiste etyyli-(±)-5-[2-propyyli-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-bentsopyran-6-yyli]oksi-2,2-dimetyylipentanoaatti (sisäinen koodi FCE 25184), joka tunnetaan julkaisussa WO 89/08646.

25

Taulukko 1 - IC<sub>50</sub>-arvot ACAT-inhibitiolle mikrosomeissa, jotka saatiin kaniinin ateroskleroottisesta rinta-aortasta.

| 5  | Yhdiste        | IC <sub>50</sub> (M)  | rajat p=0,95                                  |
|----|----------------|-----------------------|---|
|    | FCE 26734      | 8,51x10 <sup>-8</sup> | 8,15x10 <sup>-8</sup> - 8,87x10 <sup>-8</sup> |
|    | FCE 27051      | 6,68x10 <sup>-8</sup> | 6,04x10 <sup>-8</sup> - 7,32x10 <sup>-8</sup> |
|    | FCE 27116      | 3,99x10 <sup>-8</sup> | 1,87x10 <sup>-8</sup> - 6,11x10 <sup>-8</sup> |
| 10 | FCE 27113      | 8,22x10 <sup>-8</sup> | 2,78x10 <sup>-8</sup> - 1,37x10 <sup>-7</sup> |
|    | FCE 25184      | 1,06x10 <sup>-6</sup> | 0,77x10 <sup>-6</sup> - 1,45x10 <sup>-6</sup> |
|    | betsafibraatti | 5,13x10 <sup>-4</sup> | 3,55x10 <sup>-4</sup> - 8,29x10 <sup>-4</sup> |

IC<sub>50</sub>-arvot ACAT-inhibitiolle osoittavat, että tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat yli 5000 kertaa tehokkaampia kuin betsafibraatti, jonka inhibiittoriaktiivisuus in vitro (kaniinin arteriaalisilla mikrosomeilla) on jo kuvattu (Hudson H., Day A., Atherosclerosis (1982) 45, 109) ja yhdisteet ovat yli 10 kertaa tehokkaampia kuin tunnettu yhdiste FCE 25184.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden annospitoisuus, joka on sopiva oraaliseen annostukseen aikaihmisille, voi vaihdella noin 50 mg:sta noin 500 mg:aan per annos 1-3 kertaa päivässä riippuen taudista, potilaiden iästä ja painosta. Esimerkiksi (±)-5-[2-(2-fenyylietyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksi-2,2-dimeetyyli-N-(2,6-di-isopropyylylfenyyli)pentaaniamidi on sopiva annostettavaksi oraalisesti näissä annospitoisuuksissa.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden myrkyllisyys on vähäinen, mistä johtuen niitä voidaan käyttää turvallisesti hoidossa. Hiiret ja rotat, joita oli pidetty 9 tuntia ilman ruokaa, käsiteltiin oraalisesti kasvavien annosten yhdel-

lä ainoalla annoksella, jonka jälkeen niiden annettiin elää ja syödä normaalisti. Suuntaa antava akuutti myrkyllisyys ( $LD_{50}$ ) todettiin 7. päivänä käsittelyn jälkeen, esimerkiksi hiirillä yhdisteen FCE 27116  $LD_{50}$ -arvo oli yli 800 mg/kg.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan annostaa erilaisissa annosmuodoissa, esim. oraalisesti tabletteina, kapseleina, sokeri- tai kalvopäällysteisinä tabletteina, nesteinä liuoksia tai suspensioina.

Keksintö koskee myös farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät keksinnön mukaisen yhdisteen yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän täyteaineen (joka voi olla kantoina tai laimennusaine) kanssa.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä sisältävät farmaseuttiset koostumukset valmistetaan tyypillisesti noudattaen tavanomaisia menetelmiä ja ne annostetaan farmaseuttisesti sopivassa muodossa.

Esimerkiksi kiinteät, oraaliset muodot voivat sisältää yhdessä aktiivisen yhdisteen kanssa laimennusaineita, esim. laktoosia, dekstroosia, sakkaroosia, selluloosaa, maissitärkkelystä tai perunatarkkelystä, voiteluaineita, esim. piihappoa, talkkia, steariinihappoa, magnesium- tai kalsiumstearaattia ja/tai polyetyleeniglykoleja, sideaineita, esim. tärkkelyksiä, arabikumeja, liivatetta, metyylliselluloosaa, karboksimeyylliselluloosaa tai polyvinylipyrrolidonia, hajottavia aineita, esim. tärkkelystä, algiinihappoa, alginaatteja tai natriumtärkkelysglykolaattia, kuohuseoksia, väriaineita, makeutusaineita, kostutusaineita, kuten lesitiiniä, polysorbaatteja, lauryylisulfaatteja ja yleensä myrkyttömiä ja farmakologisesti inaktiivisia aineita, joita käytetään farmaseuttisiin valmisteisiin. Mainitut farmaseuttiset valmisteet voidaan valmistaa tunnetulla tavalla esimerkiksi sekoitus-,

granulointi-, tabletointi-, sokeripäällystys- tai kalvo-  
päällystysmenetelmillä.

Nestemäiset dispersiot oraaliseen annostukseen voivat  
5 olla esim. siirappeja, emulsioita ja suspensioita. Siirap-  
pit voivat sisältää kantoaineena esimerkiksi sakkaroosia  
tai sakkaroosia yhdessä glyserolin ja/tai mannitolin ja/  
tai sorbitolin kanssa, erityisesti siirappi, joka annos-  
tetaan diabetespotilaille, voi sisältää kantoaineina ai-  
10 noastaan sellaisia tuotteita, jotka eivät metabolisoidu  
glukoosiksi tai metabolisoituvat hyvin vähäisessä määrin  
glukoosiksi, tällainen on esimerkiksi sorbitoli.

Suspensiot ja emulsiot voivat sisältää kantoaineena esi-  
15 merkiksi luonnollisen kumin, agarin, natriumalginaatin,  
pektiinin, metyyliiselluloosan, karboksimeyyliiselluloosan  
tai polyvinyylialkoholien.

Seuraavat esimerkit kuvaavat mutta eivät rajoita keksin-  
20 töä.


#### Esimerkki 1

Suspensioon, jota sekoitetaan ja jossa on 98 mg natrium-  
hydridiä (3,3 mmoolia) 80%:isena dispersiona mineraaliöl-  
25 jyssä vedettömässä dimetyyliformamidissa (5 ml), lisätään  
tipoitain 5 minuutissa huoneen lämpötilassa liuos, jossa  
on 0,5 g 2-(2-fenyylietyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-  
yyli)-2H-1-bentsopyran-6-olia (1,64 mmoolia) DMF:ssä (5  
ml). Sen jälkeen, kun kaasunkehittyminen lakkaa, lisätään  
30 yhdellä kertaa 0,467 g etyyli-5-bromi-2,2-dimetyylipen-  
tanoaattia (1,97 mmoolia) ja sekoittamista jatketaan 2  
tuntia. Reaktioseos kaadetaan veteen (70 ml), uutetaan  
etyyliasetaatilla (3x30 ml) ja yhdistetyt, orgaaniset  
faasit pestään suolaliuoksella ja kuivataan natriumsul-  
35 faatilla. Liuotin poistetaan alennetussa paineessa, jonka  
jälkeen jäännös kromatografoidaan piihappogeelipylväässä  
(eluointiaineena n-hekseeni:etyyliasetaatilla; 60:40), saa-

daan 0,56 g (74 %) etyyli-(±)-5-[2-(2-fenyylietyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]-oksi-2,2-dimetyylipentanoaatti vaaleankeltaisena öljynä.

|   |  |       |      |      |
|---|--|-------|------|------|
| 5 | Alkuaineanalyysi                       | C     | H    | N    |
|   | saatu                                  | 72,66 | 7,47 | 5,59 |
|   | laskettu kaavalle $C_{30}H_{36}N_2O_4$ | 73,34 | 7,42 | 5,73 |

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 200 MHz)

|    |   |
|----|---|
| 10 | 1,25 (9H,m, $OCH_2CH_3$ , $-C(CH_3)_2-$ ),  |
|    | 1,70 (4H,m, $OCH_2CH_2CH_2$ ),  |
|    | 2,00 (2H,m, $CH_2CH_2$ ),   |
|    | 2,82 (2H,m, $CH_2CH_2Ph$ ),   |
|    | 3,77 (3H,s, $NCH_3$ ),  |
| 15 | 3,89 (2H,m, $OCH_2CH_2$ ),  |
|    | 4,11 (2H,q, $J=7,1$ Hz, $-OCH_2CH_3$ ),   |
|    | 5,46 (1H,dd, $J=9,5$ Hz, $J=3,8$ Hz, $OCH$ ),   |
| 20 | 6,60-7,25 (11H,m, aromaattiset,  ). |

Vastaavalla tavalla voidaan valmistaa seuraavat yhdisteet:


25 etyyli-(±)-5-[2-bentsyyli-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksi-2,2-dimetyylipentanoaatti (vaaleankeltainen öljy),

|    |  |       |      |      |
|----|--|-------|------|------|
|    | alkuaineanalyysi                       | C     | H    | N    |
|    | saatu                                  | 72,80 | 7,30 | 5,84 |
| 30 | laskettu kaavalle $C_{29}H_{34}N_2O_4$ | 73,39 | 7,22 | 5,90 |

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 200 MHz)

|    |   |
|----|---|
|    | 1,25 (9H,m, $OCH_2CH_3$ , $-C(CH_3)_2-CO-$ ), |
|    | 1,70 (4H,m, $OCH_2CH_2CH_2-$ ),               |
| 35 | 3,05 (2H,m, $CH_2Ph$ ),                       |
|    | 3,78 (3H,s, $NCH_3$ ),                        |
|    | 3,92 (2H,m, $OCH_2CH_2$ ),                    |

4,12 (2H,q, J=7,1 Hz, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  
 5,66 (1H,dd, J= 7,9 Hz, J= 4,9 Hz, OCH-),

6,60-7,25 (11H,m, aromaattiset,  );

5

etyyli-(±)-5-[2-(2-(4-fluorifenyyli)etyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksi-2,2-dimetyylipentanoaatti, vaaleankeltainen öljy,

10

| alkuaineanalyysi   | C     | H    | N    | F    |
|--|-------|------|------|------|
| saatu  | 71,20 | 7,01 | 5,46 | 3,69 |
| laskettu kaavalle C <sub>30</sub> H <sub>35</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> | 71,10 | 6,96 | 5,53 | 3,75 |

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)

1,24 (9H,m, -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-),

1,70 (4H,m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),

2,00 (2H,m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-4FPh),


2,80 (2H,m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-4FPh),

20 3,78 (3H,s, NCH<sub>3</sub>),

3,90 (2H,m, OCH<sub>2</sub>),

4,11 (2H,q, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),

5,43 (1H,dd, J= 3,5 Hz, J= 9,8 Hz, OCH),

25 6,60-7,10 (10H,m, aromaattiset,  );

etyyli-(±)-1-[3-(2-(2-fenyylietyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli)oksi-propyyli]-syklopentaani-1-karboksylaatti, alhaisessa lämpötilassa sulava kiinteä aine,


30

| alkuaineanalyysi  | C     | H    | N    |
|---|-------|------|------|
| saatu   | 74,56 | 7,40 | 5,37 |
| laskettu kaavalle C <sub>32</sub> H <sub>38</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> | 74,68 | 7,44 | 5,44 |

35

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)

1,25 (t, J=7,1 Hz, 3H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),


- 1,60 (m, 10H, alif. -CH<sub>2</sub>-),  
 2,10 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph, -CH<sub>2</sub>-),  
 2,82 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph),  
 3,77 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>),  
 5 3,89 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>),  
 4,12 (q, J=7,1 Hz, 2H, COOCH<sub>2</sub>),  
 5,46 (dd, J= 3,8 Hz, J= 9,5 Hz, 1H, OCH),  
 6,60-7,25 (m, 11H, aromaattiset,  );

10

(±)-6-(4,4-dimetyyli-6-sykloheksyyli-5-oksoheksyyli)oksi-  
 2-(2-fenyylieytyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-  
 1-bentsopyrani, vaaleankeltainen öljy,

| 15 | alkuaineanalyysi  | C     | H    | N    |
|----|---|-------|------|------|
|    | saatu   | 77,46 | 8,25 | 5,13 |
|    | laskettu kaavalle C <sub>35</sub> H <sub>44</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 77,74 | 8,20 | 5,18 |

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)

- 20 1,13 (6H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),  
 1.42 (1H, m, CH(sykloheks.))  
 1,63-1,77 (14H, m, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>(sykloheks.), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>))  
 2,05 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph),  
 2,46 (2H, m, C-CH<sub>2</sub>),  
 25 O  
 2,80 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph),  
 3,76 (3H, s, NCH<sub>3</sub>),  
 3,86 (2H, m, OCH<sub>2</sub>),  
 5,50 (1H, dd, J=3,7 Hz, J=9,5 Hz, OCH),  
 30 6,55-7,25 (11H, m, aromaattiset,  );


metyyli-(±)-5-[2-(2-(2,4-difluorifenyyli)etyyli)-3-(1-  
 metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]ok-  
 35 si-2,2-dimetyylipentanoaatti, valkoinen jauhe, sul.p.  
 127-129 °C,

|   |       |      |      |      |
|---|-------|------|------|------|
| alkuaineanalyysi                          | C     | H    | N    | F    |
| saatu                                     | 67,95 | 6,31 | 5,40 | 7,50 |
| laskettu kaavalle $C_{29}H_{32}F_2N_2O_4$ | 68,22 | 6,32 | 5,49 | 7,44 |

- 5 etyyli-(±)-5-[(2-fenyylietyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-7-yyli]oksi-2,2-dimetyyli-pentanoaatti, vaaleankeltainen öljy,

|  |       |      |      |
|--|-------|------|------|
| alkuaineanalyysi                       | C     | H    | N    |
| 10 saatu                               | 73,71 | 7,50 | 5,65 |
| laskettu kaavalle $C_{30}H_{36}N_2O_4$ | 73,74 | 7,42 | 5,73 |

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 200 MHz)

- 1,19 (6H,s,  $C(\underline{CH}_3)_2$ ),  
 15 1,23 (3H,t,  $J=7,1$  Hz,  $COOCH_2\underline{CH}_3$ ),  
 1,70 (4H,m,  $OCH_2\underline{CH}_2\underline{CH}_2$ ),  
 1,90-2,25 (2H,m,  $PHCH_2\underline{CH}_2$ ),  
 2,65-3,00 (2H,m,  $Ph\underline{CH}_2\underline{CH}_2$ ),  
 3,75 (1H,s,  $N\underline{CH}_3$ ),  
 20 3,90 (2H,m,  $O\underline{CH}_2\underline{CH}_2$ ),  
 4,11 (2H,q,  $J=7,1$  Hz,  $COO\underline{CH}_2\underline{CH}_3$ ),  
 5,49 (1H,dd,  $J=3,6$  Hz,  $J=9,3$  Hz,  $O\underline{CH}$ ),  
 6,45-7,30 (11H,m, aromaattiset,  );


25

isopropyyli-(±)-5-[2-(2-fenyylietyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksi-2,2-dimetyylipentanoaatti, vaaleankeltainen öljy,

|  |       |      |      |
|--|-------|------|------|
| 30 alkuaineanalyysi                    | C     | H    | N    |
| saatu                                  | 73,95 | 7,70 | 5,52 |
| laskettu kaavalle $C_{31}H_{38}N_2O_4$ | 74,07 | 7,62 | 5,57 |

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 200 MHz)

- 35 1,18 (6H,s,  $(\underline{CH}_3)_2C$ ),  
 1,21 (6H,d,  $J=6,3$  Hz,  $(\underline{CH}_3)_2CH$ ),  
 1,70 (4H,m,  $OCH_2\underline{CH}_2\underline{CH}_2$ ),


- 1,90-2,25 (2H,m, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),  
 2,65-3,00 (2H,m, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),  
 3,78 (3H,s, N(CH<sub>3</sub>)),  
 3,90 (2H,m, OCH<sub>2</sub>),  
 5 4,98 (1H,ept. J=6,3 Hz, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH),  
 5,47 (1H,dd, J=3,6 Hz, J=9,5 Hz, OCH),  
 6,55-7,25 (11H,m, aromaattiset,  );

- 10 (±)-6-(4,4-dimetyyli-5-okso-oktyyli)oksi-2-propyyli-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyraani, vaalean-keltainen öljy,

| alkuaineanalyysi  | C     | H    | N    |
|---|-------|------|------|
| 15 saatu  | 72,90 | 8,63 | 6,48 |
| laskettu kaavalle C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 73,55 | 8,54 | 6,59 |


<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)

- 0,98 (6H,m, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>),  
 20 1,14 (6H,s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C),  
 1,40-1,70 (10H,m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO),  
 2,45 (2H,t, J=7,1 Hz, CH<sub>2</sub>CO),  
 3,85 (2H,m, OCH<sub>2</sub>),  
 3,91 (3H,s, NCH<sub>3</sub>),  
 25 5,48 (1H,dd, J=3,0 Hz, J=9,8 Hz, OCH),

- 6,60-7,25 (6H,m, aromaattiset,  ); ja

- 30 (±)-6-(4,4-dimetyyli-5-okso-oktyyli)oksi-2-(2-fenyyletyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyraani, vaaleankeltainen öljy,

| alkuaineanalyysi   | C     | H    | N    |
|--|-------|------|------|
| saatu  | 75,93 | 7,90 | 5,60 |
| 35 laskettu kaavalle C <sub>31</sub> H <sub>38</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 76,51 | 7,87 | 5,75 |

- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)
- 0,89 (3H, t, J=7,3 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>),
- 1,14 (6H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C),
- 1,50-1,70 (6H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>),
- 5 1,80-2,30 (2H, m, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),
- 2,70-2,90 (2H, t, J=7,2 Hz, CH<sub>2</sub>CO),
- 2,80 (2H, m PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),
- 3,75 (3H, s, NCH<sub>3</sub>),
- 3,90 (2H, m, OCH<sub>2</sub>),
- 10 5,48 (1H, dd, J=3,3 Hz, J=9,9 Hz, OCH),
- 6,60-7,25 (11H, m, aromaattiset,  );

### Esimerkki 2

- 15 Liuosta, jossa on 1 g (2,05 mmoolia) etyyli-5-[2-(2-fenylylietyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yylijoksi-2,2-dimetyylipentanoaattia 0,5 N metanolisessa kaliumhydroksidiliuoksessa, keitetään palautusjäähdyttään 5 tuntia. Liuotin haihdutetaan tyhjöissä ja
- 20 jäännös otetaan talteen vedellä (80 ml). Vesipitoinen liuos pestään etyyliasetaatilla (2x60 ml) ja pH säädetään 1 N HCl:llä arvoon noin 6. Sakka suodatetaan, pestään eetterillä ja kuivataan tyhjöissä, saadaan 0,54 g 5-[2-(2-fenylylietyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-
- 25 bentsopyran-6-yylijoksi-2,2-dimetyylipentaanihappoa valkoisena jauheena, sul.p. 127-128 °C.

| Alkuaineanalyysi   | C     | H    | N    |
|--|-------|------|------|
| saatu  | 72,55 | 6,96 | 6,02 |
| 30 laskettu kaavalle C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> | 73,01 | 7,00 | 6,08 |

Vastaavalla tavalla voidaan valmistaa seuraavat yhdisteet:

- 35 (±)-1-[3-(2-(2-fenylylietyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli)oksi-propyyli]syklopentaani-1-karboksylihappo, valkoinen jauhe, sul.p. 169-171 °C,

|  |       |      |       |
|--|-------|------|-------|
| alkuaineanalyysi                       | C     | H    | N     |
| saatu                                  | 74,00 | 7,10 | 5,69  |
| laskettu kaavalle $C_{30}H_{34}N_2O_4$ | 74,05 | 7,04 | 5,76; |

- 5  $(\pm)$ -5-[2-(2-(4-fluorifenyyli)etyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksi-2,2-dimetyylipentaanihappo, valkoinen jauhe, sul.p. 140-141 °C,

|   |       |      |      |      |
|---|-------|------|------|------|
| alkuaineanalyysi                        | C     | H    | N    | F    |
| 10 saatu                                | 70,20 | 6,65 | 5,80 | 4,8  |
| laskettu kaavalle $C_{28}H_{31}FN_2O_4$ | 70,27 | 6,53 | 5,85 | 3,9. |

### Esimerkki 3

- Esimerkin 2 happo (1,00 g) liuotetaan 40 ml:aan kloroformia. Tähän lisätään tipoittain oksalyylikloridia (0,60 ml) ja DMF:ää (0,05 ml). Muodostunutta liuosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa yön yli, jonka jälkeen se konsentroidaan tyhjöissä. Jäännös otetaan talteen tolueeniin (10 ml) ja lisätään hitaasti liuokseen, jossa on 2,6-diisopropyylianiliinia (0,44 ml) ja trietyyliamiinia (0,32 ml) tolueenissa (10 ml). Muodostunutta seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 4 tuntia, pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan tyhjöissä. Jäännös kromatografoidaan piihappogeelipylvässä (eluoointiaineena n-heksaani/etyyli-asetatti, 3:2) saadaan 0,80 g  $(\pm)$ -5-[2-(2-fenyylietyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksi-2,2-dimetyyli-N-(2,6-di-isopropyylifenyyli)pentaaniamidia valkoisena jauheena, sul.p. 108-110 °C.

|  |       |      |       |
|--|-------|------|-------|
| 30 Alkuaineanalyysi                    | C     | H    | N     |
| saatu                                  | 76,73 | 7,90 | 6,81  |
| laskettu kaavalle $C_{40}H_{49}N_3O_3$ | 77,50 | 7,96 | 6,77. |

- Samalla tavalla voidaan valmistaa seuraavat yhdisteet:
- 35  $(\pm)$ -5-[2-(2-fenyylietyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksi-2,2-dimetyyli-N-

(2,4,6-trifluorifenyyli)pentaaniamidi, valkoinen jauhe,  
sul.p. 67-69 °C,

|   | alkuaineanalyysi                          | C     | H    | N    | F     |
|---|---|-------|------|------|-------|
| 5 | saatu                                     | 69,12 | 5,91 | 7,00 | 9,75  |
|   | laskettu kaavalle $C_{34}H_{34}F_3N_3O_3$ | 69,24 | 5,81 | 7,12 | 9,66; |

(±)-5-[2-(2-fenyylietyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-  
yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksi-2,2-dimetyyli-N-(2,4-  
10 dimetoksifenyyli)pentaaniamidi, valkoinen jauhe, sul.p.  
55-57 °C,

|    | alkuaineanalyysi                       | C     | H    | N     |
|----|--|-------|------|-------|
|    | saatu                                  | 72,21 | 6,98 | 6,95  |
| 15 | laskettu kaavalle $C_{36}H_{41}N_3O_5$ | 72,58 | 6,93 | 7,05; |

(±)-1-[3-[2-(2-fenyylietyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-  
2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksipropyli]syklopentaa-  
ni-1-(N-2,6-di-isopropyylifenyyli)karboksamidi, valkoinen  
20 jauhe, sul.p. 144-146 °C,

|  | alkuaineanalyysi                       | C     | H    | N     |
|--|--|-------|------|-------|
|  | saatu                                  | 77,75 | 7,98 | 6,39  |
|  | laskettu kaavalle $C_{42}H_{51}N_3O_3$ | 78,10 | 7,96 | 6,50; |

25

(±)-1-[3-[2-(2-fenyylietyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-  
2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksipropyli]syklopentaa-  
ni-1-N-sykloheksyylikarboksamidi, valkoinen jauhe, sul.p.  
30 88-90 °C,

|  | alkuaineanalyysi                       | C     | H    | N     |
|--|--|-------|------|-------|
|  | saatu                                  | 76,00 | 7,90 | 7,30  |
|  | laskettu kaavalle $C_{36}H_{45}N_3O_3$ | 76,15 | 7,82 | 7,27; |

35

(±)-1-[3-[2-(2-(2,4-difluorifenyyli)etyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksi-2,2-dimetyyli]syklopentaani-1-N-(2,6-di-isopropyylifenyli)karboksamidi, valkoinen jauhe, sul.p. 111-113 °C,


5

| alkuaineanalyysi                          | C     | H    | N    | F     |
|---|-------|------|------|-------|
| saatu                                     | 72,58 | 7,30 | 6,10 | 5,61  |
| laskettu kaavalle $C_{42}H_{49}N_3F_2O_3$ | 73,98 | 7,24 | 6,16 | 5,57; |

10 (±)-5-[2-(2-(4-fluorifenyyli)etyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksi-2,2-dimetyyli-N-isobutyylipentaaniamidi, vaaleankeltainen alhaal-la sulava, kiinteä aine,

| alkuaineanalyysi                        | C     | H    | N    |
|---|-------|------|------|
| 15 saatu                                | 71,91 | 7,62 | 7,75 |
| laskettu kaavalle $C_{32}H_{40}FN_3O_3$ | 72,01 | 7,55 | 7,87 |

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 200 MHz)

- 0,88 (6H,d,  $J=6,7$  Hz,  $CH(\underline{CH_3})_2$ )  
 20 1,19 (6H,s,  $C(\underline{CH_3})_2$ ),  
 1,70 (4H,m,  $OCH_2\underline{CH_2CH_2}$ ),  
 1,90-2,20 (2H,m,  $PhCH_2\underline{CH_2}$ ),  
 2,60-2,95 (2H,m,  $Ph\underline{CH_2CH_2}$ ),  
 3,05 (2H,m,  $CONH\underline{CH_2}$ ),  
 25 3,78 (3H,s,  $N\underline{CH_3}$ ),  
 3,87 (2H,m,  $O\underline{CH_2}$ ),  
 5,41 (1H,dd,  $J=3,5$  Hz,  $J=9,4$  Hz,  $O\underline{CH}$ ),  
 5,70 (1H,leveä t,  $CONH$ ),  
 30 6,55-7,10 (10H,m, aromaattiset,  );

(±)-5-[2-(2-fenyylietyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksi-2,2-dimetyyli-N-(2,4,6-trimetoksifenyyli)pentaaniamidi, valkoinen jauhe,  
 35 sul.p. 58-60 °C,

|  |       |      |       |
|--|-------|------|-------|
| alkuaineanalyysi                       | C     | H    | N     |
| saatu                                  | 70,84 | 7,05 | 6,66  |
| laskettu kaavalle $C_{37}H_{43}N_3O_6$ | 71,01 | 6,92 | 6,71; |

5

(±)-5-[2-(4-fluorifenyyli)etyyli]-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksi-2,2-dimetyyli-N-(2,6-di-isopropyylifenyli)pentaaniamidi, valkoinen jauhe, sul.p. 70-71 °C,

10

|   |       |      |      |       |
|---|-------|------|------|-------|
| alkuaineanalyysi                        | C     | H    | N    | F     |
| saatu                                   | 75,00 | 7,54 | 6,45 | 3,06  |
| laskettu kaavalle $C_{40}H_{48}FN_3O_3$ | 75,32 | 7,59 | 6,59 | 2,98; |

15

(±)-5-[2-(2-(2,4-difluorifenyyli)etyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksi-2,2-dimetyyli-N-(2,4-dimetoksifenyyli)pentaaniamidi, vaaleanruskea jauhe, sul.p. 51-53 °C,

20

|   |       |      |      |       |
|---|-------|------|------|-------|
| alkuaineanalyysi                          | C     | H    | N    | F     |
| saatu                                     | 67,98 | 6,32 | 6,55 | 6,10  |
| laskettu kaavalle $C_{36}H_{39}F_2N_3O_5$ | 68,44 | 6,22 | 6,65 | 6,01; |

25

(±)-5-[2-(2-(4-fluorifenyyli)etyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksi-2,2-dimetyyli-N-sykloheksyyli-pentaaniamidi, vaaleanruskea jauhe, sul.p. 53-55 °C,

30

|   |       |      |      |       |
|---|-------|------|------|-------|
| alkuaineanalyysi                        | C     | H    | N    | F     |
| saatu                                   | 72,39 | 7,61 | 7,42 | 3,45  |
| laskettu kaavalle $C_{34}H_{42}FN_3O_3$ | 72,95 | 7,56 | 7,50 | 3,39; |

35

(±)-5-[2-(2-(2,4-difluorifenyyli)etyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksi-2,2-dimetyyli-N-(2,6-di-isopropyylifenyli)pentaaniamidi, valkoinen jauhe, sul.p. 69-71 °C,

|    |  |       |      |       |       |
|----|--|-------|------|-------|-------|
|    | alkuaineanalyysi   | C     | H    | N     | F     |
|    | saatu  | 72,97 | 7,26 | 6,36  | 5,80  |
|    | laskettu kaavalle $C_{40}H_{47}F_2N_3O_3$  | 73,25 | 7,22 | 6,41  | 5,79; |
| 5  | (±)-5-[2-(2-fenyylietyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksi-2,2-dimetyyli-N-sykloheksyyli-pentaaniamidi, vaaleankeltainen jauhe, sul.p. 48-50 °C (haj.),         |       |      |       |       |
| 10 | alkuaineanalyysi   | C     | H    | N     |       |
|    | saatu  | 75,20 | 7,88 | 7,60  |       |
|    | laskettu kaavalle $C_{34}H_{43}N_3O_3$   | 75,38 | 8,00 | 7,75; |       |
| 15 | (±)-5-[2-(2-(4-fluorifenyyli)etyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksi-2,2-dimetyyli-N-(2,4-dimetoksifenyyli)pentaaniamidi, vaaleanruskea jauhe, sul.p. 50-52 °C, |       |      |       |       |
| 20 | alkuaineanalyysi   | C     | H    | N     | F     |
|    | saatu  | 69,98 | 6,41 | 6,75  | 3,15  |
|    | laskettu kaavalle $C_{36}H_{40}FN_3O_5$  | 70,45 | 6,56 | 6,84  | 3,09; |

#### Esimerkki 4

- 25 Esimerkissä 1 käytetty välituote 2-(2-fenyylietyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-oli (sul.p. 183-185 °C) valmistetaan 74 %:n saannolla vasta-
- 30 vasta 6-metoksi-2-fenyyli-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyraanista (1,7 g) reaktiolla booritribromidin (18,7 mmoolia) kanssa vedettömässä dikloorimetaanissa. Reaktioseosta pidetään -75 °C:ssa inerttikaasuat-
- 35 se uutetaan toistuvasti dikloorimetaanilla. Yhdistetty orgaaninen kerros haihdutetaan kuiviin ja jäännös kroma-

Samalla tavalla voidaan valmistaa 2-substituoidut 3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-olit.

Edellä käytetty 6-metoksi-2-(2-fenyylietyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyraani valmistetaan keittämällä 2 tuntia palautusjäähdyttään seosta, jossa on 6-metoksi-2-(2-fenyylietyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2,3-dihydro-4H-1-bentsopyran-4-olia (2 g) (valmistettu menetelmällä, joka on esitetty julkaisussa J. Het.Chem. (1984) 21, 311), fosforipentoksia (2 g) ja Amberlite<sup>(R)</sup>1R 122:ta (20 mg) vedettömässä bentseenissä (200 ml).

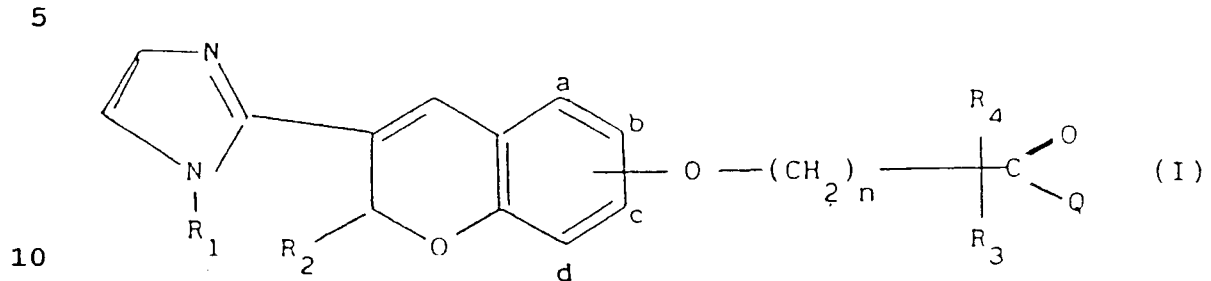
#### Esimerkki 5

Käyttäen farmaseuttisen tekniikan tavanomaisia menetelmiä, voidaan valmistaa kapselit, joilla on seuraava koostumus:

|    |   |        |
|----|---|--------|
|    | Koostumus:  |        |
| 20 | (±)-5-[2-(2-fenyylietyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]-oksi-2,2-dimetyyli-N-(2,6-di-isopropyyli) pentaaniamidi | 200 mg |
|    | Tärkkelys   | 8 mg   |
| 25 | Mikrokiteinen selluloosa  | 23 mg  |
|    | Talkki  | 8 mg   |
|    | Magnesiumstearaatti   | 5 mg.  |

## Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti aktiivisen kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi,



jossa kaavassa n on kokonaisluku 1 - 6,  $R_1$  on vety tai  $C_1$ - $C_6$ -alkyyli,  $R_2$  on fenyyli- $C_1$ - $C_3$ -alkyyli-ryhmä, jossa fenyyliosa on substituimaton tai substituoitu yhdellä - kolmella substituentilla, jotka toisistaan riippumatta ovat  $C_1$ - $C_4$ -alkyyli, halogeeni tai trihalo- $C_1$ - $C_4$ -alkyyli, kumpikin tähteistä  $R_3$  ja  $R_4$  on toisistaan riippumatta vety tai  $C_1$ - $C_4$ -alkyyli tai ne yhdessä hiiliatomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, muodostavat  $C_3$ - $C_6$ -sykloalkyyli-  
 15  
 20

kaan, Q on a')  $C_1$ - $C_8$ -alkyyli, b')  $-OR'$ , jossa

$R'$  on vety tai  $C_1$ - $C_8$ -alkyyli, c')  $-N \begin{matrix} / & R' \\ & \\ \backslash & R'' \end{matrix}$ , jossa kumpi-

kin tähteistä  $R'$  ja  $R''$  toisistaan riippumatta on vety tai  $C_1$ - $C_8$ -alkyyli, tai toinen on vety tai  $C_1$ - $C_8$ -alkyyli ja toinen on a")  $C_5$ - $C_8$ -sykloalkyyli-  
 25  
 30  
 35

rengas, joka on substituimaton tai substituoitu yhdellä, kahdella tai kolmella  $C_1$ - $C_4$ -alkyyli-ryhmällä, jotka voivat olla samanlaiset tai erilaiset, tai b") fenyyli-  
 rengas, joka on substituimaton tai substituoitu yhdellä - kolmella substituentilla, jotka toisistaan riippumatta ovat  $C_1$ - $C_4$ -alkyyli,  $C_1$ - $C_4$ -alkoksi, halogeeni tai trihalo- $C_1$ - $C_4$ -alkyyli, tai d')  $C_5$ - $C_8$ -sykloalkyyli- tai  $C_5$ - $C_8$ -sykloalkyyli- $C_1$ - $C_3$ -alkyyli-ryhmä, jossa sykloalkyyli-  
 rengas on substituimaton tai substituoitu yhdellä tai kahdella  $C_1$ - $C_4$ -alkyyli-ryhmällä, jotka voivat olla samanlaiset tai erilaiset, tai sen farmaseut-



laiset tai erilaiset, tai d') fenyylirengas, joka on substituomaton tai substituoitu yhdellä, kahdella tai kolmella substituentilla, jotka toisistaan riippumatta ovat C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyyli, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksi, halogeeni tai tri-  
 5 fluorimetyyli, tai c) sykloheksyyli- tai sykloheksyylime-  
 tyyliryhmä, jossa sykloalkyylirengas on substituomaton tai substituoitu yhdellä tai kahdella C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyyli-ryhmäl-  
 lä, jotka voivat olla samanlaiset tai erilaiset.

10 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu**  
 siitä, että kaavan I mukainen yhdiste on  
 etyyli-1-[3-(2-(2-fenyylieetyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidat-  
 sol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli)oksi-2,2-dimetyyli-N-(2,6-di-iso-  
 15 pentaani-1-karboksyalaatti tai sen farmaseuttisesti hy-  
 väksyttävä suola.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu**  
 siitä, että kaavan I mukainen yhdiste on  
 5-[2-(2-fenyylieetyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidatsol-2-yyli)-  
 20 2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksi-2,2-dimetyyli-N-(2,6-di-iso-  
 propyylifenyylipentaaniamidi tai sen farmaseuttisesti  
 hyväksyttävä suola.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu**  
 25 siitä, että kaavan I mukainen yhdiste on  
 5-[2-(2-(4-fluorifenyylieetyyli)-3-(1-metyyli-1H-imidat-  
 sol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksi-2,2-dimetyyli-N-  
 sykloheksyyli-pentaaniamidi tai sen farmaseuttisesti hy-  
 väksyttävä suola.

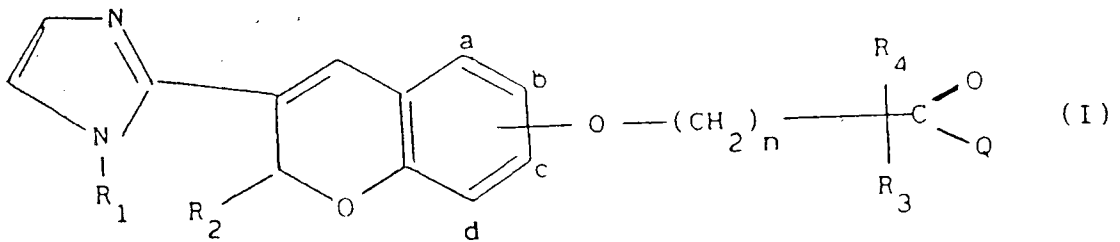
30 6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu**  
 siitä, että kaavan I mukainen yhdiste on  
 5-[2-(2-(2,4-difluorifenyylieetyyli)-3-(1-metyyli-1H-imi-  
 datsol-2-yyli)-2H-1-bentsopyran-6-yyli]oksi-2,2-dimetyy-  
 35 li-N-(2,6-di-isopropyylifenyylipentaaniamidi tai sen  
 farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

## Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en terapeutiskt aktiv förening med formeln I

5

10



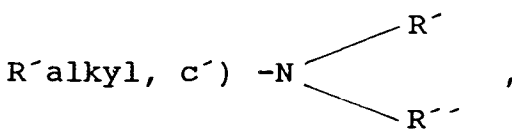
15

i vilken formel n är ett heltal från 1 till 6,  $R_1$  är väte eller  $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $R_2$  är en fenyl- $C_1$ - $C_3$ -alkylgrupp, i vilken fenyl delen är osubstituerad eller substituerad med en till tre substituenten som är oberoende av varandra  $C_1$ - $C_4$ -alkyl, halogen eller trihalo- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, var och en av resterna  $R_3$  och  $R_4$  är oberoende av varandra väte eller  $C_1$ - $C_4$ -alkyl eller de, tillsammans med kolatomen till vilken de är bundna, bildar en  $C_3$ - $C_6$ -cykloalkylring, Q är

20

a')  $C_1$ - $C_8$ -alkyl, b')  $-OR'$ , i vilken  $R'$  är väte eller  $C_1$ - $C_8$ -

25



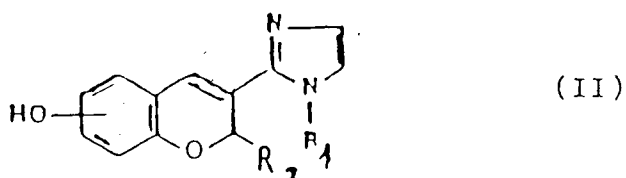
30

35

i vilken var och en av resterna  $R'$  och  $R''$  är oberoende av varandra väte eller  $C_1$ - $C_8$ -alkyl, eller den ena är väte eller  $C_1$ - $C_8$ -alkyl och den andra är a'') en  $C_5$ - $C_8$ -cykloalkylring som är osubstituerad eller substituerad med en, två eller tre  $C_1$ - $C_4$ -alkylgrupper, som kan vara lika eller olika, eller b'') en fenylring som är osubstituerad eller substituerad med en till tre substituenten vilka är oberoende av varandra  $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -alkoxy, halogen eller trihalo- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, eller d') en  $C_5$ - $C_8$ -cykloalkyl- eller  $C_5$ - $C_8$ -cykloalkyl- $C_1$ - $C_3$ -alkylgrupp, i vilken cykloalkylringen är osubstituerad eller substituerad med en

eller två C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylgrupper som kan vara lika eller olika, eller för framställning av dess farmaceutiskt godtagbara salter, **kännetecknat** därav, att en förening med formeln II

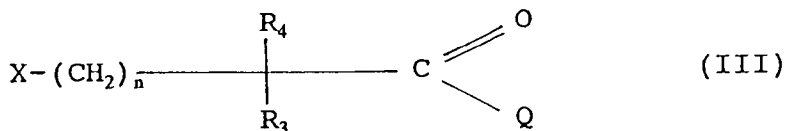
5



10

i vilken R<sub>1</sub> och R<sub>2</sub> är såsom definierats ovan, omsätts med en förening med formeln III

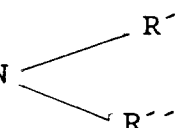
15



i vilken X är halogen eller en rest av en aktiv estergrupp, och R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, Q och n är såsom definierats ovan, och föreningen med formeln I omvandlas, om så önskas, till en annan förening med formeln I och/eller föreningen med formeln I omvandlas, om så önskas, till dess salt och/eller saltet omvandlas, om så önskas, till en fri förening.

25 2. Förfarande enligt kravet 1, **kännetecknat** därav, att n är ett heltal från 3 till 6, R<sub>1</sub> är väte eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, R<sub>2</sub> är en fenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkylgrupp, i vilken fenyldelen är osubstituerad eller substituerad med en substituent som är halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl eller trifluormetyl, var och en av resterna R<sub>3</sub> och R<sub>4</sub>, som kan vara lika eller olika, är C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl eller de, tillsammans med kolatomen till vilken de är bundna, bildar en cyklopentyl- eller cyklohexylring,

35

Q är a) C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, b) , i vilken den ena av

resterna R' och R'' är väte och den andra är a') väte, b') C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, c') en C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-cykloalkylring som är osubstituerad eller substituerad med en, två eller tre C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylgrupper som kan vara lika eller olika, eller d') en fenylring som är osubstituerad eller substituerad med en, två eller tre substituenten som är oberoende av varandra C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy, halogen eller trifluormetyl, eller c) en cyklohexyl- eller cyklohexylmetylgrupp, i vilken cykloalkylringen är osubstituerad eller substituerad med en eller två C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylgrupper som kan vara lika eller olika.

3. Förfarande enligt kravet 1, **kännetecknat** därav, att föreningen enligt formeln I är etyl-1-[3-(2-(2-fenyletyl)-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-2H-1-benzopyran-6-yl)oxypropyl]-cyklopentan-1-karboxylat eller dess farmaceutiskt godtagbara salt.

4. Förfarande enligt kravet 1, **kännetecknat** därav, att föreningen enligt formeln I är 5-[2-(2-fenyletyl)-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-2H-1-benzopyran-6-yl]oxy-2,2-dimetyl-N-(2,6-di-isopropylfenyl)pentanamid eller dess farmaceutiskt godtagbara salt.

5. Förfarande enligt kravet 1, **kännetecknat** därav, att föreningen enligt formeln I är 5-[2-(2-(4-fluorfenyl)etyl)-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-2H-1-benzopyran-6-yl]oxy-2,2-dimetyl-N-cyklohexylpentanamid eller dess farmaceutiskt godtagbara salt.

6. Förfarande enligt kravet 1, **kännetecknat** därav, att föreningen enligt formeln I är 5-[2-(2-(2,4-difluorfenyl)etyl)-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-2H-1-benzopyran-6-yl]oxy-2,2-dimetyl-N-(2,6-di-isopropylfenyl)pentanamid eller dess farmaceutiskt godtagbara salt.

| PATENTTIHAK.NRO | LUOKKA      | TUTKIJA | TUTKIMUSTUL. SAATU |    |  |  |  |  |
|-----------------|-------------|---------|--------------------|----|--|--|--|--|
| 323 391         | C07D 405/04 | RLA     | EP                 | US |  |  |  |  |
|                 |             |         | x                  | x  |  |  |  |  |
|                 |             |         |                    |    |  |  |  |  |
|                 |             |         |                    |    |  |  |  |  |
|                 |             |         |                    |    |  |  |  |  |
|                 |             |         |                    |    |  |  |  |  |
|                 |             |         |                    |    |  |  |  |  |
|                 |             |         |                    |    |  |  |  |  |
|                 |             |         |                    |    |  |  |  |  |
|                 |             |         |                    |    |  |  |  |  |
|                 |             |         |                    |    |  |  |  |  |
|                 |             |         |                    |    |  |  |  |  |
|                 |             |         |                    |    |  |  |  |  |
|                 |             |         |                    |    |  |  |  |  |
|                 |             |         |                    |    |  |  |  |  |
|                 |             |         |                    |    |  |  |  |  |
|                 |             |         |                    |    |  |  |  |  |
|                 |             |         |                    |    |  |  |  |  |
|                 |             |         |                    |    |  |  |  |  |
|                 |             |         |                    |    |  |  |  |  |

| PATENTTIVIRASTOJEN JULKAISUT | LUOKKA      | HUOM!       |
|------------------------------|-------------|-------------|
| 1) FI-A-895 277              | C07D 405/04 | naostuura   |
| 2)                           |             | WO-89/08676 |
| 3)                           |             |             |
| 4)                           |             |             |
| 5)                           |             |             |
| 6)                           |             |             |
| 7)                           |             |             |
| 8)                           |             |             |
| 9)                           |             |             |

|  |
|--|
| <p>* ) TUTKIMUS KESKEYTETTY ESTEEN LÖYTYMISEN TAKIA</p> <p style="text-align: right;"><b>KÄÄNNÄ!</b></p> |
|--|

