



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

80694

C (11) Patenti ilmoitettiin

Patent- och registerstyrelsen 1987.12.00

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 471/04 // (C 07D 471/04, 221:00, 235:00)

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	852399
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	17.06.85
(24) Alkupäivä - Löpdag	17.06.85
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	21.12.85
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.03.90
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
20.06.84 US 622421	

(71) Hakija - Sökande

1. Ciba-Geigy Ag, CH-4002 Basel, Switzerland, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Browne, Leslie J., 41 Malapardis Road, Morris Plains, N.J. 07950, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

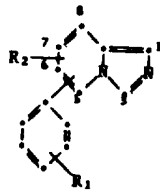
Menetelmä terapeutisesti aktiivisten 5,6,7,8-tetrahydroimidatso/1,5-a/pyridiinien valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva 5,6,7,8-tetrahydroimidazo/1,5-a/pyridiner

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI C 75569, FI C 78089 (C 07 D 471/04), EP C 68386, EP C 114572, EP C 114573 (C 07 D 471/04)

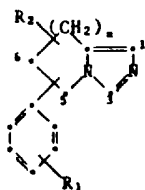
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön kohteena on kaavan I



(I),

mukaisten substituotujen imidatso[1,5-a]pyridiini-johdannaisten, jossa kaavassa R₁ merkitsee vetyä, alempialkyyliä, substituotua alempialkyyliä, nitroa, halogeenia, vapaata, eetteröityä tai esteröityä hydroksia, vapaata, eetteröityä, hapetettua eetteröityä tai esteröityä merkapttoa, substituomatonta, mono- tai disubstituotua aminoa, ammoniota, vapaata tai funktionaalisesti muunnettua sulfoa, vapaata tai funktionaalisesti muunnettua formyylia, C₂-C₂₀-asyyliä tai vapaata tai funktionaalisesti muunnettua karboksia; ja R₂ merkitsee vetyä, alempialkyyliä, substituotua alempialkyyliä, halogeenia, vapaata, eetteröityä tai esteröityä hydroksia, vapaata, eetteröityä, hapetettua eetteröityä tai esteröityä merkapttoa, vapaata tai funktionaalisesti muunnettua karboksia tai asyyliä, niiden 7,8-dihydro-johdannaisten tai kaavan I*

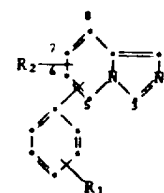


(I*),

mukaisten yhdisteiden, jossa kaavassa n on 0, 1, 2, 3 tai 4

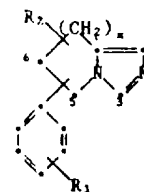
ja tähteillä R_1 ja R_2 on yllä kaavan I yhteydessä määritelty merkitys, jolloin kaavan I* mukaisessa yhdisteessä on mahdollista, että kaksi substituenttia $C_6H_4-R_1$ ja R_2 on kiinnitetty tyydyttyneen renkaan johonkin tyydyttyneeseen hiiliatomiin, joko molemmat samaan hiiliatomiin tai eri hiiliatomeihin, stereoisomeerien, näiden stereoisomeerien seosten tai näiden suolojen käyttö aromataasi-inhibiittoreina, tällaisia yhdisteitä sisältävät farmaseuttiset valmisteet, uudet tämäntyyppiset yhdisteet, menetelmät viimeksi mainittujen valmistamiseksi, niitä sisältävät farmaseuttiset koostumukset ja niiden käyttö farmaseuttisina aineina tai farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseksi.

Uppfinningen avser användningen av substituerade imidazo
(1,5-a)pyridin-derivativ med formeln I



(I)

där R_1 betyder väte, lågalkyl, substituerad lågalkyl, nitro, halogen, fri, företrad eller företrad hydroxi, fri, företrad, oxiderad företrad eller företrad merkapto, osubstituerad, mono- eller disubstituerad amino, ammonio, fri eller funktionellt modifierad sulfo, fri eller funktionellt modifierad formyl, C_2-C_{20} -acyl eller fri eller funktionellt modifierad karboxi och R_2 betyder väte, lågalkyl, substituerad lågalkyl, halogen, fri, företrad eller företrad hydroxi, fri, företrad, oxiderad företrad eller företrad merkapto, fri eller funktionellt modifierad karboxi eller acyl, deras 7,8-dihydroderivativ eller föreningar med formeln I* där n betyder 0, 1, 2, 3 eller 4 och R_1 och R_2 har de under formeln I nämnda betydelser, varvid i en förening med formel I*



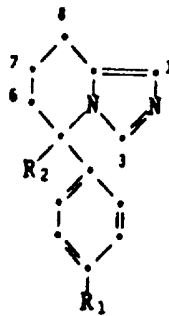
(I*),

de två substituenterna $C_6H_4-R_1$ och R_2 kan vara förbundna till en av de mättade kolatomerna i den mättade ringen, antingen båda med samma kolatom eller med olika kolatomer; deras stereoisomerer, blandningar av dessa stereoisomerer eller deras salter som aromatasinhibitorer, farmaceutiska preparat innehållande sådana föreningar, nya föreningar av detta slag, förfaranden för framställning av de sistnämnda, farmaceutiska sammansättningar innehållande dessa och deras användning som farmaceutiska medel eller för framställning av farmaceutiska preparat.

80694

Menetelmä terapeutisesti aktiivisten 5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiinien valmistamiseksi -
 Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridiner

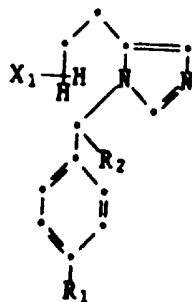
Keksinnön kohteena on menetelmä terapeutisesti aktiivisten kaavan I* mukaisten 5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiinien valmistamiseksi



(I*)

jossa kaavassa R_1 tarkoittaa syanoa, halogeenia, C_1 - C_4 -alkyyliä tai aminoa ja R_2 tarkoittaa vetyä, fenyyli- C_1 - C_4 -alkyyliä, C_1 - C_4 -alkyyliä tai C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyliä, ja niiden stereoisomeerien, stereoisomeerien seosten tai farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi. Tämä menetelmä suoritetaan siten, että

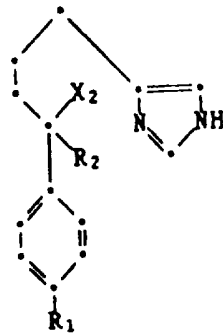
d) saatetaan kaavan V mukainen yhdiste



(V),

jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä kaavan I* yhteydessä ja X_1 on halogeeni, reagoimaan emäksen kanssa, tai

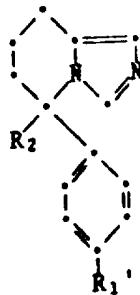
e) saatetaan kaavan VI mukainen yhdiste



(VI)

jossa kaavassa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä kaavan I* yhteydessä ja X_2 on halogeeni, reagoimaan emäksen kanssa, tai

f) kaavan VII mukaisessa yhdisteessä

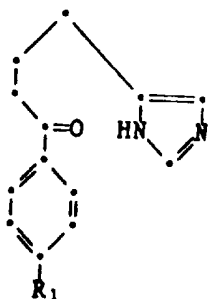


(VII)

jossa R_1' on syanoryhmäksi muunnettava ryhmä ja R_2 tarkoittaa samaa kuin edellä kaavan I* yhteydessä, R_1' muunnetaan syanoryhmäksi jollain seuraavista muuntoreaktioista:

- (1) saatetaan kaavan VII mukainen yhdiste, jossa R_1' on formyyliryhmä, reagoimaan hydratsiinihapon kanssa, tai
- (2) saatetaan kaavan VII mukainen yhdiste, jossa R_1' on karbamoyyli tai C_1 - C_4 -alkyylikarbamoyyli, dehydratoivan aineen kanssa, tai

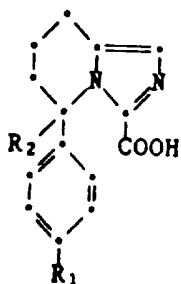
g) saatetaan kaavan IX mukainen yhdiste



(IX)

jossa R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä kaavan I* yhteydessä, reagoimaan pelkistävän aineen läsnäollessa tai

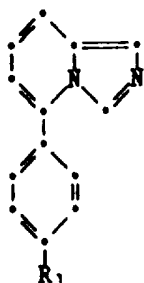
h) dekarboksyloidaan kaavan VIIc mukainen yhdiste



(VIIc)

jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä kaavan I* yhteydessä, tai

i) pelkistetään kaavan I mukainen yhdiste



(I)

tai sen 7,8-dihydrojohdannainen, jossa R_1 tarkoittaa samaa

kuin edellä kaavan I* yhteydessä tai on hydroksimetyyli, mahdollisesti pelkistämällä samanaikaisesti substituentti $R_1 = \text{CH}_2\text{OH}$ ryhmäksi $R_1 = \text{CH}_3$; ja/tai

(1) kaavan I* mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_2 on vety, saatetaan kaavan I* mukainen yhdiste, jossa R_2 on C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyli, reagoimaan ensin natriumhydroksidin ja sitten kloorivetyhapon kanssa;

(2) kaavan I* mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_2 on C_1 - C_4 -alkyyli, saatetaan vastaava kaavan I* mukainen yhdiste, jossa R_2 on vety, reagoimaan di- C_1 - C_4 -alkyyliidisiulfidin kanssa;

(3) kaavan I* mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_2 on C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyli, saatetaan vastaava kaavan I* mukainen yhdiste, jossa R_2 on vety, reagoimaan C_1 - C_4 -alkyylihalogeeniformiaatin kanssa;

(4) kaavan I* mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_1 on amino, saatetaan vastaava kaavan I* mukainen yhdiste, jossa R_1 on karboksi, reagoimaan hydratsiinihapon kanssa;

(5) kaavan I* mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_2 on fenyyli- C_1 - C_4 -alkyyli, saatetaan vastaava kaavan I* mukainen yhdiste, jossa R_2 on vety, reagoimaan fenyyli- C_1 - C_4 -alkyylihalogeenidin kanssa;

(6) kaavan I* mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_1 on syano, saatetaan vastaava kaavan I* mukainen yhdiste, jossa R_1 on halogeeni, reagoimaan syanidisuolan kanssa;

(7) kaavan I* mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_1 on syano, saatetaan vastaava kaavan I* mukainen yhdiste, jossa R_1 on amino, reagoimaan ensin alkalinitriittisuolan ja sitten kupari(I)syanidin kanssa;

ja/tai muutetaan saatu suola vapaaksi yhdisteeksi tai toiseksi suolaksi ja/tai muutetaan vapaa yhdiste suolaksi ja/tai erotetaan enantiomeerinen seos, kuten rasemaatti, optiseksi isomeereiksi.

Käsite "alempi" tarkoittaa, että näin nimetyt ryhmät sisältävät korkeintaan 4 hiiliatomia.

Kaavan I* mukaiset yhdisteet sisältävät vähintään yhden asymmetrisen hiiliatomin. Ne voivat esiintyä R- tai S-enantiomeereinä samoin kuin niiden enantiomeerisinä seoksina, kuten rasemaatteina. Esillä olevaan keksintöön kuuluvat kaikki nämä muodot, myös muut isomeerit ja vähintään kahden isomeerin seokset, esimerkiksi diastereomeerinen seos tai enantiomeerinen seos, jotka ovat mahdollisia, jos yksi tai useampi toinen asymmetrinen keskus on läsnä molekyylissä.

Alempialkyyli on esim. n-propyyli, isopropyyli, n-butyyli, isobutyli, sek.-butyyli tai tert.-butyyli, mieluummin se on etyyli tai etenkin metyyli.

Halogeeni on esim. bromi tai jodi, mieluummin fluori ja etenkin kloori.

Alempialkoxi on mieluummin metoksi tai etoksi, samoin esim. n-propoksi, isopropoksi, n-butoksi, isobutoksi tai tert-butoksi.

Alempialkanoyylioksi on esim. formyylioksi, asetoksi, propionyylioksi tai pivaloyylioksi.

Alempialkanoyyli on esim. formyyli, asetyyli, propionyyli tai pivaloyyli. Halo-C₂-C₄-alkanoyyli on mieluummin trifluoriasetyyli. Alempialkanoyyliamino on mieluummin asetyyliamino tai propionyyliamino, mutta myös esim. formyyliamino.

Alempialkoksikarbonyyli on mieluummin metoksikarbonyyli tai etoksikarbonyyli. Alempialkoksikarbonyylioksi on esim. metoksikarbonyylioksi tai etoksikarbonyylioksi.

Alempialkyyliamino on esim. metyyliamino, etyyliamino, n-propyyliamino tai isopropyyliamino. Di-alempialkyyliamino on esim. dimetyyliamino, etyylimetyyliamino tai dietyyliamino. Alempialkyleeniamino sisältää esim. 4 - 6 rengashiiliatomia ja se on esimerkiksi N-pyrrolidino tai N-piperidino.

Alempialkyyllitio on esim. metyyllitio, etyyllitio, n-propyyllitio tai isopropyyllitio, kun taas alempialkyyllisulfinyyli on esim. metyyllisulfinyyli ja alempialkyyllisulfonyyli on esim. metyyllisulfonyyli tai etyyllisulfonyyli. Alempialkano-yyllitio on mieluummin formyylitio tai asetyyllitio.

Alempialkoksisisulfonyyli on esim. metoksisulfonyyli tai etoksisulfonyyli. Alempialkyyllisulfamoyyli on esim. N-metyyli- tai N-etyyllisulfamoyyli, kun taas di-alempialkyyllisulfamoyyli on esim. dimetyyli- tai dietyyllisulfamoyyli.

Alempialkyylikarbamoyyli on esim. N-metyylikarbamoyyli tai N-etyylikarbamoyyli, kun taas di-alempialkyylikarbamoyyli on esim. dimetyyli- tai dietyylikarbamoyyli.

Keksinnön mukaiset yhdisteet muodostavat happoadditiosuoloja happojen kanssa, etenkin farmaseuttisesti sopivia suoloja tavanomaisten happojen, esimerkiksi mineraalihappojen, esim. kloorivetyhapon, rikki- tai fosforihapon, tai orgaanisten happojen, esimerkiksi alifaattisten tai aromaattisten karboksyyli- tai sulfonihappojen, esim. muurahais-, etikka-, propioni-, meripihka-, glykoli-, maito-, omena-, viini-, sitruuna-, askorbiini-, maleiini-, fumaari-, hydroksimaleiini-, palorypäle-, fenyylietikka-, bentsoe-, 4-aminobentsoe-, antraniili-, 4-hydroksibentsoe-, salisyyli-, 4-aminosalisyyli-, pamoe-, glukoni-, nikotiini-, metaanisulfo-

etaanisulfony-, halobentseenisulfony-, tolueenisulfony-, naftaleenisulfony-, sulfaniili- tai sykloheksyyliisulfamiinihapon kanssa. Suolat voidaan muodostaa myös aminohappojen, kuten arginiinin tai lysiinin kanssa.

Keksinnön mukaiset, happamia ryhmiä, esimerkiksi vapaan karboksi- tai sulfo-ryhmän sisältävät yhdisteet muodostavat etenkin metalli- tai ammoniumsuoloja, kuten alkalimetalli- tai maa-alkalimetallisuoloja, esim. natrium-, kalium-, magnesium- tai kalsiumsuoloja samoin kuin ammoniumsuoloja, jotka on muodostettu ammoniakkin tai sopivien orgaanisten amiinien kanssa. Suolanmuodostukseen tulevat kysymykseen etenkin alifaattiset, sykloalifaattiset, sykloalifaattis-alifaattiset tai aralifaattiset primääriset, sekundääriset tai tertiääriset mono-, di- tai poly-amiinit samoin kuin heterosykliset emäkset, kuten alempialkyyliamiinit, esimerkiksi di- tai tri-etyyliamiini, hydroksi-alempialkyyliamiinit, kuten 2-hydroksietyyliamiini, bis-(2-hydroksietyyli)-amiini tai tris-(2-hydroksietyyli)-amiini, emäksiset alifaattiset esterit tai karboksyylilihapot, esim. 4-aminobentsoehappo, 2-dietyyliaminoetyyliesteri, alempialkyleeniemiinit, esim. 1-etyyli-piperidiini, sykloalkyyliamiinit, esim. disykloheksyyliamiini, bentsyyliamiinit, esim. N,N'-dibentsyylietyleenidiamiini, tai pyridiinityypiset emäkset, esim. pyridiini, kollidiini tai kinoliini.

Useiden happamien tai emäksisten ryhmien esiintyessä voidaan muodostaa mono- tai polysuoloja. Keksinnön mukaiset, yhden happamen ryhmän ja yhden emäksisen ryhmän sisältävät yhdisteet voivat esiintyä myös sisäisten suolojen muodossa, s.o. kahtaisionisessa muodossa, tai molekyylin osa voi esiintyä sisäisen suolan muodossa ja toinen osa normaalin suolan muodossa. Etusijalla ovat edellä mainitut farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat. Eristyksessä tai puhdistuksessa voidaan käyttää myös muita suoloja kuin farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, esim. pikraatteja.

Esillä olevan keksinnön mukaisilla yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia. Ne esimerkiksi estävät aromaataasi-aktiviteettia nisäkkäissä, mukaanlukien ihmisissä. Esimerkiksi nämä yhdisteet estävät androgeenien metabolisen muuntumisen estrogeeneiksi. Siten kaavan I* mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia esim. käsiteltäessä gynekomastiaa, s.o. miespuolisen henkilön rinnankehitystä, estämällä steroidien aromatisoituminen tähän tilaan taipuvaisissa miespuolisissa henkilöissä. Lisäksi kaavan I* mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia esim. hoidettaessa estrogeenistä riippuvaisia sairauksia, mukaanlukien estrogeenistä riippuvaista rintasyöpää, etenkin naisilla vaihdevuosien jälkeen, koska ne estävät estrogeenisynteesin. Nämä vaikutukset voidaan osoittaa in vitro-määrittelyskokeissa tai in vivo-eläinkokeissa käyttämällä edullisesti nisäkkäitä, kuten marsuja, hiiriä, rottia, kissoja, koiria tai apinoita.

Aromataasi-aktiviteetin in vitro-esto voidaan osoittaa esim. käyttämällä julkaisussa J. Biol. Chem. 249, 5364 (1974) esitettyä menetelmää. Edelleen aromataasieston IC₅₀-arvot voidaan saada esim. entsyymikineettisistä in vitro-tutkimuksista, jotka koskevat 4-¹⁴C-androsteenedionin 4-¹⁴C-estroniksi tapahtuvan muuntumisen estoa ihmisen istukan mikroosmeissa. Keksinnön mukaisten yhdisteiden IC₅₀-arvot ovat noin 10⁻⁶ - noin 10⁻⁹ moolia/l. Aromataasin in vivo-esto voidaan osoittaa esim. naaraspuolisten rottien munasarjojen estrogeenipitoisuuden laskulla, kun niille on ensin annettu ruiskeena kantavan tamman seerumigonadotropiinia ja kaksi päivää myöhemmin ihmisen sikiön suonikalvogonadotropiinia ja kun ne on käsitelty seuraavana päivänä p.o. tämän keksinnön mukaisella yhdisteellä ja tuntia myöhemmin androsteenedionilla. Keksinnön mukaisten yhdisteiden tehokas minimiannos on noin 0,01 - noin 10 mg/kg tai pienempi. Antituumoriaktiiviteetti, etenkin estrogeenistä riippuvaisten tuumorien kohdalla voidaan osoittaa in vivo esim. DMBA-indusoiduissa nisäntuumoreissa naaraspuolisissa Sprague-Dawley-rotissa: kek-

sinnön mukaiset yhdisteet saavat aikaan lähes täydellisen regression ja ehkäisevät uusien tuumorien ilmestymisen noin 1 - noin 20 mg/kg:n tai tätä pienempinä päivittäisinä annoksina.

Biologiset arvot, aromataasin esto

Yhdiste esimerkistä	Pienin konsentraatio, jolla havaitaan aromataasin esto <u>in vitro</u> [nmoolia/l]
---------------------	--

1, 2, 7, 14, 15, 16, 18, 23, 24, 38 ja 39

2

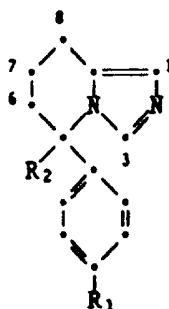
11	20
17	3
21	30
35	1,5

Yllättävästi, samalla kun keksinnön mukaiset yhdisteet on todettu tehokkaiksi aromataasi-inhibiittoreiksi *in vitro* ja *in vivo*, niillä ei ole kolesteroli-sivuketjun lohkeamista estävää aktiviteettia *in vivo*, koska ne eivät indusoi lisämunuaisen liikakasvua, kuten on todettu umpirauhasten tutkimuksella.

Farmakologisten ominaisuuksien johdosta aromaasi-inhibiittoreina keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää lääkeaineina, esimerkiksi farmaseuttisten koostumusten muodossa hormonaalisten sairauksien, kuten estrogeenistä riippuvaisen tuumorien, etenkin rintasyövän, anomalioiden, esim. gynekomastian hoitamiseksi lämmilverisissä eläimissä, mukaan-

lukien ihmisessä. Uudet yhdisteet ovat kuitenkin myös arvokkaita väit tuotteita muiden farmaseuttisesti aktiivisten yhdisteiden valmistamiseksi.

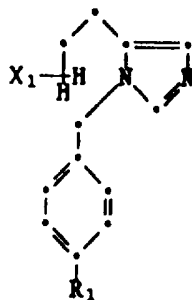
Keksinnön eräs erityinen suoritusmuoto on menetelmä terapeuttisesti aktiivisten 5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiinien valmistamiseksi, joilla on kaava Ib



(Ib)

jossa kaavassa R_1 merkitsee syanoa tai C_1 - C_4 -alkyyliä ja R_2 on vety, fenyyli- C_1 - C_4 -alkyyli tai C_1 - C_4 -alkyyllitio, näiden yhdisteiden stereoisomeerien, stereoisomeerien seoksien ja näiden yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

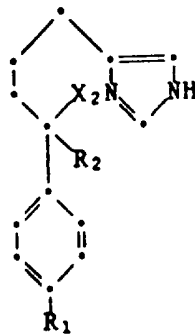
d) saatetaan kaavan Vb mukainen yhdiste



(Vb)

jossa R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä kaavan Ib yhteydessä ja X_1 on halogeeni, reagoimaan emäksen kanssa, tai

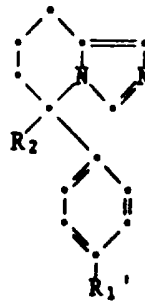
e) saatetaan kaavan VIb mukainen yhdiste



(VIb)

jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä kaavan Ib yhteydessä ja X_2 on halogeeni, reagoimaan emäksen kanssa, tai

f) muutetaan kaavan VIIb mukaisessa yhdisteessä



(VIIb)

jossa R_1' on ryhmä tai tähde, joka voidaan muuntaa syanoryhmäksi ja jossa R_2 tarkoittaa samaa kuin edellä kaavan Ib yhteydessä, ryhmä R_1' syanoksi jollain seuraavista muuntoreaktioista:

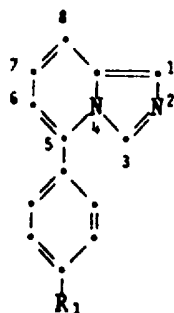
(1) saatetaan kaavan VIIb mukainen yhdiste, jossa R_1' on halogeeni, reagoimaan syanidisuolan kanssa,

(2) saatetaan kaavan VIIb mukainen yhdiste, jossa R_1' on karbamoyyli tai C_1 - C_4 -alkyylikarbamoyyli, reagoimaan voimakkaan dehydratoivan aineen kanssa,

(3) saatetaan kaavan VIIb mukainen yhdiste, jossa R_1' on formyyli, reagoimaan hydratsiinihapon kanssa, tai

(4) saatetaan kaavan VIIb mukainen yhdiste, jossa R_1' on amino, reagoimaan ensin alkalinitriittisuolan ja sitten kupari-(I)syanidin kanssa, tai

i) pelkistetään kaavan Ia mukainen yhdiste



(Ia)

tai sen 7,8-dihydrojohdannainen vedyllä hydrauskatalyysaattorin läsnäollessa, ja/tai

(1) kaavan Ib mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_2 on C_1 - C_4 -alkyyli, saatetaan vastaava kaavan Ib mukainen yhdiste, jossa R_2 on vety, reagoimaan di- C_1 - C_4 -alkyylidisulfidin kanssa,

ja/tai muutetaan saatu suola vapaaksi yhdisteeksi tai toiseksi suolaksi ja/tai muutetaan vapaa yhdiste, jossa on suolanmuodostava ryhmä, suolaksi ja/tai erotetaan saatu raseeminen seos yksittäisiksi enantiomeereiksi.

Kaavan Ib mukaisissa yhdisteissä on kiraalinen C-atomi 5-asemassa. 5R- ja 5S-enantiomeerit samoin kuin 5(R,S)-raseemaatit kuuluvat samoin esillä olevaan keksintöön.

Kaavan Ib mukaisten yhdisteiden yhteydessä käytetyt yleiset termit määritellään mieluummin seuraavasti:

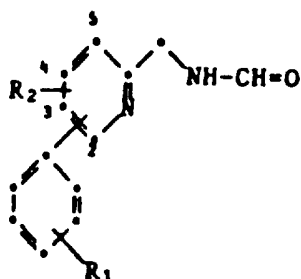
C_1 - C_4 -alkyyli R_1 tai R_2 on esimerkiksi etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli, sek-butyli tai tert.-butyyli ja etenkin metyyli.

Fenyyli-C₁-C₄-alkyyli R₂ on esimerkiksi bentsyyli.

Edullisia ovat esimerkeissä esitetyt keksinnön mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Kaavan I mukaiset välituotteet, jotka käsittävät kaavan Ia mukaiset yhdisteet, valmistetaan mieluummin sinänsä tunnetuilla menetelmillä, mieluummin siten, että

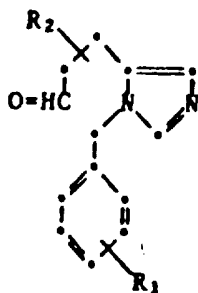
a) syklisoidaan kaavan II



(II)

mukainen yhdiste tai sen 4,5-dihydro-johdannainen kaavan I mukaisen yhdisteen tai vast. sen 7,8-dihydro-johdannaisen valmistamiseksi, tai

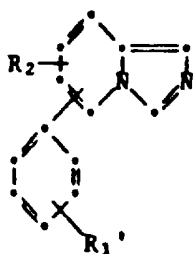
b) syklisoidaan kaavan III



(III)

mukainen yhdiste, jossa R₂ voi olla liitetty johonkin osoitettuun hiiliatomiin mukaanlukien karbonyylihiileen, kaavan I mukaisen yhdisteen 7,8-dihydro-johdannaisen valmistamiseksi, jossa substituentti C₆H₄-R₁ on liitetty 5-asemaan, tai

c) muunnetaan kaavan IV

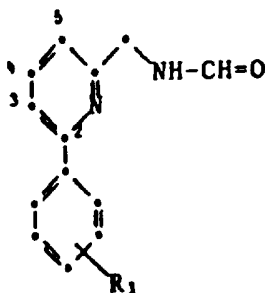


(IV)

mukaisessa yhdisteessä tai kaavan IV mukaisessa 7,8-dihydro-johdannaisessa, jossa R_1' on ryhmä, joka voidaan muuntaa syanoryhmäksi, R_1' syanoksi kaavan I mukaisen yhdisteen, sen 7,8-dihydro-johdannaisen valmistamiseksi, jossa R_1 merkitsee syanoa.

Kaavojen Ia mukaiset välituotteet valmistetaan seuraavalla menetelmällä mieluummin siten, että

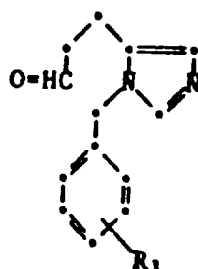
a) syklisoidaan kaavan IIa



(IIa)

mukainen yhdiste, jossa tähteellä R_1 on yllä kaavan Ia yhteydessä mainittu merkitys tai sen 4,5-dihydro-johdannaisen happamissa olosuhteissa kaavan Ia mukaisen yhdisteen tai sen 7,8-dihydro-johdannaisen valmistamiseksi, tai

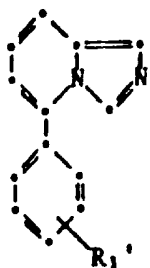
b) kaavan Ia mukaisen yhdisteen 7,8-dihydro-johdannaisen valmistamiseksi syklisoidaan kaavan IIIa



(IIIa)

mukainen yhdiste, jossa tähteellä R_1 on yllä kaavan Ia yhteydessä esitetty merkitys, emäksissä olosuhteissa, tai

c) muunnetaan kaavan IVa



(IVa)

mukaisessa yhdisteessä, jossa R_1' on ryhmä tai radikaali, joka voidaan muuntaa syano-ryhmäksi, tai sen 7,8-dihydrojohdannaisessa R_1' syanoksi kaavan Ia mukaisen yhdisteen tuottamiseksi.

Menetelmä a): Kaavan II tai IIa mukaisen formyylimino-yhdisteen syklisointi suoritetaan edullisesti julkaisussa J.Org.Chemistry 40, 1210 (1975) 6-metyyli-2-metyyliminopyridiinin syklisoimiseksi 5-metyylimidatso[1,5-a]pyridiiniksi esitetyissä olosuhteissa. Happamissa olosuhteissa suoritettava syklisointi voidaan saada aikaan edullisesti Lewis-hapolla, kuten polyfosforihapolla, fosforioksikloridilla tai polyfosfaattiesterillä.

Menetelmä b): Kaavan III tai IIIa mukaisen formylyhdisteen syklisointi voidaan suorittaa esim. emäksissä olosuhteissa.

Tässä mentelmässä käytetty emäs on mikä tahansa emäs, joka vastaanottaa helposti protoneja, esimerkiksi amiini, esim. tertiäärinen amiini, kuten tri-alempialkyyliamiini, esim. trimetyyliamiini tai trietyyliamiini, syklinen tertiäärinen amiini, kuten N-metyylimorfoliini, bisyklinen amidiini, esim. diatsabisykloalkeeni, kuten 1,5-diatsabisyklo[4.3.0]-non-5-eeni tai 1,5-diatsabisyklo[5.4.0]undek-5-eeni (DBU) tai esimerkiksi pyridiinityyppinen emäs, kuten pyridiini. Sopiva emäs on myös epäorgaaninen emäs, esimerkiksi alkali-metallihydroksidi tai maa-alkalimetallihydroksidi, esim. natrium-, kalium- tai kalsiumhydroksidi. Eräs edullinen emäs on alkoholaatti, esimerkiksi alkalimetallialkoholaatti, esim. natrium- tai kaliummetylaatti, -etylaatti tai tert-butylaatti.

Menetelmien a) ja b) mukainen syklisointi suoritetaan yleensä orgaanisissa inerteissä liuottimissa, kuten sopivissa alkoholeissa, kuten metanolissa, etanolissa tai isopropanolissa, ketoneissa, kuten asetonissa, eettereissä, kuten dioksaanissa tai tetrahydrofuraanissa, nitrileissä, kuten asetonitrilissä, hiilivedyissä, kuten bentseenissä tai toluenissa, halogenoiduissa hiilivedyissä, kuten metyleenikloridissa, kloroformissa tai hiilitetrakloridissa, estereissä, kuten etyyliasetaatissa, tai amideissa, kuten dimetyyli-formamidissa tai dimetyyliasetamidissa ja vastaavissa. Reaktiolämpötila on huoneenlämpötilan ja reaktioseoksen kiehumispisteen välillä, mieluummin 60°C:n ja reaktioseoksen kiehumispisteen välillä. Edelleen syklisointi suoritetaan mieluummin inertin kaasun atmosfäärissä, etenkin typen atmosfäärissä.

Menetelmä c)/f):

Kaavan IV, IVa, VII tai VIIb mukaisessa yhdisteessä esiintyvä ryhmä tai radikaali R_1' , joka voidaan muuntaa -CN-ryhmäksi, on esimerkiksi vety, esteröity hydroksi, esimer-

kiksi halogeeni, etenkin kloori, bromi tai jodi, tai sulfonyyliryhmä, esimerkiksi p-tolueenisulfonyylioksi, bentseeni-sulfonyylioksi tai mesyylioksi, sulfo, amino, karboksi, funktionaalisen johdannaisen muodossa oleva karboksi, esimerkiksi karbamoyyli, alempialkyylikarbamoyyli, esimerkiksi t-butyylikarbamoyyli, tai haloformyyli, esimerkiksi kloori- tai bromiformyyli, formyyli, funktionaalisen johdannaisen muodossa oleva formyyli-ryhmä, esimerkiksi hydroksi-iminome-tyyli, tai halomagnesiumryhmä, esimerkiksi jodi-, bromi- tai kloorimagnesium.

Kaavan I, Ia, I* tai Ib mukaiset yhdisteet, joissa R_1 on syano, voidaan saada esimerkiksi suorittamalla seuraavat muunnokset:

Kaavan IV, IVa, VII tai VIIb mukaisen yhdisteen muunto, jossa R_1' on vety, kaavan I, Ia, I* tai Ib mukaiseksi yhdisteeksi voidaan suorittaa esim. C. Friedelin, F.M. Craftsin ja P. Karrerin tunnetun menetelmän mukaisesti saattamalla reagoimaan syaanikloridin (ClCN) tai -bromidin kanssa tai J. Houbenin ja W. Fisherin menetelmän mukaisesti saattamalla reagoimaan esim. triklooriasetonitriilin kanssa. Edullisesti näissä reaktioissa käytetään vakiota katalysaattoria, alumiiniumkloridia, ja kloorivety tai bromivety lohkaistaan, joka voidaan poistaa reaktioseoksesta emäksen, mieluummin amiinin, esimerkiksi trietyyliamiinin tai pyridiinin lisäämisen jälkeen.

Kaavan IV, IVa, VII tai VIIb mukaisen yhdisteen muunto, jossa R_1' on halogeeni, esimerkiksi kloori, bromi tai jodi, kaavan I, Ia, I* tai Ib mukaiseksi yhdisteeksi suoritetaan käyttämällä esim. syanidisuolaa, etenkin natrium- tai kaliumsyanidia tai mieluummin kupari(I)-syanidia. Tähän reaktioon etusijalla olevia liuottimia ovat pyridiini, kinoliini, dimetyyliformamidi, 1-metyyli-2-pyrrolidinoni ja heksametyylifosforitriamidi. Mieluummin käytetään korkeita lämpötiloja, etenkin reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötiloja.

Kaavan IV, IVa, VII tai VIIb mukaisen yhdisteen muunto, jossa R_1' on sulfonyylioksiiryhmä, esimerkiksi p-tolueenisulfonyylioksi, bentseenisulfonyylioksi tai mesyylioksi, kaavan I, Ia, I* tai Ib mukaiseksi yhdisteeksi suoritetaan esim. saattamalla reagoimaan alkalimetallisyanidin, mieluummin natrium- tai kaliumsyaniidin kanssa. Mieluummin käytetään korkeita lämpötiloja, etenkin reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötiloja.

Kaavan IV, IVa, VII tai VIIb mukaisen yhdisteen muunto, jossa R_1' on amino, kaavan I, Ia, I* tai Ib mukaiseksi yhdisteeksi tapahtuu useiden vaiheiden kautta. Ensin muodostetaan diatsoniumsuola esim. saattamalla aminoyhdiste reagoimaan alkalinitriittisuolan, mieluummin kaliumnitriitin kanssa. Diatsoniumsuola voidaan saattaa reagoimaan Sandmeyerin reaktion tunnetun menetelmän mukaisesti in situ esim. kuprosyanidin tai labiileja syanoryhmiä sisältävän syanidikompleksin, mieluummin kaliumkuproammoniumsyaniidin tai juuri saostetun kuparijauheen katalyyttisen määrän kanssa alkalimetallisyanidin, esim. natrium- tai kaliumsyaniidin läsnäollessa. Tämä reaktio on esitetty yksityiskohtaisesti esim. julkaisussa Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Thieme Stuttgart 1952, Vol. VIII.

Karboksiiryhmä R_1' voidaan muuntaa syanoksi esim. saattamalla reagoimaan kloorisulfonyyli-isosyanaatin kanssa julkaisussa R. Graf, Angew. Chem. 80, 183 (1968) esitetyn menetelmän mukaisesti. Dimetyyliformamidi on etusijalla oleva liuotin, jolloin tässä reaktiossa haihtuu hiilidioksidia ja kloorisulfonihappo-dimetyyliformamidi-additiosuolaa saostuu.

Kaavan IV, IVa, VII tai VIIb mukaisen yhdisteen muunto, jossa R_1' on funktionaalisen johdannaisen muodossa oleva karboksiiryhmä, esimerkiksi karbamoyyli, alempialkyylikarbamoyyli, esimerkiksi t-butyylisulfonyylisulfonyyli, kaavan I, Ia, I* tai Ib mukaiseksi yhdisteeksi suoritetaan esim. vahvalla dehyd-

rausaineella, kuten fosforipentoksidilla, fosforyylikloridilla, tionyylikloridilla, fosgeenilla tai oksalyylikloridilla.

Haloformyyli-(=halokarbonyyli)-ryhmä R_1' , esimerkiksi kloori- tai bromiformyyli saatetaan reagoimaan ammoniakkin tai primäärisen tai sekundäärisen amiinin, esimerkiksi metyyli- tai dimetyyliamiinin kanssa. Näin saatu amiini muunnetaan kaavan I, Ia, I* tai Ib mukaiseksi nitriiliksi, valinnaisesti in situ, yllä mainituilla dehydrausaineilla, esimerkiksi fosforipentakloridilla substituomattoman amiinin ollessa kyseessä tai fosforyylikloridilla mono- tai di-alempialkyloidun amidin ollessa kyseessä.

Dehydraus voidaan suorittaa mieluummin sopivan emäksen läsnäollessa. Sopiva emäs on esimerkiksi tertiäärinen amiini, esimerkiksi tri-alempialkyyliamiini, esimerkiksi trimetyyliamiini, trietyyliamiini tai etyyli-di-isopropyyliamiini, tai N,N-di-alempialkylianiliini, esimerkiksi N,N-dimetylianiliini, tai syklinen tertiäärinen amiini, esimerkiksi N-alempialkyloitu morfoliini, esimerkiksi N-metyylimorfoliini, tai se on esimerkiksi pyridiinityyppinen emäs, esimerkiksi pyridiini tai kinoliini.

Formyyli-ryhmän muunto syanoryhmäksi suoritetaan esim. muuntamalla formyyli-ryhmä reaktiiviseksi funktionaaliseksi johdannaiseksi, esimerkiksi hydroksi-iminometyyli-ryhmäksi ja muuntamalla tämä ryhmä syanoksi dehydrausaineella. Sopiva dehydrausaine on jokin yllä mainituista epäorgaanisista dehydrausaineista, esimerkiksi fosforipentakloridi, tai mieluummin orgaanisen hapon anhydridi, esimerkiksi alempialkaanikarboksyylihapon anhydridi, esimerkiksi etikkahappoanhydridi.

Formyyli-ryhmän muunto hydroksi-iminometyyliksi suoritetaan saattamalla kaavan IV, IVa, VII tai VIIb mukainen yhdiste,

jossa R_1' on formyylili, reagoimaan esim. hydroksyyliamiinin happoadditiosuolan, mieluummin hydrokloridin kanssa.

Kaavan IV, IVa, VII tai VIIb mukainen yhdiste, jossa R_1' on formyylili, voidaan muuntaa suoraan kaavan I, Ia, I* tai Ib mukaiseksi yhdisteeksi, esim. saattamalla reagoimaan O,N-bis-(trifluoriasetyyli)-hydroksyyliamiinin kanssa emäkseen, esim. pyridiinin läsnäollessa julkaisussa D.T. Mowry, Chem.Rev. 42, 251 (1948) esitetyn menetelmän mukaisesti.

Kaavan IV, IVa, VII tai VIIb mukaisen yhdisteen muunto, jossa R_1' on halomagnesiumryhmä, esimerkiksi jodi-, bromi- tai kloorimagnesium, kaavan I, Ia, I* tai Ib mukaiseksi yhdisteeksi suoritetaan esim. saattamalla magnesiumhalidi reagoimaan syaanihalidin tai disyaanin kanssa. Tämän reaktion kulessa muodostuu magnesiumhalidia, esimerkiksi magnesiumkloridia tai magnesiumsyanoalidia, esimerkiksi magnesiumsyanokloridia. "Grignard"-yhdiste, jossa R_1' on halomagnesiumryhmä, valmistetaan tavanomaisella tavalla, esimerkiksi saattamalla kaavan IV, IVa, VII tai VIIb mukainen yhdiste, jossa R_1' on halogeeni, esimerkiksi kloori, bromi tai jodi, reagoimaan magnesiumin kanssa esim. kuivassa eetterissä.

Ellei toisin ole esitetty, kaavan IV, IVa, VII tai VIIb mukaisen yhdisteen muunto kaavan I, Ia, I* tai Ib mukaiseksi yhdisteeksi suoritetaan inertissä, mieluummin vedettömässä liuottimessa tai liuotinseoksessa, esimerkiksi karboksyylihapoamidissa, esimerkiksi formamidissa, esimerkiksi dimeetyliformamidissa, halogenoidussa hiilivedyissä, esimerkiksi metyleenikloridissa, hiilitetrakloridissa tai klooribentseenissä, ketonissa, esimerkiksi asetonissa, syklisessä eetterissä, esimerkiksi tetrahydrofuraanissa, esterissä, esimerkiksi etyyliasetaatissa, tai nitriilissä, esimerkiksi asetonitriilissä, tai niiden seoksissa, valinnaisesti alkoholin, esimerkiksi metanolin tai etanolin, tai veden läsnäol-

lessa, valinnaisesti alennetussa tai korotetussa lämpötilassa, esimerkiksi noin -40°C :n - noin $+100^{\circ}\text{C}$:n lämpötila-alueella, mieluummin huoneenlämpötilan ja reaktioseoksen kiehumispisteen välillä olevassa lämpötilassa ja valinnaisesti inertin kaasun atmosfäärissä, esimerkiksi typpi-atmosfäärissä.

Menetelmä d):

Sopiva emäs on esimerkiksi alkalimetalli- tai maa-alkalimetallihydroksidi, esim. natrium-, kalium- tai kalsiumhydroksidi, bisyklinen amidiini, esimerkiksi 1,5-diatsabisyklo-[5.4.0]undek-5-eeni, mieluummin alkoholaatti, esimerkiksi natrium- tai kaliummetylaatti, -etylaatti tai -tert-butylaatti, alkalimetalliamidi, kuten litiumdi-isopropyyliamidi, tai alkalimetallihydridi, kuten natriumhydridi. Jos R_2 merkitsee vapaata tai funktionaalisesti muunnettua karboksia tai asyyliä, reaktiota helpotetaan huomattavasti ja voidaan käyttää heikompia emäksiä, kuten esimerkiksi tertiäärisiä amiineja, kuten tri-alempialkyyliamiineja, esim. trietyyliamiinia.

Syklisointi suoritetaan aproottisessa orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi eetterissä, esimerkiksi dietyylieetterissä, dioksaanissa tai tetrahydrofuraanissa, tai ketonissa, esimerkiksi asetonissa, amidissa, esimerkiksi dimetyyliformamidissa tai heksametyylifosforihappotriamidissa, tai niiden seoksessa, valinnaisesti myös mainittujen liuottimien ja alkaanin, esimerkiksi n-heksaanin tai petrolieetterin seoksessa. Reaktiolämpötila on noin -50°C :n ja 50°C :n, mieluummin -10°C :n ja huoneenlämpötilan välillä. Reaktio suoritetaan mieluummin inertin kaasun atmosfäärissä, esimerkiksi argon- tai typpi-atmosfäärissä.

Menetelmä e): Syklisointi suoritetaan mieluummin käyttämällä emästä, kuten yllä määriteltä tertiääristä amiinia, esim. trietyyliamiinia, tai jopa käyttämättä mitään emästä.

Menetelmä g): Ei-pelkistävä reaktio suoritetaan mieluummin happamen katalysaattorin, esim. p-tolueenisulfonihapon läsnäollessa. Pelkistävä aminointireaktio suoritetaan esim. vedyllä tavallisen hydrauskatalysaattorin, kuten Raney-nikkelin, platina- tai palladiumhiilen läsnäollessa, tai vetyä tuottavalla aineella, esim. natrium-syaaniboorihydridillä.

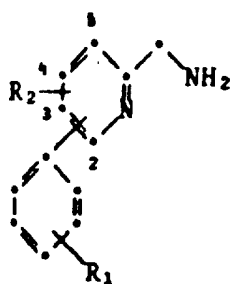
Menetelmä h): Dekarboksylointireaktio suoritetaan tavanomaisilla dekarboksylointiaineilla, esim. hapoilla, kuten kloorivetyhapolla, mieluummin korotetuissa lämpötiloissa.

Menetelmä i): Kaavan I tai Ia mukainen yhdiste tai sen 7,8-dihydro-johdannaiset voidaan muuntaa edelleen hydratuiksi kaavan I* mukaisiksi johdannaisiksi, so. vastaaviksi kaavan Ib mukaisiksi 5,6,7,8-tetrahydrojohdannaisiksi pelkistämällä, esim. vedyllä hydrauskatalysaattorin, esim. platinan tai palladiumin läsnäollessa happamissa olosuhteissa, esimerkiksi mineraalihakossa, esim. kloorivetyhakossa, tai palladiumhiilellä atmosfäärin paineessa inertissä liuottimessa, esim. etanolissa tai etyyliasetaatissa.

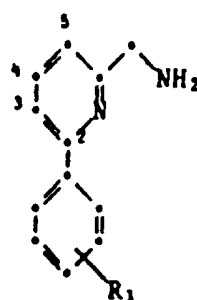
Kaavan I* mukainen yhdiste, jossa rengasliitännät tyyppien viereissä oleva hiiliatomi on monosubstituoitu substituentilla $C_6H_4-R_1$, esim. kaavan I* mukainen yhdiste, jossa R_2 merkitsee vetyä, voidaan substituoida edelleen samassa hiiliatomissa tähteellä R_2 esitetyillä ryhmillä kondensoimalla emäksisissä olosuhteissa tähteen R_2 reaktiivisilla johdannaisilla, esimerkiksi alempialkyylihalidilla, aryyli-alempialkyylihalidilla tai alempialkyylidisulfidilla. Sopivia emäksiä ovat alkalimetallialkoksidi, kuten kalium-t-butoksidi, alkalimetalliamidi, kuten litium-di-isopropyylimidi, tai alkalimetallihydridi, kuten natriumhydridi.

Välituotteiden valmistus

Kaavan II ja IIa mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja tai jos ne ovat uusia, ne voidaan valmistaa tunnettujen menetelmien mukaisesti, esimerkiksi saattamalla kaavan VIII tai VIIIa



(VIII),



(VIIIa)

mukainen yhdiste, jossa tähteillä R₁ ja R₂ on yllä määritelty merkitys, reagoimaan muurahaisapon tai sen reaktiivisen, funktionaalisen johdannaisen, esim. muurahais-etikkahappoanhydridin kanssa.

Kaavan III ja IIIa mukaiset yhdisteet valmistetaan esim. saattamalla kaavan V mukainen yhdiste, jossa X₁ on hydroksi, n on 2, tähteillä R₂' on kaavan V yhteydessä mainittu merkitys ja mieluummin se merkitsee vetyä, ja R₂" on vety, tai kaavan Vb mukainen yhdiste, jossa X₁ on hydroksi ja R₂ on vety, reagoimaan esim. dimetyylisulfoksidin kanssa dehydrousaineen, esimerkiksi happoanhydridien, esimerkiksi orgaanisten karboksyylihappojen, kuten alifaattisten tai aromaattisten karboksyylihappojen tai dikarboksyylihappojen anhydridien, etenkin etikkahappoanhydridin, alempialkaanikarboksyylihappojen tai dikarboksyylihappojen mineraalihappojen kanssa muodostettujen seka-anhydridien, esimerkiksi asetyyli- tai oksalyylidikloridin samoin kuin epäorgaanisten happojen, etenkin fosforihapon anhydridien, kuten fosforipentoksidin läsnäollessa. Yllä mainittuja anhydridejä, ennen kaikkea or-

gaanisten karboksyylihapojen anhydridejä, esimerkiksi oksalyylikloridia käytetään mieluummin noin 1:1-seoksena dimeetyylisulfoksidin kanssa. Muita dehydraus- tai vettä absorboivia aineita ovat karbodiimidit, ennen kaikkea disykloheksyylikarbodiimidi samoin kuin di-isopropylikarbodiimidi, tai keteeniimidit, esimerkiksi difenyyli-N-p-tolyliketeeni-imiini; näitä reagensseja käytetään mieluummin happamien katalysaattoreiden, kuten fosforihapon tai pyridiniumtrifluoriasetaatin tai pyridiniumfosfaatin läsnäollessa. Rikkiatrioksidia voidaan käyttää myös dehydraus- tai vettä absorboivana aineena, jolloin sitä tavallisesti käytetään kompleksin, esimerkiksi pyridiinin kanssa muodostetun kompleksin muodossa. Tämän jälkeen lisätään emäs, mieluummin emäs, joka on mainittu yllä menetelmän c) yhteydessä, esimerkiksi trietyyliamiini.

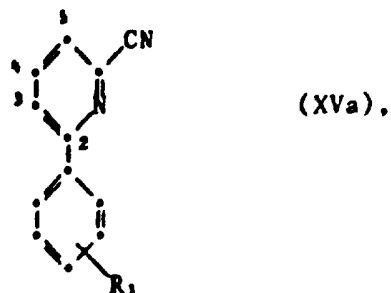
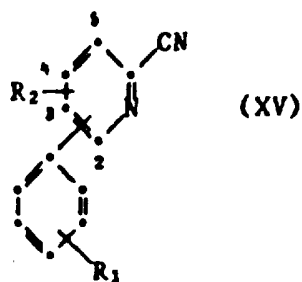
Kaavan IV ja IVa mukaiset yhdisteet valmistetaan mieluummin menetelmässä a) mainittujen toimenpiteiden mukaisesti.

Kaavan V ja Vb mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja ja jos ne ovat uusia, ne voidaan valmistaa tunnettujen menetelmien mukaisesti, esimerkiksi saattamalla jokin toinen kaavan V tai Vb mukainen yhdiste, jossa X_1 on hydroksi ja jossa sekä R_2' että R_2'' tai R_2 merkitsevät vetyä, reagoimaan halogenointiaineen kanssa tai esteröimällä hydroksiryhmä sulfonihapon tai karboksyylihapon reaktiivisella funktionaalisella johdannaisella. Reaktio halogenointiaineen, kuten tionyylikloridin tai fosforipentakloridin kanssa suoritetaan julkaisussa USP 4,089,955 esitettyä halogenointimenetelmää vastaavalla tavalla. Sulfonihapon tai karboksyylihapon reaktiivisen johdannaisen, esimerkiksi mineraalihapon kanssa muodostetun seka-anhydridin, esimerkiksi mesyylikloridin, bentseenisulfonyylikloridin tai p-tolueenisulfonyylikloridin, tai asetyylikloridin kanssa tapahtuva reaktio suoritetaan tunnetuilla esteröintimenetelmillä.

Kaavan VI ja VIb mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja tai jos ne ovat uusia, ne voidaan valmistaa tunnettujen menetelmien mukaisesti, esimerkiksi saattamalla jokin toinen kaavan VI tai VIb mukainen yhdiste, jossa X_2 on hydroksi, tähteillä R_1 ja R_2 on yllä kaavan I* tai Ia yhteydessä mainittu merkitys, ja imidatsoli-NH-ryhmä on valinnaisesti suojattu tavanomaisella aminosuojaryhmällä, esim. tri-alempialkyyilisilyyllillä, kuten tri-metyylisilyyllillä, reagoimaan halogenointiaineen kanssa tai esteröimällä hydroksiryhmä sulfonihapon tai karboksyylihapon reaktiivisella, funktionaalisella johdannaisella. R_2 on mieluummin alempialkyyli ja etenkin vety. Mainittu halogenointireaktio suoritetaan US-patentissa 4,089,955 esitetyn menetelmän mukaisesti. Sulfonihapon tai karboksyylihapon reaktiivisen, funktionaalisen johdannaisen, esimerkiksi mineraalihapon kanssa muodostetun seka-anhydridin, esimerkiksi mesyylikloridin, bentseenisulfonyylikloridin tai p-tolueenisulfonyylikloridin, tai asetyylikloridin kanssa tapahtuva reaktio suoritetaan tunnetuilla esteröinti-menetelmillä.

Kaavan VII tai VIIb mukaiset yhdisteet valmistetaan mieluummin yllä mainittujen menetelmien d) ja e) ja myös g) ja h) mukaisesti.

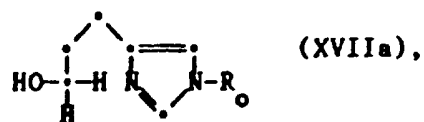
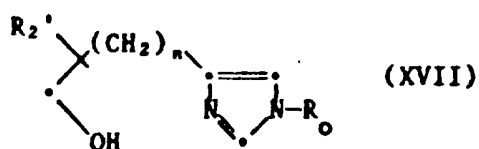
Kaavan VIII tai VIIIa mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja tai jos ne ovat uusia, ne voidaan valmistaa tunnettujen menetelmien mukaisesti, esimerkiksi hydraamalla kaavan XV tai XVa



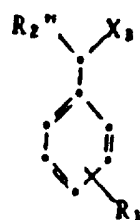
mukainen yhdiste, jossa tähteillä R_1 ja R_2 on yllä kaavan I tai Ia yhteydessä mainittu merkitys.

Hydraus suoritetaan mieluummin katalysaattorin, esimerkiksi platina- tai palladium-hiilen läsnäollessa, mineraalihapon, esimerkiksi kloorivetyhapon läsnäollessa.

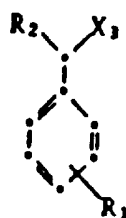
Kaavan V tai Vb mukaiset yhdisteet, joissa X_1 on hydroksi, ovat tunnettuja tai jos ne ovat uusia, ne voidaan valmistaa tunnettujen menetelmien mukaisesti, esimerkiksi saattamalla kaavan XVII tai XVIIa



mukainen yhdiste, jossa symboleilla n ja R_2' on kaavan I* yhteydessä symboleille n ja R_2 esitetty merkitys, R_0 on yllä määritelty NH-estoryhmä, esimerkiksi di-alempialkyloitu karbamoyyli, kuten dimetyylikarbamoyyli, ja hydroksiryhmä on suojattu tavanomaisella hydroksisuojarahmällä, esimerkiksi trimetyylisilyylillä, reagoimaan kaavan XVIII tai XVIIIa



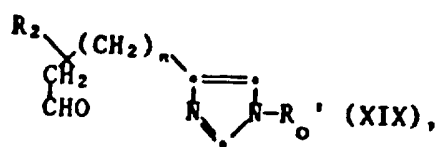
(XVIII)



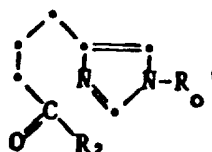
(XVIIIa),

mukaisen yhdisteen kanssa, jossa tähteellä R_1 on kaavan I tai Ia yhteydessä mainittu merkitys, tähteellä R_2 on kaavan Ib yhteydessä mainittu merkitys, mieluummin se on vety, tähteellä R_2'' on kaavan I* yhteydessä tähteelle R_2 esitetty merkitys, ja X_3 on lähtöryhmä, esimerkiksi esteröity hydroksi, esimerkiksi halogeeni, esimerkiksi kloori tai bromi, tai sulfonyylioksi, esimerkiksi mesyylioksi tai p-tolueenisulfonyylioksi.

Kaavan VI ja VIb mukaiset yhdisteet, joissa X_2 on hydroksi, R_2 on mieluummin alempialkyyli ja etenkin vety ja radikaali $C_6H_4-R_1$ on sidottu samaan hiiliatomiin kuin ryhmä X_2 , ovat tunnettuja tai jos ne ovat uusia, ne voidaan valmistaa tunnettujen menetelmien mukaisesti esimerkiksi saattamalla kaavan XIX tai XIXa



(XIX),



(XIXa),

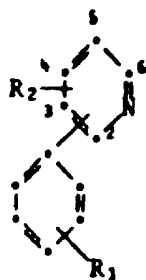
mukainen yhdiste, jossa symboleilla n ja R_2 on yllä kaavan I* tai Ib yhteydessä esitetty merkitys ja R_2 on mieluummin alempialkyyli ja etenkin vety, jolloin kaavassa XIX ryhmän R_2 on mahdollista substituoida mikä tahansa osoitettu hiiliatomi, mukaanlukien karbonyylihiili, ja jossa R_0' merkitsee mieluummin tavanomaista, yllä mainittua NH-suojaryhmää, esim. tri-alempialkyyylisilyyliä, kuten trimetyylisilyyliä, reagoimaan organometallisessa reaktiossa kaavan XX



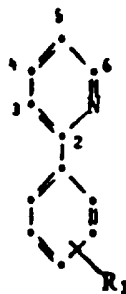
(XX),

mukaisen yhdisteen kanssa, jossa tähteellä R_1 on kaavan I tai Ia yhteydessä mainittu merkitys.

Kaavan XV ja XVa mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa esim. saattamalla kaavan XXI tai XXIa



(XXI)



(XXIa)

mukainen yhdiste reagoimaan N-oksidioksi hapetusaineen, esim. peretikkahapon kanssa, käsittelemällä N-oksidi metylointiaineella, esim. dimetyylisulfaattilla ja substituomalla 6-asma syanidi-ionilla, esim. käyttämällä kaliumsyanidia.

Kaavojen XVII-XXI, XVIIa-XIXa ja XXIa mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja tai ne voidaan valmistaa käyttämällä tavanomaista kemiallista metodologiaa.

Kaavan IX ja IXb mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa esim. noudattamalla muuntojen jaksoa: kaavan XIX - tai kaavan XI-Xa, jossa R_2 on vety - mukaisen yhdisteen hapetus tavanomaisella hapetusaineella, esim. $KMnO_4$:llä tuottaa vastaavan hapon, joka voidaan valinnaisesti muuntaa edelleen vastaavaksi alempialkyyliesteriksi. Viimeksi mainitun - tai vapaan hapon - reaktio kaavan XX mukaisen yhdisteen tai sen sopivan orga-

nometallisen ekvivalentin kanssa ja NH-suojaryhmän lohkaus johtaa kaavan IXb ja IX mukaisiin yhdisteisiin, joista viimeksi mainitussa substituentti $C_6H_4-R_1$ on sidottu karbonyylihiileen.

Kaavan VI ja IX mukaiset yhdisteet, joissa substituentti $C_6H_4-R_1$ ei ole sidottu samaan hiiliatomiin kuin ryhmä X_2 tai vastaavasti karbonyyliryhmään, voidaan saada esim. kaava XVII vastaavista yhdisteistä, jotka sisältävät lisäksi substituentin $C_6H_4-R_1$ sivuketjussa, hyvin tunnettujen menetelmien mukaisesti, esim. esteröimällä hydroksiryhmä tai vastaavasti hapettamalla se formyyliksi. Kaavaa XVII vastaavat lähtöaineet voidaan valmistaa käyttämällä tavanomaista kemiallista metodologiaa.

Menetelmän h) lähtöaineet, jotka sisältävät karboksiryhmän bisyklisen rengasjärjestelmän 3- tai 1-asemassa, voidaan saada esim. saattamalla kaavan VIII tai VIIIA mukainen yhdiste tai näitä kaavoja vastaava yhdiste, joka sisältää vastaavasti ylimääräisen karboksiryhmän α -asemassa, reagoimaan oksaalihapo-alempialkyyliesterijohdannaisen, kuten etyylioksalyylikloridin, tai muurahaishappojohdannaisen, esim. muurahaishappoanhydridin kanssa ja vastaavasti sykli-soimalla tämän jälkeen Lewis-hapolla, esim. fosforioksidillä.

Jos jokin mainituista välituotteista sisältää häiritseviä reaktiivisia ryhmiä, esim. karboksi-, hydroksi-, amino-, sulfo- tai merkaptoryhmiä, nämä voidaan suojata edullisesti tilapäisesti jossakin vaiheessa helposti poistettavilla suojaryhmillä. Eriyisen reaktion suojaryhmien valinta riippuu useista tekijöistä, esim. suojattavan funktionaalisen ryhmän luonteesta, molekyylin rakenteesta ja stabiiliudesta, jonka substituentti funktionaalinen ryhmä on, ja reaktio-olosuhteista. Suojaryhmät, jotka täyttävät nämä edellytykset, ja niiden liittäminen ja poisto ovat tunnettuja tekniikan tasolla

ja niitä on esitetty esimerkiksi julkaisussa J.F.W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Lontoo, New York 1973. Siten karboksiryhmät ja myös sulforyhmät suojataan esimerkiksi esteröidyssä muodossa, esim. substituomattomina tai substituoituina alempialkyyliestereinä, kuten metyyli- tai bentsyyliestereinä, jolloin tällaiset esteriryhmittymät on mahdollista poistaa helposti miedoissa olosuhteissa, etenkin alkalisissa olosuhteissa. Amino- ja hydroksi-suojaryhmiä, jotka voidaan poistaa miedoissa olosuhteissa, ovat esimerkiksi asyyli-radikaalit, kuten alempi-alkanoyyli, joka on valinnaisesti substituoitu halogeenilla, esim. formyylili tai triklooriasetyyli, tai orgaaninen silyyli, esim. tri-alempialkyyli-silyyli, kuten trimetyylisilyyli.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden suolat voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla. Siten ne voidaan muodostaa esim. esimerkeissä esitettyjen menetelmien avulla. Keksinnön mukaisten yhdisteiden happoadditiosuolat saadaan tavanomaisella tavalla, esimerkiksi käsittelemällä vapaa yhdiste hapolla tai sopivalla anioninvaihtoreagenssilla. Suolat voidaan muuntaa vapaiksi yhdisteiksi tavanomaisella tavalla, esimerkiksi käsittelemällä happoadditiosuola sopivalla emäksisellä aineella, esimerkiksi alkoholaatilla, esim. kalium-tert-butoksidilla. Toisaalta keksinnön mukaiset, happamia ryhmiä, esim. karboksin sisältävät yhdisteet voidaan muuntaa suoloiksi sinänsä tunnetulla tavalla käsittelemällä emäksellä, esim. alkalimetallihydroksidilla tai -alkoksidilla, alkalimetalli- tai maa-alkalimetallisuolalla, esim. natriumvetykarbonaatilla, ammoniakilla tai sopivalla orgaanisella amiinilla. Vapaat yhdisteet voidaan saada käsittelemällä tällaiset suolat hapolla. Johtuen vapaiden yhdisteiden ja suolojensa muodossa esiintyvien yhdisteiden välisestä suhteesta viitattaessa tässä yhteydessä yhdisteeseen, tarkoitetaan myös vastaavaa suolaa, edellyttäen, että tällainen on mahdollista tai tarkoituksenmukaista esiintyvissä olosuhteissa.

Riippuen lähtöaineiden ja menetelmien valinnasta uudet yhdisteet voivat olla jonkin mahdollisen isomeerin tai niiden seosten muodossa, esimerkiksi riippuen kiraalisten hiiliatomien esiintymisestä optisina isomeereinä, kuten antipodeina tai optisten isomeerien seoksina, kuten rasemaatteina tai diastereomeerien seoksena.

Saatavat diastereomeerien seokset voidaan erottaa aineosien fysikokemiallisten erojen perusteella, esimerkiksi kromatografian ja/tai jakokiteytyksen avulla.

Saatavat rasemaatit voidaan edelleen hajottaa optisiksi antipodeiksi tunnetuilla menetelmillä, esimerkiksi kromatografian avulla käyttämällä optisesti aktiivista kiinteää faasia, kiteyttämällä uudelleen optisesti aktiivisesta liuottimesta, mikro-organismien avulla tai saattamalla hapan väliaine tai lopputuote reagoimaan optisesti aktiivisen emäksen kanssa, joka muodostaa suoloja raseemisen hapon kanssa, ja erottamalla saadut suolat tällä tavalla, esimerkiksi niiden erilaisten liukenevuuksien perusteella diastereoisomeereiksi, joista antipodit voidaan vapauttaa sopivien aineiden vaikutuksessa. Emäksiset raseemiset tuotteet voidaan samoin hajottaa antipodeiksi, esimerkiksi erottamalla sen diastereoisomeeriset suolat, esim. jakokiteyttämällä d- tai l-tartraatit.

Yllä mainitut reaktiot suoritetaan vakiomenetelmien mukaisesti, ilman laimentimia tai laimentimien, mieluummin sellaisten läsnäollessa, jotka ovat inerttejä reagenssien suhteen ja ovat niiden liuottimia, katalysaattoreiden, kondensointi- tai vastaavasti mainittujen muiden aineiden läsnäollessa ja/tai inerteissä atmosfääreissä, alhaisissa lämpötiloissa, huoneenlämpötilassa tai korotetuissa lämpötiloissa, esim. -20°C :n - $+200^{\circ}\text{C}$:n lämpötila-alueella, mieluummin käytettyjen liuottimien kiehumispisteessä ja atmosfäärin tai super-atmofäärin paineessa. Etusijalla olevat liuottimet,

katalysaattorit ja reaktio-olosuhteet on esitetty oheisissa havainnollistavissa esimerkeissä.

Yhdisteet, mukaanlukien niiden suolat voidaan saada myös niiden hydraattien muodossa tai ne voivat sisältää muita niiden kiteytykseen käytettyjä liuottimia.

Keksintöön kuuluvat edelleen esillä olevien menetelmien muunnelmat, joissa jossakin vaiheessa saatava välituote käytetään lähtöaineena ja suoritetaan jäljellä olevat vaiheet, tai menetelmä katkaistaan jossakin vaiheessa tai joissa lähtöaineet muodostetaan reaktio-olosuhteissa tai joissa reaktioaineosia käytetään niiden suolojen tai optisesti puhtaiden antipodien muodossa. Pääasiassa sellaisia lähtöaineita tulisi käyttää mainituissa reaktioissa, jotka johtavat yllä erittäin käyttökelpoisiksi mainittuihin yhdisteisiin. Keksinnön kohteena on myös uudet lähtöaineet ja menetelmät niiden valmistamiseksi.

Keksinnön kohteena ovat edelleen enteraaliseen tai parenteraaliseen käyttöön tarkoitetut farmaseuttiset koostumukset, jotka sisältävät terapeuttisesti tehokkaan määrän keksinnön mukaista yhdistettä valinnaisesti yhdessä farmaseuttisesti sopivan kantoaineen tai kantoaineiden seoksen kanssa. Kantoaineina käytetään kiinteitä tai nestemäisiä epäorgaanisia tai orgaanisia aineita. Sopivat annosyksikkömuodot, etenkin peroraaliseen käyttöön tarkoitetut, esim. rakeet, tabletit tai kapselit sisältävät mieluummin noin 5 mg - 100 mg, etenkin noin 10 - 50 mg keksinnön mukaista yhdistettä tai tällaisen, suolanmuodostukseen sopivan yhdisteen farmaseuttisesti sopivaa suolaa yhdessä farmaseuttisesti sopivien kantoaineiden kanssa.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden päivittäiset annokset ovat noin 0,1 - 100 mg/kg, mieluummin 0,5 - noin 50 mg/kg nisäkkäille riippuen lajista ja myös henkilöille riippuen iästä,

yksilöllisestä tilasta ja antotavasta. Parenteraaliseen käyttöön, esim. intramuskulaarisenä tai subkutaanisena injektiona, tai intravenöösinä infuusiona annokset ovat tällä alueella yleensä alhaisempia kuin enteraalisessa, s.o. oraalisessa tai rektaalisisä käytössä. Keksinnön mukaiset yhdisteet annetaan oraalisesti tai rektaalisesti, mieluummin annosyksikkömuodoissa, kuten tabletteina, rakeina, kapsleina tai suppositorioina, ja parenteraalisesti etenkin injektioitavien liuosten, emulsioiden tai suspensioiden tai infuusioliuosten muodossa.

Sopivia kantoaineita ovat etenkin täyteaineet, kuten sokerit, esim. laktoosi, sakkaroosi, mannitoli tai sorbitoli, selluloosavalmisteet ja/tai kalsiumfosfaatit, esim. trikalsiumfosfaatti tai kalsiumbifosfaatti, ja samoin sideaineet, kuten tärkkelystahnat, jolloin käytetään esim. maissi-, vehnä-, riisi- tai perunatärkkelystä, gelatiini, tragantti, metyyli-selluloosa ja/tai haluttaessa hajotusaineet, kuten yllä mainitut tärkkelysliisterit, edelleen karboksimeyyli-tärkkelys, silloitettu polyvinyylipyrrolidoni, agar, algiinihappo tai sen suola, kuten natriumalginaatti. Apuaineita ovat ensisijassa voitelu- ja juoksevuudensäätöaineet, esim. piihappo, talkki, steariinihappo tai sen suolat, kuten magnesium- tai kalsiumstearaatti, ja/tai polyeteeniglykoli. Raeytimet varustetaan sopivilla, mahdollisesti mahanestettä kestävillä päällysteillä, jolloin käytetään mm. konsentroituja sokeriliuoksia, jotka sisältävät mahdollisesti arabikumia, talkkia, polyvinyylipyrrolidonia, polyeteeniglykolia ja/tai titaanidioksidia, tai sopivissa orgaanisissa liuottimissa tai liuotinseoksissa olevia lakkaliuoksia, tai mahanestettä kestävien päällysteiden valmistamiseksi sopivien selluloosavalmisteiden, kuten asetyyli-selluloosaftalaatin tai hydroksipropyylimetyyli-selluloosaftalaatin liuoksia. Tabletteihin tai raepäällysteisiin voi olla lisätty väriaineita tai pigmenttejä, esim. erilaisten vaikuttavan aineen annosten tunnistamiseksi tai merkitsemiseksi.

Muita oraalisesti käytettäviä farmaseuttisia valmisteita ovat gelatiinista valmistetut kuivatäyttökapselit sekä pehmeät suljetut kapselit, jotka on valmistettu gelatiinista ja pehmentimestä, kuten glyserolista tai sorbitolista. Kuivatäyttökapselit voivat sisältää vaikuttavan aineen granulaattimuodossa, esim. sekoitettuna täyteaineiden, kuten laktoosin, sideaineiden, kuten tärkkelysten ja/tai liukuaineiden, kuten talkin tai magnesiumstearaatin, ja mahdollisesti stabilisaattoreiden kanssa. Pehmeissä kapseleissa vaikuttava aine on mieluummin liuotettu tai suspendoitu sopiviin nesteisiin, kuten rasvaisiin öljyihin, parafiiniöljyyn tai nestemäisiin polyeteeniglykoleihin, jolloin voi olla samoin lisätty stabilisaattoreita.

Rektaalisesti käytettävänä farmaseuttisia valmisteita ovat esim. suppositoriot, jotka koostuvat vaikuttavan aineen ja suppositorioperusmassan yhdistelmästä. Esimerkkeinä suppositorioperusmassoista ovat luonnolliset tai synteettiset triglyseridit, parafiini, polyeteeniglykolit ja korkeammat alkanolit. Edelleen voidaan käyttää myös gelatiinista koostuvia rektaalikapseleita, jotka sisältävät vaikuttavan aineen ja perusmassan yhdistelmän. Sopivia perusmassa-ainetta ovat esim. nestemäiset triglyseridit, polyeteeniglykolit ja parafiinit.

Etenkin parenteraaliseen käyttöön sopivia annosmuotoja ovat aktiivisen aineosan suspensiot, kuten vastaavat öljyiset injektio-liuokset tai suspensiot, jolloin käytetään sopivia lipofiilisiä liuottimia tai apuaineita, kuten rasvaisia öljyjä, esim. seesamiöljyä, tai synteettisiä rasvahappoesteereitä, esim. etyylioleaattia tai triglyseridejä, tai vesipitoiset injektiosuspensiot tai -liuokset, jotka sisältävät viskositeettiä parantavia aineita, esim. natriumkarboksimeetyliselluloosaa, sorbitolia ja/tai dekstraania ja mahdollisesti stabilisaattoreita.

Esillä olevan keksinnön mukaiset farmaseuttiset valmisteet valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim. tavanomaisten sekoitus-, granulointi-, valmistus-, liuotus- tai lyofili-sointimenetelmien avulla. Esimerkiksi oraaliseen käyttöön tarkoitettuja farmaseuttisia valmisteita voidaan saada siten, että aktiivinen aineosa yhdistetään kiinteiden kantoaineiden kanssa, saatu seos granuloidaan mahdollisesti ja granulaaattien seos käsitellään tableteiksi tai raeytimiksi haluttaessa tai tarvittaessa sopivien apuaineiden lisäyksen jälkeen.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä eikä niiden tarkoituksena ole rajoittaa sitä. Lämpötilat on esitetty Celsius-asteina ja kaikki esitetyt osat ovat paino-osia. Mikäli toisin ei ole esitetty, kaikki haihdutukset on suoritettu alennetussa paineessa, mieluummin noin 20 - 130 mbarissa.

Esimerkki 1: 5-(p-syanofenyyli)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso-[1,5-a]pyridiini-hydrokloridi

Liuos, jossa on 8,1 g 5-(3-kloorifenyyli)-1-(p-syanofenyyli-metyyli)-1H-imidatsolia 50 ml:ssa tetrahydrofuraania, jäädytetään 0°:seen. Tähän lisätään 7,0 g kalium-t-butoksidia kiintoaineena annoksittain. Seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 2 tunnin ajan, neutraloidaan 10%:sella etikkahapolla ja jaetaan metyleenikloridin ja veden välillä. Orgaaninen kerros pestään vedellä, kuivataan magensiumsulfaatin päällä ja haihdutetaan, jolloin saadaan öljy, joka liuotetaan pienen määrään asetonia ja neutraloidaan eetterisellä kloorivedyllä. Jäähdyessä saadaan otsikkoyhdiste valkoisena kiintoaineena, sp. 201-203°.

Lähtöaineiden valmistusa) 1-dimetyylikarbamoyyli-4-(3-trimetyyllisilyylioksi-propyyli)-1H-imidatsoli

Suspensioon, jossa on 51,8 g 4-(3-hydroksi-n-propyyli)-1H-imidatsolia [saadaan julkaisun Il Farmaco, Ed. Sc. 29, 309 (1973) mukaisesti] 500 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään 50,0 g trietyyliamiinia. Tähän seokseen lisätään tipoittain 48,6 g dimetyylikarbamoyyliä. Kun lisäys on päättynyt, seosta kuumennetaan palautusjäähdyttään 21 tunnin ajan. Liuos jäähdytetään 0°:seen, minkä jälkeen trietyyliamiinihydrokloridi saostuu. Tähän seokseen lisätään 50,0 g trietyyliamiinia ja tämän jälkeen 54,0 g klooritrimetyyllisilaania. Lisäyksen päätyttyä sekoittamista jatketaan tunnin ajan. Seos laimennetaan yhtä suurella määrällä eetteriä ja suodatetaan. Suodos haihdutetaan öljyksi, joka trituroidaan eetterillä ja suodatetaan ylimääräisen trietyyliamiinihydrokloridin poistamiseksi. Tämä suodos haihdutetaan sitten, jolloin saadaan otsikkoyhdiste a) öljynä.

b) 1-(p-syanofenyylimetyyli)-5-(3-hydroksipropyyli)-1H-imidatsoli

Liuosta, jossa on 97,0 g 1-dimetyylikarbamoyyli-4-(3-trimetyyllisilyylioksi-propyyli)-1H-imidatsolia 72,0 g 1-bromimetyyli-4-syanobentseeniä 500 ml:ssa asetonitriiliä, kuumennetaan palautusjäähdyttään 10 tunnin ajan. Liuos jäähdytetään 0°:seen jäähauteessa ja ammoniakkikaasua annetaan kuplia siihen muutaman minuutin ajan. Seos haihdutetaan sitten tyhjössä, jolloin saadaan puolikiinteä aine, joka liuotetaan 500 ml:aan 1N kloorivetyhappoa. Liuoksen annetaan seistä huoneenlämpötilassa 15 minuutin ajan ja sitten se uutetaan eetterillä. Vesipitoisen faasin pH säädetään arvoon 9 50%:sella natriumhydroksidiliuoksella ja seos uutetaan sitten metyleenikloridilla. Metyleenikloridiuutteet pestään ve-

dellä, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan, jolloin saadaan puolikiinteä aine, joka trituroidaan kylmällä asetonilla ja saadaan otsikkoyhdiste b) valkoisena kiintoaineena, sp. 121-123°.

c) 5-(3-klooripropyli)-1-(p-syanofenyylimetyyli)-1H-imidatsoli

Liuokseen, jossa on 5,2 g tionyylikloridia 80 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 8,4 g 1-(p-syanofenyylimetyyli)-5-(3-hydroksipropyli)-1H-imidatsolia kiintoaineena annoksittain. Lisäyksen nopeutta säädetään esiintyvän vaahtoamisen säätämiseksi. Kun lisäys on päättynyt, liuosta kuumennetaan palautusjäähdyttämällä 1,5 tunnin ajan, jäähdytetään jäässä ja suodatetaan, jolloin saadaan otsikkoyhdisteen c) hydrokloridisuola ruskeankeltaisena kiintoaineena, sp. 190-191°. Suola jaetaan metyleenikloridin ja kyllästetyn natriumbikarbonaattiliuoksen välillä. Orgaaniset uutteet pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan, jolloin saadaan vapaa emäs öljynä.

Esimerkki 2: 5-(p-syanofenyli)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiini-hydrokloridi

Liuosta, jossa on 2,0 g 4-[4-kloori-4-(p-syanofenyli)-n-butyli]-1H-imidatsolia 50 ml:ssa kloroformia, kuumennetaan palautusjäähdyttämällä 4 tunnin ajan typpi-atmosfäärissä, jäähdytetään ja haihdutetaan, jolloin saadaan otsikkoyhdiste.

Lähtöaineen valmistus:

a) 4-(3-formyyli-n-propyyli)-1-trimetyylisilyyli-imidatsoli

Liuos, jossa on 1,82 g 4-(3-etoksikarbonylipropyli)-1H-imidatsolia 30 ml:ssa tetrahydrofuraania typpi-atmosfäärissä, käsitellään 0,5 g:lla natriumhydridiä (50%:inen öljyinen dis-

persio) 0°:ssa 30 minuutin ajan ja 1,45 ml:lla trimetyyllisilyylikloridia 0°:ssa 3 tunnin ajan. Reaktioseos pestään kylmällä 0,5N natriumbikarbonaattiliuoksella, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kuiviin. Öljy liuotetaan uudelleen 100 ml:aan metyleenikloridia -78°:ssa typpi-atmosfäärissä ja lisätään tipoittain 12,82 ml di-isobutyylimetyleenihydridiä (1,56 M). Reaktioseosta sekoitetaan 5 minuutin ajan -78°:ssa, reaktio pysäytetään 1 ml:lla metanolia ja tämän jälkeen 10 ml:lla vettä ja suodatetaan Celite®:llä. Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan, jolloin saadaan otsikkoyhdiste a).

b) 4-[4-(p-tert-butyyliminokarbonyylifenyyli)-4-hydroksin-butyyli]-1-trimetyyllisilyyli-imidatsoli

Liuos, jossa on 6,95 g p-(tert-butyyliminokarbonyyli)-bromibentseeniä, liuotetaan 175 ml:aan tetrahydrofuraania -70°:ssa typpi-atmosfäärissä ja lisätään tipoittain liuos, jossa on 20,1 ml n-butyyliminokarbonyylifenyyli-heksaanissa olevaa liuosta (2,7 M). 30 minuuttia kestävä reagoinnin jälkeen lisätään hitaasti liuos, jossa on 5,69 g 4-(3-formyyli-n-propyyli)-1-trimetyyllisilyyli-imidatsolia 10 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseoksen annetaan lämmetä hitaasti huoneenlämpötilaan ja lisätään 20 ml ammoniumkloridia. Orgaaninen kerros erotetaan, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan, jolloin saadaan otsikkoyhdiste b).

c) 4-[4-kloori-4-(p-syanofenyyli)-n-butyyli]-1H-imidatsoli

Liuosta jossa on 4,5 g 4-[4-(p-tert-butyyliminokarbonyylifenyyli)-4-hydroksin-butyyli]-1-trimetyyllisilyyli-imidatsolia 50 ml:ssa tionyylikloridia, kuumennetaan palautusjäähdyttämällä tunnin ajan, jäähdytetään ja haihdutetaan. Jäännös jaetaan metyleenikloridin ja vesipitoisen natriumbikarbonaattiliuoksen välillä. Orgaaninen kerros erotetaan, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan, jolloin saadaan otsikkoyhdiste c).

Esimerkki 3: 5-(p-syanofenyyli)imidatso[1,5-a]pyridiini

Liuos, jossa on 0,1 g 5-(p-tert-butyyliminokarbonyylifenyyli)imidatso[1,5-a]pyridiiniä 3 ml:ssa tolueenia, käsitellään 40 µl:lla fosforioksidikloridia 90°:ssa 5 tunnin ajan. Liuotin haihdutetaan ja jäännös liuotetaan uudelleen 30 ml:aan kloroformia 0°:ssa. Lisätään jääkylmää ammoniumhydroksidiliuosta ja orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan piihappogeelillä etyyliasetaatilla, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 117-118°.

Esimerkki 4: 5-(p-etoksikarbonyylifenyyli)imidatso[1,5-a]pyridiini

Liuosta, jossa on 9,8 g 2-(p-etoksikarbonyylifenyyli)-6-formyyliminometyyliipyridiiniä ja 11,15 g fosforioksidikloridia 26 ml:ssa tolueenia, kuumennetaan 90°:ssa 15 tunnin ajan. Liuotin haihdutetaan ja jäännös otetaan 50 ml:aan metyleenikloridia, jäädytetään 0°:seen ja tehdään emäksiseksi jääkylmän, kyllästetyn ammoniumhydroksidiliuoksen ylimäärällä. Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan ja haihdutetaan. Jäljelle jäävä liuos lasketaan piihappogeelin (100 g) läpi käyttämällä eluenttina etyyliasetaattia, jolloin uudelleen kiteytyksen jälkeen saadaan otsikkoyhdiste, sp. 118-119°.

Lähtöaineen valmistus:

a) 6-syano-2-(p-etoksikarbonyylifenyyli)pyridiini

8,9 ml 40%:sta peretikkahappoa lisätään tipoitain 14,08 g:aan 2-(p-etoksikarbonyylifenyyli)pyridiiniä reaktiolämpötilan pitämiseksi 80-85°:ssa. Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta kuumennetaan 90°:ssa 3 tunnin ajan ja sen annetaan jäähtyä huoneenlämpötilaan. Ylimääräinen peretikkahappo hajoitetaan vesipitoisella natriumsulfiittiliuoksella. Liuotin

haihdutetaan ja jäännös otetaan metyleenikloridiin ja suodatetaan uudelleen Celite®:n kautta. Haihdutus tuottaa 2-(p-etoksikarbonyylifenyyli)pyridiini-N-oksidin, joka käsitellään 8,66 g:lla dimetyylisulfaattia 62 ml:ssa tolueenia 90°:ssa 3 tunnin ajan. Liuotin haihdutetaan ja jäännös liuotetaan uudelleen jääkylmään seokseen, jossa on 8 ml vettä ja 9,3 ml 1N natriumhydroksidia. Lisätään hitaasti liuos, jossa on 13,64 g kaliumsyanidia 10 ml:ssa vettä, ja reaktioseosta pidetään 0°:ssa 24 tunnin ajan. Uutetaan metyleenikloridilla, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan liuotin, jolloin saadaan otsikkoyhdiste a); IR (CH₂Cl₂) 2200 cm⁻¹.

b) 6-aminometyyli-2-(p-etoksikarbonyylifenyyli)pyridiini

16,23 g 6-syano-2-(p-etoksikarbonyylifenyyli)pyridiiniä hydrataan atmosfäärissä paineessa 254 ml:ssa metanolia 12,9 ml:lla konsentroitua kloorivetyhappoa ja 2,63 g:lla 10%:ista palladium-hiiltä, kunnes on kulutettu 2 mooliekvivalenttia vetyä. Natriummetoksidia (6,9 g) lisätään ja katalysaattori suodatetaan pois. Liuotin haihdutetaan. Jäännös liuotetaan uudelleen 20 ml:aan metyleenikloridia ja suolat poistetaan suodattamalla. Liuottimen haihdutus tuottaa kiintoaineen, joka kiteytetään uudelleen kloroformista, jolloin saadaan otsikkoyhdiste b), sp. 141-143°.

c) 2-(p-etoksikarbonyylifenyyli)-6-formyyliaminometyylipyridiini

Liuosta, jossa on 0,76 g 6-aminometyyli-2-(p-etoksikarbonyylifenyyli)pyridiiniä 10 ml:ssa muurahaishappoa, kuumennetaan 90°:ssa 15 tunnin ajan. Reaktioseos jäädytetään 0°:seen, tehdään emäksiseksi ylimääräisellä kyllästetyllä ammoniumhydroksidiliuoksella ja uutetaan kloroformilla. Orgaaniset utteet kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan otsikkoyhdiste c), joka kiteytetään uudelleen tolueenista, sp. 119,5-120,5°.

Esimerkki 5: 5-(p-karboksifenyyl)imidatso[1,5-a]pyridiini

Liuosta, jossa on 1,18 g 5-(p-etokskarboxylifenyyl)imidatso[1,5-a]pyridiiniä 10 ml:ssa etanolia ja 14 ml 1N natriumhydroksidiliuosta, kuumennetaan palautusjäähdyttään 3 tunnin ajan, jäähdytetään ja haihdutetaan. Jäännös jaetaan veden ja etyyliasetaatin välillä. Vesipitoinen faasi erotetaan ja säädetään pH-arvoon 5. Kiintoaine suodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 308-310° (haj.).

Esimerkki 6: 5-(p-tert-bytyyliaminokarboxylifenyyl)imidatso[1,5-a]pyridiini

Suspensioon, jossa on 0,4 g 5-(p-karboksifenyyl)imidatso[1,5-a]pyridiiniä 40 ml:ssa metyleenikloridia typpi-atmosfäärissä huoneenlämpötilassa, lisätään 30 µl N,N-dimetyyliformamidia ja tämän jälkeen 0,16 ml oksalylikloridia. Reaktioseosta sekoitetaan, kunnes kaasun kehittyminen on päättynyt ja lisätään tipoitain 0,46 ml tert-butyyliamiinia. Sekoitaminen lopetetaan 90 minuutin kuluttua ja lisätään 10 ml kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta. Orgaaninen kerros erotetaan, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 128-131°.

Esimerkki 7: 5-(p-syanofenyyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiini-hydrokloridi

Liuosta, jossa on 1,13 g 5-(p-karbamoyylifenyyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiiniä ja 10 ml fosforiokloridia 30 ml:ssa kloroformia, kuumennetaan palautusjäähdyttään 15 tunnin ajan, jäähdytetään ja haihdutetaan tolueenin kanssa. Muodostuva öljy liuotetaan uudelleen 30 ml:aan metyleenikloridia, jäähdytetään 0°:seen ja lisätään 30 ml jääkylmää 50%:isen ammoniumhydroksidiliuoksen liuosta. Orgaaniset faasit erotetaan, kuivataan ja haihdutetaan öljyksi.

Suodatetaan piihappogeelin (20 g) läpi etyyliasetaatilla, jolloin saadaan vapaa otsikkoyhdiste, joka liuotetaan 20 ml:aan asetonia ja käsitellään 1,2 ml:lla 3N eetteristä vetykloridia, joka tuottaa sen hydrokloridin, sp. 209-210°.

Esimerkki 8: 5-(p-etokskarboxyylifenyyli)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiini-hydrokloridi

Liuosta, jossa on 2,0 g 5-(p-etokskarboxyylifenyyli)imidatso[1,5-a]pyridiiniä 120 ml:ssa vedetöntä etanolia ja joka sisältää 30 ml konsentroitua kloorivetyhappoa, hydrataan 1,0 g:lla 10%:ista palladium-hiiltä 2,76 baarissa vetyä ja 60°:ssa 4 tunnin ajan. Katalysaattori suodatetaan ja liuotin haihdutetaan, jolloin saadaan kiintoaine, joka kiteytetään uudelleen isopropanolista ja eetteristä, mikä tuottaa otsikkoyhdisteen, sp. 164-166°.

Esimerkki 9: 5-(p-karboxifenyyli)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiini

Liuosta, jossa on 0,66 g 5-(p-etokskarboxyylifenyyli)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiiniä 8,0 ml:ssa etanolia ja 8,0 ml 1N natriumhydroksidia, kuumennetaan palautusjäähdyttään 3 tunnin ajan, jäähdytetään ja haihdutetaan. Jäännös jaetaan veden ja etyyliasetaatin välillä. Vesipitoinen faasi saatetaan pH-arvoon 5 konsentroidulla rikkihapolla ja kiintoaine suodatetaan ja ilmakeivitetään, mikä tuottaa otsikkoyhdisteen, sp. 309-310° (haj.).

Esimerkki 10: 5-(p-karbamoyylifenyyli)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiini

Liuosta, jossa on 5,42 g 5-(p-karboxifenyyli)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiiniä 75 ml:ssa tionyylikloridia, kuumennetaan palautusjäähdyttään 30 minuutin ajan, jäähdytetään ja haihdutetaan toluenilla. Jäännös liuotetaan uudel-

leen metyleenikloridiin, jäädytetään 0°:seen ja käsitellään kaasumaisella ammoniakilla, kunnes liuos on kyllästetty. Reaktioseosta sekoitetaan 10 minuutin ajan ammoniakkiatmosfäärissä ja muodostuva kiintoaine kerätään suodattamalla, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 181-183°. Käsitellään mooliekvivalentilla fumaarihappoa etanolissa, mikä tuottaa fumaraattisuolan, sp. 164-166° (haj.).

Esimerkki 11: 5-(p-tolyyli)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiini

Liuosta, jossa on 0,36 g 5-(p-hydroksimetyylifenyyli)imidatso[1,5-a]pyridiiniä 25 ml:ssa etanolia ja 6,4 ml konsentroitua kloorivetyhappoa, hydrataan 0,15 g:lla 10%:ista palladium-hiiltä 2,76 baarissa vetyä ja 60°:ssa 4 tunnin ajan. Reaktioseos suodatetaan ja haihdutetaan ja jäännös jaetaan metyleenikloridin ja natriumbikarbonaattiliuoksen välillä. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan öljyksi, joka puhdistetaan preparatiivisella keroskromatografialla silikalla etyyliasetaatilla. Hydrokloridisuola valmistetaan asetonissa 1,1 mooliekvivalentilla eetteristä kloorivetyä, mikä tuottaa otsikkoyhdisteen, sp. 173-175°.

Esimerkki 12: 5-(p-hydroksimetyylifenyyli)imidatso[1,5-a]pyridiini

1 g 5-(p-etokskarboxyylifenyyli)imidatso[1,5-a]pyridiiniä liuotetaan 26 ml:aan metyleenikloridia -78°:ssa typpi-atmosfäärissä ja sitten lisätään tipoitain 6,6 ml toluenissa olevaa di-isobutyylialuminiumhydridiä (11,4 mmoolia). Sekoitetaan tunnin ajan, minkä jälkeen lisätään 1,5 ml metanolia, kylmähaude poistetaan ja lisätään 15 ml vettä. Suolat suodatetaan pois, orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 137-138°.

Esimerkki 13: 5-(p-syanofenyyl)-7,8-dihydroimidatso[1,5-a]pyridiini

Liuosta, jossa on 0,24 g 1-(p-syanofenyylimetyyli)-5-(2-formyylietyyli)-1H-imidatsolia 10 ml:ssa vedetöntä etanolia, kuumennetaan palautusjäähdyttään typpi-atmosfäärissä 2 tunnin ajan 20 mg:lla kalium-tert-butoksidia, jäähdytetään ja haihdutetaan, jolloin saadaan otsikkoyhdiste.

Lähtöaineen valmistus:

a)

1-(p-syanofenyylimetyyli)-5-(2-formyylietyyli)-1H-imidatsoli

Liuos, jossa on 0,14 ml dimetyylisulfoksidia 5 ml:ssa metyleenikloridia, jäähdytetään -78° :seen N_2 -atmosfäärissä ja siihen lisätään tipoittain 0,1 ml oksalyylidikloridia. 30 minuutin kuluttua lisätään hitaasti liuos, jossa on 0,24 g 1-(p-syanofenyylimetyyli)-5-(3-hydroksipropyli)-1H-imidatsolia 1 ml:ssa metyleenikloridia ja 0,2 ml dimetyylisulfoksidia. Reaktioseosta sekoitetaan -78° :ssa 2 tunnin ajan ja sitten lisätään hitaasti 1 ml trietyyliamiinia. Reaktioseoksen annetaan lämmitä hitaasti huoneenlämpötilaan, laimennetaan 30 ml:lla metyleenikloridia ja pestään kolme kertaa 10 ml:lla vettä. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan, jolloin saadaan otsikkoyhdiste a) öljynä, NMR (60 MHz): 5.15 (s, 2H), 9.65 (s, 1H).

Esimerkki 14: 5-(p-syanofenyyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiini

Liuosta, jossa on 1,6 g 5-(p-syanofenyyl)-7,8-dihydroimidatso[1,5-a]pyridiiniä 50 ml:ssa etyyliasetaattia, hydrataan atmosfäärissä paineessa 0,2 g:lla 5%:ista palladium-hiiltä, kunnes vedyn teoreettinen kulutus on päättynyt. Katalysaattori suodatetaan ja liuotin haihdutetaan, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 117-118°.

Esimerkki 15: 5-(p-syanofenyyli)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso-
[1,5-a]pyridiini

Liuosta, jossa on 54 mg 5-(p-syanofenyyli)imidatso[1,5-a]-pyridiinihydrokloridia 5,0 ml:ssa metanolia, hydrataan huoneenlämpötilassa ja atmosfäärissä paineessa 30 minuutin ajan 0,1 g:lla 10%:ista palladium-hiiltä. Katalysaattori suodatetaan ja lisätään 0,21 ml 1N natriumhydroksidia. Suodos haihdutetaan, otetaan 10 ml:aan metyleenikloridia ja suodatetaan Celite®:n läpi. Haihduttaminen tuottaa öljyn, joka kromatografoidaan silikageelillä etyyliasetaatilla, mikä tuottaa otsikkoyhdisteen, sp. 117-118°.

Esimerkki 16: 5-(p-syanofenyyli)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso-
[1,5-a]pyridiini

Seosta, jossa on 85 mg 5-(p-bromifenyyli)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiiniä ja 74 mg kuprosyanidia 1 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia, kuumennetaan typpi-atmosfäärissä 120°:ssa 11 tunnin ajan. Reaktioseos jäähdytetään, laimennetaan 10 ml:lla vettä ja uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaniset uutteen kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan. Muodostuva öljy kromatografoidaan silikageelillä etyyliasetaatilla, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 117-118°.

Esimerkki 17: 5-(p-bromifenyyli)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso-
[1,5-a]pyridiini

Litium-di-isopropyylimidin liuos, joka on valmistettu 0°:ssa 0,12 ml:sta di-isopropyylimiinia ja 0,33 ml:sta n-butyyllilitiumia (2,5 M) 2 ml:ssa tetrahydrofuraania typpi-atmosfäärissä, lisätään -78°:ssa liuokseen, jossa on 0,13 ml N,N,N',N'-tetrametyyli-etyleenidiamiinia ja 0,124 g 1-(p-bromibentsyyli)-5-(3-klooripropyli)-1H-imidatsolia 2 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitetaan 3,5

tuntia, äkkijäähdytetään -78° :ssa metyleenikloridilla (3x10 ml). Orgaaniset uutteet kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, joka puhdistetaan muuntamalla hydrokloridisuolaksi, sp. 216° .

Lähtöaineen valmistus:

a) 1-(p-bromibentsyyli)-5-(3-hydroksipropyli)-1H-imidatsoli

Liuosta, jossa on 11,2 g 1-dimetyylikarbamoyyli-4-(3-trimeetyylisilyylioksiopropyli)-1H-imidatsolia ja 12,49 g p-bromibentsyyli-bromidia 110 ml:ssa asetonitriiliä, kuumennetaan palautusjäähdyttään 24 tunnin ajan. Liuos jäähdytetään 0° :seen ja ammoniakkikaasua annetaan kuplia reaktioseoksen läpi 5 minuutin ajan. Annetaan reagoida vielä 45 minuutin ajan huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen liuotin haihdutetaan. Jäännös otetaan 100 ml:aan 1N kloorivetyhappoa ja uutetaan 50 ml:lla eetteriä. Vesipitoinen faasi saatetaan pH-arvoon 8 ja uutetaan etyyliasetaatilla (5x50 ml). Orgaaniset uutteet pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan. Muodostuva öljy kromatografoidaan 530 g:lla silikageeliä etyyliasetaatti:metanoli:kyllästetty NH_4OH -seoksella (90:5:5), jolloin saadaan otsikkoyhdiste a) öljynä; NMR: $\delta 5.00$ (s, 2H).

b) 1-(p-bromibentsyyli)-5-(3-klooripropyli)-1H-imidatsoli

1-(p-bromibentsyyli)-5-(3-hydroksipropyli)-1H-imidatsoli käsitellään tionyylikloridilla esimerkissä 1c) esitetyllä tavalla otsikkoyhdisteen b) tuottamiseksi.

Esimerkki 18: 5-(p-syanofenyyli)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiini

Liuos, jossa on 2,01 g 5-(p-formyyliyfenyyli)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiiniä ja 0,96 g typpivetyhappoa 30 ml:ssa bentseeniä pidetään ulkoisen jäädytyksen avulla huoneenlämpötilassa samalla, kun lisätään tipoittain 0,8 ml konsentroitua rikkihappoa. Reaktioseosta sekoitetaan 2 tunnin ajan ja neutraloidaan. Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan, mikä tuottaa öljyn, joka kromatografoidaan silikageelillä etyyliasetatilla, jolloin saadaan otsikkoyhdiste.

Esimerkki 19: 5-(p-hydroksimetyyli)fenyyli)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiini

Liuos, jossa on 0,40 g 5-(p-etoksikarbonyliyfenyyli)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiiniä 20 ml:ssa metyleenikloridia, jäädytetään -70°:seen typpi-atmosfäärissä ja lisätään tipoittain 4,0 ml tolueenissa olevaa 1,53 M diisobutyylialuminiumhydridi-liuosta. Reaktioseoksen annetaan lämmitä huoneenlämpötilaan, reaktio pysäytetään 3,2 ml:lla metanolia ja 15 ml:lla vettä ja suodatetaan Celite®:n läpi. Kerrokset erotetaan, orgaaninen kerros kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 142-145°.

Esimerkki 20: 5-(p-formyyliyfenyyli)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiini

Liuos, jossa on 0,16 ml dimetyylisulfoksidia 16 ml:ssa metyleenikloridia, jäädytetään -70°:seen typpi-atmosfäärissä ja lisätään tipoittain 0,17 g oksalyylidikloridia. Reaktioseosta sekoitetaan 30 minuutin ajan ja siihen lisätään hitaasti 0,24 g 5-(p-hydroksimetyyli)fenyyli)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiiniä, joka on 4 ml:ssa metyleeniklori-

dia. Reaktioseosta sekoitetaan 2 tunnin ajan -70° :ssa, lisätään tipoittain 0,8 ml trietyyliamiinia ja reaktioseoksen annetaan lämmitä hitaasti huoneenlämpötilaan. Reaktioseos laimennetaan 20 ml:lla metyleenikloridia, pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, joka puhdistetaan muuntamalla fumarihapposuolaksi, sp. 131° .

Esimerkki 21: 5-(p-syanofenyyli)-5-metyylitio-5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiini-hydrokloridi

Litium-di-isopropyyliamidin liuos valmistetaan 0° :ssa typpi-atmosfäärissä 0,6 ml:sta n-butyylilitiumia (2.5 M) ja 0,15 g:sta di-isopropyyliamiinia 5 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, ja se siirretään -78° :ssa 0,29 g:aan 5-(p-syanofenyyli)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiiniä, joka on 10 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitetaan 30 minuutin ajana ja siihen lisätään tipoittain 0,14 g dimetyylisulfidia. Jäähdyttäminen keskeytetään 30 minuutin kuluttua ja reaktioseoksen annetaan lämmitä huoneenlämpötilaan ja reaktio pysäytetään 10 ml:lla kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta. Kerrokset erotetaan ja orgaaninen faasi pestään kylmällä 1N kloorivetyhapolla. Vesipitoinen faasi neutraloidaan ja uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaniset uutteen kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan öljyksi, joka kromatografoidaan silikageelillä 5%:isella etyyliasetaatissa olevalla isopropanolilla. Muodostuva öljy liuotetaan uudelleen asetoniin ja käsitellään 0,1 ml:lla 4N eetteristä vetykloridia, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. $204-205^{\circ}$.

Esimerkki 22: 5-(p-syanofenyyli)-5-etoksikarbonyyli-5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiini

Esimerkkiä 21 vastaavalla tavalla 5-(p-syanofenyyli)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiinin reaktio etyylikloroformaatin kanssa tuottaa otsikkoyhdisteen.

Esimerkki 23: 5-(p-syanofenyyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso-
[1,5-a]pyridiini

Liuosta, jossa on 1,65 g 5-(p-syanofenyyl)-5-etoksikarbo-
nyyli-5,6,7,8-imidatso[1,5-a]pyridiiniä 10 ml:ssa metanolia
ja joka sisältää 0,2 g natriumhydroksidia, sekoitetaan 3
tunnin ajan huoneenlämpötilassa ja lisätään 5 ml 1N kloori-
vetyhappoa. Reaktioseosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen
tunnin ajan, jäähdytetään ja haihdutetaan. Jäännös jaetaan
veden ja etyyliasetaatin välillä. Orgaaninen kerros erote-
taan, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan,
jolloin saadaan otsikkoyhdiste.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

Liuos, jossa on 1,9 g etyyli-p-syanofenyylasetaattia 50
ml:ssa diglymeä, lisätään suspensioon, jossa on 0,48 g
natriumhydridiä (50%:inen öljydispersio) 10 ml:ssa diglymeä.
Reaktioseosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 2 tunnin ajan,
jäähdytetään 0°:seen ja lisätään annoksittain 1,75 g N-
bromisukkinimidiä. Liuotin haihdutetaan suurtyhjössä ja
jäännös kromatografoidaan 50 g:lla silikageeliä eetterillä,
jolloin saadaan etyyli- α -bromi-p-syanofenyylasetatti.

Liuosta, jossa on 97,0 g 4-(3-trimetyylisilyylioksi-propyy-
li)-1H-imidatsoli-1-N,N-dimetyyli-karboksamidia ja 72,0 g
etyyli- α -bromi-p-syano-fenyylasetaattia 500 ml:ssa aseto-
ntriiliä, kuumennetaan palautusjäähdyttäen 10 tunnin ajan.
Liuos jäähdytetään 0°:seen jäähauteessa ja ammoniakkikaasua
annetaan kuplia läpi muutaman minuutin ajan. Seos haihdute-
taan sitten tyhjössä, jolloin saadaan jäännös, joka liuote-
taan 500 ml:aan 1N kloorivetyhappoa. Liuoksen annetaan
seistä huoneenlämpötilassa 15 minuutin ajan ja sitten se uu-
tetaan eetterillä. Vesipitoisen faasin pH saatetaan arvoon 9
50%:isella natriumhydroksidilla ja seos uutetaan sitten me-
tyleenikloridilla. Metyleenikloridi-utteet pestään vedellä,

kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan, jolloin saadaan 1-(α -etoksikarbonyyli-p-syanobentsyyli)-1H-imidatsoli-5-propanoli.

Liuokseen, jossa on 5,75 g tionyylikloridia 80 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 8,4 g 1-(α -etoksikarbonyyli-p-syanobentsyyli)-1H-imidatsoli-5-propanolia kiintoaineena annoksittain. Kun lisäys on päättynyt, liuosta kuumennetaan palautusjäähdyttään 1,5 tunnin ajan, jäähdytetään jäässä ja suodatetaan, jolloin saadaan 5-(3-klooripropyli)-1-(α -etoksikarbonyyli-p-syanobentsyyli)-1H-imidatsoli-hydrokloridi. Suola jaetaan metyleenikloridin ja kyllästetyn natriumbikarbonaatin välillä. Orgaaniset uutteen pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan, jolloin saadaan vapaa emäs.

Liuos, jossa on 8,1 g 5-(3-klooripropyli)-1-(α -etoksikarbonyyli-p-syanobentsyyli)-1H-imidatsolia 50 ml:ssa tetrahydrofuraania, jäähdytetään 0°:seen jäähauteessa. Tähän lisätään 0,8 g kalium-t-butoksidia kiintoaineena annoksittain. Seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 2 tunnin ajan, neutraloidaan 10%:isella etikkahapolla ja jaetaan metyleenikloridin ja veden välillä. Orgaaninen kerros pestään vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutetaan, jolloin saadaan öljy, joka liuotetaan pieneen määrään asetonia ja neutraloidaan eetterisellä kloorivedyllä. Kiintoaine kerätään, jolloin saadaan 5-(p-syanofenyli)-5-etoksikarbonyyli-5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiini.

Esimerkki 24: 5-(p-syanofenyli)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiini

Liuos, jossa on 2,13 g 5-(p-aminofenyli)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiiniä 4 ml:ssa konsentroitua kloorivetyhappoa ja 10 ml vettä, jäähdytetään jäähauteessa ja siihen lisätään hitaasti liuos, jossa on 0,78 g natriumnitriittiä 2

ml:ssa vettä. Liuos lisätään tiputussuppilon kautta jäällä jäädytettyyn liuokseen, jossa on 3,0 g kupari(I)-syanidia 10 ml:ssa vettä pitämällä lämpötila 30-40°:eessa. Reaktioseosta kuumennetaan höyryhauteen päällä tunnin ajan, jäädytetään ja saatetaan pH-arvoon 9. Orgaaniset uutteet kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä etyyliasetaatilla, jolloin saadaan otsikkoyhdiste.

Esimerkki 25: 5-(p-aminofenyyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiini

Liuos, jossa on 2,42 g 5-(p-karboksifenyyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]-pyridiiniä 100 ml:ssa etyleenikloridia, käsitellään 6 ml:lla konsentroitua rikkihappoa. Reaktioseos kuumennetaan 40°:seen ja lisätään tipoittain 6 ml typpivetyhappoa (2 M etyleenidikloridissa). Kun kaasun kehittyminen on päättynyt, reaktioseos haihdutetaan. Jäännös liuotetaan uudelleen veteen ja säädetään pH-arvoon 10. Vesipitoinen faasi uutetaan metyleenikloridilla (3x30 ml). Orgaaniset uutteet kuivataan kaliumkarbonaatin päällä ja haihdutetaan, jolloin saadaan otsikkoyhdiste.

Esimerkki 26: 10.000 tabletin valmistus, jotka sisältävät 10 mg aktiivista aineosaa:

Koostumus:

5-(p-syanofenyyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiiniä

100,00 g

laktoosia	2535,00 g
vehnätärkkelystä	125,00 g
polyeteeniglykolia 6,000	150,00 g
magnesiumstearaattia	40,00 g
puhdistettua vettä	q.s

Kaikki jauheet seulotaan seulan läpi, jonka silmäkoko on 0,6 mm. Sitten lääkeaine, laktoosi, magnesiumstearaatti ja puolet tärkkelyksestä sekoitetaan sopivassa sekoittimessa. Loput tärkkelyksestä suspendoidaan 65 ml:aan vettä ja suspensio lisätään polyeteenin 260 ml:ssa vettä olevaan kiehuvaan liuokseen. Muodostunut tahna lisätään jauheisiin, joka granuloidaan tarvittaessa lisäämällä vielä vettä. Granulaattia kuivataan yön yli 35°:ssa, murskataan seulalla, jonka silmäkoko on 1,2 mm, ja puristetaan tableteiksi, joissa on kovero, kahtia jaettu yläosa.

Vastaavasti valmistetaan tabletteja, jotka sisältävät jotain toista esitettyä yhdistettä.

Esimerkki 27: 1.000 kapselin valmistus, jotka sisältävät 20 mg aktiivista aineosaa:

Koostumus:

5-(p-syanofenyyl)-5,6,7,8-tetrahydro-
imidatso[1,5-a]pyridiiniä

20,0 g

laktoosia	207,0 g
muunnettua tärkkelystä	80,0 g
magnesiumstearaattia	3,0 g

Kaikki jauheet seulotaan seulan läpi, jonka silmäkoko on 0,6 mm. Sitten lääkeaine sijoitetaan sopivaan sekoittimeen ja sekoitetaan ensin magnesiumstearaatin kanssa, sitten laktoosin ja tärkkelyksen kanssa homogeeniseksi. Kovagelatiinikapselit, koko 2, täytetään 310 mg:lla seosta käyttämällä kapselin täyttökoneetta.

Vastaavasti valmistetaan kapseleita, jotka sisältävät muita tässä esitettyjä yhdisteitä.

Esimerkki 28: 5-(p-formyylifenyyl)-imidatso[1,5-a]pyridiini

Liuosta, jossa on 5-(p-hydroksimetyylifenyyl)imidatso[1,5-a]pyridiiniä (0,52 g) 10 ml:ssa metyleenikloridia, kuumennetaan palautusjäähdyttären aktivoitun mangaanidioksidin (5,2 g) kanssa 24 tunnin ajan. Lisätään vielä 5,2 g mangaanidioksidia ja reaktioseosta kuumennetaan palautusjäähdyttären vielä 6 tunnin ajan, suodatetaan ja liuotin haihdutetaan, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 144-146°.

Esimerkki 29: 5-(p-karbamoyylifenyyl)imidatso[1,5-a]pyridiini

Liuosta, jossa on 0,18 g 5-(p-karboksifenyyl)imidatso[1,5-a]pyridiini-hydrokloridia 5 ml:ssa tionyylikloridia kuumennetaan palautusjäähdyttären 30 minuutin ajan ja haihdutetaan kuiviin. Muodostuva öljy liuotetaan uudelleen 10 ml:aan metyleenikloridia ja ammoniakkin annetaan kuplia liuokseen 0°:ssa tunnin ajan. Liuos pestään vedellä ja kuivataan natriumsulfaatin päällä. Haihduttaminen tuottaa otsikkoyhdisteen, sp. 228-230° (haj.).

Esimerkki 30: 5-bentsyyli-5-(4-syanofenyyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiini-hydrokloridi

Liuos, jossa on 0,80 mmoolia litium-di-isopropyyliamidia, joka on valmistettu 0,12 ml:sta di-isopropyyliamiinia ja 0,32 ml:sta 2.5 M n-butyylilitiumia 6 ml:ssa tetrahydrofuraania 0°:ssa, lisätään hitaasti -78°:ssa liuokseen, jossa on 0,17 g 5-(4-syanofenyyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiiniä 2 ml:ssa tetrahydrofuraania. 0,5 tunnin kuluttua lisätään tipoittein 0,1 ml bentsyylibromidia. Reaktioseosta sekoitetaan vielä tunnin ajan, äkkijäähdytetään 5 ml:lla vettä, tehdään happameksi 1N kloorivetyhapolla, laimennetaan 20 ml:lla eetteriä ja kerrokset erotetaan. Vesipi-

toinen faasi saatetaan pH-arvoon 7, uutetaan dietyyliasetaatilla (3x15 ml) ja orgaaniset uutteet kuivataan natriumsulfaatin päällä. Suodatus ja haihduttaminen tuottaa vaahdon, joka käsitellään yhdellä mooliekvivalentilla eetteristä vetykloridia, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 249-251°.

Esimerkki 31: 5-(p-syanofenyyli)-5,6,7,8-tetra-hydroimidatso[1,5-a]pyridiini

Liuosta, jossa on 1,65 g 5-(p-syanofenyyli)-3-etoksikarbonyyli-5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiiniä 10 ml:ssa metanolia ja joka sisältää 0,2 g natriumhydroksidia, sekoitetaan 3 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Liuos lämmitetään palautusjäähdytykseen ja lisätään 5 ml 1N kloorivetyhappoa. Tunnin kuluttua reaktioseos jäähdytetään ja haihdutetaan. Jäännös jaetaan veden ja etyyliasetaatin välillä. Orgaaninen kerros erotetaan, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 128-131°.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

Liuos, jossa on 2,0 g 2-aminometyyli-6-(syanofenyyli)pyridiiniä 20 ml:ssa metyleenikloridia -15°:ssa typpi-atmosfäärissä, käsitellään 1,4 g:lla etyylioksalyylikloridia. Reaktioseoksen annetaan lämmitä huoneenlämpötilaan 2 tunnin kuluessa ja liuotin haihdutetaan. Jäännös liuotetaan 30 ml:aan fosforioksikloridia, reaktioseosta kuumennetaan palautusjäähdyttämällä 15 tunnin ajan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös jaetaan metyleenikloridin ja natriumbikarbonaattiliuoksen välillä. Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan, jolloin saadaan öljy, joka kromatografoidaan 100 g:lla silikageeliä käyttämällä eluentina etyyliasetaatia, mikä tuottaa 5-(p-syanofenyyli)-3-etoksikarbonyyli-imidatso[1,5-a]pyridiinin.

Liuosta, jossa on 1,1 g 5-(p-syanofenyyli)-3-etoksikarbonyyli-imidatso[1,5-a]pyridiiniä 30 ml:ssa etanolia, hydrataan

0,1 g:lla 10%:ista palladium-hiiltä 1 baarissa 2 tunnin ajan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Muodostunut öljy jaetaan veden ja etyyliasetaatin välillä. Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan 40 g:lla silikageeliä etyyliasetaatilla, jolloin saadaan 5-(p-syanofenyyli)-3-etoksi-karbonyyli-5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiini.

Esimerkki 32: 5-(p-syanofenyyli)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiini

Liuos, jossa on 0,24 g 1-(p-syanofenyyli)-4-(4-imidatsolyyli)-1-butanonia 20 ml:ssa metanolia huoneenlämpötilassa, käsitellään 0,2 g:lla natriumsyanoboorihydridia. pH säädetään ja ylläpidetään arvossa 5,5-6,0 lisäämällä konsentroitua kloorivetyhappoa. Reaktioseosta sekoitetaan 2 tunnin ajan, saatetaan pH-arvoon 2 ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös otetaan metyleenikloridiin ja pestään kyllästetyllä natriumbikarbonaatilla. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan, jolloin saadaan otsikkoyhdiste.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

Liuos, jossa on 6,95 g N-tert-butyylip-bromibentsamidia, liuotetaan 175 ml:aan tetrahydrofuraania -70°:ssa typpi-atmosfäärissä ja lisätään tiipoittain 20,1 ml n-butyylilitiumia (2,7 M). 30 minuutin kuluttua lisätään hitaasti liuos, jossa on 5,35 g 4-(1-trityyli-4-imidatsolyyli-butaanihappoa 10 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseoksen annetaan lämmetä hitaasti huoneenlämpötilaan ja lisätään 20 ml vesipitoista ammoniumkloridiliuosta. Orgaaninen kerros erotetaan, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan, jolloin saadaan 1-(p-N-tert-butyyliminokarbonyylifenyyli)-4-(1-trityyli-4-imidatsolyyli)-1-butanoni.

Liuosta, jossa on 0,5 g 1-(p-N-tert-butyyliminokarbonyylifenyyli)-4-(1-trityyli-4-imidatsolyyli)-1-butanonia 20

ml:ssa tionyylikloridia, kuumennetaan palautusjäähdyttäen 3 tunnin ajan ja kaadetaan 100 ml:aan jäävettä. Vesipitoinen faasi uutetaan eetterillä (3x20 ml), saatetaan pH-arvoon 10 ja uutetaan uudelleen metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan 1-(p-syanofenyyli)-4-(4-imidatsolyyli)-1-butanoni.

Esimerkki 33: (-)-5-(p-syanofenyyli)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiini, $[\alpha]^{25}_D = -89,2^\circ$ ja (+)-5-(p-syanofenyyli)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiini, $[\alpha]^{25}_D = +85,02^\circ$

Raseemista 5-(p-syanofenyyli)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiini-hydrokloridia levitetään, 20 mg:n erinä, 4,6 x 250 mm beta-syklodekstriinillä sidotulle silikageelipylväälle käyttämällä eluenttina veden ja metanolin 7:3-seosta 0,8 ml/l:n virtausnopeudella. Erilliset fraktiot haihdutetaan tyhjössä, jolloin saadaan otsikkoyhdisteet. Molemmat yhdisteet liuotetaan erikseen asetoniin ja käsitellään 1 mooliekvivalentilla eetteristä kloorivetyä, jolloin saadaan hydrokloridisuolat, sp. 82-83° (amorfinen) ja vastaavasti 218-220°.

Esimerkki 34:

Edellä olevia esimerkkejä vastaavalla tavalla voidaan valmistaa myös seuraavat yhdisteet:

5-(m-syanofenyyli)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiini,

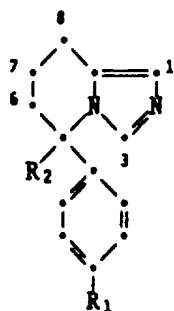
5-(o-syanofenyyli)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-l]pyridiini,

5-(m-syanofenyyli)imidatso[1,5-a]pyridiini,

5-(o-syanofenyyli)imidatso[1,5-a]pyridiini.

Patenttivaatimukset

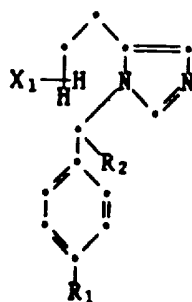
1. Menetelmä terapeutisesti aktiivisten kaavan I* mukaisten 5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiinien valmistamiseksi



(I*)

jossa kaavassa R_1 tarkoittaa syanoa, halogeenia, C_1 - C_4 -alkyyliä tai aminoa ja R_2 tarkoittaa vetyä, fenyyli- C_1 - C_4 -alkyyliä, C_1 - C_4 -alkyyliä tai C_1 - C_4 -alkoksykarbonyyliä, ja niiden stereoisomeerien, stereoisomeerien seosten tai farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t u siitä, että

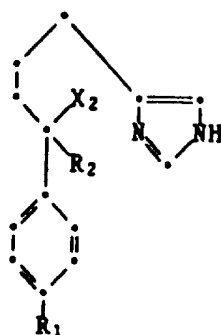
d) saatetaan kaavan V mukainen yhdiste



(V)

jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä kaavan I* yhteydessä ja X_1 on halogeeni, reagoimaan emäksen kanssa, tai

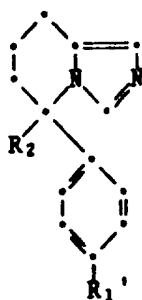
e) saatetaan kaavan VI mukainen yhdiste



(VI)

jossa kaavassa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä kaavan I* yhteydessä ja X_2 on halogeeni, reagoimaan emäksen kanssa, tai

f) kaavan VII mukaisessa yhdisteessä

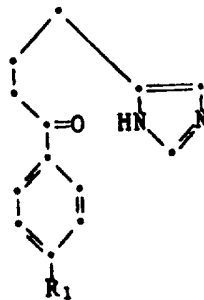


(VII)

jossa R_1' on syanoryhmäksi muunnettava ryhmä ja R_2 tarkoittaa samaa kuin edellä kaavan I* yhteydessä, R_1' muunnetaan syanoryhmäksi jollain seuraavista muuntoreaktioista:

- (1) saatetaan kaavan VII mukainen yhdiste, jossa R_1' on formyyliryhmä, reagoimaan hydratsiinihapon kanssa, tai
- (2) saatetaan kaavan VII mukainen yhdiste, jossa R_1' on karbamoyyli tai C_1 - C_4 -alkyylikarbamoyyli, dehydratoivan aineen kanssa, tai

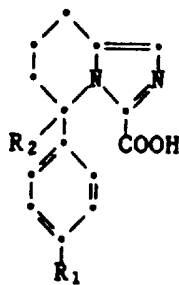
g) saatetaan kaavan IX mukainen yhdiste



(IX)

jossa R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä kaavan I* yhteydessä, reagoimaan pelkistävän aineen läsnäollessa tai

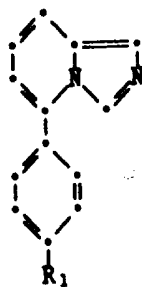
h) dekarboksyloidaan kaavan VIIc mukainen yhdiste



(VIIc)

jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä kaavan I* yhteydessä, tai

i) pelkistetään kaavan I mukainen yhdiste



(I)

tai sen 7,8-dihydrojohdannainen, jossa R_1 tarkoittaa samaa

kuin edellä kaavan I* yhteydessä tai on hydroksimetyyli, mahdollisesti pelkistämällä samanaikaisesti substituentti $R_1 = \text{CH}_2\text{OH}$ ryhmäksi $R_1 = \text{CH}_3$; ja/tai

(1) kaavan I* mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_2 on vety, saatetaan kaavan I* mukainen yhdiste, jossa R_2 on $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoksikarbonyyli, reagoimaan ensin natriumhydroksidin ja sitten kloorivetyhapon kanssa;

(2) kaavan I* mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_2 on $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyyli, saatetaan vastaava kaavan I* mukainen yhdiste, jossa R_2 on vety, reagoimaan di- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyyliidisulfidin kanssa;

(3) kaavan I* mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_2 on $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoksikarbonyyli, saatetaan vastaava kaavan I* mukainen yhdiste, jossa R_2 on vety, reagoimaan $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyylihalogeeniformiaatin kanssa;

(4) kaavan I* mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_1 on amino, saatetaan vastaava kaavan I* mukainen yhdiste, jossa R_1 on karboksi, reagoimaan hydratsiinihapon kanssa;

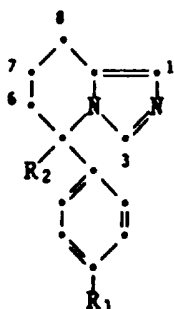
(5) kaavan I* mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_2 on fenyyli- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyyli, saatetaan vastaava kaavan I* mukainen yhdiste, jossa R_2 on vety, reagoimaan fenyyli- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyylihalogeenidin kanssa;

(6) kaavan I* mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_1 on syano, saatetaan vastaava kaavan I* mukainen yhdiste, jossa R_1 on halogeeni, reagoimaan syanidisuolan kanssa;

(7) kaavan I* mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_1 on syano, saatetaan vastaava kaavan I* mukainen yhdiste, jossa R_1 on amino, reagoimaan ensin alkalinitriittisuolan ja sitten kupari(I)syanidin kanssa;

ja/tai muutetaan saatu suola vapaaksi yhdisteeksi tai toiseksi suolaksi ja/tai muutetaan vapaa yhdiste suolaksi ja/tai erotetaan enantiomeerinen seos, kuten rasemaatti, optiseksi isomeereiksi.

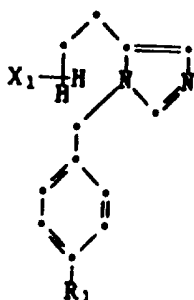
2. Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten 5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiinien valmistamiseksi, joilla on kaava Ib



(Ib)

jossa kaavassa R_1 merkitsee syanoa tai C_1 - C_4 -alkyyliä ja R_2 on vety, fenyyli- C_1 - C_4 -alkyyli tai C_1 - C_4 -alkyyliitio, näiden yhdisteiden stereoisomeerien, stereoisomeerien seoksien ja näiden yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

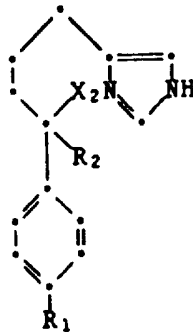
d) saatetaan kaavan Vb mukainen yhdiste



(Vb)

jossa R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä kaavan Ib yhteydessä ja X_1 on halogeeni, reagoimaan emäksen kanssa, tai

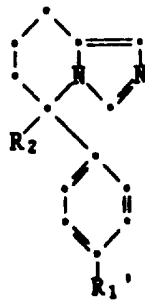
e) saatetaan kaavan VIb mukainen yhdiste



(VIb)

jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä kaavan Ib yhteydessä ja X_2 on halogeeni, reagoimaan emäksen kanssa, tai

f) muutetaan kaavan VIIb mukaisessa yhdisteessä



(VIIb)

jossa R_1' on ryhmä tai tähde, joka voidaan muuntaa syanoryhmäksi ja jossa R_2 tarkoittaa samaa kuin edellä kaavan Ib yhteydessä, ryhmä R_1' syanoksi jollain seuraavista muuntoreaktioista:

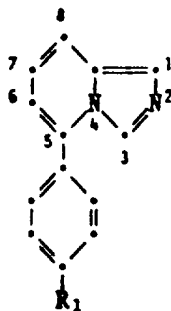
(1) saatetaan kaavan VIIb mukainen yhdiste, jossa R_1' on halogeeni, reagoimaan syanidisuolan kanssa,

(2) saatetaan kaavan VIIb mukainen yhdiste, jossa R_1' on karbamoyyli tai C_1 - C_4 -alkyylikarbamoyyli, reagoimaan voimakkaan dehydratoivan aineen kanssa,

(3) saatetaan kaavan VIIb mukainen yhdiste, jossa R_1' on formyylili, reagoimaan hydratsiinihapon kanssa, tai

(4) saatetaan kaavan VIIb mukainen yhdiste, jossa R_1' on amino, reagoimaan ensin alkalinitriittisuolan ja sitten kupari-(I)syanidin kanssa, tai

1) pelkistetään kaavan Ia mukainen yhdiste



(Ia)

tai sen 7,8-dihydrojohdannainen vedyllä hydrauskatalysaattorin läsnäollessa, ja/tai

(1) kaavan Ib mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_2 on C_1 - C_4 -alkyyli- $itio$, saatetaan vastaava kaavan Ib mukainen yhdiste, jossa R_2 on vety, reagoimaan di- C_1 - C_4 -alkyyli-disulfidin kanssa,

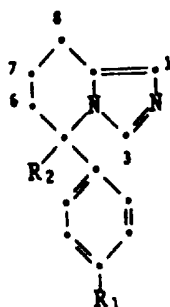
ja/tai muutetaan saatu suola vapaaksi yhdisteeksi tai toiseksi suolaksi ja/tai muutetaan vapaa yhdiste, jossa on suolanmuodostava ryhmä, suolaksi ja/tai erotetaan saatu raseeminen seos yksittäisiksi enantiomeereiksi.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5-(p-syanofenyyli)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

4. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5-(p-syanofenyyli)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiini, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

Patentkrav

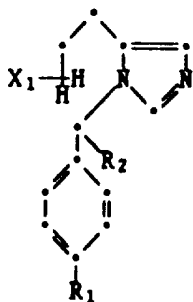
1. Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridiner med formeln I*



(I*)

i vilken formel R_1 betecknar cyano, halogen, C_1 - C_4 -alkyl eller amino och R_2 betecknar väte, fenyl- C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkyltio eller C_1 - C_4 -alkoxikarbonyl, och deras stereoisomerer, blandningar av stereoisomerer eller farmaceutiskt godtagbara salter, k ä n n e t e c k n a t därav, att

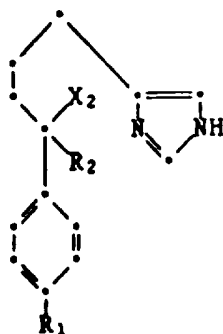
- d) en förening med formeln V



(V)

i vilken R_1 och R_2 betecknar detsamma som ovan i formeln I* och X_1 är halogen, omsätts med en bas, eller

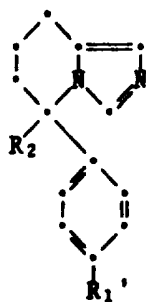
- e) en förening med formeln VI



(VI)

i vilken formel R_1 och R_2 betecknar detsamma som ovan i formeln I* och X_2 är halogen, omsätts med en bas, eller

f) i en förening med formeln VII



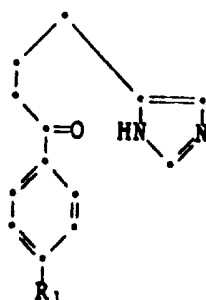
(VII)

i vilken R_1' är en i en cyanogrupp överförbar grupp och R_2 betecknar detsamma som ovan i formeln I*, R_1' överförs i en cyanogrupp med en av de följande överföringsreaktionerna:

(1) en förening med formeln VII, vari R_1' är formyl, omsätts med hydrazinsyra, eller

(2) en förening med formeln VII, vari R_1' är karbamoyl eller C_1 - C_4 -alkylkarbamoyl, omsätts med ett dehydratiseringsmedel, eller

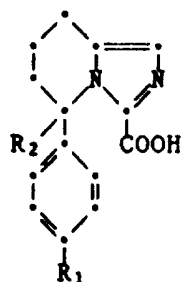
g) en förening med formeln IX



(IX)

i vilken R_1 betecknar detsamma som ovan i formeln I*, om-
sätts i närvaro av ett reducerande medel, eller

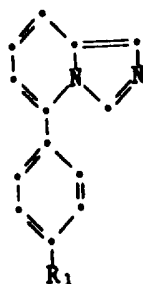
h) en förening med formeln VIIc



(VIIc)

i vilken R_1 och R_2 betecknar detsamma som ovan i formeln I*,
dekarboxyleras, eller

i) en förening med formeln I



(I)

eller ett 7,8-dihydroderivat därav, vari R_1 betecknar det-

samma som ovan i formeln I* eller är hydroximetyl, reduceras eventuellt genom att reducera samtidigt substituenten $R_1 = \text{CH}_2\text{OH}$ till gruppen $R_1 = \text{CH}_3$; och/eller

(1) för framställning av en förening med formeln I*, vari R_2 är väte, en förening med formeln I*, vari R_2 är $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoxikarbonyl, omsätts först med natriumhydroxid och sedan med klorvätesyra;

(2) för framställning av en förening med formeln I*, vari R_2 är $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyltio, den motsvarande föreningen med formeln I*, vari R_2 är väte, omsätts med di- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyldisulfid;

(3) för framställning av en förening med formeln I*, vari R_2 är $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoxikarbonyl, den motsvarande föreningen med formeln I*, vari R_2 är väte, omsätts med $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkylhalogenformiat;

(4) för framställning av en förening med formeln I*, vari R_1 är amino, den motsvarande föreningen med formeln I*, vari R_1 är karboxi, omsätts med hydrazinsyra;

(5) för framställning av en förening med formeln I*, vari R_2 är fenyl- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyl, den motsvarande föreningen med formeln I*, vari R_2 är väte, omsätts med fenyl- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkylhalogenid;

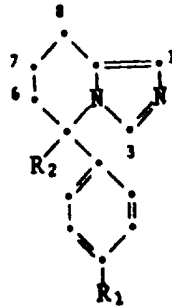
(6) för framställning av en förening med formeln I*, vari R_1 är cyano, den motsvarande föreningen med formeln I*, vari R_1 är halogen, omsätts med ett cyanidsalt;

(7) för framställning av en förening med formeln I*, vari R_1 är cyano, den motsvarande föreningen med formeln I*, vari R_1 är amino, omsätts först med ett alkalinitritsalt och sedan med koppar(I)cyanid;

och/eller ett erhållet salt överförs i en fri förening eller ett annat salt och/eller en fri förening överförs i ett salt

och/eller en enantiomerisk blandning, såsom ett racemat, uppdelas i optiska isomerer.

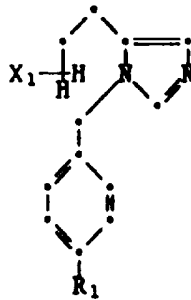
2. Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridiner med formeln Ib



(Ib)

i vilken formel R_1 betecknar cyano eller C_1 - C_4 -alkyl och R_2 är väte, fenyl- C_1 - C_4 -alkyl eller C_1 - C_4 -alkyltio, stereoisomerer, blandningar av stereoisomerer eller farmaceutiskt godtagbara salter av dessa föreningar, k ä n n e t e c k - n a t därav, att

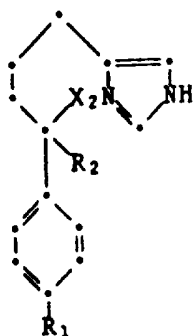
d) en förening med formeln Vb



(Vb)

i vilken R_1 betecknar detsamma som ovan i formeln Ib och X_1 är halogen, omsätts med en bas, eller

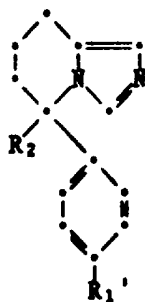
e) en förening med formeln VIb



(VIb)

i vilken formel R_1 och R_2 betecknar detsamma som ovan i formeln Ib och X_2 är halogen, omsätts med en bas, eller

f) i en förening med formeln VIIb



(VIIb)

i vilken R_1' är en grupp eller rest, som kan överföras i en cyanogrupp och R_2 betecknar detsamma som ovan i formeln Ib, R_1' överförs i cyano med en av de följande överföringsreaktionerna:

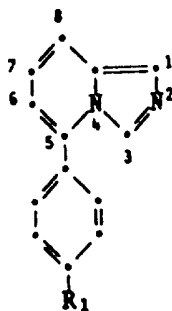
(1) en förening med formeln VIIb, vari R_1' är halogen, omsätts med ett cyanidsalt,

(2) en förening med formeln VIIb, vari R_1' är karbamoyl eller C_1 - C_4 -alkylkarbamoyl, omsätts med ett starkt dehydratiseringsmedel,

(3) en förening med formeln VIIb, vari R_1' är formyl, omsätts med hydrazinsyra, eller

(4) en förening med formeln VIIb, vari R_1' är amino, omsätts först med ett alkalinitritsalt och sedan med koppar(I)cyanid, eller

i) en förening med formeln Ia



(Ia)

eller ett 7,8-dihydroderivat därav reduceras med väte i närvaro av en hydreringskatalysator och/eller

(1) för framställning av en förening med formeln Ib, vari R_2 är C_1 - C_4 -alkyltio, den motsvarande föreningen med formeln Ib, vari R_2 är väte, omsätts med di- C_1 - C_4 -alkyldisulfid,

och/eller ett erhållet salt överförs i en fri förening eller ett annat salt och/eller en fri förening med en saltbildande grupp i ett salt och/eller en erhållen racemisk blandning uppdelas i enskilda enantiomerer.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man framställer 5-(p-cyanofenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin, eller ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt därav

4. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man framställer 5-(p-cyanofenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin, eller ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt därav.