



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 78089
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C
(45) Patenti myönnetty
Patent julkaistut 12 03 1983

(51) Kv.lk.⁴/Int.Cl.⁴ C 07 D 471/04
// (C 07 D 471/04, 221:00, 235:00)

SUOMI-FINLAND

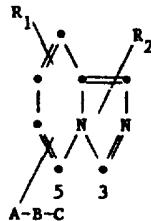
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	834665
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	19.12.83
(23) Alkuperäpäivä - Giltighetsdag	19.12.83
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	22.06.84
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	28.02.89
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	21.12.82
USA(US) 451902	Toteennäytetty-Styrkt

- (71) Ciba-Geigy AG, Basel, Sveitsi-Schweiz(CH)
(72) Leslie J. Browne, Morris Plains, New Jersey, USA(US)
(74) Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab
(54) Menetelmä terapeuttisesti vaikuttavien imidatso/1,5-a/-pyridiinijohdan-
naisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt
verkande imidazo/1,5-a/-pyridinderivat
(57) Tiivistelmä

Tämä keksintö koskee kaavan (I) mukaisia imidatso
(1,5-a)pyridiinijohdannaisia



(I)

tai niiden 5,6,7,8-tetrahydrojohdannaisia, joissa R₁
tarkoittaa vetyä, halogeenia, alempialkyyliä, alempial-
koksia, hydroksia tai aryylialempialkoksia, jossa aryy-
li on fenyylä tai alempialkoksilla, alempialkyyllillä,
halogeenilla tai trifluorimetyyllillä mono- tai disubs-
tituoitu fenyylä, R₂ tarkoittaa vetyä, halogeenia tai
alempialkyyliä, C tarkoittaa karboksia, alempialkoksi-
karbonyyliä, substituomatonta, mono- tai di-
alempialkyyli-substituotua karbamoyyliä, syaania, for-
myyliä, hydroksimetyyliä, 5-tetratsolyyliä, substituoi-
matonta tai alempialkyyllillä substituotua 4,5-dihydro-
2-oksatsolyyliä tai hydroksikarbamoyyliä, ja

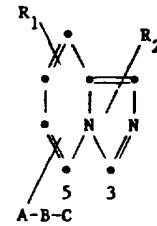
(a) A tarkoittaa substituomatonta tai alempialkyy-
lillä substituotua etyleeniä (vinyleeniä) ja B tar-
koittaa 1-12 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä tai 2-12
hiiliatomia sisältävää alkinyleeniä tai alkenyleeniä,
fenyleeni-alempialkyleeniä, fenyleeni-
alempialkenyleeniä, fenyleeniä, fenyleeni-(tio tai
oksi)-alempialkyleeniä, tai

(b) A tarkoittaa sidosta ja B tarkoittaa alempialkyleeni-fenyleeniä, fenyleeni-alempialkyleeniä, fenyleeniä, alempialkyleeni-(tio tai oksi)-alempialkyleeniä, alempialkyleeni-(tio tai oksi)-fenyleeniä, fenyleeni-(tio tai oksi)-alempialkyleeniä, fenyleeni-alempialkenyleeniä, alempialkyleeni-fenyleeni-alempialkenyleeniä tai 5-12 hiiliatomia sisältävää alkadienyleeniä, ja niiden suoloja.

Näillä yhdisteillä on tromboksaani-syntetaasia estävä vaikutus. Keksintö koskee myös menetelmää näiden yhdisteiden valmistamiseksi, niiden käyttöä ja näitä yhdisteitä sisältäviä farmaseuttisia valmisteita.

(57) Sammandrag

Denna uppfinning avser imidazo(1,5-a)pyridinderivat med formeln (I) eller deras 5,6,7,8-tetrahydroderivat, i vilka R_1 betecknar väte, halogen, lågalkyl, lågalkoxi, hydroxi eller aryllågalkoxi, i vilken aryl är fenyli eller med lågalkoxi, lågalkyl, halogen eller trifluormetyl mono- eller disubstituerad fenyli, R_2 betecknar väte, halogen eller lågalkyl, C betecknar karboksi, lågalkoxikarbonyl, osubstituerad eller mono- eller di-lågalkyl-substituerad karbamoyl, cyan, formyl, hydroximetyl, 5-tetrazolyl, osubstituerad eller med lågalkyl substituerad 4,5-dihydro-2-oxazolyl eller hydroxikarbamoyl, och



(1)

(a) A betecknar osubstituerad eller med lågalkyl substituerad etenylen (vinylen) och B betecknar alkylen med 1-12 kolatomer, alkinylen eller alkenylen med 2-12 kolatomer, fenylen-lågalkylen, fenylen-lågalkenylen, fenylen, fenylen-(tio eller oxi)-lågalkylen, eller

(b) A betecknar en bindning och B betecknar lågalkylen-fenylen, fenylen-lågalkylen, fenylen, lågalkylen-(tio eller oxi)-lågalkylen, lågalkylen-(tio eller oxi)-fenylen, fenylen-(tio eller oxi)-lågalkylen, fenylen-lågalkenylen, lågalkylen-fenylen-lågalkenylen eller alkadienylen med 5-12 kolatomer, och deras salter.

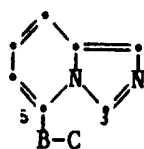
Dessa föreningar har tromboxan-syntetas förhindrande verkan. Uppfinningen avser också ett förfarande för framställning av dessa föreningar, användning av dessa och farmaceutiska preparat innehållande dessa föreningar.

Menetelmä terapeuttisesti vaikuttavien imidatso[1,5-a]-pyridiini johdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt verkande imidazo[1,5-a]-pyridinderivat

Keksintö koskee menetelmää uusien imidatso[1,5-a]pyridiini johdannaisten, niiden 5,6,7,8-tetrahydro johdannaisten ja niiden suolojen valmistamiseksi.

GB-patentissa 1 337 371 kuvataan 3-amino-imidatso[1,5-a]-pyridiinejä, joilla on erityistä vastustava vaikutus mahassa ilman antikolinergisia sivuvaikutuksia. Julkaisussa Tetrahedron Letters 21, 2195-2196 (1980) on esitetty synteisireitti imidatso[1,5-a]pyridiiniin substituomiseksi suoraan 5-asemassa. Hakijan aikaisemmassa FI-patentissa 75 569 on kuvattu substituoituja imidatso[1,5-a]pyridiinejä, jotka estävät tromboksaanisynteesiä. Julkaisussa J. Med. Chem. 16, 1272 (1973) on tutkittu imidatsoliosassa substituoitujen imidatso[1,5-a]pyridiini johdannaisten histamiini (H₂ ja H₁)-reseptori (antagonistisia ja agonistisia) vaikutuksia.

Keksinnön kohteena on menetelmä kaavan I mukaisten, terapeuttisesti vaikuttavien imidatso[1,5-a]pyridiini johdannaisten tai niiden 5,6,7,8-tetrahydro johdannaisten valmistamiseksi



(I)

jossa kaavassa C tarkoittaa karboksia, alempialkoksikarboonyyliä, syaania, formyylia, hydroksimetyyliä tai 5-tetratsolyyliä ja B tarkoittaa jotakin seuraavista kaksivalenssis-

ta ryhmistä:

- C₁-C₄-alkyleeni-fenyleeni-
- C₁-C₄-alkyleeni-fenyleeni-C₁-C₄-alkyleeni-
- fenyleeni-C₁-C₄-alkyleeni
- fenyleeni-
- C₁-C₄-alkyleeni-S-C₁-C₄-alkyleeni
- C₁-C₄-alkyleeni-O-fenyleeni-
- fenyleeni-C₂-C₄-alkenyleeni-
- C₁-C₄-alkyleeni-fenyleeni-C₂-C₄-alkenyleeni-
- C₄-alkadienyleeni-
- CH=CH-C₁-C₄-alkyleeni-
- CH=CH-fenyleeni,

jolloin alempi-tähteet voivat sisältää 1-4 C-atomia, tai niiden suolojen valmistamiseksi.

Edellä ja jäljempänä käytetyt yleiset määritelmät tarkoittavat tämän selityksen puitteissa seuraavaa:

Alkyleenitähde tai alkenyleenitähde voi olla suoraketajuinen tai haarautunut.

Alempialkoksikarbonyyliryhmä tarkoittaa esim. metoksikarbonyyliä, propoksikarbonyyliä tai isopropoksikarbonyyliä ja erityisesti etoksikarbonyyliä.

Fenyleeni tarkoittaa 1,2-, 1,3- ja mieluummin 1,4-fenyleeniä.

Halogeeni on mieluummin fluori tai kloori, mutta voi olla myös bromi tai jodi.

78089

Suolat ovat mieluummin terapeuttisesti käyttökelpoisia suoloja, esim. mainittujen, kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, joissa C tarkoittaa karboksia tai 5-tetratsolyyliä, metalli- tai ammoniumsuoloja, erityisesti alka-

5 limetalli- tai maa-alkalimetallisuoloja, esim. natrium-, kalium-, magnesium- tai kalsiumsuoloja; ensi sijassa helposti kiteytyviä ammoniumsuoloja. Nämä johdetaan ammoniakista tai orgaanisista amiineista, esim. mono-, di- tai tri-alempi (alkyyli, sykloalkyyli tai hydroksialkyyli)-amiineista,

10 alempialkyleenidiamiineista tai (hydroksialempialkyyli tai aryylialempialkyyli)-alempialkyyliammonium-emäksistä, esim. metyyliamiinista, dietyyliamiinista, trietyyliamiinista, disykloheksyyliamiinista, trietanoliamiinista, etyleenidiamiinista, tri- (hydroksimetyyli)-aminometaanista tai

15 bentsyyli-trimetyyliammoniumhydroksidista. Mainitut, kaavan (I) mukaiset yhdisteet muodostavat happoadditiosuoloja. Nämä valmistetaan mieluummin sellaisten happojen kanssa, jotka muodostavat terapeuttisesti käyttökelpoisia happoadditiosuoloja. Happoja, jotka muodostavat terapeuttisesti käyttökelpoisia happoadditiosuoloja, ovat esim. vahvat mineraali-

20 hapot, kuten halogeenivetyhapot, esim. kloorivety- tai bromivetyhappo, rikki-, fosfori-, typpi- tai perkloorihappo; tai orgaaniset hapot, kuten alifaattiset tai aromaattiset karboksyyli- tai sulfonihapot, esim. muurahais-, etikka-,

25 propioni-, meripihka-, glykoli-, maito-, omena-, viini-, glukoni-, sitruuna-, maleiini-, fumaari-, hydroksimaleiini-, palorypäle-, fenyylietikka-, bentsoe-, 4-aminobentsoe-, antraniili-, 4-hydroksibentsoe-, salisyli-, 4-aminosalisyli-, pamoe-, nikotiini-, metaanisulfoni-, etaanisulfoni-,

30 hydroksietaanisulfoni-, bentseenisulfoni-, p-tolueenisulfoni-, naftaliinisulfoni-, sulfaniliini- tai sykloheksyylisulfamiinihappo; tai askorbiinihappo.

Keksinnön mukaiset yhdisteet omaavat arvokkaita, farmakologisia ominaisuuksia, esim. kardiovaskulaarisia vaikutuksia, estäen selektiivisesti imettäväsillä tromboksaani-

35 tuotannon. Tämän estymisen aikaansaa tromboksaani-syntetaasin selektiivinen väheneminen. Yhdisteet ovat täten hyödyllisiä hoidettaessa sairauksia, jotka vaikuttavat tromboksaani-

ni-syntetaasiin estymiseen imettäväsillä, mukaan lukien ihmiset.

Nämä vaikutukset voidaan todeta in vitro kokeilla tai in vivo, mieluummin imettäväsillä, esim. marsuilla, hiirillä, rotilla, kissoilla, koirilla tai apinoilla. Mainitut yhdisteet voidaan antaa niille enteraalisesti tai parenteraalisesti, mieluummin oraalisesti tai subkutaanisesti, intravenöösisti tai intraperitoneaalisesti, esim. gelatiinikapseleina tai tärkkelystä sisältävien suspensioiden tai vesipitoisten liuosten muodossa. Käytetty annos voi olla noin 0,01 - 100 mg/kg/päivä, mieluummin noin 0,10 - 50 mg/kg/päivä, erityisesti noin 1-25 mg/kg/päivä.

Tromboksaani-syntetaasi-entsyymin estyminen in-vitro voidaan todeta menetelmällä, jonka on esittänyt Sun, julkaisussa Biochem. Biophys. Res. Comm. 74, 1432 (1977). Testimenetelmä suoritetaan seuraavalla tavalla:

¹⁴C-arakidonihappoa inkuboidaan yhdessä entsyymiseospreparaatin kanssa, joka muodostuu lampaan siemenrakkulasta saatavasta liuotetusta ja osittain puhdistetusta prostaglandiini-syklo-oksigenaasista ja ra'asta mikrosomivalmisteesta, joka saadaan lyysoitujen ihmisen verihiutaleiden tromboksaani-syntetaasista. Testattava yhdiste (liuotettuna puskuriin tai, tarvittaessa, pieneen määrään etanolia) lisätään inkubointiväliaineeseen. Inkubointiajan (30 minuuttia) lopussa prostaglandiini E₂ (PGE₂) pelkistetään lisäämällä natriumboorihydridiä, prostaglandiinien F₂α ja F₂β seokseksi (PGF₂ (α + β)). Radioaktiivinen tuote ja ylimääräinen subst-raatti uutetaan etikkahappoetyyliesterillä ja uute haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan asetoniin, siirretään ti-poittain ohutkerroslevyille ja kromatografoidaan liuotinsysteemillä tolueeni:asetoni:jääetikka (100:100:3 (tilavuuk-sia)). Radioaktiiviset vyöhykkeet paikallistetaan. Tromboksaani B₂ (TxB₂)- ja PGF₂α + β-vyöhykkeet siirretään tuikeputkeen nesteeseen ja lasketaan. Testattavan yhdisteen jokaiselle konsentraatiolle lasketaan lukuarvojen TxB₂ / PGF₂α + β osamäärä ja IC₅₀-arvot määritetään graafisesti.

Tämä arvo on testattavan yhdisteen konsentraatio, jossa osamäärä $\text{TxB}_2 / \text{PGF}_2^{\alpha + \beta}$ vähenee 50-prosenttiin kontrolliarvosta.

In vitro vaikutus prostaglandiini-syklo-oksigenaasiin mitataan menetelmämodifikaatiolla, jonka on esittänyt Takeguchi et al., julkaisussa *Biochemistry* 10, 2372 (1971). Testimenetelmä on seuraava:

Lampaan lyofilisoituja siemenrakkula-mikrosomeja käytetään entsyymipreparaattina prostaglandiini-synteesissä. ^{14}C -arakidonihapon muuttuminen PGE_2 :ksi mitataan. Testattavat yhdisteet (liuotettuna puskuriin tai, tarvittaessa, pieneen määrään etanolia) lisätään inkubointiseokseen. Prostaglandiinit uutetaan ja erotetaan ohutkerroskromatografisesti. Levyt tarkastetaan, PGE_2 :ta vastaavat radioaktiiviset vyöhykkeet siirretään tuikelaskinputkeen nesteeseen ja niiden radioaktiivisuus lasketaan. Estymisen IC_{50} -arvo määritetään graafisesti. Tämä arvo tarkoittaa testattavan yhdisteen konsentraatiota, joka vähentää syntetisoituvan PGE_2 :n määrää 50-prosentilla.

In vitro vaikutus prostasykliini- (PGI_2) -syntetaasiin mitataan analogisesti menetelmällä, jonka on esittänyt Sun et al., julkaisussa *Prostaglandins* 14, 1055 (1977). Testimenetelmä on seuraava:

^{14}C -arakidonihappoa inkuboidaan entsyymiseoksen kanssa, joka muodostuu liuotetusta ja osittain puhdistetusta lampaan siemenrakkulan prostaglandiini-syklo-oksigenaasista ja nautaan aortan mikrosomi-fraktion muodossa olevasta raaka-ainasta PGI_2 -syntetaasista.

Testattava yhdiste (liuotettuna puskuriin tai, tarvittaessa, pieneen määrään etanolia) lisätään inkubointiväliaineeseen. Reaktioseosta inkuboidaan 100 molaarisessa tris-HCl:ssä (pH 7,5) 30 minuutin ajan 37° :ssa, hapotetaan pH-arvoon 3 ja uutetaan etikkahappoetyyliesterillä. Uute haihdutetaan kuiviin, jäännös, liuotettuna asetoniin, erotetaan ohutkerroslevyillä kromatografisesti, käyttäen liuotinsysteemiä, jonka Sun et al. ovat esittäneet. Radioaktiiviset vyöhykkeet paikallistetaan detektorilla.

6-keto-PGF₁α:aa (eräs prostasykliinibiotransformaation stabiili lopputuote) ja PGE₂:ta vastaavat vyöhykkeet siirretään tuikeputkeen nesteeseen ja lasketaan. Lukuarvojen 6-keto-PGF₁α/PGE₂ osamäärä lasketaan käytetyn, testattavan yhdisteen jokaisella konsentraatiolla. Estymisen IC₅₀-arvot määritetään graafisesti. Tämä arvo on testattavan yhdisteen konsentraatio, jossa osamäärä 6-keto-PGF₁α/PGE₂ pienenee 50-prosenttiin kontrolliarvosta.

Synteesin estyminen ja tromboksaani-plasmatason vähentäminen määritetään in vivo siten, että testattavaa yhdistettä annetaan rotille seuraavalla tavalla (vrt. myös menetelmiä, joita ovat esittäneet Tai et al., Anal.Biochem. 87, 343 (1978) ja Salmon, Prostaglandins 15, 383 (1978)):

Rotat käsitellään kantaja-aineella tai testattavalla yhdisteellä; kaksi tuntia myöhemmin injektoidaan Ionophor A 23187 (0,5 mg/kg) i.v. Kahden minuutin kuluttua Ionophor-injektioista otetaan verinäyte analyysiä varten. Jokaisesta plasmasta otetaan näyte, josta testataan radioimmunokokeella tromboksaani B₂ ja toinen näyte, josta testataan 6-keto-PGF₁α, tromboksaanin A₂ ja prostasykliinin (PGI₂) stabiilit metaboliitit.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat hyvin tehokkaita tromboksaani-syntetaasi-inhibiittoreita. Tehokkailla annostasoilla ja niiden yläpuolella ei edullinen prostasykliinisyntetaasi- eikä prostaglandiini-syklo-oksigenaasi-entsyymisysteemi esty. Yllättävällä tavalla prostasykliini-taso huomattavasti nousee.

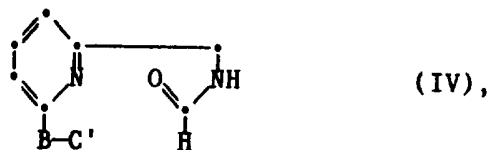
Keksinnön mukaisella yhdisteellä, esim. 5-(p-(2-karboksi-prop-1-enyyli)-fenyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiinillä, IC₅₀-arvo nousee 1×10^{-7} mooliin tromboksaani-syntetaasin estymisessä. Mainittu yhdiste vähentää myös tromboksaani B₂:n plasmakonsentraation yli 50-prosentilla oraalisen annoksen ollessa 5 mg/kg tai vähemmän rotilla. Prostasykliini-metaboliitin 6-keto-PGF₁α:n plasmatasossa tapahtuva ko-

Edelleen esim. 5-(4-karboksibuta-1,3-dienyyli)-imidatso-(1,5-a)pyridiinillä on IC_{50} -arvolla 3×10^{-8} moolia tromboksaani-syntetaasia estävä vaikutus. Mainittu yhdiste vähentää tromboksaani B_2 :n plasmakonsentraatiota yli 50-prosenttia rotilla, annostettaessa oraalisesti 5 mg/kg p.o. tai vähemmän. Myös prostasykliini-metaboliitin 6-keto-PGF $_1\alpha$:n plasmatasossa tapahtuva huomattava kohoaminen havaitaan.

Edellä mainittujen edullisten ominaisuuksien perusteella ovat keksinnön mukaiset yhdisteet imettäväisille erittäin arvokkaita spesifisinä terapeuttisina aineina, esim. hoidettaessa kardiovaskulaarisia sairauksia, kuten tromboemboliaa.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa siinänsä tunnetulla tavalla siten, että

a) rengassuljetaan kaavan IV mukainen yhdiste

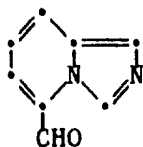


jossa kaavassa B tarkoittaa samaa kuin kaavassa I ja C' tarkoittaa samaa kuin C kaavassa I tai halogeenia, ja saatu, kaavan Ia mukainen yhdiste



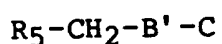
jossa kaavassa C' tarkoittaa halogeenia, muutetaan, saattamalla reagoimaan palladiumasetatin, tri-*o*-tolyylifosfiinin ja metakryylihappometyyliesterin kanssa, kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa C tarkoittaa metoksykarbonyyliä ja ryhmä B on pidennetty $-CH_2-C(=CH_2)-$:lla, tai

b) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa B on sitoutunut heterosykliin vinyyliryhmän kautta, kaavan VII mukainen yhdiste,



(VII),

kondensoidaan kaavan VIII mukaisen yhdisteen kanssa



(VIII)

jossa R_5 tarkoittaa di-alempialkyylifosfonia tai triaryyli-fosforanyyliä, C tarkoittaa samaa kuin kaavan I yhteydessä ja B' tarkoittaa yllämääriteltä ryhmää B lyhennettynä viinyliryhmällä, tai

c) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa B tarkoittaa alkyleenioksifenyleeniä tai alkyleenitio-alkyleeniä, kaavan Ia mukainen välituote, jossa B tarkoittaa alkyleeniä ja C' tarkoittaa halogeenimetyyliä, saatetaan reagoimaan fenolin tai alkaanitiolin kanssa, jotka kulloinkin on substituoitu tähteellä C, ja/tai

(a) kaavan I mukaisten yhdisteiden 5,6,7,8-tetrahydrojohdannaisien valmistamiseksi saatu kaavan I mukainen yhdiste, joka ei ole hydrattu 5-, 6-, 7- ja 8-asemassa, hydrataan,

(b) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa C on karboksi, saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa C on alempialkoksikarbonyyli tai syaani, hydrolysoidaan,

(c) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa C on hydroksimetyyli, saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa C tarkoittaa karboksia tai alempialkoksikarbonyyliä, pelkistetään,

(d) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa C on formyyli, saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa C tarkoittaa hydroksimetyyliä, hapetetaan,

(e) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa B sisältää alkyleenin, saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa B sisältää alkenyleenin, hydrataan,

(f) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa C

on 5-tetratsolyyli, saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa C tarkoittaa syaania, saatetaan reagoimaan typpivetyhapon tai sen suolan kanssa,

(g) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa C tarkoittaa alempialkoksikarbonyyliä, saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa C tarkoittaa karboksia, esteröidään alempialkanolin kanssa;

(h) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa C tarkoittaa alempialkoksikarbonyyliä ja ryhmä B on pidennetty tähteellä $-\text{CH}=\text{CH}-$ tai $-\text{CH}=\text{C}(-\text{CH}_3)-$, saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa C tarkoittaa formyylia, saatetaan reagoimaan 2-dietyylifosfono(etikka- tai propioni)hapo-alempialkyyliesterin ja litiumdi-isopropyyliamidin kanssa, tai

(i) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa C tarkoittaa syaania ja ryhmä B on pidennetty $-\text{CH}_2-$:lla, saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa C tarkoittaa hydroksimetyyliä, saatetaan ensin reagoimaan tionyylikloridin ja sitten kaliumsyanidin ja kruunueetterin kanssa, ja/tai,

(1) saatu vapaa yhdiste muutetaan suolaksi tai saatu suola muutetaan vapaaksi yhdisteeksi tai toiseksi suolaksi,

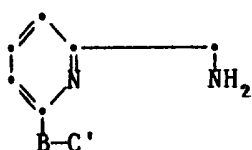
(2) saatu isomeerien tai rasemaattien seos erotetaan yksittäisiksi isomeereiksi tai rasemaateiksi, tai

(3) saadut rasemaatit lohkaistaan optisiksi antipodeiksi.

Menetelmävaihtoehto a)

Kaavan (IV) mukaisen amidin syklistointi suoritetaan mieluummin olosuhteissa, jollaiset on esitetty 6-metyyli-2-metyyliaminopyridiinin syklistoinnissa 5-metyyli-imidatso[1,5-alpyridiiniksi julkaisussa J.Org.Chem. 40, 1210 (1975). Tämä renkaan sulkeminen suoritetaan mieluummin Lewis-hapolla, esim. polyfosforihapolla, fosforioksidikloridilla tai polyfosfaattiesterillä, mahdollisesti inertissä liuottimessa, esim. toluenissa lämpötilassa, joka on $25-150^\circ$, mieluummin $50-120^\circ$.

Kaavan (IV) mukaiset amidit valmistetaan esim. asyloimalla kaavan (V) mukainen yhdiste



(V),

jossa B ja C' tarkoittavat samaa kuin edellä, muurahaishapolla tai tämän reaktiokykyisellä, funktionaalaisella johdannaisella.

Muurahaishapon reaktiokykyisiä, funktionaalisia johdannaisia ovat mieluummin happohalogenidit, yksinkertiset tai seka-anhydritit, esim. happokloridi, happoanhydridi $(\text{HCO})_2\text{O}$ tai seka-anhydridi. Viimeksi mainittu voidaan valmistaa alempialkoksykarbonyylihalogenidista, esim. kloorimuurahaishap-poetyyliesteristä sinänsä tunnettujen menetelmien mukaan.

Kaavan (V) mukaisten yhdisteiden asylointi tapahtuu joko spontaanisti, esim. kuumentamalla muurahaishapon kanssa tai kondensaatioaineiden, kuten disubstituoitujen karbodi-imidien, esim. disykloheksyylikarbodi-imidin läsnäollessa.

Kaavan (V) mukaisten yhdisteiden asylointi muurahaishapon reaktiokykyisellä, funktionaalaisella johdannaisella suoritetaan mieluummin orgaanisen tai epäorgaanisen emäksen, esim. kaliumkarbonaatin tai trietyyliamiinin läsnäollessa.

Kaavan (V) mukaiset amiinit voidaan saada esim. vastaavasti substituoiduista 2-(syaani tai hydroksi-imino-alempi-alkyyli)-pyridiineistä pelkistämällä, esim. hydraamalla katalysaattorin, kuten palladium-hiilellä-katalysaattorin läsnäollessa, tai käsittelemällä kemiallisella pelkistysaineella, esim. boraanilla tai natriumsyaaniboorihydridillä. Pelkistysaine valitaan aina huomioonottaen muut molekyyllissä esiintyvät funktionaaliset ryhmät. Kaavan (V) mukaiset yhdisteet voidaan saada myös aminoimalla vastaavasti substituoidut ja reaktiokykyisesti esteröidyt 2-(hydroksimetyyli)-pyridiinit.

Menetelmävaihtoehto b)

Kaavan (VIII) mukaisissa lähtöaineissa tarkoittaa dialempialkyylifosfona esim. dietyyli-fosfona ja triaryylifosfo-

ranyyli tarkoittaa esim. trifenyylifosforanyyliä.

Kondensaatio suoritetaan esim. olosuhteissa, jotka tavallisesti valitaan Wittig-reaktioille, esim. julkaisussa J. Am. Chem. Soc. 83, 1733 (1961) esitetyissä, ts. ylidin muodostusolosuhteissa, esim. vahvan emäksen, kuten natriumhydridin läsnäollessa liuottimessa, esim. metyleenikloridissa tai toluenissa, lämpötilassa, joka on -20° - $+100^{\circ}$, mieluummin -10° - $+50^{\circ}$.

Menetelmävaihtoehto c)

Reaktio suoritetaan mieluummin vahvan emäksen, esim. natriumhydroksidin läsnäollessa.

Edellä esitetyissä menetelmissä käytetyt sanonnat tarkoittavat seuraavaa:

Halogeenimetyyli on erityisesti kloorimetyyli, se voi kuitenkin olla myös bromimetyyli tai jodimetyyli.

Lisäreaktiot

Kaavan (Ia) mukaiset välituotteet, joissa C' tarkoittaa halogeenimetyyliä, voidaan saattaa reagoimaan mieluummin metallisyanidin, esim. kaliumsyanidin kanssa, sinänsä tunnetulla tavalla. Tällöin saadan kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa ketju on pidentynyt yhdellä hiiliatomilla ja C tarkoittaa syaania. Nämä voidaan puolestaan muuttaa, sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti, kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa C tarkoittaa karboksia.

Niinpä voidaan kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa C tarkoittaa syaania (nitriilit), muuttaa kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa C tarkoittaa karboksia, hydrolysoimalla epäorgaanisilla hapoilla, esim. halogeenivetyhapolla, kuten kloorivetyhapolla tai rikkihapolla vesipitoisissa liuoksissa, tai mieluummin hydrolysoimalla vesipitoisilla alkali-metallihydroksideilla, esim. kaliumhydroksidilla, mieluummin palautusjäähdytyslämpötilassa.

Mainittujen nitriilien muuttaminen kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa C tarkoittaa alempialkoksikarbonyyliä, suoritetaan mieluummin käsittelemällä alempialkanolilla, esim. vedettömällä etanolilla vahvan hapon, kloorivetyhapon läsnä-

ollessa, mieluummin palautusjäähdytyslämpötilassa, ja hydrolysoimalla tämän jälkeen varovasti vedellä.

Mainitut nitriilit voidaan myös muuttaa kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa C tarkoittaa 5-tetratsolyyliä, siten, että ne saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, joka on sopiva typpivetyhapon tuottamiseen in situ, esim. natriumatsidin tai ammoniumatsidin kanssa, mieluummin polaarissa liuottimessa, esim. dimetyyliformamidissa lämpötilassa, joka on $70^{\circ} - 150^{\circ}$.

Edelleen kaavan (Ia) mukaiset välituotteet, joissa C' on halogeenimetyyli, esim. kloorimetyyli, voidaan muuttaa kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa C on karboksi ja ketju on pidentynyt kahdella hiiliatomilla, seuraavalla tavalla:

Ensin ne muutetaan substituoiduiksi malonihappo-di-alempialkyyliesteriksi käsittelemällä esim. malonihappo-di-alempialkyyliesterillä, kuten malonihappo-dietyyliesterillä emäksen, esim. kaliumkarbonaatin tai natriumetoksidin läsnäollessa, liuottimessa, esim. dimetyyliformamidissa, mieluummin lämpötilassa, joka on $50^{\circ} - 100^{\circ}$. Tämä yhdiste hydrolysoidaan mieluummin vesipitoisella emäksellä, esim. laimealla natriumhydroksidilla vastaavaksi malonihapoksi, joka voidaan standardimenetelmien mukaisesti dekarboksyloida esim. kuumentamalla ksyleenillä. Saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa C tarkoittaa karboksia. Jos malonihappo-di-alempialkyyliesteri korvataan syaanietikkahappo-alempialkyyliesterillä, niin saadaan vastaava yhdiste, jossa C tarkoittaa syaania.

Kaavan (I) mukaisten yhdsiteiden, joissa C tarkoittaa alempialkoksikarbonyyliä tai syaania, muuttaminen kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa C tarkoittaa karboksia, suoritetaan mieluummin hydrolysoimalla epäorgaanisilla hapoilla, esim. halogeenivetyhapoilla tai rikkihapolla tai vesipitoisella alkalilla, mieluummin alkalimetallihydroksideilla, esim. litium- tai natriumhydroksidilla.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa C tarkoittaa karboksia tai alempialkoksikarbonyyliä, voidaan pelkistää yksinkertaisilla tai kompleksisilla kevytmetallihydrideillä, esim.

litiumaluminiumhydridillä, alaanilla tai diboraanilla, kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa C tarkoittaa hydroksimetyyliä. Alkoholit voidaan saada myös kaavan (Ia) mukaisista välituotteista, joissa C' tarkoittaa halogeenimetyyliä, sopivilla solvolyyseillä, käsittelemällä esim. alkalimetallihydroksidilla, esim. litium- tai natriumhydroksidilla.

Edellä mainitut alkoholit voidaan puolestaan muuttaa kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa C tarkoittaa karboksia, tavanomaisilla hapetusaineilla, mieluummin pyridiini-dikromaattilla dimetyyliformamidissa huoneen lämpötilassa.

Vapaat karboksyylihapot voidaan esteröidä alempialkanoleilla, esim. etanolilla vahvan hapon, esim. rikkihapon läsnäollessa, mieluummin korotetussa lämpötilassa, tai diatsalempialkaaneilla, esim. diatsometaanilla liuottimessa, esim. dietyylieetterissä, mieluummin huoneen lämpötilassa, vastaaviksi estereiksi, toisin sanoen sellaisiksi kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa C tarkoittaa alempialkoksikarbonyyliä.

Kaavan (Ia) mukaiset välituotteet, joissa C' tarkoittaa halogeenia, joka on sitoutunut fenyyliähteellä ryhmään B, voidaan muuttaa kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa B sisältää fenyleeni alempialkenyleeni-yksikön ja C tarkoittaa alempialkoksikarbonyyliä, siten, että ensin käsitellään α, β -tyydyttämättömällä esterillä, esim. metakryylihappometyyli-esterillä palladiumsuolan, esim. palladiumasetatin ja triaryylifosfiinin, esim. tri-*o*-tolyylifosfiinin läsnäollessa.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet tai sopivat välituotteet voidaan muuttaa vastaaviksi 5,6,7,8-tetrahydro-imidatso[1,5-*a*]pyridiiniyhdisteiksi pelkistämällä vedyllä hydrauskatalysoittorin, esim. palladiumin ja hapon, esim. mineraalihapon, kuten kloorivetyhapon läsnäollessa inertissä liuottimessa, esim. etanolissa.

Edelleen voidaan kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa B tarkoittaa esim. fenyleeni-alempialkenyleeniä, muuttaa kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa B tarkoittaa esim. fenyleeni-alempialkyleeniä, hydraamalla katalyyttisesti, mie-

luimmin neutraaleissa olosuhteissa, esim. palladium-katalyysaattorilla ilmakehän paineessa inertissä liuottimessa, esim. etanolissa.

Edellä mainittuja reaktioita voidaan käyttää samalla tavalla, mikäli mahdollista, vastaavien 5,6,7,8-tetrahydroimidatso[1,5-a]pyridiini-välituotteille, jolloin saadaan kaa-
van (I) mukaisten yhdisteiden 5,6,7,8-tetrahydrojohdannaiset.

Edellä mainitut reaktiot suoritetaan sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti, laimennusaineiden läsnäollessa tai ilman, mieluummin sellaisissa, jotka reagensseihin nähden ovat inerttejä ja liuottavat reagensseja, katalyysaattoreiden, kondensaatioaineiden tai muiden, edellä mainittujen aineiden läsnäollessa tai ilman niitä ja/tai inerttiatmosfäärissä, jäädyttäen, huoneen lämpötilassa tai korotetussa lämpötilassa, mieluummin käytetyn liuottimen kiehumipisteessä, normaalipaineessa tai korotetussa paineessa ja, tarvittaessa reaktiiviset, funktionaaliset ryhmät väliaikaisesti suojaten.

Keksintö koskee myös tämän menetelmän muunnoksia, joissa käytetään menetelmän missä tahansa vaiheessa saatua välituotetta lähtöaineena ja suoritetaan jäljellä olevat menetelmävaiheet, tai menetelmä keskeytetään missä tahansa vaiheessa, tai joissa lähtöaine muodostetaan reaktio-olosuhteissa, tai joissa lähtöainetta käytetään suolan muodossa tai optisesti puhtaiden antipodien muodossa.

Tämän keksinnön mukaisessa menetelmässä käytetään edullisesti sellaisia lähtöaineita, joista saadaan edellä erityisen arvokkaiksi mainittuja yhdisteitä.

Riippuen aina lähtöaineiden ja menetelmän valinnasta, uudet yhdisteet voivat olla mahdollisten isomeerien tai tällaisten seosten muodossa. Niinpä ne voivat esim. kaksois-
5 sidoksen esiintymisestä ja asymmetristen hiiliatomien lukumäärästä riippuen olla puhtaina, optisina isomeereina, esim. antipodeina, tai isomeerien seoksina, esim. rasemaatteina, diastereomeerien seoksina, rasemaattien seoksina tai geometristen isomeerien seoksina.

Saadut diastereomeerien seokset, rasemaattien seokset
10 tai geometrinen isomeerien seokset voidaan komponenttien fysiko-kemiallisten eroavaisuuksien perusteella erottaa, sinänsä tunnetulla tavalla, puhtaiksi isomeereiksi, diastereomeereiksi, rasemaateiksi tai geometrisiksi isomeereiksi esim. kromatografisesti ja/tai jakokiteyttämällä.

15 Saadut rasemaatit voidaan edelleen erottaa, sinänsä tunnetulla tavalla, optisiksi antipodeiksi esim. kiteyttämällä uudestaan optisesti aktiivisista liuottimista, mikro-organismeilla, tai saattamalla hapan lopputuote reagoimaan optisesti aktiivisen emäksen kanssa, joka muodostaa suoloja raseemisen hapon kanssa. Nämä suolat voidaan esim. niiden erilaisten liukoisuuksien perusteella erottaa diastereomeereiksi. Viimeksi mainituista voidaan antipodit vapauttaa sopivien aineiden vaikutuksella. Emäksiset, raseemiset tuotteet voidaan erottaa antipodeiksi samalla tavalla, erottamalla niiden diastereomeeriset suolat, esim. d- tai l-
25 tartraatit jakokiteyttämällä.

Kahdesta antipodista eristetään mieluummin voimakkaammin vaikuttava.

30 Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan saada vapaassa muodossa tai suoloina. Saatu, vapaa emäs voidaan muuttaa vastaavaksi happoadditiosuolaksi mieluummin hapoilla, jotka muodostavat terapeuttisesti käyttökelpoisia happoadditiosuoloja, tai anioninvaihtajilla. Saadut suolat voidaan muuttaa vastaaviksi, vapaiksi emäksiksi, esim. käsittelemällä
35 vahvemalla emäksellä, kuten metallihydroksidilla, ammoniumhydroksidilla tai emäksisellä suolalla, esim. alkalimetallihydroksidilla tai -karbonaatilla tai kationinvaihtajalla.

Kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa C tarkoittaa karboksia tai 5-tetratsolyyliä voidaan muuttaa

5 myös vastaaviksi metalli- tai ammoniumsuoloiksi. Näitä tai muita suoloja, esim. pikraatteja voidaan käyttää myös vapaiden emästen puhdistamisessa. Emäkset muutetaan suoloikseen, suolat erotetaan ja emäkset vapautetaan suoloista.

10 Koska uudet yhdisteet vapaassa muodossa ja suolojensa muodossa ovat hyvin samankaltaisia, on edellä esitetystä ja jäljempänä seuraavassa, vapailla yhdisteillä ja suoloilla, samanaikaisesti ja tarkoituksenmukaisesti, ymmärrettävä tarkoitettavan myös vastaavia suoloja tai vapaita yhdisteitä.

Yhdisteet ja niiden suolat voivat olla myös niiden hydraattien muodossa tai ne voivat sisältää muita, kiteyttämiseen käytettyjä liuottimia.

15 Keksinnön mukaiset farmaseuttiset valmisteet ovat sellaisia, jotka soveltuvat enteraaliseen, esim. oraaliseen tai rektaaliseen ja parenteraaliseen annostukseen imettäväsille, mukaan lukien ihmiset. Valmisteita käytetään hoidettaessa tai ehkäistäessä sairauksia, jotka vaikuttavat tromboksaani-syntetaasin estymiseen, esim. tällaisia ovat perifeeriset, 20 vaskulaariset sairaudet. Nämä valmisteet sisältävät tehokkaan annoksen farmakologisesti aktiivista, kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti käyttökelpoista suolaa pelkästään tai yhdessä yhden tai useamman farmaseuttisesti 25 käyttökelpoisen kantaja-aineen kanssa.

Tämän keksinnön mukaisia farmakologisesti käyttökelpoisia yhdisteitä voidaan käyttää valmistettaessa farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät tehokkaan määrän aktiiviainetta yhdessä tai seoksessa kantaja-aineiden kanssa, jotka ovat 30 sopivia enteraaliseen tai parenteraaliseen annostukseen. Mieluimmin käytetään tabletteja tai gelatiinikapseleita, jotka sisältävät aktiiviaineen yhdessä laimennusaineiden, esim. laktoosin, dekstroosin, raakasokerin, mannitolin, sorbitolin, selluloosan ja/tai glysiinin ja voiteluaineiden, 35 esim. piimaan, talkin, steariinihapon tai sen suolojen, kuten magnesium- tai kalsiumstearaatin ja/tai polyetyleni-glykolin kanssa; tabletit sisältävät myös sideaineita, esim.

- magnesiumaluminiumsilikaattia, tärkkelys-tahnoja, gelatiinia, traganttia, metyyliiselluloosaa, natriumkarboksimeyyliiselluloosaa ja/tai polyvinyylipyrrolidonia, ja haluttaessa, hajotusaineita, esim. tärkkelyksiä, agaria, algiinihappoa tai
 5 sen suolaa, kuten natriumalginaattia ja/tai kuohuseoksia, ja/tai absorptioaineita, väriaineita, makuaineita ja makeuttamisaineita. Injektoitavat valmisteet ovat mieluummin isotonisia, vesipitoisia liuoksia tai suspensioita, ja suppositoriot ensi sijassa rasvaemulsioita tai -suspensioita.
- 10 Farmakologiset valmisteet voivat olla steriloituja ja/tai ne voivat sisältää apuaineita, esim. säilöntä-, stabilointi-, kostutus- ja/tai emulgointiaineita, liukoisuutta edistäviä aineita, suoloja osmoottisen paineen säätämiseen ja/tai puskureita. Nämä farmaseuttiset valmisteet, jotka haluttaessa
 15 voivat sisältää muita, farmakologisesti arvokkaita aineita, valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim. tavanomaisella sekoitus-, granulointi- tai rakeistamismenettelmällä ja ne sisältävät aktiivianetta noin 0,1 % - 75 %, erityisesti noin 1 % - 50 %. Yksikköannokset noin 50 - 70 kg
 20 painavalle imettävälle voivat sisältää aktiivista aineosaa noin 10 - 200 mg.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä. Lämpötilat on annettu Celsius-asteina ja annetut osat ovat paino-osia. Ellei toisin mainita, liuottimet haihdutetaan alennetussa paineessa, esim. noin 20 - 130 mbaarissa.

Esimerkki 1:

Hämmennettyyn suspensioon, jossa on 150 mg natriumhydriidiä 25 ml:ssa tolueenia, lisätään tipoittain 550 mg 4-dietyylifosfonokrotonihappoetyyliesteriä 10 minuutin kuluessa.
 30 Reaktioseos jäädytetään jäähauteella 5^o:seen. Sen jälkeen seokseen lisätään 300 mg 5-formyyliimidatso(1,5-a)pyridiiniä ja seosta hämmennetään huoneen lämpötilassa 1 tunti. Reaktioseos kaadetaan 100 ml:aan jäävettä ja uutetaan
 35 2 x 100 ml:lla etikkahappoetyyliesteriä. Uutteet yhdistetään, kuivataan magnesiumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Saatu, öljymäinen jäännös puhdistetaan

pylväskromatografisesti piihappogeelillä ja eluoidaan dietyylieetterin ja etikkahappoetyyliesterin seoksella. Liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa. Saadaan 5-(4-etoksikarbonyylibuta-1,3-dienyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini, joka sulaa 101 - 103^o:ssa.

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

Liuokseen, jossa on 18 g 3-etyylitioimidatso(1,5-a)pyridiiniä (Blatcher ja Middlemis, Tetrahedron Lett. 21, 2195 (1980)) 200 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään tipoittain 30 minuutin kuluessa -50^o:ssa 80 ml n-butyylilitiumin 1,6-molaarista liuosta heksaanissa. Lisäyksen loputtua, reaktioseosta hämmennetään -50^o:ssa edelleen 45 minuuttia, jonka jälkeen lisätään tipoittain 10 minuutin kuluessa 10 ml dimetyyliformamidia. Reaktioseoksen annetaan lämmitä huoneen lämpötilaan ja se kaadetaan 500 ml:aan jäävettä. Seos uutetaan 500 ml:lla dietyylieetteriä. Eetteriuute kuivataan magnesiumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Öljymäinen jäännös puhdistetaan pylväskromatografisesti piihappogeelillä ja eluoidaan dietyylieetteri-heksaaniseoksella (1:2). Liuotin haihdutetaan. Saadaan 5-formyyli-3-etyylitioimidatso(1,5-a)pyridiini; sul.p. 41-42^o.

Liuokseen, jossa on 20 g 5-formyyli-3-etyylitioimidatso(1,5-a)pyridiiniä 200 ml:ssa isopropyyliä, lisätään 15 g Raney-nikkeliä. Reaktioseosta hämmennetään ja keitetään palautusjäähdyttäen 16 tuntia. Katalysaattori suodatetaan pois. Suodos haihdutetaan alennetussa paineessa. Saatu öljymäinen jäännös puhdistetaan pylväskromatografisesti piihappogeelillä ja eluoidaan dietyylieetteri-etikkahappoetyyliesteriseoksella (2:1). Liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa. Saadaan 5-formyyli-imidatso(1,5-a)pyridiini, joka sulaa 138 - 140^o:ssa.

Esimerkki 2:

Liuokseen, jossa on 200 mg 5-(4-etoksikarbonyylibuta-1,3-dienyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä 20 ml:ssa metanolia, lisätään 4 ml 1-normaalista natriumhydroksidiliuosta. Reaktioseosta hämmennetään 18 tuntia huoneen lämpötilassa.

Metanoli haihdutetaan alennetussa paineessa, jäännös laimennetaan 20 ml:aan vettä ja liuoksen pH säädetään kloorivetyhapolla arvoon 5. Sakka erotetaan. Saadaan 5-(4-karboksibuta-

5 1,3-dienyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini, joka sulaa 243-245^o:ssa.

Esimerkki 3:

Liuosta, jossa on 0,34 g 5-(p-bromifenyyli)-imidatso (1,5-a)-pyridiiniä, 2,7 mg palladiumasettaattia, 7,5 mg tri-
o-tolyylifosfiinia ja 0,22 g metakryylihappometyyliesteriä
10 3 ml:ssa trietyyliamiinia, keitetään palautusjäähdyttään 7 päivää, sen jälkeen laimennetaan 50 ml:lla metyleenikloridia ja pestään vedellä. Metyleenikloridi haihdutetaan pois ja jäännös liuotetaan 50 ml:aan eetteriä, suodatetaan ja pestään 2 x 20 ml:lla jääkylmää 0,5-n suolahappoa. Vesipitoisen
15 faasin pH säädetään arvoon 8 ja uutetaan metyleenikloridilla. Uute kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan.

Preparatiivisella ohutkerroskromatografialla (piihappogeeli-eetteri), saadaan 5-(p-(2-metokskarboxyyliprop-2-enyyli)-
fennyli)imidatso-(1,5-a)pyridiini; $R_f = 0,37$; NMR (CDCl₃):
20 5,62 (s,1H), 6,32 (s,1H); IR (CH₂Cl₂): 1720 cm⁻¹.

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

Liuokseen, jossa on 2,54 g 2-(p-bromifenyyli)-pyridiiniä (valmistetaan julkaisussa J.Chem.Soc. 1940, 349-355 esitetyllä tavalla) 25 ml:ssa etikkahappoa, lisätään hitaasti
25 1,6 ml 40 % peretikkahappoa. Seosta pidetään 2 tuntia 80 - 85^o:ssa, jonka jälkeen ylimääräinen perhappo tuhotaan 25^o:ssa kyllästetyllä natriumsulfiittiliuoksella. Etikkahappo haihdutetaan ja jäännös liuotetaan 30 ml:aan metyleenikloridia, suodatetaan ja metyleenikloridi haihdutetaan.

Jäljelle jäävää 2-(p-bromifenyyli)-pyridiini-N-oksidia käsitellään 1,47 g:lla dimetyylisulfaattia 15 ml:ssa tolueenia 2 tunnin ajan 80 - 90^o:ssa. Liuotin haihdutetaan ja saadaan metyyliisulfaattisuola, joka liuotetaan 3,5 ml:aan jääkylmää vettä. Liuos, jossa on 2,17 g kaliumsyanidia ja 1,6 ml 1-n
35 natriumhydroksidiliuosta 3,5 ml:ssa jääkylmää vettä, lisätään niin, että lämpötila ei nouse yli 0^o:n. Seosta pidetään 16,5 tuntia 0^o:ssa, jonka jälkeen tuote uutetaan 3 x 50 ml:lla

metyleenikloridia. Uute kuivataan natriumsulfaatilla, liuot-
tin haihdutetaan, jolloin saadaan öljy, joka kromatografoi-
daan 45 g:lla pihappogeeliä, eluointiaineena eetteri. Saa-
daan 2-(p-bromifenyyli)-6-syaanipyridiini, joka sulaa
5 76 - 78^o:ssa.

Liuokseen, jota keitetään palautusjäähdyttään ja jossa
on 1,6 g 2-(p-bromifenyyli)-6-syaanipyridiiniä 8 ml:ssa
tetrahydrofuraania, lisätään hitaasti liuos, jossa on 0,92 ml
boraani-dimetyylisulfidia 6 ml:ssa tetrahydrofuraania. Saman-
10 aikaisesti dimetyylisulfidi poistetaan tislaamalla 10 cm
Vigreux-kolonnilla. Lisäyksen loputtua seosta keitetään vie-
lä 15 minuuttia palautusjäähdyttään, jonka jälkeen jäähdy-
tetään 30^o:seen ja lisätään 6 ml 6-n suolahappoa. Sen jälkeen
kun vedyn kehittyminen loppuu, seosta keitetään palautus-
15 jäähdyttään 30 minuutin ajan, jonka jälkeen jäähdytetään
0^o:seen, kyllästetään kiinteällä natriumkarbonaatilla ja
uutetaan 4 x 50 ml:lla metyleenikloridia. Metyleenikloridi-
liuos haihdutetaan ja jäännös kromatografoidaan 10,0 g:lla
pihappogeeliä, jolloin elointiliuoksena käytetään metanoli-
20 etikkahappoetyyliesteri-seosta, 1:1. Saadaan 2-aminometyyli-
6-(p-bromifenyyli)-pyridiini, joka sulaa 71 - 75^o:ssa.

Liuos, jossa on 0,4 g 2-aminometyyli-6-(p-bromifenyyli)-
pyridiiniä 1,0 ml:ssa muurahaishappoa, kuumennetaan 18 tun-
nin kuluessa 90^o:seen, sen jälkeen jäähdytetään 0^o:seen,
25 tehdään emäksiseksi kyllästetyllä ammoniakkiliuoksella ja
uutetaan 4 x 10 ml:lla metyleenikloridia. Yhdistetyt utteet
kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan raaka 2-formyyli-
aminometyyli-6-(p-bromifenyyli)-pyridiini, sul.p. 115 - 119^o, joka
liuotetaan 1,4 ml:aan tolueenia ja kuumennetaan 0,65 g:n
30 kanssa fosforioksidikloridia 18 tunnin kuluessa 90^o:seen.
Ylimääräinen fosforioksidikloridi haihdutetaan tolueenin kans-
sa, jäännös tehdään emäksiseksi kyllästetyllä ammoniakki-
liuoksella ja tuote uutetaan 4 x 15 ml:lla metyleenikloridia.
Liuotin haihdutetaan, jonka jälkeen saadaan raakatuote, jo-
35 ka kromatografoidaan pihappogeelillä, eluointiaineena etik-
kahappoetyyliesteri. Liuotin haihdutetaan, jonka jälkeen
saadaan 5-(p-bromifenyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini, joka
sulaa 55 - 57^o:ssa.

Esimerkki 4:

Liuosta, jossa on 20 mg 5-(p-(2-metoksykarbonyyliprop-2-
enylyli)fenylyli)imidatso(1,5-a)pyridiiniä ja 20 mg natrium-
metoksidia 2 ml:ssa metanolia, hämmennetään typpi-atmosfää-
5 rissä 1 tunti 25^o:ssa. Kaksi millilitraa vettä lisätään ja
homogeenista liuosta hämmennetään 18 tuntia huoneen lämpö-
tilassa. Liuotin haihdutetaan, jäännös liuotetaan 5 ml:aan
vettä ja pestään 3 ml:lla eetteriä. Vesipitoisen liuoksen
pH säädetään arvoon 5, uutetaan 10 ml:lla metyleenikloridia,
10 kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjöissä.
Saadaan 5-(p-(2-karboksyprop-2-enylyli)-fenylyli)imidatso-
(1,5-a)pyridiini, sul.p. 171 - 172^o.

Esimerkki 5:

5 Liuos, jossa on 2-(p-etoksikarbonyylifenyyli)-6-formyyli-aminometyylipyridiiniä (9,89 g) ja fosforioksikloridia (11,15 g) 25 ml:ssa tolueenia, kuumennetaan 15 tunnin kuluessa 90^o:seen. Liuotin haihdutetaan ja jäännös liuotetaan 50 ml:aan metyleenikloridia, jäädytetään 0^o:seen ja tehdään

10 emäksiseksi lisäämällä ylimäärin jääkylmää, kyllästettyä ammoniakki-liuosta. Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan ja liuotin haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan 100 g:lla pihappogeeliä, eluointiaineena etikkahappoetyyliesteri, jolloin saadaan etikkahappoetyyliesteristä kiteyttämisen

15 jälkeen 5-(p-etoksikarbonyylifenyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini, jonka sul.p. 118 - 119^o.

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

Peretikkahappoa (40 %, 8,9 ml) lisätään tipoittain 14,08 g:aan 2-(p-etoksikarbonyylifenyyli)-pyridiiniä siten, että

20 reaktioseoksen lämpötila pysyy 80 - 80^o:ssa. Kun lisäys on loppunut, reaktioseos kuumennetaan 3 tunnin kuluessa 90^o:seen, jonka jälkeen sen annetaan jäähtyä huoneen lämpötilaan, ylimääräinen peretikkahappo tuhotaan vesipitoisella natrium-

25 sulfiittiliuoksella. Liuotin haihdutetaan, jäännös liuotetaan metyleenikloridiin ja suodatetaan celiten läpi. Liuot-

timen haihduttamisen jälkeen saadaan 2-(p-etoksikarbonyylifenyyli)-pyridiini-N-oksidi, joka käsitellään 8,66 g:lla dimetyylisulfaattia 62 ml:ssa tolueenia 3 tunnin ajan 90^o:ssa.

30 Liuotin haihdutetaan ja jäännös liuotetaan jääkylmään seokseen, jossa on 8 ml vettä ja 9,3 ml l-n natriumhydroksidiliuosta. Lisätään hitaasti liuos, jossa on 13,64 g kalium-

35 syanidia 10 ml:ssa vettä, ja reaktioseosta pidetään 24 tuntia 0^o:ssa. Se uutetaan 2 x 30 ml:lla metyleenikloridia, uute kuivataan natriumsulfaatilla ja liuotin haihdutetaan. Saadaan 2-(p-etoksikarbonyylifenyyli)-6-syaanipyridiini; IR (CH₂Cl₂) 2200 cm⁻¹.

2-(p-etoksikarbonyylifenyyli)-6-syaanipyridiiniä (16,23 g) hydrataan ilmakehän paineessa 254 ml:ssa metanolia 12,9 ml:lla kons.suolahappoa ja 2,63 g:lla 10 % palladium-hiilikatalyysaattoria, kunnes 2 moolia vetyä on kulunut. 6,9 g natriummetoksidia lisätään ja katalyysaattori suodatetaan pois. Liuotin haihdutetaan, jäännös liuotetaan 20 ml:aan metyleenikloridia ja suolat poistetaan suodattamalla. Liuottimen haihduttamisen jälkeen saadaan kiinteä aine, joka kiteytetään kloroformista. Saadaan 6-aminometyyli-2-(p-etoksikarbonyylifenyyli)pyridiini, sul.p. 141 - 143°.

Liuos, jossa on 6-aminometyyli-2-(p-etoksikarbonyylifenyyli)-pyridiiniä (10,76 g) 10 ml:ssa muurahaishappoa, kuumennetaan 15 tunnissa 90°:seen. Seos jäädytetään 0°:seen, tehdään emäksiseksi lisäämällä ylimäärin kyllästettyä ammoniakki-liuosta ja uutetaan kloroformilla (4 x 30 ml). Orgaaniset utteet kuivataan, liuotin haihdutetaan ja saadaan 2-(p-etoksikarbonyylifenyyli)-6-formyyli-aminometyylipyridiini, joka kiteytetään tolueenista; sul.p. 119,5 - 120,5°.

Esimerkki 6:

Liuosta, jossa 5-(p-etoksikarbonyylifenyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä (1,0 g) 10 ml:ssa etanolia ja 10 ml:ssa 1-n natriumhydroksidiliuosta, keitetään palautusjähdyttäen 3 tuntia. Etanoli haihdutetaan, vesipitoinen faasi pestään eetterillä, pH säädetään arvoon 6 ja kiinteä aine, joka on 5-(p-karboksifenyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä, otetaan talteen.

Esimerkki 7:

1,0 g 5-(p-etoksikarbonyylifenyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä liuotetaan -78°:ssa typpi-atmosfäärissä 26 ml:aan metyleenikloridia ja lisätään tipoitain 6,6 ml di-isobutyylialuminiumhydriidiä tolueenissa (11,4 mmoolia). Hämmennetään 1 tunti, jonka jälkeen lisätään 1,5 ml metanolia, jäädytys-haude poistetaan ja 15 ml vettä lisätään. Suolat suodatetaan pois, orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja liuotin haihdutetaan, jolloin saadaan 5-(p-hydroksimetyylifenyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini, sul.p. 137 - 138°.

Esimerkki 8:

5 Liuosta, jossa on 0,52 g 5-(p-hydroksimetyylifenyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä 10 ml:ssa metyleenikloridia, keitetään 5,2 g:n kanssa aktivoitua mangaanidioksidia 24 tunnin ajan palautusjäähdyttären. Lisätään vielä kerran 5,2 mangaanidioksidia ja reaktiota jatketaan edelleen 6 tuntia keittäen palautusjäähdyttären. Suodatetaan, liuotin haihdutetaan ja saadaan 5-(p-formyylifenyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini, sul.p. 144 - 146^o.

10 Esimerkki 9:

a) 0,61 g 2-dietyylifosfono-propionihappoetyyliesteriä lisätään liuokseen, jossa on litiumdi-isopropyliamidia (0,32 g:sta di-isopropyliamiinia ja 1,7 ml:sta 1,64-m n-butyyllilitiumia) 20 ml:ssa tetrahydrofuraania, 0^o:ssa typpi-

15 piatmosfäärissä. Hämmennetään 10 minuuttia, jonka jälkeen lisätään tipoitain liuos, jossa on 0,50 g 5-(p-formyyli-fenyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä 5 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseosta hämmennetään 2 tuntia 0^o:ssa ja 25 ml vettä lisätään. Faasit erotetaan, vesipitoinen faasi

20 uutetaan 2 x 10 ml:lla etikkahappoetyyliesteriä. Yhdistetyt, orgaaniset uutteen kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja liuotin haihdutetaan, jolloin saadaan öljy, joka kromatografoidaan piihappogeelillä, eluointiaineena etikkahappoetyyliesteri. Saadaan 5-(p-2-etokskarboxyyliprop-1-

25 enyyli)fenyyli)imidatso(1,5-a)pyridiini; IR (CH₂CL₂) 1700 cm⁻¹.

b) 5-(p-(2-etokskarboxyyliprop-1-enyyli)-fenyyli)imidatso(1,5-a)pyridiini voidaan saada samalla tavalla 2-dietyylifosfono-etikkahappoetyyliesteristä ja 5-(p-formyylifenyli)-imidatso(1,5-a)pyridiinistä.

30

Esimerkki 10:

a) Liuosta, jossa on 0,60 g 5-(p-(2-etokskarboxyyliprop-1-enyyli)fenyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä 2 ml:ssa etanolia ja 6,2 ml:ssa 1-n natriumhydroksidiliuosta, keitetään

35 palautusjäähdyttären 3 tuntia, sen jälkeen jäähdytetään ja seos haihdutetaan. Jäännökseen lisätään 5 ml vettä ja 1 ml etikkahappoetyyliesteriä ja faasit erotetaan. Vesipitoinen

faasi hapotetaan kons.suolahapolla (pH = 2) ja saatu kiinteä aine suodatetaan, se on 5-(p-(2-karboksi-prop-1-enyyli)fenyyli)-imidatso(1,5-a)pyridin-hydrokloridia, sul.p. 280 - 282°.

b) 5-(p-(2-karboksiet-1-etyyli)fenyyli)-imidatso(1,5-a)-pyridiini voidaan saada samalla tavalla hydrolysoimalla 5-(p-(2-etoksikarbonyyliet-1-etyyli)-fenyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini.

Esimerkki 11:

2,66 g 5-(p-karboksifenetyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä liuotetaan 100 ml:aan kuivaa tetrahydrofuraania 0°:ssa, ja 20 ml 1-m boraani-tetrahydrofuraani-kompleksia tetrahydrofuraanissa (20 ml) lisätään tipoittain. Reaktioseosta hämmennetään 2 tuntia huoneen lämpötilassa ja 20 ml etikkahappoa ja 20 ml metanolia lisätään varovasti. Seosta keitetään 1 tunti palautusjäähdyttären, sen jälkeen jäähdytetään ja haihdutetaan. Saatuun öljyyn lisätään eetteriä ja 1-n rikkihappoa. Vesipitoinen faasi erotetaan, pH säädetään arvoon 8 ja uutetaan etikkahappoetyyliesterillä. Uute kuivataan natriumsulfaatilla ja liuotin haihdutetaan, jolloin saadaan 5-(p-(hydroksimetyyli)fenetyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini.

Esimerkki 12:

11,18 g kaliumsyanidia ja 1,0 dibentso-18-kruunu-6-eetteriä lisätään typpi-atmosfäärissä liuokseen, jossa on 9,5 g 5-(p-(kloorimetyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä 300 ml:ssa kuivaa asetonitriiliä. Seosta keitetään palautusjäähdyttären 24 tuntia, liuotin haihdutetaan ja jäännökseen lisätään metyleenikloridia ja vettä. Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan ja liuotin hauhutetaan, jolloin saadaan 5-(p-(syaanimetyyli)fenetyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini.

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

5-(p-(hydroksimetyyli)fenetyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä (2,52 g) keitetään palautusjäähdyttären 2 tuntia 20 ml:ssa tionyylikloridia. Ylimääräinen tionyylikloridi haihdutetaan ja jäännökseen lisätään etikkahappoetyyliesteriä ja laimeaa natriumbikarbonaattiliuosta. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla, liuotin haihdutetaan ja saadaan 5-(p-(kloorimetyyli(fenetyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini.

Esimerkki 13:

Liuosta, jossa on 1,0 g 5-(p-(syaanimetyyli)fenetyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä 2-n natriumhydroksiliuoksessa (30 ml) keitetään 15 tuntia palautusjäähdyttären, jonka jälkeen hapotetaan kons.rikkihapolla. Saostunut 5-(p-(karboksimeetyyli)-fenetyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini suodatetaan.

Esimerkki 14:

2,52 g 5-(p-(hydroksimetyyli(fenetyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä ja 25,2 aktivoitua mangaanidioksidia keitetään 24 tuntia palautusjäähdyttären 100 ml:ssa metyleenikloridia. Seos suodatetaan ja liuotin haihdutetaan, jolloin saadaan 5-(p-formyyli-fenetyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini.

Esimerkki 15:

0,61 g 2-dietyylifosfono-propionihappoetyyliesteriä lisätään typpi-atmosfäärissä 0^o:ssa liuokseen, jossa on litiumdi-isopropyyliamidia (valmistetaan 0,32 g:sta di-isopropyyliamiinia ja 1,7 ml:sta 1,64-m n-butyylilitiumliuosta heksaanissa) 20 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Hämmennetään 15 minuuttia 0^o:ssa, sen jälkeen lisätään liuos, jossa on 0,55 g 5-(p-formyylifenetyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä 5 ml:ssa tetrahydrofuraania ja reaktioseosta hämmennetään ensin 1 tunti 0^o:ssa, sitten 1 tunti 25^o:ssa ja lopuksi lisätään 25 ml vettä. Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan ja liuotin haihdutetaan pois. Saatu öljy liuotetaan etikkahappoetyyliesteriin ja lisätään piihappogeelipylvääseen, ylimääräisen 2-dietyylifosfono-propionihappoetyyliesterin poistamiseksi, ja saadaan 5-(p-(2-etoksikarbonyyliprop-1-enyyli)fenetyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini.

Esimerkki 16:

0,33 g 5-(p-(2-etoksikarbonyyliprop-1-enyyli)fenetyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä 10 ml:ssa 0,5-n natriumhydroksidiliuosta keitetään 3 tuntia palautusjäähdyttären; sen jälkeen liuos jäähdytetään ja uutetaan eetterillä. Vesipitoisen faasin pH säädetään arvoon 6 ja saatu, kiinteä aine suodatetaan, se on 5-(p-(2-karboksiprop-1-enyyli)-fenetyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä.

Esimerkki 17:

2,19 merkaptotietikkahaptoetyyliesteriä lisätään hitaasti seokseen, jossa on natriumhydridiä (0,87 g, 50 % dispersio mineraaliöljyssä) 30 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia, 5^o:ssa typpi-atmosfäärissä. Jäähdytysaine poistetaan, hämmennetään 30 minuuttia huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen lisätään liuos, jossa on 3,47 g 5-(4-klooributyyli)-imidatso(1,5-a)-pyridiiniä 15 ml:ssa dimetyyliformamidia. 15 tunnin kuluttua seos kaadetaan 150 ml:aan vettä, hapotetaan (pH = 2) ja laimennetaan 100 ml:lla eetteriä. Vesipitoinen faasi erotetaan, pH säädetään arvoon 8 ja uutetaan metyleenikloridilla. Uute kuivataan, liuotin haihdutetaan ja saadaan 5-(4-(etoksikarbonyylimetyylitio)butyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini; KR 1730, 1640 cm⁻¹.

15 Esimerkki 18:

Seosta, jossa on 4,4 g 5-(4-(etoksikarbonyylimetyylitio)butyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä liuotettuna 30 ml:aan etanolia ja 61 ml:aan 1-n natriumhydroksidiliuosta, keitetään palautusjäähdyttäen 3 tuntia. Etanoli haihdutetaan pois, vesipitoinen faasi uutetaan etikkahaptoetyyliesterillä (20 ml) ja pH säädetään arvoon 5. Saatu öljy kiteytetään etanolista, jolloin saadaan 5-(4-(karboksimeetyylitio)butyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini, sul.p. 124 - 126^o.

Esimerkki 19:

25 Liuos, jossa on 5,20 g 5-(4-klooributyyli)imidatso(1,5-a)pyridiiniä 80 ml:ssa dimetyyliformamidia, kuumennetaan yhdessä p-hydroksibentsoehaptoetyyliesterin natrium-suolan kanssa, joka saadaan 4,55 g:sta p-hydroksibentsoehaptoetyyliesteriä ja 1,31 g:sta 50 % natriumhydridisuspensiota, 15 tunnissa 50^o:seen. Seoksen annetaan jäähtyä, ja se kaadetaan 100 g:aan jäätä, hapotetaan ja uutetaan 50 ml:lla eetteriä. Vesipitoisen faasin pH säädetään arvoon 8 ja uutetaan 3 x 100 ml:lla eetteriä. Yhdistetyt uutteen kuivataan, liuotin haihdutetaan ja saadaan 5-(4-(p-etoksikarbonyylifenoksi)butyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini, jonka sul.p. 85 - 87^o (kiteytetty eetteristä).

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

5 Liuos, jossa on 27 g 1-bromi-3-klooripropaania 20 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisätään alle -50° :n lämpötilassa liuokseen, jossa on tetrahydrofuraanissa 5-(litiummetyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä, valmistetaan 22 g:sta 5-metyyliimidatso(1,5-a)pyridiiniä ja 90 ml:sta n-butyylilitiumin 2,3-n liuosta heksaanissa, lisäyksen aikana lämpötilan täytyy pysyä alle -50° :n. Reaktioseosta hämmennetään 2-3 tuntia -50° :ssa, sen annetaan lämmitä huoneen lämpötilaan, hämmennetään yön yli ja haihdutetaan kuiviin.

10 Jäännös liuotetaan metyleenikloridiin, pestään vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja liuotin haihdutetaan, jolloin saadaan 5-(4-klooributyyl)imidatso(1,5-a)pyridiini, jota käytetään edelleen ilman puhdistamista.

15 Esimerkki 20:

Liuosta, jossa on 6,5 g raakaa(5- 4-(p-etoksikarbonyyli-fenoksi)butyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä 30 ml:ssa etanolia ja 30 ml:ssa 1-n natriumhydroksidiliuosta, kuumennetaan palautusjäähdyttären 3 tuntia. Etanoli haihdutetaan, vesipitoinen faasi uutetaan eetterillä, hapotetaan pH-arvoon 2 ja saatu, kiinteä aine suodatetaan, se on 5-(4-(p-karboksi-fenoksi)butyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini-hydrokloridia, sul.p. 266 - 268^o (hajaantuen).

25 Esimerkki 21:

2,64 g 5-(p-(2-karboksiet-1-enyyli)fenyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä liuotetaan 50 ml:aan kuivaa etanolia ja 3 ilmakehän paineessa hydrataan 0,5 g:lla 5 % palladiumhiilikatalyysaattoria, kunnes 1 mooli vetyä on kulunut. Suodatetaan, liuotin haihdutetaan ja saadaan 5-(p-(2-karboksietyyli)fenyyli)imidatso(1,5-a)pyridiini.

30 Esimerkki 22:

a) Liuos, jossa on 1,46 g 5-formyyli-imidatso(1,5-a)pyridiiniä 15 ml:ssa kuivaa dimetyylisulfoksidia, lisätään huoneen lämpötilassa liuokseen, jossa on 4,4 g natrium-5-(trifenyylifosforanyyli)valeraattia 50 ml:ssa kuivaa dimetyylisulfoksidia (Helv.Chim.Acta 63, 1430 (1980)). Seosta hämmennetään 3 tuntia, hydrolysoidaan vedellä ja neutraloidaan

laimealla rikkihapolla. Uutetaan etikkahappoetyyliesterillä, kromatografoidaan piihappogeelillä ja saadaan 5-(5-karboksi-pent-1-enyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini.

5 b) Samalla tavalla voidaan 5-(2-(p-karboksifenyyli)eten-1-yyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini valmistaa natrium-p-(trifenyylifosforanyylimetyyli)-bentsoaatista ja 5-formyyliimidatso(1,5-a)pyridiinistä.

Esimerkki 23:

10 2,0 g 5-(2-(p-karboksifenyyli)eten-1-yyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä 50 ml:ssa etanolia, hydrataan 1,0 g:lla 5 % palladium-hiilellä-katalysoattoria, 3 ilmakehän paineessa, kunnes 1 mooli vetyä on kulunut. Suodatetaan celiten läpi, liuotin haihdutetaan ja saadaan 5-(2-(p-karboksifenetyyli)imidatso(1,5-a)pyridiini.

15 Esimerkki 24:

20 Liuos, jossa on 6,0 g 5-(p-(syaanimetyyli)fenetyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä 16 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia, kuumennetaan yhdessä 2,15 g:n kanssa natriumatsidia, 0,2 g:n litiumkloridia ja 1,80 g:n kanssa ammoniumkloridia 15 tunnin kuluessa 120^o:seen. Jäähdytetään, suodatetaan, liuotin haihdutetaan ja jäännös liuotetaan 50 ml:aan vettä. Uutetaan 25 ml:lla etikkahappoetyyliesteriä, jonka jälkeen vesipitoinen faasi hapotetaan kons.rikkihapolla arvoon 5. Saostunut tuote suodatetaan, pestään vedellä, kuivataan ja saadaan 25 5-(p-(5-tetratsolyylimetyyli)fenetyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini.

Esimerkki 25:

0,72 g p-syaanibensyyli-trifenyylifosfoniumbromidia lisätään 0°:ssa typpi-atmosfäärissä liuokseen, jossa on litiumdi-isopropyyliamidia, joka valmistetaan 0,24 ml:sta di-isopropyyliamiinia ja 1,0 ml:sta 1,64-m n-butyylilitiumliuosta heksaanissa, 14 ml:ssa tetrahydrofuraania. Seosta hämmennetään 20 minuutin ajan, jonka jälkeen lisätään 0°:ssa 0,19 g 5-formyyli-imidatso(1,5-a)pyridiiniä liuotettuna 5 ml:aan tetrahydrofuraania. Reaktioseoksen annetaan lämmitä huoneen lämpötilaan, hämmennetään tunti ja reaktio lopetetaan lisäämällä 20 ml 0,5-n suolahappoa. Reaktioseos pestään eetterillä, pH säädetään arvoon 9 ja vesipitoinen faasi uutetaan kloroformilla. Uute kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös kiteytetään kloroformista ja saadaan 5-(p-syaanifenyylietenyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini, sul.p. 228 - 230°.

Esimerkki 26:

Liuosta, jossa on 0,13 g 5-(p-syaanifenyylietenyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä ja 0,33 g kaliumhydroksidia 1,2 ml:ssa etanolia ja 1,4 ml:ssa vettä, keitetään palautusjäähdyttämällä 20 tuntia. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin

ja jäännös liuotetaan veteen. Vesipitoinen liuos pestään etikkahappoetyyliesterillä, pH säädetään arvoon 5, sakka suodatetaan, kuivataan ja saadaan 5-(p-karboksifenyyli-etenyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini, sul.p. 280^o (hajaantuen).

5 Esimerkki 27:

Liuesta, jossa on 58 mg 5-(p-karboksifenyylietenyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä 30 ml:ssa vedetöntä etanolia ja 0,9 ml:ssa kons.suolahappoa, hydrataan 0,1 g:lla 10 % palladium-hiilikatalysaattoria 60^o:ssa 8 tuntia, 2,9 baarin paineessa. Suodatetaan, liuotin haihdutetaan ja saadaan öljy, joka metanoli-käsittelyn jälkeen kiteytyy ja vastaa 5-(p-etoksikarbonyylifenetyyli)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso(1,5-a)pyridiinihydrokloridia, jonka sul.p. 182 - 183^o.

Esimerkki 28:

15 Typpi-atmosfäärissä lisätään useammassa annoksessa 1,6 g p-syaanifenolia seokseen, jossa on 0,675 g 50 % natriumhydridiä 40 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia. Saadaan natrium-p-syaanifenoksidin liuos, johon lisätään hitaasti liuos, jossa on 2,5 g 5-(4-klooributyyli)-imidatso(1,5-a)-
20 pyridiiniä 7 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia. Reaktioseos kuumennetaan 15 tunnin kuluessa 50^o:seen, sen jälkeen jäähdytetään ja pH säädetään hapolla arvoon 2. Vesipitoinen faasi uutetaan 200 ml:lla eetteriä, pH säädetään 50 % natronlipeällä arvoon 11 ja uutetaan vielä kerran 200 ml:lla eetteriä. Viimeksi mainittu eetteriuute pestään keittosuolaliuok-
25 sellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan, jolloin saadaan 5-(4-(p-syaanifenoksi)butyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini, jonka sul.p. 95 - 96^o.

Esimerkki 29:

30 Liuesta, jossa on 0,67 g 5-(p-etoksikarbonyylifenetyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä 10 ml:ssa etanolia, keitetään 8 ml:n kanssa 1-n natronlipeää 3 tuntia palautusjäähdyttäen. Etanoli haihdutetaan pois, vesipitoinen faasi pestään etikkahappoetyyliesterillä, pH säädetään arvoon 1, ja otetaan
35 talteen kiinteä aine, joka on 5-(p-karboksifenyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiinihydrokloridia, jonka sul.p. 292 - 294^o (hajaantuen). Tämä on esimerkissä 8 esitetyn yhdisteen hydrokloridi.

Esimerkki 30:

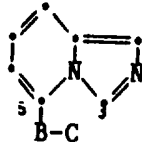
Liuosta, jossa on 2,0 g 5-(p-etoksykarbonyylifenyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä ja 30 ml kons. suolahappoa 120 ml:ssa vedetöntä etanolia, hydrataan 2,8 baarin paineessa 60^o:ssa 3 tuntia, tällöin käytetään 1,0 g 10 % palladium-hiilikatalysaattoria. Suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin, jäännös kiteytetään isopropanolieetteristä ja saadaan 5-(p-etoksykarbonyylifenyyli)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso(1,5-a)pyridiinihydrokloridi, jonka sul.p. 164 - 166^o.

Esimerkki 31:

Liuosta, jossa on 0,60 g 5-(p-etoksykarbonyylifenyyli)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso(1,5-a)pyridiiniä 8,0 ml:ssa 1-natronilipeää ja 8,0 ml:ssa etanolia, keitetään palautusjäähdyttäen 3 tuntia, sen jälkeen jäähdytetään ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan 10 ml:aan vettä, pestään 5 ml:lla etikkahappoetyyliesteriä ja pH säädetään arvoon 5. Kiinteä aine suodatetaan, kuivataan ja saadaan 5-(p-karboksifenyyli)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso(1,5-a)pyridiini, jonka sul.p. 309 - 310^o (hajaantuen).

Patenttivaatimus

Menetelmä kaavan I mukaisten, terapeuttisesti vaikuttavien imidatso[1,5-alpyridiinijohdannaisten tai niiden 5,6,7,8-tetrahydrojohdannaisten valmistamiseksi



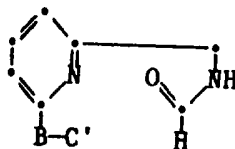
(I)

jossa kaavassa C tarkoittaa karboksia, alempialkoksikarbonyyliä, syaania, formyylia, hydroksimetyyliä tai 5-tetratsolyyliä ja B tarkoittaa jotakin seuraavista kaksivalenssisista ryhmistä:

- C₁-C₄-alkyleeni-fenyleeni-
- C₁-C₄-alkyleeni-fenyleeni-C₁-C₄-alkyleeni-
- fenyleeni-C₁-C₄-alkyleeni
- fenyleeni-
- C₁-C₄-alkyleeni-S-C₁-C₄-alkyleeni
- C₁-C₄-alkyleeni-O-fenyleeni-
- fenyleeni-C₂-C₄-alkenyleeni-
- C₁-C₄-alkyleeni-fenyleeni-C₂-C₄-alkenyleeni-
- C₄-alkadienyleeni-
- CH=CH-C₁-C₄-alkyleeni-
- CH=CH-fenyleeni,

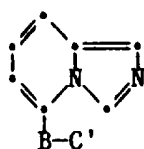
jolloin alempi-tähteet voivat sisältää 1-4 C-atomia, tai niiden suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) rengassuljetaan kaavan IV mukainen yhdiste



(IV),

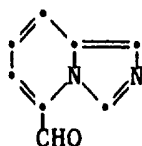
jossa kaavassa B tarkoittaa samaa kuin kaavassa I ja C' tarkoittaa samaa kuin C kaavassa I tai halogeenia, ja saatu, kaavan Ia mukainen yhdiste



(Ia),

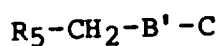
jossa kaavassa C' tarkoittaa halogeenia, muutetaan, saattamalla reagoimaan palladiumasetatin, tri-o-tolyylifosfiinin ja metakryylihappometyyliesterin kanssa, kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa C tarkoittaa metoksykarbonyyliä ja ryhmä B on pidennetty $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ lla, tai

b) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa B on sitoutunut heterosykliin vinyyliryhmän kautta, kaavan VII mukainen yhdiste,



(VII),

kondensoidaan kaavan VIII mukaisen yhdisteen kanssa



(VIII)

jossa R₅ tarkoittaa di-alempialkyyli-*fosfonia* tai triaryyli-*fosforanyyliä*, C tarkoittaa samaa kuin kaavan I yhteydessä ja B' tarkoittaa yllämääriteltä ryhmää B lyhennettynä vinyyliryhmällä, tai

c) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa B tarkoittaa alkyleenioksisifenyleeniä tai alkyleenitioalkyleeniä, kaavan Ia mukainen välituote, jossa B tarkoittaa alkyleeniä ja C' tarkoittaa halogeenimetyyliä, saatetaan reagoimaan fenolin tai alkaanitiolin kanssa, jotka kulloinkin on substituoitu tähteellä C, ja/tai

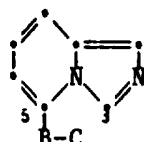
(a) kaavan I mukaisten yhdisteiden 5,6,7,8-tetrahydrojohdannaisien valmistamiseksi saatu kaavan I mukainen yhdiste, joka ei ole hydrattu 5-, 6-, 7- ja 8-*asemassa*, hydrataan,

(b) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa C

- on karboksi, saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa C on alempialkoksikarbonyyli tai syaani, hydrolysoidaan,
- (c) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa C on hydroksimetyyli, saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa C tarkoittaa karboksia tai alempialkoksikarbonyyliä, pelkistetään,
- (d) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa C on formyylili, saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa C tarkoittaa hydroksimetyyliä, hapetetaan,
- (e) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa B sisältää alkyleenin, saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa B sisältää alkenyleenin, hydrataan,
- (f) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa C on 5-tetratsolyyli, saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa C tarkoittaa syaania, saatetaan reagoimaan typpivetyhapon tai sen suolan kanssa,
- (g) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa C tarkoittaa alempialkoksikarbonyyliä, saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa C tarkoittaa karboksia, esteröidään alempialkanolin kanssa;
- (h) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa C tarkoittaa alempialkoksikarbonyyliä ja ryhmä B on pidennetty tähteellä $-\text{CH}=\text{CH}-$ tai $-\text{CH}=\text{C}(-\text{CH}_3)-$, saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa C tarkoittaa formyyliliä, saatetaan reagoimaan 2-dietyylifosfono(etikka- tai propioni)happo-alempialkyyliesterin ja litiumdi-isopropyylimidin kanssa, tai
- (i) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa C tarkoittaa syaania ja ryhmä B on pidennetty $-\text{CH}_2-$:lla, saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa C tarkoittaa hydroksimetyyliä, saatetaan ensin reagoimaan tionyylikloridin ja sitten kaliumsyanidin ja kruunueetterin kanssa, ja/tai,
- (1) saatu vapaa yhdiste muutetaan suolaksi tai saatu suola muutetaan vapaaksi yhdisteeksi tai toiseksi suolaksi,
- (2) saatu isomeerien tai rasemaattien seos erotetaan yksittäisiksi isomeereiksi tai rasemaateiksi, tai
- (3) saadut rasemaatit lohkaistaan optisiksi antipodeiksi.

Patentkrav

Förfarande för framställning av terapeutiskt verkande imidazo[1,5-a]pyridinderivat med formeln I eller 5,6,7,8-tetrahydroderivat därav



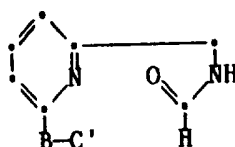
(I)

i vilken formel C betecknar karboxi, lågalkoxikarbonyl, cyan, formyl, hydroximetyl eller 5-tetrazolyl och B betecknar en av de följande tvåvärdiga grupperna:

- C₁-C₄-alkylen-fenylen-
- C₁-C₄-alkylen-fenylen-C₁-C₄-alkylen-
- fenylen-C₁-C₄-alkylen-
- fenylen-
- C₁-C₄-alkylen-S-C₁-C₄-alkylen-
- C₁-C₄-alkylen-O-fenylen-
- fenylen-C₂-C₄-alkenylen-
- C₁-C₄-alkylen-fenylen-C₂-C₄-alkenylen-
- C₄-alkadienylen-
- CH=CH-C₁-C₄-alkylen-
- CH=CH-fenylen-

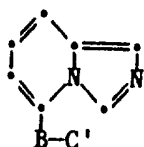
varvid låg-resterna kan innehålla 1-4 C-atomer, eller salter därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att

(a) en förening med formeln IV



(IV),

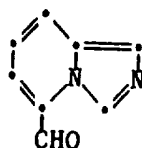
i vilken formel B betecknar detsamma som i formeln I och C' betecknar detsamma som C i formeln I eller halogen, ringsluttes, och den erhållna föreningen med formeln Ia



(Ia),

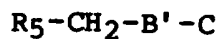
i vilken formel C' betecknar halogen, överförs, genom att omsätta med palladiumacetat, tri-*o*-tolylfosfin och metacrylsyrametylester, i en förening med formeln I, vari C betecknar metoxikarbonyl och gruppen B är förlängd med resten $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{CH}_2)-$, eller

b) för framställning av föreningar med formeln I, i vilka B är bunden till den heterocykliska gruppen över en vinylrest, en förening med formeln VII



(VII),

kondenseras med en förening med formeln VIII



(VIII)

i vilken R_5 betecknar di-lågalkylfosfono eller triarylfosforanyl, C betecknar detsamma som i formeln I och B' betecknar en av de ovan definierade grupperna B förkortad med en vinylgrupp, eller

c) för framställning av föreningar med formeln I, i vilka B betecknar alkylnoxifenylen eller alkylentioalkylen, en mellanprodukt med formeln Ia, i vilken B betecknar alkylen och C' betecknar halogenmetyl, omsätts med fenol eller alkan-
tiol, som var och en är substituerade med resten C, och/eller
(a) för framställning av 5,6,7,8-tetrahydroderivat av föreningarna med formeln I en erhållen förening med formeln I, som inte är hydrerad vid 5-, 6-, 7- och 8-ställningen, hydreras,

(b) för framställning av föreningar med formeln I, vari C är

- karboxi, en erhållen förening med formeln I, vari C är lågalkoxikarbonyl eller cyan, hydrolyseras,
- (c) för framställning av föreningar med formeln I, vari C är hydroximetyl, en erhållen förening med formeln I, vari C betecknar karboxi eller lågalkoxikarbonyl, reduceras,
- (d) för framställning av föreningar med formeln I, vari C är formyl, en erhållen förening med formeln I, vari C betecknar hydroximetyl, oxideras,
- (e) för framställning av föreningar med formeln I, vari B innehåller alkylen, en erhållen förening med formeln I, vari B innehåller alkenylen, hydreras,
- (f) för framställning av föreningar med formeln I, vari C är 5-tetrazolyl, en erhållen förening med formeln I, vari C betecknar cyan, omsätts med hydrogenazid eller ett salt därav,
- (g) för framställning av föreningar med formeln I, vari C betecknar lågalkoxikarbonyl, en erhållen förening med formeln I, vari C betecknar karboxi, förestras med lågalkanol,
- (h) för framställning av föreningar med formeln I, vari C betecknar lågalkoxikarbonyl och gruppen B är förlängd med resten $-\text{CH}=\text{CH}-$ eller $-\text{CH}=\text{C}(-\text{CH}_3)-$, en erhållen förening med formeln I, vari C betecknar formyl, omsätts med 2-dietylfosfono(ättik- eller propion)syra-lågalkylester och litiumdiisopropylamid, eller
- (i) för framställning av föreningar med formeln I, vari C betecknar cyan och gruppen B är förlängd med $-\text{CH}_2-$, en erhållen förening med formeln I, vari C betecknar hydroximetyl, omsätts först med tionylklorid och därefter med kaliumcyanid och en kroneter, och/eller,

(1) en erhållen fri förening överförs i ett salt eller ett erhållet salt överförs i en fri förening eller ett annat salt,

(2) en erhållen isomer- eller racematblandning uppdelas i enskilda isomerer eller racemat, eller

(3) erhållna racemat uppdelas i optiska antipoder.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 75 569 (C 07 D 471/04). Iso-Britannia-Storbritannien(GB) 1 337 371 (C 07 d 57/04).
 Muita julkaisuja:-Andra publikationer: Journal of Medicinal chemistry 16 (1973):11, p. 1272-6.