



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 75569
UTLÄGKNINGSSKRIFT

C (45) Patenti myöntetty
1988.03.11 07.03

(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	822199
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	18.06.82
(23) Alkuperä - Giltighetsdag	18.06.82
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	23.12.82
(44) Nähtäväksipanon ja kuuljulkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.03.88
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	22.06.81
USA(US) 276094 Toteennäytetty-Styrkt	

(71) Ciba-Geigy AG, Basel, Sveitsi-Schweiz(CH)

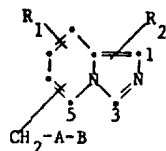
(72) Neville Ford, University City, Missouri, USA(US)

(74) Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab

(54) Analogiamenetelmä terapeuttisesti vaikuttavien imidatso/1,5-a/pyridiinien valmistamiseksi - Analogiförfarande för framställning av terapeutiskt verkande imidazo/1,5-a/pyridiner

(57) Tiivistelmä:

Tämä keksintö koskee menetelmää uusien kaavan (I) mukaisten imidatso(1,5-a)pyridiinien, joilla on tromboksaani-syntetaasia estävä vaikutus



(I)

tai niiden 5,6,7,8-tetrahydrojohdannaisten valmistamiseksi, jossa kaavassa kumpikin symboleista R₁ ja R₂ tarkoittaa vetyä, halogeenia tai alempialkyyliä, A tarkoittaa 1-12 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä, 2-12 hiiliatomia sisältävää alkynyleeniä tai alkenyleeniä, B tarkoittaa karboksia, alempi-alkoksikarbonyyliä, substituimatonta, mono- tai di-(alkyyli)-substituotua karbamoyyliä, syaania tai hydroksimetyyliä, ja niiden suolojen valmistamiseksi sinänsä tunnetuilla menetelmillä.

(57) Sammandrag:

Denna uppfinning avser framställning av nya imidazo-(1,5-a)pyridiner med formeln (I), vilka uppvisar tromboxan-syntetas förhindrande effekt, eller deras 5,6,7,8-tetrahydro-derivat, i vilken formel vardera symbolen R₁ och R₂ betecknar väte, halogen eller lågalkyl, A betecknar alkylen med 1-12 kolatomer, alkynylen eller alkenylen med 2-12 kolatomer, B betecknar karboxi, lågalkoxikarbonyl, osubstituerad, mono- eller di-(alkyl)-substituerad karbamoyl, cyan eller hydroximetyl, och deras salter, med i och för sig kända metoder.

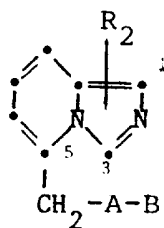
Analogiamenetelmä terapeutisesti vaikuttavien imidatso-[1,5-a]pyridiinien valmistamiseksi - Analogiförfarande för framställning av terapeutiskt verkande imidazo[1,5-a]pyridiner

Kirjallisuudessa kuvatut imidatso[1,5-a]pyridiinit ovat pääasiassa ainoastaan bisyklisen rengassyteen imidatso-osassa funktionaalisesti substituoituja. Niinpä on esim. 1- ja 3-aminoalkyyli-substituoituja imidatso[1,5-a]pyridiinejä ja niiden tetrahydrojohdannaisia kuvattu julkaisussa Journal of Medicinal Chemistry 16, 1272-1276 (1973).

Nyt on yllättäen havaittu, että imidatso[1,5-a]pyridiini-alkaanihapot ja niiden johdannaiset muodostavat erittäin tehokkaan ja korkeaspesifisen tromboksaani-syntetaasi-inhibiittorien uuden luokan.

Edellä mainittujen etujen ja ominaisuuksien ansiosta tämän keksinnön mukaiset imidatso[1,5-a]pyridiinijohdannaiset ovat erittäin hyödyllisiä annettaessa niitä imettäväsille sellaisinaan tai kombinaationa, esim. sellaisten sairauksien hoitoon tai ehkäisyyn, joihin vaikuttaa tromboksaani-syntetaasin estyminen. Tällaisia sairauksia ovat myös kardiovaskulaariset häiriöt, kuten tromboosi, ateroskleroosi, serebraaliset verettömyyskohtaukset, myokardiainfarkti, angina pectoris ja hypertensio; hengityshäiriöt, kuten astma; tulehdussairaudet ja syövät, kuten tuumorimetastaasit; ja migreeni.

Tämä keksintö koskee näin ollen analogiamenetelmää imidatso[1,5]pyridiinien valmistamiseksi, joiden yleinen kaava (I) on



I

tai niiden 5,6,7,8-tetrahydrojohdannaisten valmistamiseksi, jossa kaavassa R_2 tarkoittaa vetyä, jodia tai alempialkyyliä, A tarkoittaa 3-7 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä tai 4-6 hiiliatomia sisältävää alkenyleeniä, B on karboksi, alempialkoksikarbonyyli, karbamoyyli tai N-alempialkyylikarbamoyyli, syaani tai hydroksimetyyli, jolloin "alempi"-tähteissä voi olla 1-4 hiiliatomia, tai niiden suolojen valmistamiseksi.

Yleisillä määritelmillä, joita tässä käytetään, on tämän keksinnön piirissä seuraavat merkitykset:

Alkyleenitähde tarkoittaa 3-7 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä, joka voi olla suoraketjuinen tai haarautunut ja tarkoittaa mieluummin propyleeniä, butyleeniä, pentyleeniä tai heksyleeniä, jolloin mainitut tähteet ovat substituomattomia tai ne on substituoitu yhdellä tai useammalla alempialkyyli-ryhmällä, edellyttäen, että hiiliatomien lukumäärä ei ole enempää kuin 7.

Sanonta alkenyleeni tarkoittaa 4-6 hiiliatomia sisältävää alkenyleenitähdettä, joka tähde voi olla suoraketjuinen tai haarautunut ja tarkoittaa mieluummin 1- tai 2-butenyleeniä, 1- tai 2-pentenyleeniä tai 1-, 2- tai 3-heksenyleeniä. Mainitut tähteet ovat substituomattomia tai ne on substituoitu yhdellä tai useammalla alempialkyyli-ryhmällä, edellyttäen, että hiiliatomien lukumäärä ei ole enempää kuin 6.

Alkynyleeni tarkoittaa 2-6 hiiliatomia sisältävää alkynyleenitähdettä, joka on suoraketjuinen tai haarautunut ja tarkoittaa mieluummin propynyleeniä, 1- tai 2-butynyleeniä, 1- tai 2-pentynyleeniä tai 1-, 2- tai 3-heksynyleeniä. Nämä tähteet ovat substituomattomia tai ne on substituoitu yhdellä tai useammalla alempialkyyli-ryhmällä, jolloin hiiliatomien lukumäärä ei nouse yli kuuden.

Maininta "alempi" määrittelee edellä esitetyt tai jälempänä seuraavat orgaaniset tähteet tai yhdisteet sellaisiksi, jotka sisältävä enintään 4, erityisesti 1 tai 2 hiiliatomia.

Alempialkyyliiryhmä sisältää 1-4 hiiliatomia ja tarkoittaa esim. etyyliä, propyyliä tai butyyliä, erityisesti metyyliä.

Alempialkoksikarbonyyliiryhmä sisältää 1-4 hiiliatomia alkoksiosassa ja tarkoittaa esim. metoksikarbonyyliä, propoksikarbonyyliä tai isopropoksikarbonyyliä, erityisesti etoksikarbonyyliä. N-alempialkyyli-karbamaoyyliiryhmä sisältää 1-4 hiiliatomia alkyyliosassa ja on esim. N-metyylikarbamoyyli, N-propyylikarbamoyyli tai erityisesti N-etyylikarbamoyyli.

Mainittujen, kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, joissa B tarkoittaa karboksia, suoloja ja erityisesti terapeuttisesti käyttökelpoisia suoloja ovat esim. metalli- tai ammoniumsuolat, erityisesti alkalimetalli- tai maa-alkalimetallisuolat, esim. natrium-, kalium-, magnesium- tai kalsiumsuolat; ensi sijassa helposti kiteytyvät ammoniumsuolat. Nämä johdetaan ammoniakista tai orgaanisista amiineista, esim. mono-, di- tai trialempi-(alkyyli, sykloalkyyli tai hydroksialkyyli)-amiineista, alempialkyleenidiamiinista tai (hydroksi-alempialkyyli tai aryyli-alempialkyyli)-alempialkyyliammonium-emäksistä, esim. metyyliamiinista, dietyyliamiinista, trietyyliamiinista, disykloheksyyliamiinista, trietanoliamiinista, etyleenidiamiinista, tris-(hydroksimetyyli)-aminomeetaanista tai bentsyyli-trimetyyliammoniumhydroksidista. Mainitut, kaavan (I) mukaiset yhdisteet muodostavat happoadditiosuoloja. Nämä valmistetaan mieluummin sellaisten happojen kanssa, jotka muodos-

tavat terapeuttisesti käyttökelpoisia happoadditiosuoloja. Happoja, joiden kanssa saadaan terapeuttisesti käyttökelpoisia happoadditiosuoloja, ovat esim. vahvat mineraalihapot, kuten halogeenivetyhapot, esim. kloorivety- tai bromivety-

5 happo, rikki-, fosfori-, typpi- tai perkloorihappo; tai orgaaniset hapot, kuten alifaattiset tai aromaattiset karboni- tai sulfonihapot, esim. muurahais-, etikka-, propioni-, meripihka-, glykoli-, maito-, omena-, viini-, glukoni-, sitruuna-, maleiini-, fumaari-, hydroksimaleiini-,

10 palorypäle-, fenyylietikka-, bentsoe-, 4-aminobentsoe-, antraniili-, 4-hydroksibentsoe-, salisyyli-, 4-aminosalisyyli-, pamoe-, nikotiini-, metaanisulfony-, etaanisulfony-, hydroksietaanisulfony-, bentseenisulfony-, tolueni-

15 sulfoni-, naftaliinisulfony-, sulfaniliini- tai sykloheksyyli-

sulfamiinihappo; tai askorbiinihappo.

Keksinnön mukaiset yhdisteet omaavat arvokkaita, farmakologisia ominaisuuksia, esim. kardiovaskulaarisia vaikutuksia, estäen selektiivisesti imettäväsillä tromboksaanimuodostumisen. Tämä esto on seuraus tromboksaani-syntetaasin selektiivisestä vähenemisestä. Yhdisteet ovat täten

20 hyödyllisiä hoidettaessa sairauksia, joihin vaikuttaa imettäväsillä, mukaan lukien ihmiset, tromboksaani-syntetaasin estyminen.

Nämä vaikutukset voidaan todeta in vitro kokeilla tai

25 in vivo eläinkokeilla, mieluummin imettäväsillä, esim. marsuilla, hiirillä, rotilla, kissoilla, koirilla tai apinoilla. Mainitut yhdisteet voidaan annostaa eläimille enteraalisesti tai parenteraalisesti, mieluummin oraalisesti tai subkutaanisesti, suonensisäisesti tai intraperitoneaalisesti, esim. liivatekapseleilla tai tärkkelyksiä

30 sisältävien suspensioiden tai vesipitoisten liuosten muodossa. Käytetty annos voi olla suuruudeltaan noin 0,01 - 100 mg/kg/päivä, mieluummin noin 0,05 - 50 mg/kg/päivä, erityisesti noin 0,1 - 25 mg/kg/päivä.

35 Seuraavat tietyissä lääketieteellisissä kokeissa saadut tulokset ovat osoituksena kaavan (I) mukaisten yhdisteiden edullisista ominaisuuksista.

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

^{14}C -arakidonihappoa inkuboidaan yhdessä entsyymiseospreparaatin kanssa, joka muodostuu lampaan rakkularauhasen solubilisoidusta ja osittain puhdistetusta prostaglandiini-syklo-oksigenaasista ja liuotettujen, ihmisen verihiutaleiden tromboksaani-syntetaasin raa'asta mikrosomivalmisteesta. Testattava yhdiste (liuotettu puskuriin tai tarvittaessa pienen määrään etanolia) lisätään inkubointiväliaineeseen. Inkubointijakson (30 minuuttia) loputtua prostaglandiini E_2 (PGE_2) pelkistetään prostaglandiini $\text{R}_2\alpha$:n ja $\text{F}_2\beta$:n seokseksi [$\text{PGF}_2(\alpha+\beta)$] lisäämällä natriumboorihydridiä. Radioaktiiviset tuotteet ja ylimääräinen substraatti uutetaan etikahappoetyyliesterillä ja uute haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan asetoniin, siirretään tipoittain ohutkerroskromatografialevyille ja kromatografoidaan liuotinsysteemillä tolueeni:asetoni:jääetikka [100:100:3 (tilavuus)]. Radioaktiiviset vyöhykkeet paikallistetaan. Tromboksaani B_2 :n (TxB_2) ja $\text{PGF}_2\alpha+\beta$:n vyöhykkeet siirretään nestetuikelaskinputkiin ja mitataan. Testattavan yhdisteen jokaiselle konsentraatiolle lasketaan lukuarvojen $\text{TxB}_2/\text{PGF}_2\alpha+\beta$ osamäärä ja IC_{50} -arvot määritetään graafisesti. Tämä arvo on testattavan yhdisteen se konsentraatio, jossa osamäärä $\text{TxB}_2/\text{PGF}_2\alpha+\beta$ pienenee 50%:iin kontrolliarvosta.

Keksinnön mukaisille yhdisteille saadaan seuraavan taulukon mukaiset arvot:

Taulukko

Yhdiste esim. n:o	-CH ₂ -A-B	IC ₅₀ (nM) soluvapaassa testi- systeemissä tromboksaanisyntetaasi
8	-(CH ₂) ₄ COOH	41
2	-(CH ₂) ₅ COOH	3
3/b	-(CH ₂) ₆ COOH	5
3/c	-(CH ₂) ₇ COOH	21
16	-(CH ₂) ₃ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	18
10	-(CH ₂) ₅ CONH ₂	77
11	-(CH ₂) ₅ CONHCH ₃	270
12	-(CH ₂) ₅ CON(CH ₃) ₂	550
5	-(CH ₂) ₄ -CN	1500
4	-(CH ₂) ₅ -CN	630
13	-(CH ₂) ₅ CH ₂ OH	280
1	-(CH ₂) ₅ COOC ₂ H ₅	330
15/c	5,6,7,8-tetrahydro-(CH ₂) ₄ COOH	290
15/b	5,6,7,8-tetrahydro-(CH ₂) ₅ COOH	85
15/a	5,6,7,8-tetrahydro-(CH ₂) ₆ COOH	14
21	-(CH ₂) ₃ -CH=CH-COOH	4,8
23	-(CH ₂) ₅ -CH=CH-COOH	40

In vitro vaikutus prostaglandiini-syklo-oksigenaasiin määritetään Takeguchi et al.:in esittämän menetelmän erään modifikaation mukaisesti, joka on esitetty julkaisussa *Biochemistry* 10, 2372 (1971). Testimenetelmä on seuraava:

Lampaan rakkularauhasen lyofilisoituja mikrosomeja käytetään entsyymipreparaattina prostaglandiini-synteesissä. ¹⁴C-arakidonihapon muuttuminen PGE₂:ksi mitataan. Testattavat yhdisteet (liuotettu puskuriin tai tarvittaessa pieneen määrään etanolia) lisätään inkubointiseokseen. Prostaglandii-

nit uutetaan ja erotetaan ohutkerroskromatografisesti. Levyt tutkitaan, PGE₂:ta vastaavat radioaktiiviset vyöhykkeet siirretään nestetuikelaskinputkiin ja niiden radioaktiivisuus lasketaan. Estymisen IC₅₀-arvot määritetään graafisesti. Tämä arvo tarkoittaa sitä testattavan yhdisteen konsentraatiota, joka pienentää syntetisoidun PGE₂:n määrää 50%:lla.

In vitro vaikutus prostasykliini-(PGI₂)-syntetaasiin mitattiin menetelmällä, jonka on esittänyt Sun et al., Prostaglandins 14, 1055 (1977). Testimenetelmä on seuraava:

¹⁴C-arakidonihappoa inkuboidaan yhdessä entsyymiseoksen kanssa, joka muodostuu lampaan rakkularauhasen solubilisoidusta ja osittain puhdistetusta prostaglandiini-syklo-oksigenaasista ja raa'asta PGI₂-syntetaasista, joka on naudan aortasta saadun mikrosomifraktion muodossa.

Testattava yhdiste (liuotettuna puskuriin tai tarvittaessa pieneen määrään etanolia) lisätään inkubointiväliaineeseen. Reaktioseosta inkuboidaan 100 mmolaarisessa tris-HCl:ssä (pH 7,5) 30 minuuttia 37°C:ssa, hapotetaan pH-arvoon 3 ja uutetaan etikkahappoetyyliesterillä. Uute haihdutetaan kuiviin, jäännös liuotetaan asetoniin ja siirretään ohutkerroslevyille sekä kromatografoidaan käyttäen liuotinsysteemiä, jonka Sun et al. ovat esittäneet. Radioaktiiviset vyöhykkeet paikallistetaan detektorilla. 6-keto-PGF₁ α:aa (prostasykliini-biotransformaation pysyvä lopputuote) ja PGE₂:ta vastaavat vyöhykkeet siirretään nestetuikelaskinputkiin ja lasketaan. 6-keto-PGF₁ α/PGF₂:n lukuarvojen osamäärä lasketaan käytetyn testattavan yhdisteen kullekin konsentraatiolle. Estymisen IC₅₀-arvot lasketaan graafisesti. Tämä arvo on testattavan yhdisteen se konsentraatio, jossa osamäärä 6-keto-PGF₁ α/PGF₂ pienenee 50%:iin kontrolliarvosta.

Tromboksaani-plasma-arvon väheneminen in vivo määritetään annostamalla marsuille testattavaa yhdistettä seuraavalla tavalla:

Marsut käsitellään testattavalla aineella tai kantaja-aineella ja 2 tuntia myöhemmin injektoidaan niihin arakidonihappoa (40 mg/kg) intraperitoneaalisesti. Tunnin kuluttua arakidonihappoannostuksesta otetaan eläimistä verikokeet.

5 Määrätystä yksikkömäärästä jokaista plasmanäytettä määritetään tromboksaani B_2 ja toisesta yksikkömäärästä 6-keto-PGF $_{1\alpha}$, tromboksaani A_2 :n stabiilit metaboliitit vast. prostasykliini (PGI $_2$).

10 Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat hyvin tehokkaita tromboksaanisyntetaasi-inhibiittoreita. Tehokkaissa annostasoissa ja niiden yläpuolella eivät edulliset prostasykliini-syntetaasit eivätkä prostaglandiinisyklo-oksigenaasi-entsyymisysteemit inkiboidu.

15 IC $_{50}$ -arvo keksinnön mukaisella yhdisteellä, esim. 5-(5-karboksipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiinillä on 3×10^{-9} moolia tromboksaani-syntetaasin estymiselle, kun taas prostasykliini-syntetaasin ja prostasykliini-syklo-oksigenaasin estymiselle IC $_{50}$ -arvo on kulloinkin suurempi kuin 1×10^{-4} moolia.

20 Keksinnön mukainen yhdiste, esim. 5-(5-karboksipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini alentaa myös tromboksaani B_2 :n plasmatasoa yli 50%:lla marsuilla, niinkin alhaisella oraalisella annoksella kuin 0,25 mg:lla/kg. Tällä tai korkeammilla oraalisilla annoksilla ei havaita merkittävää
25 prostasykliinin vähenemistä.

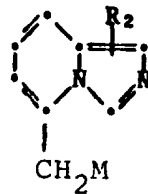
Edellä esitettyjen edullisten ominaisuuksien perusteella ovat keksinnön mukaiset yhdisteet erittäin arvokkaita imettäväiselle, mukaan lukien ihmiset, spesifisesti terapeuttisina aineina. Niinpä esim. tromboemboliassa tämä trom-
30 boksaani-syntetaasi-entsyymin spesifinen estovaikutus vähentää arakidonihapon aiheuttamaa verihyytymien aggregaatiota, joka seikka on merkittävä verihyytymien muodostamisessa. Kokeellisesti pidetään hyytymisajan pidentämisestä rotalla merkinä edullisesta antitromboottisesta vaikutuk-
35 sesta. Tämän keksinnön mukaiset imidatso(1,5-a)pyridiinit

pidentävät hyytymisaikaa. Tämä vaikutus havaitaan esim. 5-(5-karboksipentyyli)-imidatso[1,5-a]pyridiinillä, annosteltaessa yhdistettä rotalle intraperitoneaalisesti annoksen ollessa noin 1 mg/kg, tai tätä pienempi.

Edullisiin vaikutuksiin hengityshäiriöiden yhteydessä viittaa se tosiasia, että tämän keksinnön mukaiset yhdisteet antavat suojan sellaista äkillistä kuolemaa vastaan, joka on seuraus arakidonihapon aiheuttamasta keuhko-obstruktiosta. Niinpä suojaa esim. 5-(5-karboksipentyyli)-imidatso[1,5-a]pyridiini hiirtä äkilliseltä kuolemalta oraalisesti annostetavan annoksen ollessa 100 mg/kg.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet valmistetaan sinänsä tunnettujen menetelmien mukaan, mieluummin siten, että

1) yhdiste, jonka kaava on VI



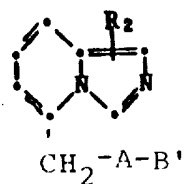
VI

jossa kaavassa M tarkoittaa alkalimetallia, R₂ on vety tai alempialkyyli, saatetaan reagoimaan kaavan VII



VII

mukaisen yhdisteen halogenidin tai metaani- tai p-tolueeni-sulfonihappoesterin kanssa, jossa kaavassa A tarkoittaa samaa kuin edellä, B' tarkoittaa karboksia, trialkoksimetyyliä, karbamoyyliä tai N-alempialkyylikarbamoyyliä, syaania, eetteröityä hydroksimetyyliä tai halogeenimetyyliä, ja saatu kaavan Ia mukainen yhdiste



Ia

(a) jossa B' tarkoittaa trialkoksimetyyliä, muutetaan osittaisella tai täydellisellä hydrolyysillä kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa B tarkoittaa alempialkoksikarbonyyliä tai karboksia tai

(b) jossa B' tarkoittaa halogeenimetyyliä, saattamalla reagoimaan syanidi-ionien kanssa, muutetaan kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa B tarkoittaa syaania tai

(c) jossa B' tarkoittaa eetteröityä hydroksimetyyliä, hydrolysoidaan kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa B tarkoittaa hydroksimetyyliä.

Reaktiokykyisiä, organometallisia, kaavan (VI) mukaisia yhdisteitä, joissa M tarkoittaa alkalimetalliatomia, voidaan saada metalloimalla sopivasti metyyli-substituoituja imidatso[1,5-l]pyridiinejä. Niinpä esim. julkaisun Journal of Organic Chemistry 40, 1210 (1975) mukaisesti valmistettu 5-metyyli-imidatso[1,5-a]pyridiini saatetaan reagoimaan reaktiokkyisen metalloivan aineen kanssa, esim. butyyllitiumin tai litium-di-isopropyylimidin kanssa inertissä liuottimeksa, esim. tetrahydrofuraanissa lämpötilassa, joka on alle huoneen lämpötilan, mieluummin noin -50°C :ssa.

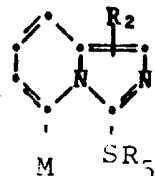
Kaavan (VI) mukaisen välituotteen kondensaatio kaavan (VII) mukaisen yhdisteen reaktiokkyisen, funktionaalisen johdannaisen kanssa tapahtuu mieluummin lämpötilassa, joka on noin -75°C - $+50^{\circ}\text{C}$. Kun B' tarkoittaa karboksia tai N-alempialkyylikarbamoyyliä, silloin valmistetaan ensin sopiva metallisuola, esim. vastaavan kaavan (VII) mukaisen yhdisteen reaktiokkyisen funktionaalisen johdannaisen litiumsuola ja tämä saatetaan reagoimaan kaavan (VI) mukaisen välituotteen

75569

kanssa.

Eräs toinen menetelmä kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi perustuu siihen, että

2) yhdiste, jonka kaava on VIII



VIII

jossa M tarkoittaa alkalimetallia, R_2 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä ja R_5 tarkoittaa alempialkyyliä, saatetaan reagoimaan kaavan IX



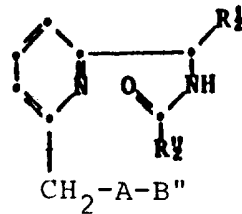
IX

mukaisen yhdisteen halogenidin tai metaani- tai p-tolueeni-sulfonihappoesterin kanssa, jossa kaavassa A tarkoittaa samaa kuin edellä, B' on karboksi, trialkoksimetyyli, karbamoyyli tai N-alempialkyylikarbamoyyli, syaani, eetteröity hydroksimetyyli tai halogeenimetyyli, saadussa yhdisteessä, jossa B' tarkoittaa trialkoksimetyyliä, halogeenimetyyliä tai eetteröityä hydroksimetyyliä, ryhmä B' muutetaan ryhmäksi B, kuten menetelmävaihtoehdossa 1) on esitetty, ja saatu yhdiste desulfuroidaan reaktiolla Raney-nikkelin kanssa.

Kaavan (VIII) mukaisen organometallisen välituotteen valmistaminen ja sitä seuraava kondensaatio suoritetaan kuten edellä on esitetty sekä julkaisussa Tetrahedron Letters 21, 2195-2196 (1980) esitetyllä tavalla. Rikin poistaminen tapahtuu mieluummin rikkiäpoistavalla katalysaattorilla, kuten Raney-nikkelillä liuottimessa, esim. etanolissa, mieluummin korotetussa lämpötilassa.

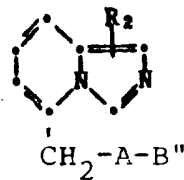
Edelleen voidaan kaavan (I) mukaiset yhdisteet valmistaa siten, että

3) yhdiste, jonka kaava on XI



XI

jossa symbolit R_2' ja R_2'' tarkoittavat vetyä tai alempialkyyliä, A tarkoittaa samaa kuin edellä ja B'' tarkoittaa karboksia, alempialkoksikarbonyyliä, karbamoyyliä tai N-alempialkyylikarbamoyyliä, syaania, hydroksimetyyliä, alempialkanoyylioksimetyyliä, eetteröityä hydroksimetyyliä tai halogeenimetyyliä, rengassuljetaan kaavan Ib



Ib

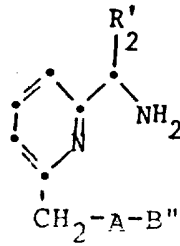
mukaiseksi yhdisteeksi ja saatu yhdiste

(a) jossa B'' tarkoittaa halogeenimetyyliä, saattamalla reagoimaan syanidi-ionien kanssa, muutetaan kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa B on syaani tai

(b) jossa B'' tarkoittaa eetteröityä hydroksimetyyliä tai alempialkanoyylioksia, hydrolysoidaan kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa B tarkoittaa hydroksimetyyliä.

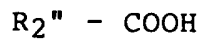
Kaavan (XI) mukaisen amidin rengassulkeminen suoritetaan mieluummin Lewis-hapolla, esim. polyfosforihapolla, fosforioksidikloridilla tai polyfosfaattiesterillä, mahdollisesti inertissä liuottimessa, esim. toluenissa lämpötilassa, joka on välillä $25-150^{\circ}\text{C}$, mieluummin $50-120^{\circ}\text{C}$.

Kaavan (XI) mukaiset amidit valmistetaan asyloimalla yhdiste, jonka kaava (XII) on



(XII)

jossa jokainen symboleista R_2' , A ja B'' tarkoittavat samaa kuin edellä, karboksyylihapolla, jonka kaava (XIII) on



(XIII)

jossa R_2'' tarkoittaa samaa kuin edellä, tai tämän reaktiokykyisellä, funktionaalaisella johdannaisella.

Kaavan (XIII) mukaisten yhdisteiden reaktiokykyisiä, funktionaalisia johdannaissia ovat mieluummin happohalogenidit, yksinkertaiset tai seka-anhydritit, esim. happokloridi, happoanhydridi $(R''_2\text{CO})_2\text{O}$ tai seka-anhydridi. Tämä voidaan valmistaa alempialkiksikarbonyyli-halogenidista, esim. kloorimuurahaishappoetyyliesteristä tai estyneestä alempialkanoxylihalogenidista, esim. pivalooylikloridista, sinänsä tunnetulla tavalla.

Kaavojen (XII) ja (XIII) mukaisten yhdisteiden kondensaatio (kaavan (XII) mukaisten yhdisteiden asylointi) tapahtuu joko spontaanisti, esim. kuumentamalla muurahaishapon kanssa, tai kondensaatioaineiden, kuten disubstituoitujen karbodiimidien, esim. disykloheksyylikarbodiimidin läsnäollessa.

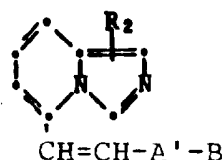
Kaavan (XII) mukaisten yhdisteiden asylointi kaavan (XIII) mukaisten yhdisteiden reaktiokykyisellä, funktionaalaisella johdannaisella, esim. asetyylikloridilla tai etikka-happoanhydridillä, suoritetaan mieluummin orgaanisen tai epäorgaanisen emäksen, esim. kaliumkarbonaatin tai trietyyliamiinin läsnäollessa.

Kaavan (XII) mukaiset amiinit voidaan saada esim. vastaavasti substituiduista 2-(syaani tai hydroksi-imino-alem-

pialkyyli)-pyridiineistä pelkistämällä, esim. hydraamalla katalysaattorin, kuten palladium-hiili-katalysaattorin läsnäollessa, tai käsittelemällä kemaillisella pelkistysaineella, esim. boraanilla tai natriumsyaaniboorihydridillä. Pelkistysaine valitaan aina muiden, molekyyllissä esiintyvien funktionaalisten ryhmien mukaan. Kaavan (XII) mukaiset yhdisteet voidaan saada myös aminoimalla vastaavasti substituoidut ja reaktiokykyiset, esteröidyt 2-(hydroksimetyyli)-pyridiinit.

Eräs toinen menetelmä kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa A tarkoittaa suoraketjuista tai haaraunutta alkyleeniketjua, perustuu siihen, että

4) yhdiste jonka kaava on XIV



XIV

jossa A' tarkoittaa korkeintaan 6 hiiliatomia sisältävää alkyleeni-, alkenyleeni- tai alkynyleenitähdettä, ja R₂ ja B tarkoittavat samaa kuin edellä, hydrataan.

Reaktio suoritetaan sinänsä tunnettujen menetelmien mukaan, esim. mieluummin vedyllä katalysaattorin, esim. palladiumin läsnäollessa.

Kaavan (XIV) mukaiset lähtöaineet voidaan valmistaa esim. kondensoimalla yhdiste, jonka kaava (XV) on



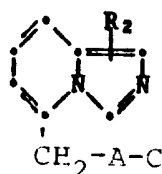
XV

(ssatu esim. saattamalla kaavan (VIII) mukainen yhdiste reagoimaan dimetyyliformamidin kanssa ja suorittamalla sen jäl-

keen desulfonointi Raney-nikkelillä) Wittig-reaktiolla, esim. tri-alempialkyyli-4-fosfonokrotonaatilla vahvan emäksen, esim. natriumhydridin läsnäollessa.

Eräs toinen menetelmä kaavan (Ii mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, mieluummin sellaisten yhdisteiden, joissa A tarkoittaa alkyleenitähdettä, perustuu siihen, että

5) yhdisteessä, jonka kaava on XVI



XVI

jossa R_2 ja A tarkoittavat samaa kuin edellä ja C tarkoittaa formyylia, alempialkanoyyliä, halogeenimetyyliä, dikarboksimetyyliä, karboksikarbonyyliä, vinyyliä tai di(alempialkoxi)metyyliä, muunnetaan C karboksiryhmäksi mahdollisesti pidentämällä ketjua A sen määritelmän puitteissa, ja haluttaessa

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

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

(c) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa B on karbamoyyli, saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa B on syaani, hydrolysoidaan osittain,

(d) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa B on hydroksimetyyli, saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa B on karboksi tai alempialkoksikarbonyyli, pelkistetään,

(e) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa B on karboksi, saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa B on hydroksimetyyli, hapetetaan,

(f) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa B on karboksi ja A on pidennetty terminaalisella CH_2 -ryhmällä, saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa B on karboksi, muutetaan happohalogenidiksi ja saatetaan reagoimaan diatso-metaanin kanssa,

(g) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa B on karboksi ja A on pidennetty terminaalisella CH_2 -ryhmällä, saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa B on hydroksimetyyli, saatetaan reagoimaan nikkelikarbonyylin kanssa,

(h) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa B on N-alempialkyylikarbamoyyli, saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa B on alempialkoksikarbonyyli tai karboksi, saatetaan reagoimaan alempialkyyliamiinin kanssa,

(i) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_2 on jodi, saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_2 on vety, jodataan,

(j) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa A on alkyleeni, saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa A on alkenyleeni, hydrataan

ja/tai haluttaessa muutetaan saatu vapaa yhdiste suolaksi tai saatu suola vapaaksi yhdisteeksi tai toiseksi suolaksi ja/tai haluttaessa saatu isomeeri- tai rasemaattiseos erotetaan yksittäisiksi isomeereiksi tai rasemaateiksi ja/tai haluttaessa saadut rasemaatit lohkaistaan optisiksi antipodeiksi.

Karboksiryhmäksi muutettavissa olevia tähteitä ovat esim. esteröidyt karboksiryhmät, anhydroidut karboksiryhmät, mukaan lukien vastaavat asymmetristen ja sisäisten anhydridien ryhmät, amidoidut karboksiryhmät, syaani, ami-

dinoryhmät, mukaan lukien sykliiset amidinoryhmät, kuten 5-tetratsolyyli, iminoeetteriryhmät, mukaan lukien sykliiset iminoeetteriryhmät, kuten esim. alempialkyyllillä substituoidut 2-oksatsolinyyli- tai dihydro-2-oksatsolinyyliryhmät, myös hydroksimetyyli, eetteröity hydroksimetyyli, alempi-alkanoyylioksimetyyli, trialkoksimetyyli, asetyyli, trihalogeeniasetyyli, halogeenimetyyli, karboksikarbonyyli (COCOOH), metyyli, formyyl (CHO), di-alempialkoksimetyyli, alkyleeni-dioksimetyyli, vinyyli tai diatsoasetyyli. Karboksiryhmän muuttamisen kanssa samanaikaisesti voidaan ketjua A pidentää sen määritelmän puitteissa.

Karboksiryhmäksi muuttaminen tapahtuu sinänsä tunnetuilla menetelmillä, kuten tässä tai esimerkeissä esitetään, esim. solvolyyttisesti, kuten hydrolyyttisesti tai asidolyyttisesti tai pelkistäen (esteröidyt karboksiryhmät). Niinpä esim. trikloorietyyli tai 2-jodietyyliesteri muutetaan karboksyylihapoksi pelkistäen esim. sinkillä ja karboksyylihapolla veden läsnäollessa. Bentsyyliesteri tai nitro-bentsyyliesteri voidaan muuttaa karboksiryhmäksi hydraamalla katalyyttisesti, viimeksi mainittu myös kemiallisilla pelkistysaineilla, esim. natriumditioniitilla tai sinkillä ja karboksyylihapolla. Edelleen voidaan esim. tert.-butyyliesteri lohkaista pois myös esim. trifluorietikkahapolla.

Ryhmän C pelkistyksessä voi alkenyleeni- tai alkinyleeniketju A muuttua vastaavaksi alkyleeniketjuksi.

Edelleen voidaan kaavan (XVI) mukaiset yhdisteet, joissa C tarkoittaa asetyyliä, hapettavasti lohkaista vastaaviksi kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa B tarkoittaa karboksia. Lähtöaine muutetaan ensin kaavan (XVI) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa C tarkoittaa trihalogeeniasetyyliä, esim. tribromi- tai trijodiasetyyliä, esim. käsittelemällä natriumhypobromiitilla ja tämän jälkeen suoritetaan poislohkaisu esim. vesipitoisella emäksellä, esim. natriumhydroksidilla.

75569

Kaavan (XVI) mukaisia lähtöaineita, joissa C tarkoittaa asetyyliä, voidaan valmistaa lähtemällä kaavan (Ib) mukaisista yhdisteistä, joissa B' tarkoittaa halogeenimetyyliä, käsittelemällä asetetikkahappo-alempialkyyliesterillä, esim. asetetikkahappo-etyyliesterillä emäksen, esim. natriumhydridin läsnäollessa ja suorittamalla tämän jälkeen hydrolyysi vahvalla emäksellä, esim. vesipitoisella natriumhydroksidilla.

Kaavan (XVI) mukaiset lähtöaineet, joissa C tarkoittaa karboksikarbonyyliä (COCOOH), muutetaan kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa B tarkoittaa karboksia, termisellä käsittelyllä tai hapetuksella. Tällöin lähtöaine kuumennetaan korotettuun lämpötilaan, esim. noin 200^o:seen lasijauheen läsnäollessa, tai sitä käsitellään esim. vetyperoksidilla emäksisen aineen, esim. natriumhydroksidin läsnäollessa.

Kaavan (XVI) mukaisia lähtöaineita, joissa C tarkoittaa ryhmää COCOOH, voidaan saada esim. kondensoimalla kaavan (Ia) mukainen yhdiste, jossa B' tarkoittaa halogeenimetyyliä, esim. 2-etoksikarbonyyli-1,3-ditiaanilla ja suorittamalla tämän jälkeen oksidatiivinen hydrolyysi, esim. bromisukkinimidillä vesipitoisessa asetonissa ja sen jälkeen käsittelemällä laimealla, vesipitoisella natriumhydroksidilla.

Kaavan (XVI) mukaiset yhdisteet, joissa C tarkoittaa formyylia, di-alempialkoksi-metyyliä tai alkyleenidioksimetyyliä (formyyli suojattu asetaalin muodossa), esim. dimetyyliasetaalina, hapetetaan esim. hopeanitraatilla tai otsonilla kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa B tarkoittaa karboksia.

Lähtöaineina käytettyjä karboksialdehydejä, t.s. kaavan (XVI) mukaisia yhdisteitä, joissa C tarkoittaa formyylia, valmistetaan hapettamalla kaavan (I) tai (Ia) mukaisia yhdisteitä, joissa B tai B' tarkoittaa hydroksimetyyliä tai halogeenimetyyliä, esim. dimetyylisulfoksidilla ja kataly-

75569

saattorilla, esim. trietyyliamiinin ja hopeatetrafluoriboraatin seoksella. Saadut karboksialdehydit voidaan muuttaa vastaaviksi asetaaleiksi, t.s. kaavan (XVI) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa C tarkoittaa di-alempialkoksimeytyyliä tai alkyleenidioksimetyyliä, esim. dimetyyliasetyyliä, happokatalysoidulla kondensaatiolla alkoholilla, esim. metanolilla.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa B tarkoittaa karboksia, voidaan muuttaa hyvin tunnetulla Arndt-Eistert-synthesillä kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa B on karboksi ja ketju sisältää yhden hiiliatomin enemmän. Eryityisesti saadaan lähtöaineena käytetyn karboksyylihapon reaktiokykyinen funktionaalinen johdannainen esim. happokloridi käsittelemällä diatsometaanilla, esim. dietyylieetterissä, jolloin saadaan kaavan (XVI) mukainen yhdiste, jossa C tarkoittaa diatsoasetyyliä. Muuttaminen esim. hopeaoksidilla antaa tulokseksi mainitun, kaavan (I) mukaisen karboksyylihapon, jossa ketju A sisältää yhden hiiliatomin enemmän.

Kaavan (XVI) mukaiset yhdisteet, joissa C tarkoittaa vinyyliä, muutetaan kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa B on karboksi, suorittamalla ensin otsonolyysi kaavan (XVI) mukaisissa yhdisteissä, joissa C tarkoittaa formyylia. Sen jälkeen nämä hapetetaan kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa B tarkoittaa karboksia.

Kaavan (XVI) mukaiset lähtöaineet, joissa C tarkoittaa vinyyliä, voidaan saada myös käsittelemällä nikkelikarboonyylillä ja hiilimonoksidilla korkeapaineessa, jolloin saadaan kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa B tarkoittaa karboksia ja ketju A on pidentynyt yhdellä hiiliatomilla.

Yksittäisillä määritelmillä edellä esitetyissä menetelmissä on seuraavat merkitykset:

Kaavan (VII) ja (IX) mukaisten alkoholien reaktiokkykyisessä, funktionaalisessa johdannaisessa on hydroksiryhmä esteröity esim. vahvalla epäorgaanisella hapolla tai orgaanisella sulfonihapolla, ennen kaikkea halogeenivetyhapolla, esim. kloorivety-, bromivety- tai jodivetyhapolla, alifaat-

75569

tisella tai aromaattisella sulfonihapolla, esim. metaanisul-
foni- tai p-tolueenisulfonihapolla. Nämä yhdisteet valmis-
tetaan sinänsä tunnetulla tavalla.

5 Trialkoksimetyyli tarkoittaa mieluummin tri(alempial-
koksi)metyyliä, erityisesti trietoksi- tai trimetoksimetyy-
liä.

 Eetteröity hydroksimetyyli tarkoittaa mieluummin ter-
tiääristä alempialkoxsimetyyliä, alempaa alkoksi-alkoksimete-
tyyliä, esim. metoksimetoksimetyyliä, 2-oksa- tai tiasyklo-
10 alkoksimetyyliä, erityisesti 2-tetrahydropyranyylioksimetyy-
liä.

 Halogeenimetyyli tarkoittaa erityisesti kloorimetyyliä,
mutta myös bromimetyyliä tai jodimetyyliä.

15 Alempialkanoyylioksimetyyli tarkoittaa mieluummin ase-
toksimetyyliä.

 Alkalimetalli on mieluummin litium, se voi olla myös
kalium tai natrium.

20 Välttämättömät vaiheet saadun yhdisteen, jossa B' tai B''
on eri kuin B, muuttamiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteek-
si, tai saadun, kaavan (I) mukaisen tuotteen mahdolliseksi
muuttamiseksi joksikin toiseksi keksinnön mukaiseksi yhdis-
teeksi, suoritetaan sinänsä tunnettujen kemiallisten mene-
telmien mukaan.

25 Välituotteiden, joissa B' tarkoittaa trialkoksimetyy-
liä, hydrolyysi kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa
B on karboksi, suoritetaan mieluummin epäorgaanisilla hapoil-
la, kuten halogeenivetyhapolla tai rikkihapolla. Välituot-
teiden, joissa B' tarkoittaa eetteröityä hydroksimetyyliä,
hydrolyysi kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa B on
30 hydroksimetyyli, suoritetaan mieluummin epäorgaanisten hap-
pojen vesipitoisilla liuoksilla, esim. halogeenivetyhapon
vesipitoisella liuoksella.

 Kaavan (Ia) tai (Ib) mukaiset välituotteet, joissa B'
tai B'' tarkoittaa halogeenimetyyliä, voidaan saattaa rea-
35 goimaan metallisyanidin, esim. kaliumsyanidin kanssa si-

75569

nänsä tunnetulla tavalla. Tällöin saadaan kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa ketju on pidentynyt yhdellä hiiliatomilla ja B tarkoittaa syaania. Nämä voidaan puolestaan sinänsä tunnetuilla menetelmillä muuttaa kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa B tarkoittaa karboksia, alkoxi-
 5 karbonyyliä tai karbamoyyliä.

Niinpä voidaan kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa B tarkoittaa syaania (nitriilit) muuttaa kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa B tarkoittaa karboksia, hydro-
 10 lyysillä epäorgaanisten happojen kanssa, esim. halogeenivetyhapolla, kuten kloorivetyhapolla tai rikkihapolla vesipitoisessa liuoksessa tai mieluummin hydrolyysillä vesipitoisten alkalimetallihydroksidien kanssa, esim. kaliumhydroksidilla mieluummin palautuslämpötilassa.

Mainittujen nitriilien muuttaminen kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa B tarkoittaa alempialkoksikarbonyyliä, suoritetaan käsittelemällä mieluummin alempialkanolilla, esim. vedettömällä etanolilla vahvan hapon, esim. kloorivetyhapon läsnäollessa, mieluummin palautus-
 20 lämpötilassa ja suorittamalla tämän jälkeen varovainen hydrolyysi vedellä.

Edelleen mainittujen nitriilien muuttaminen kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa B tarkoittaa karbamoyyliä, suoritetaan käsittelemällä mieluummin alkalimetallihydroksidilla, esim. laimealla natriumhydroksidilla ja
 25 vetyperoksidilla, mieluummin huoneen lämpötilassa.

Edelleen voidaan kaavan (Ia), (Ib) tai (XVI) mukaiset välituotteet, joissa B', B" tai C on halogeenimetyyli, esim. kloorimetyyli, muuttaa kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa B on karboksi ja ketju pidentyy kahdella
 30 hiiliatomilla, seuraavalla tavalla:

Ensin valmistetaan substituoitu malonihappo-di-alempialkyyliesteri käsittelemällä esim. malonihappo-di-alempialkyyliesteriä, kuten malonihappo-dietyyliesteriä emäksen
 35 läsnäollessa, esim. kaliumkarbonaatin tai natriumetoksidin

75569

lÄsnÄollessa liuottimessa, esim. dimetyyliformamidissa, mieluimmin lÄmpÖtilassa, joka on vÄlillÄ 50-100°. TÄmÄ hydrolysoidaan mieluimmin vesipitoisella emÄksellä, esim. laimealla natriumhydroksidilla vastaavaksi malonihapoksi ja dekarboksyloidaan tavanomaiseen tapaan. esim. kuumentamalla kloroformissa. Jos malonihappo-di-alempialkyyliesteri korvataan syaanietikkahappo-alempialkyyliesterillÄ, niin saadaan vastaava yhdiste, jossa B tarkoittaa syaania.

Kaavan (Ia) ja (Ib) mukaiset yhdisteet, joissa B' ja B" tarkoittavat halogeenimetyyliÄ, voidaan muuttaa vastaviksi metalliorganaisiksi vÄlituotteiksi, esim. kupari- tai magnesiumjohdannaisiksi sinÄnsÄ tunnetuilla menetelmillÄ.

Esim. saadun orgaanisen magnesium-(Grignard)-reagenssin kondensaatio esim. kaavan (Ia) mukaisen yhdisteen kanssa, jossa B' tarkoittaa halogeenimagnesiumia, tuottaa tuloksetiksi, esim. $\text{CH}_2\text{MgCl:n}$, ja hiilidioksidilla muodostuu kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa B tarkoittaa karboksia ja ketju on pidentynyt yhdellÄ hiiliatomilla.

Mainitun Grignard-reagenssin kondensaatio esim. halogeenietikkahappo-alempialkyyliesterin, esim. bromietikkahappo-etyyliesterin kanssa tuottaa kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa B tarkoittaa alempialkoksikarbonyyliÄ ja ketju on pidentynyt kahdella hiiliatomilla.

Mainittu Grignard-reagenssi voidaan kupari-I-halogenidin, esim. kupari-I-kloridin lÄsnÄollessa kondensoida α,β -tyydyttymättömÄn hapon tai esterin, esim. propiolihapon tai akryylihapon kanssa, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa B tarkoittaa karboksia tai alempialkoksikarbonyyliÄ ja ketju on pidentynyt 3 hiiliatomilla.

si nitriilleiksi sinänsä tunnetulla tavalla, esim. käsittelemällä trifenyylifosfiinilla tai tionyylikloridilla inertissä liuottimessa, esim. tolueenissa.

5 Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, joissa B tarkoittaa alempialkoksikarbonyyliä, syaania, karbamoyyliä tai N-alempialkyylis-karbamoyyliä, muuttaminen kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa B tarkoittaa karboksia, suoritetaan mieluummin hydrolyysillä käyttäen epäorgaanisia happoja, esim. halogeenivetyhappoja tai rikki-
10 happoa tai vesipitoisilla alkaleilla, mieluummin alkalimetallihydroksideilla, esim. litium- tai natriumhydroksidilla.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa B tarkoittaa karboksia tai alempialkoksikarbonyyliä, voidaan pelkistää yksinkertaisilla tai kompleksisilla kevytmetallihydrideilla,
15 esim. litiumaluminiumhydridillä, alaanilla tai diboraanilla kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa B tarkoittaa hydroksimetyyliä. Alkoholit voidaan saada myös kaavan (Ia) tai (Ib) mukaisten välituotteiden, joissa B' ja B" tarkoittavat halogeenimetyyliä, sopivilla solvolyyseillä käsittelemällä esim. alkalimetallihydroksidilla, esim. litium- tai
20 natriumhydroksidilla.

Edellä mainitut alkoholit voidaan puolestaan muuttaa kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa B tarkoittaa karboksia, tavanomaisilla hapetusaineilla, mieluummin pyridiini-dikromaattilla dimetyyliformamidissa huoneen lämpötilassa. Mainitut alkoholit voidaan myös muuttaa kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa B tarkoittaa karboksia ja ket-
ju on pidentynyt 1 hiiliatomilla, käsittelemällä nikkeli-karbonyylillä ja hiilimonoksidilla korkeapaineessa.

30 Vapaat karboksyylihapot voidaan esim. alempialkanoleilla, esim. etanolilla vahvan hapon, esim. rikkihapon läsnäollessa, mieluummin korotetussa lämpötilassa, tai diatso-alempialkaaneilla, esim. diatsometaanilla liuottimessa, esim. etyylietterissä, mieluummin huoneen lämpötilassa esteröidä
35 vastaaviksi estereiksi, nimittäin sellaisiksi kaavan (I)

mukaisiksi yhdisteiksi, joissa B tarkoittaa alempialkoksi-
karbonyyliä.

Edelleen voidaan vapaat karboksyylihapot muuttaa kaavan
(I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa B tarkoittaa
5 karbamoyyliä tai N-alempialkyylikarbamo-
yyliä, käsittelemällä yhdisteiden reaktiokykyisiä välituot-
teita, esim. asyylihalogenidia, kuten happokloridia tai se-
ka-anhydridiä, esim. halogeenihiilihappo-alempialkyylieste-
ristä, esim. kloorimuurahaishappo-etyyliesteristä johdettua
10 seka-anhydridiä ammoniakilla, mono- tai dialempialkyyli-
amiineilla inertissä liuottimessa, esim. metyleenikloridis-
sa, mieluummin emäksisen katalysoittorin, esim. pyridiinin
läsnäollessa.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa vastaa-
viksi 5,6,7,8-tetrahydro-imidatso(1,5-a)pyridiini-yhdis-
teiksi pelkistämällä vedyllä hydrauskatalysoittorin, esim.
palladiumin ja hapon esim. mineraalihapon, kun kloorivety-
15 hapon läsnäollessa, inertissä liuottimessa, esim. etanolissa.

Myös voidaan kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa A
tarkoittaa suoraa tai haarautunutta alkeny-
leenitähdettä, muuttaa kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi,
joissa A tarkoittaa suoraa tai haarautunutta alkyleeniä,
20 katalyyttisesti hydraamalla, mieluummin neutraaleissa olo-
suhteissa, esim. palladium-katalysoittorilla ilmakehän pai-
neessa inertissä liuottimessa, esim. etanolissa.

Täten kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R_2 tarkoit-
taa vetyä, voidaan muuttaa vastaaviksi halogeeniyhdisteik-
25 si halogeenoimalla suoraan esim. kloorilla, bromilla tai
jodilla.

Edellä esitetyt reaktiot suoritetaan sinänsä tunnetuilla menetelmillä laimennusaineiden läsnäollessa tai ilman, mieluummin sellaisissa laimennusaineissa, jotka ovat inerttejä reagensseihin nähden ja liuottavat niitä, katalyysaattoreiden, kondensaatioaineiden tai muiden edellä mainittujen aineiden läsnäollessa tai ilman niitä, ja/tai inerttiatmosfäärissä, jäädyttäen, huoneen lämpötilassa tai korotetussa lämpötilassa, mieluummin käytetyn liuottimen kiehumispisteessä, normaalissa tai korotetussa paineessa.

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

Tämän keksinnön mukaisessa menetelmässä käytetään mieluummin sellaisia lähtöaineita, joista saadaan edellä erityisen arvokkaiksi kuvattuja yhdisteitä.

20 Riippuen aina lähtöaineiden ja menetelmän valinnasta voivat uudet yhdisteet olla jonkin mahdollisen isomeerin tai tällaisten seoksen muodossa. Niinpä esim. riippuen aina kaksoissidoksen olemassaolosta ja asymmetristen hiiliatomien lukumäärästä, ne voivat olla puhtaina, optisina
25 isomeereinä, esim. antipodeina tai isomeerien seoksina, esim. rasemaatteina, diastereomeerien seoksina, rasemaattien seoksina tai geometrinen isomeerien seoksina.

Saadut diastereomeerien seokset, rasemaattien seokset tai geometrinen isomeerien seokset voidaan erottaa komponenttien fysikokemiallisten eroavaisuuksien perusteella, sinänsä tunnetulla tavalla, puhtaksi isomeereiksi, diastereomeereiksi, rasemaateiksi tai geometrisiksi isomeereiksi, esim. kromatografisesti ja/tai jakokiteyttämällä.

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

Mieluimmin eristetään kahdesta antipodista voimakkaammin vaikuttava.

Lisäksi voidaan tämän keksinnön mukaiset yhdisteet saada vapaassa muodossa tai suoloina. Saatu, vapaa emäs voidaan muuttaa vastaavaksi happoadditiosuolaksi, mieluimmin hapoilla, jotka muodostavat terapeuttisesti käyttökelpoisia happoadditiosuoloja tai anioninvaihtajilla. Saadut suolat voidaan muuttaa vastaaviksi vapaiksi emäksisiksi, esim. käsittelemällä vahvalla emäksellä, kuten metallihydroksidilla tai ammoniumhydroksidilla, emäksisellä suolalla, esim. alkalimetallihydroksidilla tai -karbonaatilla tai kationinvaihtajalla. Kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa B tarkoittaa karboksia, voidaan muuttaa myös vastaavaksi metalli- tai ammoniumsuolaksi. Näitä tai muita suoloja, esim. pikraatteja voidaan käyttää myös vapaiden emästen puhdistamiseen. Emäkset muutetaan suoloikseen, suolat erotetaan ja emäkset vapautetaan suoloista.

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

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

Seuraavien esimerkkien tarkoituksena on kuvata keksintöä.

- 5 Lämpötilat on annettu Celsius-asteina ja annetut osat tarkoittavat paino-osia. Ellei toisin määritellä, suoritetaan liuottimien haihduttaminen alennetussa paineessa, esim. noin 15-100 mg/Hg:ssä.

Esimerkki 1:

- 10 Liuos, jossa on 50 g 5-metyyli-imidatso(1,5-a)pyridiiniä (J.Org.Chem. 40, 1210 (1975)) 625 ml:ssa tetrahydrofuraania, jäähdytetään ensin -75° :een ja typpi-atmosfäärissä lisätään 175 ml 2,4-normaalista butyyllitiumia heksaanissa, jolloin lämpötila pidetään alle -63° :n. Liuos,
- 15 jossa on 5-(litiometyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä jäähdytetään taas -75° :een ja siihen lisätään nopeasti liuos, jossa on 121,8 g 5-bromi-1,1,1-trietoksipentaania 125 ml:ssa tetrahydrofuraania, jolloin lämpötila nousee -60° :een. Reaktioseoksen annetaan 45 minuutin kuluessa lämmitä -4° :
- 20 seen ja se haihdutetaan käytännöllisesti katsoen kuiviin. Jäännös jaetaan 500 ml:aan etyylietteriä ja 240 ml:aan 3-normaalista kloorivetyhappoa. Eetteriliuos uutetaan taas kaksi kertaa 60 ml:lla 3-normaalista kloorivetyhappoa. Yhdistetyt, vesipitoiset uutteen tehdään emäksiseksi 100 ml:

lla kons.ammoniumhydroksidia ja uutetaan kaksi kertaa 200 ml:lla etyylietteriä. Eetteriute kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Saatu öljy tislataan suurtyhjössä. Saadaan 5-(5-etoksikarbonyylipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä, joka kiehuu 180-186^o/0,12 mmHg.

Esimerkki 2:

Suspensiota, jossa on 26 g 5-(5-etoksikarbonyylipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä 100 ml:ssa 1-normaalista, vesipitoista natriumhydroksidiliuosta, kuumennetaan kaksi tuntia höyryhauteella, lisätään 10 ml etanolia ja kuumennetaan edelleen 45 minuuttia. Reaktioseos jäädytetään, pestään 300 ml:lla etteriä ja liuoksen pH säädetään kons. kloorivetyhapolla arvoon 5.5. Kiteytynyt tuote suodatetaan ja pestään 50 ml:lla vettä. Saadaan 5-(5-karboksipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä, joka sulaa 144-147^o:ssa.

Esimerkki 3:

a) Liuos, jossa on 39,6 g 5-bromivaleriaanahappoa 400 ml:ssa tetrahydrofuraania, jäädytetään -78^o:een, ja siihen lisätään hitaasti 93 ml 2,3-normaalista butyyllitiumliuosta heksaanissa, jolloin lämpötila pidetään alle -65^o:n. Suspensiota hämmennetään 20 minuuttia, jonka jälkeen yhdellä kertaa -75^o:ssa lisätään liuos, jossa on 5-(litiometyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä (valmistetaan 26,9 g:sta 5-metyyli-imidatso(1,5-a)pyridiiniä ja 93 ml:sta 2,3-normaalista n-butyylilitiumliuosta esimerkin 1 mukaisesti). Reaktioseosta hämmennetään -75^o:ssa kaksi tuntia, sen annetaan lämmitä huoneen lämpötilaan, käsitellään 15 ml:lla 12-normaalista kloorivetyhappoa ja haihdutetaan tyhjössä.

Jäännös jaetaan veteen ja metyleenikloridiin, sen jälkeen kun pH on säädetty natriumkarbonaatilla arvoon 10. Vesipitoinen liuos pestään edelleen kloroformilla, pH säädetään 12-normaalilla kloorivetyhapolla arvoon 1 ja pestään taas etterillä ja toluenilla. pH säädetään natriumvetykarbonaatilla arvoon 5,5 ja uuttamalla kloroformilla saadaan

raakaa 5-(5-karboksipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä. Hapon liuos 30 ml:ssa asetonitriiliä käsitellään 20 ml:lla 5-normaalista kloorivetyhappoa. Lisätään 25 ml etyyliet-
 5 imidatso(1,5-a)pyridin-hydrokloridia, joka sulaa 201-204^o:
 ssa. 5-(5-karboksipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini (Esi-
 merkki 2) saadaan sen jälkeen kun metanolipitoinen liuos on
 neutraloitu laimealla natriumhydroksidiliuoksella pH-arvoon
 5.

10 b) Vastaavalla tavalla 6-bromiheksaanihakosta valmistetaan 5-(6-karboksiheksyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini, joka sulaa 137-139^o:ssa.

c) Vastaavalla tavalla saadaan myös 5-(7-karboksihep-
 15 tyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini lähdetessä 7-bromiheptaa-
 nihakosta. Sul.p. 97-101^o.

Esimerkki 4:

Liuosta, jossa on 37 g 5-(5-klooripentyyli)-imidatso
 (1,5-a)pyridiiniä, 21,7 g kaliumsyaniidia ja 3 g dibentso-
 18-kruunueetteri-6 500 ml:ssa asetonitriiliä, keitetään 20
 20 tuntia palautusjäähdyttären. Asetonitriili haihdutetaan alen-
 netussa paineessa, jäännös jaetaan veteen ja metyleeniklori-
 diin ja metyleenikloridiute haihdutetaan kuiviin. Käsitte-
 lemällä jäännöksen eetteriliuosta etanolipitoisella kloori-
 vetyhapolla saadaan 5-(5-syaanipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyri-
 25 din-hydrokloridia, joka sulaa 178-180^o:ssa.

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

Liuos, jossa on 30 g 1-bromi-4-klooributaania 20 ml:ssa
 kuivaa tetrahydrofuraania, lisätään liuokseen, jossa on
 5-(litiometyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä (valmistetaan
 30 Esimerkin 1 mukaisesti 22 g:sta 5-metyyli-imidatso(1,5-a)py-
 ridiiniä ja 80 ml:sta 2,3-normaalista n-butyylilitiumi-
 liuosta heksaanissa), jolloin lämpötila pidetään alle -50^o:
 n. Reaktioseosta hämmennetään 2-3 tuntia -50^o:ssa, lämmitte-
 35 tään huoneen lämpötilaan, hämmennetään yön yli ja haihdute-
 taan kuiviin. Jäännöksen liuos 200 ml:ssa metyleenikloridia

pestään vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Saadaan 5-(5-klooripentyyli)-imidatso (1,5-a)pyridiiniä, jota käytetään edelleen ilman puhdistamista.

5 Esimerkki 5:

Esimerkissä 4 esitetyn menetelmän mukaisesti 5-(4-klooributyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini muutetaan 5-(4-syaanibutyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniksi. Sul.p. 72-77^o.

Esimerkki 6:

10 Esimerkissä 4 esitetyn, analogisen menetelmän mukaisesti 3,5-dimetyyli-imidatso(1,5-a)pyridiini (J.Het.Chem. 3, 33 (1966) muutetaan 5-(5-klooripentyyli)-3-metyyli-imidatso(1,5-a)pyridiiniksi. Sul.p. 98-104^o. Esimerkin 4 olosuh-

15 teen mukaisesti suoritettu muutos kaliumsyaniidilla tuottaa 5-(5-syaanipentyyli)-3-metyyli-imidatso(1,5-a)pyridiiniä, joka muutetaan hydrobromidikseen liuottamalla vapaa emäs asetonitriiliin ja hapottamalla liuos etanolipitoisella bromivedyllä. Saatu 5-(5-syaanipentyyli)-3-metyyli-imidatso(1,5-a)pyridiini-hydrobromidi sulaa 215-220^o:ssa.

20 Esimerkki 7:

Liuosta, jossa on 36 g 5-(5-syaanipentyyli)-imidatso (1,5-a)pyridiiniä 100 ml:ssa metanolia ja 50 ml:ssa 45% vesipitoista kaliumhydroksidiliuosta, keitetään palautus-

25 jäädyttäen 48 tuntia. Metanoli haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännökseen lisätään vettä. Emäksinen liuos pestään etikkahappoetyyliesterillä ja hapotetaan kons. kloorivetyhapolla pH-arvoon 5,5 - 6.

Kiteytynyt happo erotetaan ja kiteytetään uudestaan etanolista. Saadaan Esimerkin 2 tuote, nimittäin 5-(5-karboksipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini, joka sulaa 142-145^o:ssa. Kiteyttämällä vielä uudestaan saadaan sulamispiste kohoamaan 144-147^o:een.

Esimerkki 8:

35 5-(4-syaanibutyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiinin hydrolyysi esimerkin 7 mukaisesti tuottaa 5-(4-karbobutyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä, joka sulaa 161-163^o:ssa.

75569

Esimerkki 9:

5-(5-syaanipentyyli)-3-metyyli-imidatso(1,5-a)pyridiini hydrolyysi esimerkin 7 mukaisesti tuottaa 5-(5-karbok-
sipentyyli)-3-metyyli-imidatso(1,5-a)pyridiiniä, joka su-
 5 laa 170-173^o:ssa.

Esimerkki 10:

Liuokseen, jossa on 3 g 5-(5-syaanipentyyli)-3-metyy-
 li-imidatso(1,5-a)pyridiini-hydrokloridia seoksessa, jossa
 on 20 ml etanolia ja 5 ml 1-normaalista, vesipitoista nat-
 10 riumhydroksidiliuosta, lisätään 10 ml 30% vetyperoksidi-
 liuosta. Sen jälkeen reaktioseokseen lisätään 5 ml etanolia
 ja pH säädetään 1-normaalisella natriumhydroksidiliuoksella
 arvoon 10.

Seosta hämmennetään yön yli huoneen lämpötilassa, eta-
 15 noli haihdutetaan alennetussa paineessa, jäännökseen lisä-
 tään vettä ja uutetaan metyleenikloridilla. Saatu tuote ki-
 teytetään eetteristä, jonka jälkeen se uudelleenkiteytetään
 asetonitriilistä. Saadaan 5-(5-karbamoyylipentyyli)-imid-
atso(1,5-a)pyridiiniä, joka sulaa 131-132^o:ssa.

Esimerkki 11:

Liuos, jossa on 3,9 g 5-(5-etoksikarbonyylipentyyli)-
 imidatso(1,5-a)pyridiiniä 40 ml:ssa n-butanolia, kylläste-
 tään metyyliamiinilla ja sitä kuumennetaan paineastiassa
 56 tuntia höyryhauteella. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin.
 25 Saatu tuote kiteytetään uudestaan ensin eetteristä ja sen
 jälkeen etikkahapon ja eetterin 1:1-seoksesta. Saadaan
5-(5-(N-metyylikarbamoyyli)-pentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridii-
niä, joka sulaa 118-122^o:ssa.

Esimerkki 12:

30 Liuokseen, jossa on 2,45 g 5-(5-(N-metyylikarbamoyy-
 li)-pentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä 25 ml:ssa dimetyyli-
 formamidia, lisätään 0,011 moolia natriumhydridiä (saadaan
 kun 0,53 g 50% natriumhydridi-dispersiota mineraaliöljyssä
 pestään heksaanilla) ja kuumennetaan hetken höyryhauteella.
 35 Jäähtyneeseen, keltaiseen liuokseen lisätään 1,56 g metyy-

lijodidia. Seosta hämmennetään 2 tuntia huoneen lämpötilassa, laimennetaan 100 ml:lla vettä ja uutetaan ensin 150 ml:lla etikkahappoetyyliesterin ja eetterin 1:1-seosta ja sen jälkeen 100 ml:lla kloroformia. Yhdistetyt uutteen haihdutetaan, jonka jälkeen saatu kuiva jäännös liuotetaan 100 ml:aan eetteriä ja käsitellään 20 ml:lla etanolipitoista kloorivetyhappoa. Sakkana saatu suola erotetaan, kiteytetään uudestaan ensin 50 ml:sta asetonitriili/etikkahappoetyyliesteri-seosta (1:1) ja sen jälkeen 30 ml:sta etanoli/eetteri-seosta (1:1). Saadaan 5-(5-(N,N-dimetyylikarbamoyyli)-pentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini-hydrokloridia, joka sulaa 166-171^o:ssa.

Esimerkki 13:

Suspendoidaan 1,0 g 5-(5-karboksipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä 5 ml:aan tetrahydrofuraania. Suspensioon lisätään, huoneen lämpötilassa samalla hämmentäen, ensin 2,35 g trimetyylliboraattia ja sen jälkeen hitaasti 1,0 ml (ekvivalenttinen 0,01 moolin kanssa) boraani-metyylisulfidikompleksia. Reaktioseosta kuumennetaan 2 tuntia palautuslämpötilassa, jäähdytetään ja liuotetaan lisäämällä 2,6 ml metanolia, 9,5 ml vettä ja 2 ml 50% vesipitoista natriumhydroksidiliuosta. Seosta keitetään palautusjäähdyttäen 1 tunti, laimennetaan 50 ml:lla vettä ja uutetaan kaksi kertaa, kummallakin kertaa 75 ml:lla metyleenikloridia. Metyleenikloridiuute haihdutetaan kuiviin ja jäännös käsitellään 4 ml:lla 5-normaalista kloorivetyhappoa 30 ml:ssa eetteriä. Saadaan 5-(6-hydroksiheksyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini-hydrokloridia, joka sulaa 174-179^o:ssa.

Esimerkki 14:

Liuos, jossa on 11,1 g 1-tetrahydropyranyylioksi-8-bromioktaania 15 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään -70^o:ssa liuokseen, jossa on 5-(litiometyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä (valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 5 g:sta 5-metyyli-imidatso(1,5-a)pyridiiniä ja 17,7 ml:sta 2,3-normaalista n-butyylilitiumia heksaanissa). Seosta hämmen-

netään 1 tunti -70° :ssa ja sen jälkeen, ilman lisäjähdytystä, yön yli. Seos haihdutetaan kuiviin, jäännös liuotetaan 50 ml:aan 4-normaalista kloorivetyhappoa, liuos pestään kaksi kertaa, kummallakin kerralla 100 ml:lla eetteriä, tehdään emäksiseksi 75 ml:lla vesipitoista natriumhydroksidiliuosta ja uutetaan kaksi kertaa, kummallakin kertaa 100 ml:lla metyleenikloridia. Metyleenikloridiuute haihdutetaan kuiviin. Jäännös muutetaan eetteripitoisella kloorivetyhappolla hydrokloridiksi ja kiteytetään uudestaan etanoli/eetteristä. Saadaan 5-(9-hydroksinonyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini-hydrokloridia, joka sulaa $150-153^{\circ}$:ssa.

Esimerkki 15:

a) Liuosta, jossa on 2,7 g 5-(6-karboksiheksyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä seoksessa, jossa on 120 ml etanolia ja 30 ml kons. kloorivetyhappoa, hydrataan 3 ilmakehän paineessa 1 g:n 10% palladium-hiilellä-katalysaattoria läsnäollessa, kunnes 2 moolia vetyä on kulunut. Seoksesta suodatetaan katalysaattori pois ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös kiteytetään uudestaan isopropanoli/eetteristä. Saadaan 5-(6-karboksiheksyyli)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso(1,5-a)pyridiini-hydrokloridia, joka sulaa $150-154^{\circ}$:ssa.

b) Samalla tavalla hydraamalla 5-(5-karboksipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini saadaan 5-(5-karboksipentyyli)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso(1,5-a)pyridiini-hydrokloridi, joka sulaa $146-150^{\circ}$:ssa.

c) Lähtemällä 5-(4-karboksibutyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiinistä saadaan samalla tavalla 5-(4-karboksibutyyli)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso(1,5-a)pyridiini-hydrokloridia, joka sulaa $120-123^{\circ}$:ssa.

Esimerkki 16:

Liuos, jossa on 2,3 g (0,011 moolia) 5-bromi-3,3-dimetyylipentaanihappoa (J.Org.Chem. 44, 1258 (1979)) 20 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, jäähdytetään typpi-atmosfäärissä -70° :een ja siihen lisätään tipoitain 5,05 ml 2,4-molaarista n-butyylilitiumia heksaanissa. Kun lisäys on

loppunut lisätään yhdellä kertaa liuos, jossa on 5-(litio-
metyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä heksaanissa (valmistetaan
1,32 g:sta 5-metyyli-imidatso(1,5-a)pyridiiniä ja 5,05 ml:
sta 2,4-normaalista n-butyylilitiumia heksaanissa). Seosta
5 hämmennetään yön yli huoneen lämpötilassa.

Reaktioseos laimennetaan 50 ml:lla vettä, lisätään 10 g
natriumkarbonaattia ja emäksinen liuos uutetaan kolme ker-
taa, joka kerta 75 ml:lla kloroformia. Vesipitoinen faasi
hapotetaan 12-normaalisella kloorivetyhapolla pH-arvoon 2
10 ja uutetaan kolme kertaa, joka kerta 100 ml:lla eetteriä.
Tämän jälkeen vesipitoisen faasin pH säädetään laimealla
natriumhydroksidiliuoksella pH-arvoon 5 ja uutetaan 200 ml:
lla etikkahappoetyyliesteri/eetteri-seosta (1:1). Uutteet
kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan keltainen öljy.
15 Tämä kiteytetään uudestaan 50 ml:sta etanoli/eetteri-seos-
ta (1:1). Saadaan 5-(5-karboksi-4,4-dimetyylipentyyli)-
imidatso(1,5-a)pyridiiniä, joka sulaa 124-129^o:ssa.

Esimerkki 17:

Lisätään 1,9 g jodikiteitä voimakkaasti hämmennettyyn
20 liuokseen, jossa on 1,16 g 5-(5-karboksipentyyli)-imidatso
(1,5-a)pyridiiniä ja 1,68 g natriumkarbonaattia 10 ml:ssa
vettä ja 1 ml:ssa etanolia. Suuren osan jodia liuottamiseksi
lisätään vielä 4 ml etanolia ja seosta hämmennetään edelleen
45 minuuttia. Reaktioseos laimennetaan 12 ml:lla vettä ja
25 uutetaan kaksi kertaa metyleenikloridilla pH-arvossa 8 (tar-
vittaessa lisätään natriumvetykarbonaattia). Vesipitoinen
faasi konsentroidaan tyhjössä, puhdistetaan aktiivihieillä
ja pH säädetään 2-normaalisella kloorivetyhapolla arvoon
4,5. Sakka erotetaan, kuivataan ja kiteytetään uudestaan
30 metanoli/eetteristä. Saadaan 1-jodi-5-(5-karboksipentyyli)-
imidatso(1,5-a)pyridiiniä, joka sulaa 163-165^o:ssa.

75569

Esimerkki 18:

Liuos, jossa on 5-metyyli-imidatso(1,5-a)pyridiiniä (4,0 g) ja tetrametyylietyleenidiamiinia (4,9 g) 100 ml:ssa tetrahydrofuraania, jäädytetään typpi-atmosfäärissä 0^o:een ja siihen lisätään tipoittain 26,5 ml 1,6-normaalista n-butyylilitiumia heksaanissa, jolloin lämpötila pidetään alle 2^o:n. Tämä liuos lisätään, 30 minuutin kuluttua typpi-atmosfäärissä 45 minuutin kuluessa, jääkylmään liuokseen, jossa on 5-bromi-valeronitriiliä (4,86 g) 80 ml:ssa tetrahydrofuraania. 15 minuutin kuluttua liuotin haihdutetaan ja jäännös jaetaan veteen ja etikkahappoetyyliesteriin. Orgaaninen faasi uutetaan 2-normaalisella kloorivetyhapolla (3 x 15 ml). Vesipitoisen faasin pH säädetään 50% natriumhydroksidiliuoksella pH-arvoon 10. Uutetaan etikkahappoetyyliesterillä (2 x 75 ml), kuivataan magnesiumsulfaatilla, haihdutetaan ja kromatografoidaan (piihappogeeli, etikkahappoetyyliesteri). Saadaan 5-(5-syaanipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä.
Esimerkki 19:

Liuokseen, jossa on 4 g 5-(4-etoksykarbonylibutyyl)-3-etyylitio-imidatso(1,5-a)pyridiiniä 100 ml:ssa etanolia, lisätään noin 5 g Raney-nikkeliä. Liuosta keitetään 18 tuntia palautusjäähdyttämällä. Raney-nikkeli suodatetaan pois ja pestään 100 ml:lla etikkahappoetyyliesteriä. Suodos haihdutetaan alennetussa paineessa kuiviin. Saadaan tuote mustana öljynä. Tämä puhdistetaan pylväskromatograafisesti (piihappogeeli) ja eluoidaan eetteri-heksaani-seoksella (1:3). Liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa. Saadaan 5-(4-etoksykarbonyli-butyyl)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä keltaisena öljynä. NMR (CDCl₃) 1,25 (t,3H), 4,15 (q,2H), 8,1 (s,1H).

30 Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

Liutetaan 17,8 g 3-etyylitio-imidatso(1,5-a)pyridiiniä 200 ml:aan kuivaa tetrahydrofuraania ja liuos jäädytetään -70^o:een. 15 minuutin kuluessa lisätään tipoittain, samalla hämmentäen, 80 ml 1,6-molaarisen n-butyylilitiumin liuosta heksaanissa. Kun lisäys on päättynyt, hämmentetään

reaktioseosta vielä 30 minuuttia -70° :ssa. Seokseen lisätään
tipoittain liuos, jossa on 20 g 4-bromipentaanihappo-etyyli-
esteriä 75 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseoksen anne-
taan lämmetä -10° :een, pidetään tässä lämpötilassa 30 minuut-
5 tia ja sen jälkeen 1 tunti huoneen lämpötilassa. Reaktio-
seokseen lisätään 400 ml dietyylieetteriä ja 400 ml 4-nor-
maalista kloorivetyhappoa. Vesipitoinen faasi erotetaan ja
eetterikerros pestään vedellä. Yhdistetyt, vesipitoiset uut-
teet tehdään ammoniumhydroksidilla emäksiseksi ja uutetaan
10 kolme kertaa, joka kerta 200 ml:lla eetteriä. Eetteriuute
kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja liuotin haih-
dutetaan alennetussa paineessa. Raakatuotteena saadaan mus-
taa öljyä. Tämä kromatografoidaan piihappogeelipylväässä ja
eluoidaan pentaani-dietyylieetterin seoksella (4:1). Liuotin
15 haihdutetaan ja tuote tislataan. Saadaan 3-etyylitio-5-
(4-etoksikarbonyylibutyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä, joka
kiehuu $170^{\circ}/0,3$ mmHg. NMR (CDCl_3) 1,25 (t, 3H), 1,30 (t,
3H), 3,15 (q, 2H), 4,15 (q, 2H).

Esimerkki 20:

20 Liuosta, jossa on 3 g 5-(5-etoksikarbonyyli-5-(fe-
nyylisulfinyyli)-pentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä 50 ml:
ssa ksyleeniä, keitetään palautusjäähdyttären typpi-atmosfää-
rissä 30 minuuttia. Sen jälkeen ksyleeni haihdutetaan alen-
netussa paineessa, jäännös liuotetaan 15 ml:aan dietyyli-
25 eetteriä ja kromatografoidaan piihappogeelillä. Tuote elu-
oidaan dietyylieetterin ja etikkahappoetyyliesterin seok-
sella (2:1). Liuottimen haihduttamisen jälkeen saadaan
5-(5-etoksikarbonyyli-pent-4-enyyli)-imidatso(1,5-a)pyridii-
niä öljynä. NMR (CDCl_3) 1,29 (t, 3H), 4,25 (q, 2H), 5,88 (d,
30 1H).

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

Jäällä jäähdytettyyn, magneettisesti sekoitettuun
lietteeseen, jossa on 0,96 g natriumhydridiä 50 ml:ssa di-
metyyliformamidia, lisätään tipoittain 15 minuutin kulues-
35 sa 3,92 g 2-(fenyyli)-etikkahappoetyyliesteriä. Suspen-

siota hämmennetään huoneen lämpötilassa 2 tuntia, jonka jälkeen jäädytetään jäähauteella 5^o:een. Tähän suspensioon lisätään, tipoittain 1 tunnin kuluessa, 4,16 g 5-(4-klooributyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä. Sen jälkeen seokseen
 5 lisätään 3,2 g natriumjodidia ja hämmennetään yön yli huoneen lämpötilassa.

Reaktioseos kaadetaan 150 ml:aan jäävettä ja uutetaan kolme kertaa, joka kerta 100 ml:lla dietyylietterin ja etikkahappoetyyliesterin seosta (1:1). Orgaaninen faasi pestään
 10 kaksi kertaa, kummallakin kertaa 100 ml:lla kyllästettyä, vesipitoista natriumkloridiliuosta, jonka jälkeen uutetaan kolme kertaa, joka kerta 50 ml:lla 1-normaalista kloorivetyhappoa. Happamet, vesipitoiset uutteen yhdistetään, tehdään emäksiseksi ammoniumhydroksidilla ja uutetaan kolme ker-
 15 taa, joka kerta 150 ml:lla dietyylietterin ja etikkahappoetyyliesterin seosta (1:1). Orgaaniset uutteen kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Saadaan öljy, joka puhdistetaan pylväskromatograafisesti piihappogeelillä ja eluoidaan di-
 20 etyylietterillä. Liuottimen haihduttamisen jälkeen saadaan 5-(5-etoksikarbonyyli-5-(fenyyilitio)-pentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä mustana öljynä. NMR (CDCl₃) 3,3-3,8 (1H); IR 1720 cm⁻¹.

Liuokseen, jossa on 3,8 g 5-(5-etoksikarbonyyli-5-(fenyyilitio)-pentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä 100 ml:ssa
 25 metanolia, lisätään 2,8 g natrium-metaperjodaattia ja seosta hämmennetään 18 tuntia huoneen lämpötilassa. Liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös liuotetaan 150 ml:aan vettä. Uutetaan kolme kertaa, joka kerta 100 ml:lla etikkahappoetyyliesteriä. Orgaaninen faasi uutetaan kaksi kertaa,
 30 kummallakin kertaa 50 ml:lla 1-normaalista kloorivetyhappoa, vesipitoinen uute tehdään ammoniumhydroksidilla emäksiseksi ja uutetaan taas 2 x 100 ml:lla etikkahappoetyyliesteriä. Yhdistetyt etikkahappoetyyliesteri-uutteen kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan
 35

alennetussa paineessa. Saadaan öljy, joka puhdistetaan pyl-
väskromatograafisesti pihappogeelillä ja eluoidaan etikka-
happoetyyliesterin ja dietyylietterin seoksella (1:1).
Haihduttamisen jälkeen saadaan 5-(5-etoksikarbonyyli-5-
5 (fenyylisulfinyyli)-pentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä,
öljynä. IR 1720 cm^{-1} , 1040 cm^{-1} .

Esimerkki 21:

Liuokseen, jossa on 300 mg 5-(5-asetoksikarbonyylipent-
4-enyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä 20 ml:ssa metanolia, li-
10 sätään 5 ml 1-normaalista natriumhydroksidiliuosta ja seos-
ta hämmennetään 18 tuntia huoneen lämpötilassa. Metanoli
haihdutetaan alennetussa paineessa ja vesipitoiseen jään-
nökseen lisätään vielä 5 ml vettä. Seos uutetaan kolme ker-
taa, joka kerta 5 ml:lla etikkahappoetyyliesteriä. Sen jäl-
15 keen emäksisen, vesipitoisen kerroksen pH säädetään arvoon
5 ja uutetaan kolme kertaa, joka kerta 5 ml:lla etikkahappo-
etyyliesteriä. Nämä uutteen kuivataan vedettömällä natrium-
sulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan alennetussa pai-
neessa. Saadaan 5-(5-karboksipent-4-enyyli)-imidatso(1,5-a)
20 pyridiiniä, joka sulaa 142-144^o:ssa.

Esimerkki 22:

Liuokseen, jossa on 2,75 g 5-(5-formyyli-pentyyli)-imid-
atso(1,5-a)pyridiiniä 180 ml:ssa kloroformia, lisätään 6,5 g
karbetoksimetyleenitrifenyyli-fosforaania ja seosta hämmen-
25 netään 18 tuntia huoneen lämpötilassa. Liuotin haihdutetaan
sen jälkeen alennetussa paineessa. Saadaan 5-(7-etoksikar-
bonyyli-hept-6-enyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä öljynä.

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

Liuokseen, joka on jäädytetty -60^o:een ja jossa on
30 4,9 g 5-(5-metoksikarbonyyli-pentyyli)-imidatso(1,5-a)py-
ridiiniä (joka saadaan esteröimällä esimerkissä 2 valmis-
tettu 5-(5-karboksimeetyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini diat-
sometaanilla metyleenikloridissa) 140 ml:ssa metyleeniklo-
ridia, lisätään, tipoitain 20 minuutissa 40 ml di-isobu-
35 tyyli-aluminiumhydridin 1,75-molaarista liuosta heksaanis-

sa. Sen jälkeen reaktioseosta hämmennetään 20 minuuttia -60^o:ssa, jonka jälkeen lisätään 10 ml metanolia ja 100 ml vettä reaktion pysäyttämiseksi. Seosta hämmennetään 15 minuuttia huoneen lämpötilassa, metyleenikloridi-kerros erotetaan ja liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa. Saadaan 5-(5-formyylipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä, öljynä. NMR (CDCl₃) 9,7 (m, 1H); IR (metyleenikloridi) 1710 cm⁻¹.

Esimerkki 23:

10 Liuokseen, jossa on 2,8 g 5-(7-etoksikarbonyyli-hept-6-enyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä 30 ml:ssa metanolia, lisätään 15 ml 1-normaalista natriumhydroksidiliuosta ja seosta hämmennetään 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Metanoli haihdutetaan alennetussa paineessa, jäännös laimennetaan 30 ml:lla vettä ja liuoksen pH säädetään 1-normaalisella kloorivetyhapolla arvoon 7. Liuos uutetaan 2 x 50 ml:lla etikkahappoetyyliesteriä. Yhdistetyt utteet kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatetaan ja liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa. Saadaan 5-(7-karboksihept-6-enyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä, joka sulaa 110-111^o:ssa.

Esimerkki 24:

25 Liuokseen, jossa on 150 mg 5-(5-karboksipent-4-enyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä 7 ml:ssa metanolia, lisätään 100 mg 10% palladium-hiilellä-katalysaattoria. Reaktioseosta hydrataan 3 tuntia ilmakehän paineessa. Katalysaattori suodatetaan pois ja liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa. Saadaan 5-(5-karboksipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä, joka sulaa 144-147^o:ssa ja on identtinen esimerkin 2 tuotteen kanssa.

Esimerkki 25:

35 Liuokseen, jossa on 180 mg 5-(7-karboksihept-6-enyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä 30 ml:ssa metanolia, lisätään 200 mg 10% palladium-hiilellä-katalysaattoria ja seosta hydrataan 3 tuntia ilmakehän paineessa. Katalysaattori suo-

datetaan pois ja liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa. Saadaan tuote, joka sulaa 69-71^o:ssa ja muodostuu 5-(7-karboksiheptyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiinin (esimerkin 3c tuote) ja 5-(7-karboksiheptyyli)-5,6,7,8-tetrahydroimidatso
 5 (1,5-a)pyridiinin seoksesta.

Esimerkki 26:

Liuosta, jossa on 0,1 g 2-aminometyyli-3-(4-metoksi-
 karbonylibutyli)-pyridiiniä 0,6 ml:ssa muurahaishappoa,
 kuumennetaan 18 tuntia 90^o:ssa. Seos jäädytetään 0^o:een,
 10 tehdään emäksiseksi kyllästetyllä, vesipitoisella ammonium-
 hydroksidiliuoksella ja uutetaan metyleenikloridilla (4 x
 10 ml). Uutteet kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan.
 Saadaan 2-(N-formyyliaminometyyli)-3-(4-metoksikarbonyyli-
 butyyli)-pyridiiniä, joka sulaa 43-45^o:ssa. Tämä puolestaan
 15 liuotetaan 1 ml:aan tolueenia ja kuumennetaan 90^o:ssa 17
 tuntia 75 mg:n kanssa fosforioksikloridia. Ylimääräinen fos-
 forioksikloridi haihdutetaan tolueenilla pois, jäännös teh-
 dään emäksiseksi 0^o:ssa kyllästetyllä, vesipitoisella am-
 moniumhydroksidiliuoksella, uutetaan metyleenikloridilla
 20 (4 x 15 ml) ja uute kuivataan natriumsulfaatilla. Haihdut-
 tamisen jälkeen saadaan öljy, josta kromatografoinnin jäl-
 keen (piihappogeeli, etikkahappoetyyliesteri) saadaan öljy.
 Tämä on 8-(4-metoksikarbonylibutyli)-imidatso(1,5-a)py-
ridiiniä. R_f = 0,29; NMR (CDCl₃) 3,70 (s, 3H), 6,50 (d, 2H),
 25 7,43 (s, 1H), 7,83 (t, 1H), 8,22 (s, 1H); IR (metyleeniklo-
 ridi) 1725 cm⁻¹.

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

Liuosta, jossa on 3-bromipyridiiniä (7,9 g), 4-pentee-
 nihappo-metyyliesteriä (7,15 g), palladiumasetaattia (0,11
 30 g) ja tri-o-tolyylifosfiinia (0,6 g) 50 ml:ssa trietyyli-
 amiinia, keitetään palautusjäähdyttään 24 tuntia argonat-
 mosfäärissä ja liuotin haihdutetaan. Jäännös liuotetaan
 metyleenikloridiin (50 ml) ja pestään vedellä (2 x 40 ml).
 Orgaaninen faasi kuivataan ja haihdutetaan. Saadaan 3-(4-
 35 metoksikarbonylibut-1-enyyli)-pyridiiniä värittömänä

nesteenä. NMR (CDCl_3) 3,72 (s, 3H), 6,40 (s, 1H); IR (filmi) 1725 cm^{-1} .

3-(4-metoksikarbonylibut-1-enyyli)-pyridiiniä (9,5 g) 100 ml:ssa metanolia hydrataan 0,5 g:lla 5% palladium-hiilellä-katalysaattoria 3,5 tunnin ajan 3 ilmakehän paineessa. Suodatetaan ja haihdutetaan, jonka jälkeen saadaan 3-(4-metoksikarbonylibutylyli)-pyridiiniä, öljynä. NMR (CDCl_3) 3,80 (s, 3H); IR (metyleenikloridi) 1730 cm^{-1} .

3-(4-metoksikarbonylibutylyli)-pyridiiniin (10,81 g) lisätään tipoittain peretikkahappoa (40%, 8,3 ml), lisäksi kuluessa reaktioseoksen lämpötila pidetään $80-85^\circ$:ssa. Sen jälkeen lämpötilan annetaan laskea 30° :een ja ylimääräinen peretikkahappo tuhotaan vesipitoisella natriumsulfiittiliuoksella. Etikkahappo haihdutetaan alennetussa paineessa, jäännös liuotetaan metyleenikloridiin (50 ml), suodatetaan ja haihdutetaan. Jäännöstä, joka muodostuu 3-(4-metoksikarbonylibutylyli)-pyridin-N-oksidista, käsitellään dimetyylisulfaattilla (7,7 g) 40 ml:ssa toluenia 90° :ssa tunnin ajan ja liuotin haihdutetaan. 3-(4-metoksikarbonylibutylyli)-1-metoksi-pyridinium-metyylisulfaatti-suola liuotetaan 16,7 ml:aan jääkylmää vettä ja 8,3 ml:aan 1-normaalista natriumhydroksidiliuosta ja lisätään hitaasti liuos, jossa on kaliumsyanidia (11,21 g) 16,7 ml:ssa jääkylmää vettä, lisäksi kuluessa lämpötila pidetään 0° :ssa. Seosta pidetään 24 tuntia 0° :ssa, jonka jälkeen uutetaan metyleenikloridilla (3 x 30 ml), uute kuivataan natriumsulfaattilla ja liuotin haihdutetaan. Saadaan isomeeristen syaanipyridiinien seos, josta erotetaan kromatografisesti (piihappogeeli, eetteri-pentaani 3:2) 2-syaani-3-(4-metoksikarbonylibutylyli)-pyridiini, jonka R_f -arvo on 0,56 ja NMR (CDCl_3) 8,82 (m, 1H) ja 2-syaani-5-(4-metoksikarbonylibutylyli)-pyridiini, jonka R_f -arvo on 0,50 ja NMR (CDCl_3) 8,72 (s, 1H).

2-syaani-3-(4-metoksikarbonylibutylyli)-pyridiini (2,40 g) liuotetaan 92 ml:aan metanolia, joka sisältää 2,4 ml kons. kloorivetyhappoa, ja hydrataan 1,2 g:lla 10%

75569

palladiumhiilellä-katalysaattoria 3 tuntia ilmakehän painees-
sa. Suodatetaan, haihdutetaan ja kiteytetään uudestaan eet-
teri-metyleenikloridista, jonka jälkeen saadaan 2-aminometyy-
li-3-(4-metoksikarbonyylibutyli)-pyridiini-hydrokloridia,
5 joka sulaa 79-81^o:ssa.

Esimerkki 27:

Liuosta, jossa on 8-(4-metoksikarbonyylibutyli)-imid-
atso(1,5-a)pyridiiniä (30 mg) 0,3 ml:ssa etanolia ja 0,3 ml:
ssa 1-normaalista natriumhydroksidiliuosta, keitetään 2 tun-
10 tia palautusjäähdyttäen, jäähdytetään, laimennetaan 2 ml:lla
vettä ja uutetaan etikkahappoetyyliesterillä (1 x 5 ml). Ve-
sipitoisen faasin pH säädetään arvoon 6 ja uutetaan metylee-
nikloridilla (4 x 10 ml). Uutteet kuivataan ja haihdutetaan.
Saadaan 8-(4-karboksibutyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä, jo-
15 ka sulaa 195-197^o:ssa.

Esimerkki 28:

Seos, jossa on 2-aminometyyli-5-(4-metoksikarbonyylibu-
tyyli)-pyridiiniä (0,20 g) 0,6 ml:ssa muurahaishappoa, kuu-
mennetaan 18 tunnissa 90^o:een. Seos jäähdytetään 0^o:een, teh-
20 dään emäksiseksi kyllästetyllä, vesipitoisella ammoniumhydrok-
sidiliuoksella ja uutetaan metyleenikloridilla (4 x 15 ml).
Uutteet kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Saadaan 2-
(N-formyyliaminometyyli)-5-(4-metoksikarbonyylibutyli)-py-
ridiiniä öljynä (IR 1720 ja 1675 cm⁻¹), joka liuotetaan 1
25 ml:aan tolueenia ja kuumennetaan 18 tuntia 90^o:ssa fosfori-
oksikloridin kanssa (0,166 g). Ylimääräinen fosforioksiklo-
ridi haihdutetaan tolueenilla ja 0^o:ssa lisätään kyllästet-
tyä vesipitoista ammoniumhydroksidiliuosta, emäksinen liuos
uutetaan metyleenikloridilla (4 x 15 ml) ja uute kuivataan
30 natriumsulfaatilla, jonka jälkeen saadaan öljy, joka kromato-
grafoidaan (piihappogeeli, etikkahappoetyyliesteri). Saadaan
6-(4-metoksikarbonyylibutyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini.
R_f = 0,26; NMR (CDCl₃) 3,58 (s,3H), 6,45 (d,1H), 7,25 (d,1H),
7,38 (s,1H), 7,62 (s,1H), 7,94 (s,1H); IR (metyleenikloridi)
35 1730 cm⁻¹.

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

2-syaani-5-(4-metoksikarbonylibutyli)-pyridiini
(1,48 g, katso esimerkki 28) liuotetaan 56 ml:aan metanolia,
joka sisältää 1,5 ml kons. kloorivetyhappoa ja hydrataan
5 0,75 g:lla 10% palladium-hiilellä-katalyysaattoria 18 tunnin
ajan ilmakehän paineessa. Seos suodatetaan, suodos haihdute-
taan, jäännös kromatografoidaan 20 g:lla piihappogeeliä ja
eluoidaan metanolin ja etikkahappoetyyliesterin seoksella
(1:1). Kiteytetään uudestaan eetteri-metyleenikloridista,
10 jonka jälkeen saadaan 2-(N-formyyliaminometyyli)-5-(4-metok-
sikarbonylibutyli)-pyridiiniä karbonaattinaan, joka su-
laa 79-80^o:ssa. NMR (CDCl₃) 3,67 (s, 3H), 4,24 (s, 2H); IR
(metyleenikloridi) 1725 cm⁻¹.

Esimerkki 29:

15 Liuosta, jossa on 92 mg 6-(4-metoksikarbonylibutyli)-
imidatso(1,5-a)pyridiiniä 0,3 ml:ssa etanolia ja 0,8 ml:ssa
1-normaalista natriumhydroksidiliuosta, kuumennetaan 2 tun-
tia hiljalleen palautusjäähdyttäen, jäähdytetään, laimenne-
taan 2 ml:lla vettä ja uutetaan etikkahappoetyyliesterillä
20 (5 ml). Vesipitoisen faasin pH säädetään arvoon 6 ja uutetaan
kloroformilla. Uutteet kuivataan ja haihdutetaan. Saadaan
6-(4-karboksibutyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä, joka sulaa
168-171^o:ssa.

Esimerkki 30:

25 2-(N-formyyliaminometyyli)-4-(3-metoksikarbonylipro-
pyyli)-pyridiini (33 mg) liuotetaan 1 ml:aan tolueenia ja
kuumennetaan fosforioksidikloridin kanssa (44 mg) typpi-atmos-
fäärissä 18 tuntia 90^o:ssa. Liuotin haihdutetaan, jäännös
suspendoidaan metyleenikloridiin, jäähdytetään 0^o:een ja
30 tehdään emäksiseksi kyllästetyllä, vesipitoisella ammonium-
hydroksidiliuoksella. Vesipitoinen faasi uutetaan metyleeni-
kloridilla (4 x 15 ml). Uutteet kuivataan natriumsulfaatil-
la ja haihdutetaan. Saadaan 7-(3-metoksikarbonylipropyli)-
imidatso(1,5-a)pyridiiniä öljynä, joka puhdistetaan prepara-
35 tiivisellä ohutkerroskromatografialla (piihappogeeli, etikka-

75569

happoetyyliesteri-metanoli 3:1). NMR (CDCl_3), 3,70 (s, 3H), 6,45 (q, 1H), 7,2 (s, 1H) 7,32 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,08 (s, 1H); IR (metyleenikloridi) 1730 cm^{-1} .

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

5 Kaliumsyaniidia (11,18 g) ja dibentso-18-kruunu-6-eetteriä (1,0 g) lisätään typpi-atmosfäärissä liuokseen, jossa on 4-(3-klooripropyli)-pyridiiniä (6,68 g) (valmistetaan 4-(3-hydroksipropyli)-pyridiinistä) 300 ml:ssa kuivaa asetonitriiliä. Seosta keitetään palautusjäähdyttämällä 24 tuntia, liuotin haihdutetaan ja jäännös jaetaan metyleenikloridiin ja veteen. Vesipitoinen faasi uutetaan taas metyleenikloridilla (3 x 100 ml). Yhdistetyt utteet kuivataan natriumsulfaattilla, väri poistetaan aktiivihiehillä ja haihdutetaan. Saadaan 4-(3-syaanipropyli)-pyridiiniä värittömänä öljynä.

15 4-(3-syaanipropyli)-pyridiini (5,5 g) liuotetaan metanoliin, siihen johdetaan 2 tuntia kloorivetyä, samalla jäillä jäähdyttämällä, ja liuokseen lisätään varovasti 100 ml vettä. Liuosta hämmennetään 15 minuuttia ja liuotin haihdutetaan. Jäännös tehdään emäksiseksi kyllästetyllä, vesipitoisella natriumvetykarbonaattiliuoksella ja uutetaan metyleenikloridilla (3 x 100 ml). Uute kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan. Jäännös suodatetaan eetterissä 50 g:lla piihappogeeliä. Saadaan 4-(3-metoksykarbonyylipropyli)-pyridiiniä öljynä. NMR (CDCl_3) 3,68 (s, 3H), 7,05-7,25 (m, 2H), 8,45-8,65 (m, 2H); IR: 1725 cm^{-1} .

25 Huoneen lämpötilassa lisätään 4-(3-metoksykarbonyylipropyli)-pyridiiniin (3,20 g) peretikkahappoa (40%, 2,9 ml). Seosta kuumennetaan 80° :ssa tunti, sen jälkeen kun peroksiditestit ovat negatiiviset, haihdutetaan etikkahappo pois. Jäännös liuotetaan metyleenikloridiin (50 ml), suodatetaan ja haihdutetaan. Saatua 4-(3-metoksykarbonyylipropyli)-pyridin-N-oksidiä käsitellään dimetyylisulfaattilla (2,8 g, 22,2 mmoolia) 12 ml:ssa tolueenia tunnin ajan 80° :ssa. Liuottimen haihduttamisen jälkeen saadaan 5,45 g 4-(3-metoksykarbonyylipropyli)-1-metoksy-pyridinium-metyylisulfaattia, joka li-

sätään liuokseen, jossa on 89,75 g kaliumsyanidia 20 ml:ssa vettä. Reaktioseosta hämmennetään tunti 0^o:ssa ja 3 tuntia 25^o:ssa, jonka jälkeen uutetaan metyleenikloridilla (1 x 30 ml). Vesipitoisen faasin annetaan seistä 24 tuntia, jonka
 5 jälkeen uutetaan metyleenikloridilla (1 x 30 ml). Yhdistetyt tuotteet kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Saadaan punaista öljyä, joka kromatografoidaan 70 g:lla pihappogeeliä ja eluoidaan eetterillä, jonka jälkeen saadaan
 10 NMR (CDCl₃) 3,67 (s,3H), 7,42 (d,1H), 7,60 (s,1H), 8,60 (d,1H); IR (metyleenikloridi) 1725 cm⁻¹.

2-syaani-4-(3-metoksikarbonyylipropyli)-pyridiini (0,83 g) 9 ml:ssa metanolia hydrataan 0,4 g:lla 10% palladium-hiilellä-katalysaattoria, 3 tuntia 3 ilmakehän paineessa. Seos suodatetaan, suodos haihdutetaan ja jäännös puhdistetaan preparatiivisella ohutkerroskromatografialla pihappogeelillä, eluointiaineena metanolietikkahappoetyyliesteri,
 15 1:1. Saadaan 2-aminometyyli-4-(3-metoksikarbonyylipropyli)-pyridiini. Rf = 0,37 (etikkahappoetyyliesteri-metanolli, 1:1, 20 1% ammoniumhydroksidi); NMR (CDCl₃) 3,67 (s,3H), 4,15 (s,2H).

2-aminometyyli-4-(3-metoksikarbonyylipropyli)-pyridiiniä (0,11 g) 0,5 ml:ssa 97% muurahaishappoa, kuumennetaan 90^o:ssa 18 tuntia. Reaktioseos jäähdytetään huoneen lämpötilaan, tehdään emäksiseksi ammoniumhydroksidiliuoksella ja
 25 uutetaan metyleenikloridilla (4 x 20 ml). Orgaaniset tuotteet kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Saadaan 2-(N-formyyliaminometyyli)-4-(3-metoksikarbonyylipropyli)-pyridiiniä. IR (metyleenikloridi) 1735, 1685 cm⁻¹.

Esimerkki 31:

30 7-(3-metoksikarbonyylipropyli-3-imidatso(1,5-a)pyridiiniä (esimerkki 32, 8,0 mg) liuotetaan 0,3 ml:aan metanolia ja lisätään 0,1 ml 1-normaalista natriumhydroksidiliuosta. Seosta hämmennetään 5 tuntia 25^o:ssa, haihdutetaan ja jäännös liuotetaan 5 ml:aan vettä. Vesipitoinen liuos
 35 pestään 2 ml:lla etikkahappoetyyliesteriä, pH säädetään

2-normaalisella rikkihapolla arvoon 6 ja uutetaan metyleeni-
kloridilla (3 x 5 ml). Orgaaniset uutteen kuivataan natrium-
sulfaatilla/magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan. Saadaan
7-(3-karboksipropyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä, IR (CHCl₃)
5 1720 cm⁻¹.

Esimerkki 32:

Liuesta, jossa on 7-(4,4-(bis-metoksykarbonyyli)-butyyli)-
imidatso(1,5-a)pyridiiniä (65 mg) 0,8 ml:ssa 1-normaa-
10 listaa natriumhydroksidiliuosta ja 0,5 ml:ssa etanolia, kuu-
mennetaan palautusjäähdyttään 2 tuntia. Liuotin haihdute-
taan ja jäännökseen lisätään 0,8 ml 1-normaalista kloorivety-
happoa. Vesi haihdutetaan, jäännös liuotetaan 3 ml:aan ksy-
leeniä ja kuumennetaan 4 tunnissa 137^o:een. Ksyleeni haihdu-
tetaan pois ja korvataan 2 ml:lla 1-normaalista natriumhyd-
15 roksidiliuosta. Vesipitoinen faasi uutetaan etikkahappoetyy-
liesterillä (5 ml). Liuos hapotetaan pH-arvoon 6 ja uutetaan
takaisin kloroformilla (3 x 15 ml) ja haihdutetaan, jonka
jälkeen saadaan 7-(4-karboksibutyyli)-imidatso(1,5-a)pyri-
diiniä, joka sulaa 158-161^o:ssa.

20 Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

Edellä esitetyn menetelmän mukaisesti (esim. esimer-
kit 28 ja 32) 4-(3-klooripropyli)-pyridiini muutetaan 4-
(3-klooripropyli)-2-syaanipyridiiniksi. NMR (CDCl₃) 3,56
(t,2H), 7,40 (d,1H), 7,57 (s,1H), 8,60 (d,1H).

25 Liuos, jossa on boraani-dimetyylisulfidia (0,83 ml,
7,7 mmoolia) 7 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään hitaas-
ti palautusjäähdyttään kiehuvaan liuokseen, jossa on 4-(3-
klooripropyli)-2-syaanipyridiiniä (1,24 g, 6,9 mmoolia)
7 ml:ssa tetrahydrofuraania, samanaikaisesti tislataan di-
30 metyyllisulfidia pois. Sen jälkeen kun lisäys on suoritettu,
seosta keitetään 15 minuuttia palautusjäähdyttään, jäähdy-
tetään 30^o:een ja lisätään 6-normaalista kloorivetyhappoa.
Kun vedyn kehitys on lakannut, seosta keitetään 30 minuut-
tia palautusjäähdyttään, jäähdytetään 0^o:een, kyllästetään
35 kiinteällä natriumkarbonaatilla ja uutetaan metyleeniklori-

75569

dilla (4 x 50 ml). Orgaaniset uutteen kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan. Saadaan öljy, joka suodatetaan 10 g:n piihappoa läpi (1:1, etikkahappoetyyliesteri-metanoli). Saadaan 2-aminometyyli-4-(3-klooripropyli)-pyridiiniä keltaisena öljynä, NMR (CDCl₃) 3,55 (t,2H), 4,20 (s,2H).

Liuosta, jossa on 2-aminometyyli-4-(3-klooripropyli)-pyridiiniä (0,47 g) 1 ml:ssa muurahaishappoa, kuumennetaan 18 tuntia 90^o:ssa, jäädytetään 0^o:een ja tehdään emäksiseksi kyllästetyllä, vesipitoisella ammoniumhydroksidiliuoksella. Uutetaan metyleenikloridilla (4 x 10 ml), kuivataan magnesiumsulfaattilla ja haihdutetaan, jonka jälkeen saadaan 2-(N-formyyliaminometyyli)-4-(3-klooripropyli)-pyridiiniä (IR 1674 cm⁻¹). Tätä kuumennetaan fosforioksidikloridissa (0,75 g) 15 tuntia 90^o:ssa. Ylimääräinen fosforioksidikloridi haihdutetaan toluenilla pois, jäännös suspendoidaan metyleenikloridiin (15 ml), jäädytetään 0^o:een ja tehdään emäksiseksi kyllästetyllä ammoniumhydroksidilla. Jäännös uutetaan metyleenikloridilla (4 x 15 ml), kuivataan natriumsulfaattilla ja puhdistetaan ohutkerroskromatograafisesti (pii-happogeeli, etikkahappoetyyliesteri), jonka jälkeen saadaan 7-(3-klooripropyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä (R_f = 0,24, etikkahappoetyyliesteri) kumimaisena aineena. NMR (CDCl₃), 3,58 (t,2H), 6,42 (q,1H), 7,21 (s,1H), 7,32 (s,1H), 7,88 (d,1H), 8,07 (s,1H).

Liuosta, jossa on 7-(3-klooripropyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä (50 mg), malonihappo-dimetyyliesteriä (0,14 g) ja kaliumkarbonaattia (144 mg) 2 ml:ssa dimetyyliformamidia, kuumennetaan 9 tuntia 80-90^o:ssa. Liuotin haihdutetaan, jäännös liuotetaan 10 ml:aan vettä ja uutetaan etikkahappoetyyliesterillä (2 x 10 ml). Orgaaniset uutteen pestään 2-normaalilla kloorivetyhapolla (2 x 10 ml). Vesipitoiset uutteen tehdään emäksiseksi kiinteällä natriumvetykarbonaattilla, uutetaan metyleenikloridilla (3 x 10 ml), kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan. Saadaan 7-(4,4-(bis-metoksikarbonyyli)-butyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä. NMR

(CDCl₃) 3,40 (s,6H), 6,06 (d,1H); IR (metyleenikloridi) 1725 cm⁻¹.

Esimerkki 33:

Liuosta, jossa on 5-(5,5-(bis-etoksikarbonyyli)-pentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä (0,60 g) 6,5 ml:ssa 1-normaalista natriumhydroksidiliuosta ja 4 ml:ssa metanolia, kuumennetaan 2 tuntia palautusjäähdyttären. Liuotin haihdutetaan ja 6,5 ml 1-normaalista kloorivetyhappoa lisätään. Sen jälkeen vesi haihdutetaan pois ja saatua 5-(5,5-(bis-karboksi)-pentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä kuumennetaan 25 ml:ssa ksyleeniä 4 tuntia 137^o:ssa. Ksyleeni korvataan 16 ml:lla 1-normaalista natriumhydroksidiliuosta. Vesipitoinen faasi uutetaan etikkahappoetyyliesterillä (15 ml), hapotetaan pH-arvoon 6 ja uutetaan takaisin kloroformilla (3 x 40 ml), kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan, jonka jälkeen saadaan 5-(5-karboksipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä, joka sulaa 146-147^o:ssa (esimerkin 2 yhdiste).

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

Liuosta, jossa on 5-(4-klooributyyli)-imidatso(1,5-a) (0,42 g), malonihappo-dietyyliesteriä (1,34 g) ja kaliumkarbonaattia (1,15 g) 20 ml:ssa dimetyyliformamidia, kuumennetaan typpi-atmosfäärissä 10 tuntia 80-90^o:ssa. Liuotin haihdutetaan ja jäännös liuotetaan 50 ml:aan vettä. Vesipitoinen faasi uutetaan etikkahappoetyyliesterillä (3 x 40 ml). Uutteet pestään 2-normaalisella kloorivetyhapolla (3 x 10 ml). Vesipitoinen faasi tehdään emäksiseksi kiinteällä natriumkarbonaatilla, uutetaan metyleenikloridilla (3 x 20 ml), utteet kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Saadaan 5-(5,5-bis-etoksikarbonyyli)-pentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä, joka sulaa 59-61^o:ssa.

Lähtöaineena käytettyä 5-(4-klooributyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä valmistetaan esimerkissä 4 lähtöaineen valmistamiseksi esitetyn menetelmän mukaisesti, käyttäen reagenssina 1-bromi-3-klooripropaania 1-bromi-4-klooributaanin sijasta.

Esimerkki 34:

Pyridinium-dikromaattia (0,94 g) lisätään kiinteänä liuokseen, jossa on 5-(6-hydroksiheksyyli)-imidatso(1,5-a) pyridiiniä (123 mg) 10 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia, typpi-
5 piatmosfäärissä 25^o:ssa. Liuosta hämmennetään 6 tuntia, kaadetaan 150 ml:aan vettä ja uutetaan metyleenikloridilla (5 x 20 ml). Orgaaniset uutteen pestään 1-normaalilla natriumhydroksidiliuoksella. Vesipitoinen faasi hapotetaan pH-arvoon 6, uutetaan metyleenikloridilla, uute kuivataan natrium-
10 sulfaatilla/magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan. Saadaan esimerkin 2 yhdiste 5-(5-karboksipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini. Sul.p. 145-146^o.

Esimerkki 35:

5-metyyli-imidatso(1,5-a)pyridiini (J.Org.Chem. 40,
15 1210 (1975), 424,7 g) lisätään 12 litran kolviin, joka on varustettu mekaanisella sekoittimella ja lämpömittarilla ja täytetty tyypellä. Kolviin lisätään kuivaa tetrahydrofuraania (3000 ml) ja saatu liuos jäädytetään kuivajää/asetonihauteessa -65^o:een. Liuokseen lisätään typpi-
20 yhdellä kertaa n-butyylilitiumia (1,0 moolia, 2,4-normaalista heksaanissa). Lämpötila kohoaa -32^o:een. Seos jäädytetään uudestaan -50^o:een ja samalla tapaa lisätään vielä mooli n-butyylilitiumia. Lämpötila kohoaa jälleen ja seos jäädytetään -50^o:een, jonka jälkeen lisätään kolmas mooli
25 n-butyylilitiumia. Reaktioseosta hämmennetään 20 minuuttia, jolloin lämpötila laskee -65^o:een. Hämmennettyyn liuokseen lisätään sen jälkeen niin nopeasti kuin mahdollista kylmä (-67^o) liuos, jossa on 5-bromi-1,1,1-trietoksipentaania (606,9 g) 500 ml:ssa tetrahydrofuraania, tällöin lämpötila
30 kohoaa -25^o:een. Sen jälkeen reaktioseos lämmitetään -15^o:een, hämmennetään 2 tuntia, lisätään etikkahappoa (50 ml) ja suurin osa liuottimesta haihdutetaan tyhjässä. Jäännös liuotetaan 2000 ml:aan etyylietteriä, lisätään etikkahappoa (100 ml) ja 12-normaalista kloorivetyhappoa (100 ml)
35 ja jäädytetään 0^o:een. Seokseen lisätään 15-20 minuutin

kuluttua jääkylmää, 7,5-normaalista ammoniumhydroksidia (1000 ml). Orgaaninen faasi erotetaan ja vesipitoinen faasi pestään etyylietterillä (500 ml). Vesipitoisen kerroksen pH säädetään ammoniumhydroksidilla arvoon 9 ja uutetaan taas etyylietterillä (500 ml). Yhdistetyt eetteriuutteet pestään laimealla natriumkloridiliuoksella ja pH säädetään kaliumhydroksidilla arvoon 13-14. Eetteriuute käsitellään aktiivihiehillä ja magnesiumsulfaatilla. Seos suodatetaan ja haihdutetaan. Saadaan tumma öljy, joka kuivataan 2 mm Hg:ssä. Öljy tislataan suurtyhjössä. Saadaan esimerkin 1 yhdistettä, 5-(5-etoksikarbonyylipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä, joka kiehuu 220°/0,2 mmHg.

Lähtöaineena käytettyä 5-bromi-1,1,1-trietoksipentaania valmistetaan seuraavalla tavalla:

15 Typpi-atmosfäärissä lisätään 5 litran kolmikaulakolviin 5-bromivaleronitriiliä (1200 g). Koko reaktiokolvi asetetaan sen jälkeen jäähauteeseen ja siihen johdetaan hitaasti 287 g kloorivetykaasua. Sen jälkeen reaktioseos laimennetaan etyylietterillä (3200 ml) ja sitä hämmennetään yön yli 4°:ssa. 20 Saatu suspensio jäädytetään kuivajää/asetoni-hauteessa -30°:een. Saatu, kiinteä aine erotetaan, pestään etyylietterillä ja kuivataan tyhjöksikaattorissa kaliumhydroksidin ja fosforipentoksidin päällä 3 päivää. Saadaan 5-bromi-imidovaleriaanahappo-etyyliesteri-hydrokloridia, jota käytetään 25 seuraavassa vaiheessa ilman enempää puhdistusta.

5-bromi-imidovaleriaanahappo-etyyliesteri-hydrokloridi (556 g) lisätään typpi-atmosfäärissä 12 litran kolviin, joka on varustettu mekaanisella sekoittimella. Lisätään vedetöntä etanolia (836 g), jonka jälkeen reaktioseosta hämmennetään 2 tuntia huoneen lämpötilassa, jolloin saadaan kirkas liuos. Kolviin lisätään etyylietteriä (3700 ml) ja seosta hämmennetään huoneen lämpötilassa 3 päivää. Liuos jäädytetään -30°:een ja saatu ammoniumkloridi suodatetaan pois. Suodos haihdutetaan kuiviin pyöröhaihduttimessa tyhjössä. 35 Jäännös tislataan suurtyhjössä (0,2 mmHg), jolloin käy-

tään 12 cm:n fraktiokolonnia. Noin 71-82^o:ssa tislautuva pääfraktio otetaan talteen ja tislataan uudestaan 46 cm:n kolonnilla. Saadaan 5-bromi-1,1,1-trietoksipentaania, joka kiehuu 60-62^o/0,2 mm Hg.

5 5-(5-etokskarboxyylipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä voidaan valmistaa myös lähtemällä 2-(N-formyyliaminometyyli)-6-(5-etokskarboxyylipentyyli)-pyridiinistä esimerkeissä 28, 30 ja 32 esitetyn renkaansulkemis-menettelyn mukaisesti.

10 Esimerkki 36:

5-(5-etokskarboxyylipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini (1091 g) lisätään typpi-atmosfäärissä 12 litran pyöreäpohjaiseen kolviin, johon lisätään etyylialkoholia (95%, 420 ml), samalla hämmentäen. Sen jälkeen lisätään annoksittain samalla hämmentäen, 2-normaalista natriumhydroksidiliuosta (2100 ml). Lisäyksen jälkeen seos kuumennetaan 20 minuutin kuluessa 70^o:een. Saadaan liuos, jota kuumennetaan edelleen 2 tuntia. Lisätään vielä toinen erä natriumhydroksidia (50% liuos, 21 ml) ja kuumentamista jatketaan 40 minuuttia. Reaktioseos jäädytetään, lisätään 12-normaalista kloorivetyhappoa (30 ml) ja etyylialkoholi haihdutetaan alennetussa paineessa. Saatu liuos pestään etyylietterillä (1700 ml), väri poistetaan aktiivihiehillä, suodatetaan ja hapotetaan etikkahapolla. Yön yli 4^o:ssa kiteytyvä tuote erotetaan, pestään ensin vedellä, jonka jälkeen etyylietterillä (1000 ml) ja kuitataan. Saadaan 5-(5-karboxypentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä, joka sulaa 146-148^o:ssa ja on identtinen esimerkin 2 tuotteen kanssa.

Esimerkki 37:

30 Seuraavat yhdisteet valmistetaan analogisesti edellä olevissa esimerkeissä kuvattujen menetelmien mukaan:

a) 5-(4-etokskarboxyylibut-3-enyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini kondensoimalla 5-metyyliimidatso(1,5-a)pyridiini 4-bromikrotonihaptoetyyliesterin kanssa;

35 b) 5-(9-hydroksinon-7-ynyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini kon-

densoimalla 1-tetrahydropyranyylioksi-8-bromiokt-6-yyini 5-metyyli-imidatso(1,5-a)pyridiinin kanssa ja suorittamalla sen jälkeen hydrolyysi.

Esimerkki 38:

5 Liuos, jossa on 5-(6-oksoheptyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä (0,35 g) 10 ml:ssa dioksaania, lisätään hitaasti 22-25^o:ssa (jäähaude-jäähdytys, tarvittaessa) natriumhypobromitiin (5,2 mmoolia) voimakkaasti hämmennettyyn vesipitoiseen liuokseen (3 ml). 3 tunnin kuluttua ylimääräinen
10 natriumhypobromiitti tuhotaan natriumbisulfiitilla ja liuotin haihdutetaan. Jäännös liuotetaan 10 ml:aan 0,5-normaalista natriumhydroksidiliuosta, uutetaan eetterillä (2 x 5 ml) ja pH säädetään kons.rikkihapolla arvoon 6. Uutetaan metyleenikloridilla (3 x 10 ml), kuivataan natriumsulfaattila/magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan, jonka jälkeen saadaan 5-(5-karboksipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä, joka on esimerkin 2 yhdiste.

 Lähtöaine valmistetaan käsittelemällä 5-(4-klooributyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä asetetikkahappo-etyyliesterillä natriumhydridin läsnäollessa ja suorittamalla sen jälkeen hydrolyysi laimealla natriumhydroksidiliuoksella.

Esimerkki 39:

 Typpiatmosfäärissä lisätään jodikide seokseen, jossa on magnesiumlastuja (36,1 g, 1,5 mmoolia) ja 5-(4-klooributyyli)-imidatso 1,5-a pyridiiniä (313 mg) 0,2 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Sen jälkeen kun magnesiumlastut ovat liuenneet, lisätään vielä 2 ml vedetöntä tetrahydrofuraania ja bromietikkahappoetyyliesteriä (0,43 g). Reaktio-
25 seosta hämmennetään tunti huoneen lämpötilassa, keitetään palautusjäähdyttään 30 minuuttia, jäähdytetään 25^o:een, laimennetaan 20 ml:lla etikkahappoetyyliesteriä ja pestään vedellä (2 x 10 ml). Orgaaninen faasi kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Saadaan 5-(5-etoksikarbonyylipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä öljynä. Tätä keitetään palautusjäähdyttään 3 tuntia 10 ml:ssa metanolia ja 5 ml:ssa 1-normaa-
35

75569

lista natriumhydroksidiliuosta. Metanoli haihdutetaan ja jäännös liuotetaan 10 ml:aan vettä. Tämä liuos pestään 10 ml:lla etikkahappoetyyliesteriä ja pH säädetään kons. kloorivetyhapolla arvoon 6. Uutetaan metyleenikloridilla (5 x 10 ml), kuivataan natriumsulfaatilla/magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan, jonka jälkeen saadaan 5-(5-karboksipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä, joka on esimerkin 2 yhdiste.

Esimerkki 40:

Seokseen, jossa on magnesiumlastuja (36,5 mg) ja 5-(5-klooripentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä (313 mg) 0,2 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania, lisätään typpi-atmosfäärissä jodikide. Sen jälkeen kun magnesiumlastut ovat liuenneet, lisätään vielä 2 ml tetrahydrofuraania. Liuos jäähdytetään -5° :een ja siihen johdetaan 30 minuutin ajan kuivaa hiilidioksidikaasua, samalla voimakkaasti hämmentäen. Liuotin haihdutetaan ja jäännös liuotetaan 10 ml:aan 25% rikkihappoa. Liuos pestään 5 ml:lla eetteriä, hapotetaan pH-arvoon 6, uutetaan metyleenikloridilla (4 x 15 ml). Uutteet kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan. Saadaan esimerkin 2 yhdiste, joka on 5-(5-karboksipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä.

Esimerkki 41:

Seos, jossa on 5-(6-karboksi-6-okso-heksyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä (0,52 g) ja 0,5 g lasijauhetta, kuumentetaan vaiheittain 240° :een. Reaktioseosta pidetään tunnin 240° :ssa ja sen jälkeen se jäähdytetään huoneen lämpötilaan. Jäännös liuotetaan metyleenikloridiin ja kiinteä aine suodatetaan pois. Haihduttamalla ja kiteyttämällä uudestaan saadaan 5-(5-karboksipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä, joka on esimerkin 2 yhdiste.

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla: 5-(5-klooripentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiini liuotetaan dime-tyyli-formamidiin, lisätään 2-etoksikarbonyyli-1,3-ditiaania ja natriumhydridiä, sen jälkeen käsitellään N-bromisukkinimidillä vesipitoisessa asetonissa ja hydrolysoidaan lai-

mealla natriumhydroksidiliuoksella. Saadaan 5-(6-karboksi-6-oksoheksyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä.

Esimerkki 42:

Liuosta, jossa on 5-(4-karboksibutyli)-imidatso
 5 (1,5-a)pyridiiniä (0,22 g) ja oksalylikloridia (0,2 g)
 10 ml:ssa kloroformia, keitetään 1,5 tuntia palautusjäähdyt-
 täen. Liuotin haihdutetaan, jäännös liuotetaan 15 ml:aan
 juuri tislattua kuivaa dioksaania. Jäähdyttäen, 0^o:ssa ja
 sen alle, lisätään liuos ekvimolaariseen määrään diatsome-
 10 taanin eetteripitoista liuosta. Seoksen annetaan seistä
 huoneen lämpötilassa yön yli ja eetteri haihdutetaan varo-
 vasti. Liuos, jossa on hopeaoksidia (0,14 g) 1 ml:ssa 0,84-
 molaarista natriumtiosulfaattia, lisätään saadun diatsoyh-
 disteen liuokseen. Seosta hämmennetään 3 tuntia huoneen
 15 lämpötilassa ja siihen lisätään annoksittain vielä hopea-
 oksidia (0,14 g). Sen jälkeen seosta hämmennetään 1 tunti
 50^o:ssa, jäähdytetään, suodatetaan ja lisätään 1% vesipi-
 toista natriumhydroksidiliuosta. Vesipitoinen faasi hapo-
 tetaan kons.rikkihapolla, uutetaan metyleenikloridilla,
 20 uute kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan, jonka
 jälkeen saadaan 5-(5-karboksipentyli)-imidatso(1,5-a)-py-
 ridiiniä, joka on esimerkin 2 yhdiste.

Esimerkki 43:

Seosta, jossa on 4,1 g 5-(5-hydroksipentyli)-imidat-
 25 so(1,5-a)pyridiiniä, 1,5 ml vettä, 1,7 g nikkelikarboonyliä,
 0,5 g nikkelikloridiheksahydraattia ja 0,3 ml kons. kloori-
 vetyhappoa, kuumennetaan 10 tuntia hiilimonoksidissa kor-
 keassa paineessa. Sen jälkeen kaikki haihtuvat aineet haih-
 dutetaan. Jäljelle jäävä vesipitoinen faasi pestään eette-
 30 rillä (5 ml), pH säädetään 6-normaalilla natriumhydrok-
 sidiliuoksella arvoon 10 ja uutetaan uudelleen eetterillä
 (10 ml). Hapotetaan pH-arvoon 6, uutetaan metyleeniklori-
 dilla, haihdutetaan ja kiteytetään uudestaan kloroformi/
 eetteristä, jonka jälkeen saadaan 5-(5-karboksipentyli)-
 35 imidatso(1,5-a)pyridiiniä, joka on esimerkin 2 yhdiste.

Samalla tavalla käsittelemällä 5-(4-pentenyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä nikkelikarboonyllilla saadaan myös 5-(5-karboksipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä.

Esimerkki 44:

5 Seoksen, jossa on hopeanitraattia (0,34 g) 10 ml:ssa vettä ja 5-(5-formyyli-pentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä (0,2 g) 10 ml:ssa dioksaania, pH säädetään 1-normaalilla natriumhydroksidiliuoksella arvoon 10 ja seos kuumennetaan lievästi tunnin kuluessa 70-80^o:een. Erottuva hopea suodetaan pois piimaan läpi ja suodoksen tilavuus haihdutetaan 10 50%:iin. Saatu, vesipitoinen emäs uutetaan etikkahappo-etyyliesterillä, pH säädetään kons. rikkihapolla arvoon 6 ja uutetaan metyleenikloridilla (5 x 10 ml). Kuivataan natriumsulfaatilla/magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan, jonka jäl- 15 keen saadaan 5-(5-karboksipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä.

Lähtöaineena käytettyä 5-(5-formyyli-pentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä valmistetaan seuraavalla tavalla:

20 5-(6-klooriheksyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä käsitellään dimetyylisulfoksidilla, trietyyliamiinilla ja hopea-tetrafluoriboraatilla menetelmällä, joka on esitetty julkaisussa Tetrahedron Letters 1974, 917.

Esimerkki 45:

25 Liuokseen, jossa on 5-(6,6-dimetoksiheksyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä (0,456 g) 20 ml:ssa metyleenikloridia, johdetaan otsonia 4 tuntia -50^o:ssa. Ylimääräinen otsoni syrjäytetään tyypellä. Seokseen lisätään 1 ml dimetyylisulfidia -78^o:ssa ja seoksen annetaan hitaasti lämmitä huoneen lämpötilaan. Liuotin haihdutetaan, jäännös liuotetaan 30 ml:aan metanolia ja sitä keitetään palautusjäähdyttään 2 tuntia 10 ml:n kanssa 1-normaalista natriumhydroksidiliuosta. Metanoli haihdutetaan ja jäännös pestään etikkahappo-etyyliesterillä (5 ml) ja pH säädetään kons. rikkihapolla arvoon 6. Uutetaan metyleenikloridilla (5 x 10 ml), kuivataan 35 magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan, jonka jälkeen saadaan

5-(5-karboksipentyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä.

Esimerkki 46:

2-(N-formyyliaminometyyli)-6-(5-etokskarboxyyli)-
 5 pyridiiniä (1,0 g) kuumennetaan 0,25 ml:n kanssa fos-
 forioksikloridia 10 ml:ssa tolueenia 15 tuntia 90^o:ssa.
 Ylimääräinen fosforioksikloridi haihdutetaan tolueenilla
 pois. Jäännös tehdään emäksiseksi kyllästetyllä ammonium-
 hydroksidiliuoksella 0^o:ssa ja uutetaan metyleenikloridilla
 10 (4 x 50 ml). Uutteet kuivataan natriumsulfaatilla ja kromato-
 grafoidaan (40 g piihappogeeliä, etikkahappoetyyliesteri).
 Saadaan 5-(5-etokskarboxyyli)-imidatso(1,5-a)pyri-
 diiniä.

Lähtöaine valmistetaan edellä olevissa esimerkeissä
 15 6-(5-etokskarboxyyli)-2-syaani-pyridiinin valmis-
 tamiseksi kuvatun menetelmän mukaisesti.

Esimerkki 47:

Liuos, jossa on litiumdi-isopropyliamidia (1,0 g:sta
 di-isopropyliamiinia ja 6,9 ml:sta 1,6-normaalista n-bu-
 20 tyylilitiumia) ja heksametyylifosforiamidia (1,8 g) 50 ml:
 ssa tetrahydrofuraania, jäädytetään -50^o:een ja siihen li-
 sätään tipoittain propiolihatta (0,35 g). Reaktioseoksen
 annetaan hitaasti (2 tunnin kuluessa) lämmitä -15^o:een ja
 siihen lisätään tipoittain, 15 minuutin kuluessa, 5-(4-kloori-
 25 ributyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä (1,04 g) 10 ml:ssa tet-
 rahydrofuraania. Jäädytys poistetaan ja reaktioseosta häm-
 mennetään 90 minuuttia huoneen lämpötilassa. Seos kaadetaan
 100 g:aan jäitä, vesipitoinen faasi erotetaan, pestään jää-
 etikalla (20 ml), pH säädetään kons. rikkihapolla arvoon 2
 ja pestään uudestaan etikkahappoetyyliesterillä (20 ml).
 30 Vesipitoisen faasin pH säädetään pH-arvoon 6 ja se uutetaan
 metyleenikloridilla. (5 x 30 ml). Uutteet kuivataan natrium-
 sulfaatilla/magnesiumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdute-
 taan. Saadaan 5-(6-karboxiheks-5-ynyyli)-imidatso(1,5-a)
 pyridiiniä.

Esimerkki 48:

Liuos, jossa on 5-metyyli-imidatso(1,5-a)pyridiiniä
 (4,0 g, 0,03 moolia) ja tetrametyleenidiamiinia (4,9 g)
 100 ml:ssa tetrahydrofuraania, jäädytetään typpi-atmosfää-
 5 rissä 0^o:een ja siihen lisätään tipoittein 26,5 ml 1,6-
 normaalista n-butyylilitiumia, jolloin lämpötila pidetään
 alle 5^o:n. 40 minuutin kuluttua tämä liuos lisätään jääkyl-
 mään liuokseen, jossa on 4-bromikrotonihappo-etyyliesteriä
 (7,02 g) 90 ml:ssa tetrahydrofuraania. 15 minuutin kuluttua
 10 reaktioseos hajotetaan lisäämällä ylimäärin kyllästettyä
 ammoniumkloridiliuosta ja se jaetaan veteen (100 ml) ja etik-
 kahappoetyyliesteriin (150 ml). Orgaaninen faasi kuivataan
 natriumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan. Saadaan
 15 5-(4-etoksikarbonyyli-but-3-enyyli)-imidatso(1,5-a)pyridii-
niä.

Esimerkki 49:

Liuos, jossa on 5-metyyli-imidatso(1,5-a)pyridiiniä
 (4,0 g) ja tetrametyleenidiamiinia (4,9 g) 100 ml:ssa tetra-
 hydrofuraania, jäädytetään typpi-atmosfäärissä 0^o:een ja
 20 siihen lisätään tipoittein 26,5 ml 1,6-normaalista n-butyyl-
 lilitiumia, jolloin lämpötila pidetään alle 5^o:n. 40 minuut-
 tin kuluttua tämä liuos lisätään jääkylmään liuokseen, jos-
 sa on 1-tetrahydropyranyylioksi-8-bromi-okt-6-yyiniä (10,4 g)
 80 ml:ssa tetrahydrofuraania. 30 minuutin kuluttua reaktio
 25 keskeytetään lisäämällä 50 ml 2-normaalista kloorivetyhappoa
 ja seosta hämmennetään edelleen 2 tuntia huoneen lämpötilas-
 sa. Kerrokset erotetaan ja vesipitoisen faasin pH säädetään
 50% natriumhydroksidiliuoksella arvoon 10. Uutetaan metylee-
 nikloridilla (3 x 30 ml), kuivataan natriumsulfaatilla, suo-
 30 datetaan, haihdutetaan ja kromatografoidaan (piihappogeeli,
 etikkahappoetyyliesteri), jonka jälkeen saadaan 5-(9-hydrok-
sinon-7-ynyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä.

Esimerkki 50:

Liuokseen, jossa on 150 mg 5-(4-karboksibuta-1,3-di-
 35 enyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä 9 ml:ssa metanolia, lisä-

tään 100 mg 10% palladium-hiilellä-katalysaattoria. Reaktio-
tioseosta hydrataan ilmakehän paineessa 2 tuntia. Kataly-
saattori suodatetaan pois ja liuotin haihdutetaan alennetus-
sa paineessa. Saadaan 5-(4-karboksibutyryli)-imidatso(1,5-a)
5 pyridiiniä, joka on identtinen esimerkin 8 yhdisteen kanssa.

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

Liuokseen, jossa on 18 g 3-etyylitioimidatso(1,5-a)py-
ridiiniä (Blatcher and Middlemiss, Tet.Lett. (21), 2195
(1980)) 200 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään -50° :ssa
10 tipoittain 30 minuutin kuluessa liuos, jossa on 80 ml 1,6-mo-
laarista n-butyylilitiumia heksaanissa. Lisäyksen jälkeen
reaktio-
seosta hämmennetään edelleen 45 minuuttia -50° :ssa
ja jäädytettyyn liuokseen lisätään 10 minuutin kuluessa
tipoittain 10 ml dimetyyliformamidia. Sen jälkeen reaktio-
15 seoksen annetaan lämmitä huoneen lämpötilaan ja se kaade-
taan 500 ml:aan jäävettä. Seos uutetaan 500 ml:lla dietyy-
lieetteriä. Eetteriuute kuivataan vedettömällä magnesium-
sulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan alennetussa painees-
sa. Öljymäinen jäännös puhdistetaan pylväskromatografisesti
20 pihappogeelillä ja eluoidaan dietyylieetteri-heksaani-(1:
2)-seoksella. Liuotin haihdutetaan. Saadaan 5-formyyli-3-
etyylitioimidatso(1,5-a)pyridiiniä. Sul.p. $41-43^{\circ}$.

Liuokseen, jossa on 20 g 5-formyyli-3-etyylitioimidat-
so(1,5-a)pyridiiniä 200 ml:ssa isopropanolia, lisätään noin
25 15 g Raney-nikkeliä. Reaktio-
seosta hämmennetään ja keitetään
palautusjäähdyttäen 16 tuntia. Katalysaattori suodatetaan
pois piimaalla. Suodos haihdutetaan alennetussa paineessa.
Saatu, öljymäinen jäännös puhdistetaan pylväskromatograafi-
sesti pihappogeelillä ja eluoidaan dietyylieetterietikka-
30 happoetyyliesteri-(2:1)-seoksella. Liuotin haihdutetaan
alennetussa paineessa. Saadaan 5-formyyli-imidatso(1,5-a)
pyridiiniä, joka sulaa $138-140^{\circ}$:ssa.

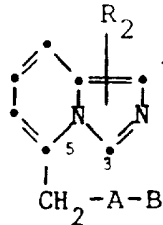
Hämmennettyyn suspensioon, jossa on 150 mg natriumhyd-
ridiä 25 ml:ssa tolueenia, lisätään tipoittain 10 minuutis-
35 sa 550 mg trietyyli-4-fosfono-krotonaattia. Reaktio-
seos

jäähdytetään jäähauteella 5^o:een. Sen jälkeen siihen lisätään 300 mg 5-formyyli-imidatso(1,5-a)pyridiiniä ja sitä hämmennetään 1 tunti huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadetaan 100 ml:aan jäävettä ja uutetaan 2 x 100 ml:lla etikkahappoetyyliesteriä. Uutteet yhdistetään, kuivataan magnesiumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Saatua öljymäinen jäännös puhdistetaan pylväskromatograafisesti pihappogeelillä ja eluoidaan dietyylietteri-etikkahappoetyyliesteriseoksella. Liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa. Saadaan 5-(4-etoksikarbonylibuta-1,3-dienyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä, joka sulaa 101-103^o:ssa.

Liuokseen, jossa on 200 mg 5-(4-etoksikarbonylibuta-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:lla vettä ja liuoksen pH säädetään kloorivetyhappolla arvoon 5. Sakka erotetaan. Saadaan 5-(4-karboksibuta-1,3-dienyyli)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä, joka sulaa 243-245^o:ssa.

Patenttivaatimukset:

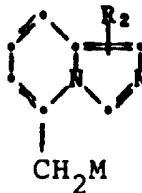
1. Analogiamenetelmä terapeutisesti vaikuttavien imidatso[1,5-a]-pyridiinien, joiden yleinen kaava on I



I

tai niiden 5,6,7,8-tetrahydrojohdannaisten valmistamiseksi, jossa kaavassa R_2 tarkoittaa vetyä, jodia tai alempialkyyliä, A tarkoittaa 3-7 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä tai 4-6 hiiliatomia sisältävää alkenyleeniä, B on karboksi, alempialkoksikarbonyyli, karbamoyyli tai N-alempialkyylikarbamoyyli, syaani tai hydroksimetyyli, jolloin "alempi"-tähteissä voi olla 1-4 hiiliatomia, tai niiden suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

1) yhdiste, jonka kaava on VI



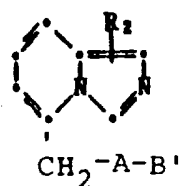
VI

jossa kaavassa M tarkoittaa alkalimetallia, R_2 on vety tai alempialkyyli, saatetaan reagoimaan kaavan VII

HO - A - B'

VII

mukaisen yhdisteen halogenidin tai metaani- tai p-tolueeni-sulfonihappoesterin kanssa, jossa kaavassa A tarkoittaa samaa kuin edellä, B' tarkoittaa karboksia, trialkoksimetyyliä, karbamoyyliä tai N-alempialkyylikarbamoyyliä, syaania, eetteröityä hydroksimetyyliä tai halogeenimetyyliä, ja saatu kaavan Ia mukainen yhdiste



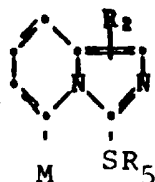
Ia

(a) jossa B' tarkoittaa trialkoksimetyyliä, muutetaan osittaisella tai täydellisellä hydrolyysillä kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa B tarkoittaa alempialkoksikarbonyyliä tai karboksia tai

(b) jossa B' tarkoittaa halogeenimetyyliä, saattamalla reagoimaan syanidi-ionien kanssa, muutetaan kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa B tarkoittaa syaania tai

(c) jossa B' tarkoittaa eetteröityä hydroksimetyyliä, hydrolysoidaan kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa B tarkoittaa hydroksimetyyliä tai

2) yhdiste, jonka kaava on VIII



VIII

jossa M tarkoittaa alkalimetallia, R₂ tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä ja R₅ tarkoittaa alempialkyyliä, saatetaan reagoimaan kaavan IX

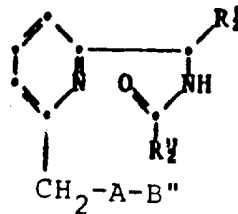


IX

mukaisen yhdisteen halogenidin tai metaani- tai p-tolueeni-sulfonihappoesterin kanssa, jossa kaavassa A tarkoittaa samaa kuin edellä, B' on karboksi, trialkoksimetyyli, karbamoyyli tai N-alempialkyylikarbamoyyli, syaani, eetteröity hydroksimetyyli tai halogeenimetyyli, saadussa yhdisteessä, jossa B' tarkoittaa trialkoksimetyyliä, halogeenimetyyliä tai eetteröityä hydroksimetyyliä, ryhmä B' muutetaan ryhmäksi B,

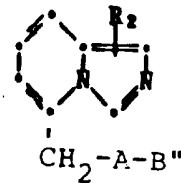
kuten menetelmävaihtoehdossa 1) on esitetty, ja saatu yhdiste desulfuroidaan reaktiolla Raney-nikkelin kanssa tai

3) yhdiste, jonka kaava on XI



XI

jossa symbolit R_2' ja R_2'' tarkoittavat vetyä tai alempialkyyliä, A tarkoittaa samaa kuin edellä ja B'' tarkoittaa karboksia, alempialkoksikarbonyyliä, karbamoyyliä tai N-alempialkyylikarbamoyyliä, syaania, hydroksimetyyliä, alempialkanoyylioksimetyyliä, eetteröityä hydroksimetyyliä tai halogeenimetyyliä, rengassuljetaan kaavan Ib



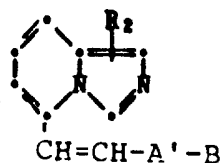
Ib

mukaiseksi yhdisteeksi ja saatu yhdiste

(a) jossa B'' tarkoittaa halogeenimetyyliä, saattamalla reagoimaan syanidi-ionien kanssa, muutetaan kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa B on syaani tai

(b) jossa B'' tarkoittaa eetteröityä hydroksimetyyliä tai alempialkanoyylioksia, hydrolysoidaan kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa B tarkoittaa hydroksimetyyliä tai

4) yhdiste jonka kaava on XIV

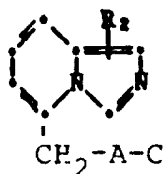


XIV

jossa A' tarkoittaa korkeintaan 6 hiiliatomia sisältävää al-

kyleeni-, alkenyleeni- tai alkynyleenitähdettä, ja R_2 ja B tarkoittavat samaa kuin edellä, hydrataan tai

5) yhdisteessä, jonka kaava on XVI



XVI

jossa R_2 ja A tarkoittavat samaa kuin edellä ja C tarkoittaa formyylia, alempialkanoyyliä, halogeenimetyyliä, dikarboksimetyyliä, karboksikarbonyyliä, vinyyliä tai di(alempialkoksii)metyyliä, muunnetaan C karboksiryhmäksi mahdollisesti pidentämällä ketjua A sen määritelmän puitteissa, ja halutussa

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

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

(c) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa B on karbamoyyli, saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa B on syaani, hydrolysoidaan osittain,

(d) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa B on hydroksimetyyli, saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa B on karboksi tai alempialkoksikarbonyyli, pelkistetään,

(e) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa B on karboksi, saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa B on hydroksimetyyli, hapetetaan,

(f) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa B on karboksi ja A on pidennetty terminaaliosalla CH_2 -ryhmällä, saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa B on karboksi,

muutetaan happohalogenidiksi ja saatetaan reagoimaan diatso-metaanin kanssa,

(g) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa B on karboksi ja A on pidennetty terminaalisella CH₂-ryhmällä, saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa B on hydroksimetyyli, saatetaan reagoimaan nikkelikarbonyylin kanssa,

(h) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa B on N-alempialkylylikarbamoyyli, saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa B on alempialkoksikarbonyyli tai karboksi, saatetaan reagoimaan alempialkylyliamiinin kanssa,

(i) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R₂ on jodi, saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa R₂ on vety, jodataan,

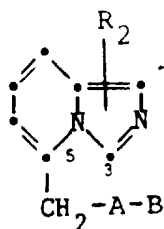
(j) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa A on alkyleeni, saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa A on alkenyleeni, hydrataan

ja/tai haluttaessa muutetaan saatu vapaa yhdiste suolaksi tai saatu suola vapaaksi yhdisteeksi tai toiseksi suolaksi ja/tai haluttaessa saatu isomeeri- tai rasemaattiseos erotetaan yksittäisiksi isomeereiksi tai rasemaateiksi ja/tai haluttaessa saadut rasemaatit lohkaistaan optisiksi antipodeiksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n - n e t t u siitä, että valmistetaan 5-(5-karboksipentyyli)-imidatso[1,5-a]pyridiini tai sen suola.

Patentkrav:

1. Analogiförfarande för framställning av terapeutiskt verkande imidazo[1,5-a]-pyridiner med den allmänna formeln I



I

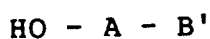
eller deras 5,6,7,8-tetrahydroderivat, i vilken formel R_2 betecknar väte, jod eller lågalkyl, A betecknar alkylen med 3-7 kolatomer, eller alkenylen med 4-6 kolatomer, B är karboxi, lågalkoxikarbonyl, karbamoyl eller N-lågalkylkarbamoyl, cyan eller hydroximetyl, varvid "låg"-resterna kan innehålla 1-4 kolatomer, eller salter därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att

1) en förening med formeln VI



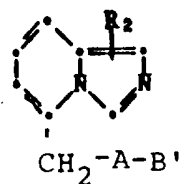
VI

i vilken formel M betecknar en alkalimetall och R_2 är väte eller lågalkyl, omsätts med en halogenid eller en metan- eller p-toluensulfonsyraester av en förening med formeln VII



VII

i vilken formel A betecknar detsamma som ovan, B' betecknar karboxi, trialkoximetyl, karbamoyl eller N-lågalkylkarbamoyl, cyan, företrad hydroximetyl eller halogenmetyl, och den erhållna föreningen med formeln Ia



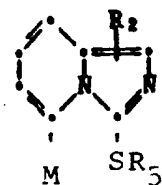
Ia

(a) i vilken B' betecknar trialkoximetyl, överförs medelst partiell eller total hydrolys i en förening med formeln I, vari B betecknar lågalkoxikarbonyl eller karboxi eller

(b) i vilken B' betecknar halogenmetyl, genom att omsätta med cyanidjoner, överförs i en förening med formeln I, vari B betecknar cyan eller

(c) i vilken B' betecknar företrad hydroximetyl, hydrolyseras till en förening med formeln I, vari B betecknar hydroximetyl eller

2) en förening med formeln VIII



VIII

i vilken M betecknar en alkalimetall, R₂ betecknar väte eller lågalkyl och R₅ betecknar lågalkyl, omsätts med en halogenid eller en metan- eller p-toluensulfonsyraester av en förening med formeln IX

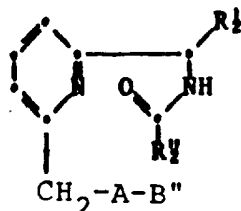


IX

i vilken formel A betecknar detsamma som ovan, B' är karboxi, trialkoximetyl, karbamoyl eller N-lågalkylkarbamoyl, cyan, företrad hydroximetyl eller halogenmetyl, i den erhållna föreningen, vari B' betecknar trialkoximetyl, halogenmetyl eller företrad hydroximetyl, gruppen B' överförs i gruppen B, såsom i förfarandalternativet 1) beskrivs, och den erhållna föreningen desulfureras genom omsättning med Raney-nickel

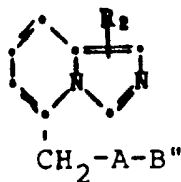
eller

3) en förening med formeln XI



XI

i vilken symbolerna R_2' och R_2'' betecknar väte eller lågalkyl, A betecknar detsamma som ovan och B'' betecknar karboxi, lågalkoxikarbonyl, karbamoyl eller N-lågalkylkarbamoyl, cyan, hydroximetyl, lågalkanoyloximetyl, företrad hydroximetyl eller halogenmetyl, ringslutes till en förening med formeln Ib



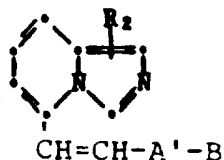
Ib

och den erhållna föreningen

(a) i vilken B'' betecknar halogenmetyl, genom att omsätta med cyanidjoner, överförs i en förening med formeln I, vari B är cyan eller

(b) i vilken B'' betecknar företrad hydroximetyl eller lågalkanoyloxi, hydrolyseras till en förening med formeln I, vari B betecknar hydroximetyl eller

4) en förening med formeln XIV

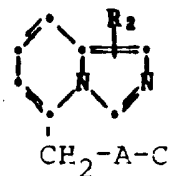


XIV

i vilken A' betecknar en alkylen-, alkenylen- eller alkynylenrest med högst 6 kolatomer, och R_2 och B betecknar det-

samma som ovan, hydreras eller

5) i en förening med formeln XVI



XVI

i vilken R_2 och A betecknar detsamma som ovan och C betecknar formyl, lågalkanoyl, halogenmetyl, dikarboximetyl, karboxikarbonyl, vinyl eller di(lågalkoxi)metyl, överförs C i en karboxigrupp eventuellt genom att förlänga kedjan A inom ramerna för dess definition, och, om så önskas,

(a) för framställning av 5,6,7,8-tetrahydroderivat av föreningarna med formeln I, den erhållna föreningen med formeln I, som inte är hydrerad i 5-, 6-, 7- och 8-ställningarna, hydreras,

(b) för framställning av föreningar med formeln I, vari B är karboxi, en erhållen förening med formeln I, vari B är lågalkoxikarbonyl, karbamoyl eller cyan, hydrolyseras,

(c) för framställning av föreningar med formeln I, vari B är karbamoyl, en erhållen förening med formeln I, vari B är cyan, hydrolyseras partiellt,

(d) för framställning av föreningar med formeln I, vari B är hydroximetyl, en erhållen förening med formeln I, vari B är karboxi eller lågalkoxikarbonyl, reduceras,

(e) för framställning av föreningar med formeln I, vari B är karboxi, en erhållen förening med formeln I, vari B är hydroximetyl, oxideras,

(f) för framställning av föreningar med formeln I, vari B är karboxi och A är förlängd med en terminal CH_2 -grupp, en erhållen förening med formeln I, vari B är karboxi, överförs i en syrahalogenid och omsätts med diazometan,

(g) för framställning av föreningar med formeln I, vari B är karboxi och A är förlängd med en terminal CH_2 -grupp, en erhållen förening med formeln I, vari B är hydroximetyl, om-

sätts med nickelkarbonyl,

(h) för framställning av föreningar med formeln I, vari B är N-lågalkylkarbamoyl, en erhållen förening med formeln I, vari B är lågalkoxikarbonyl eller karboxi, omsätts med lågalkylamin,

(i) för framställning av föreningar med formeln I, vari R₂ är jod, en erhållen förening med formeln I, vari R₂ är väte, joderas,

(j) för framställning av föreningar med formeln I, vari A är alkylen, en erhållen förening med formeln I, vari A är alkenylen, hydreras

och/eller, om så önskas, en erhållen fri förening överförs i ett salt eller ett erhållet salt i en fri förening eller ett annat salt och/eller, om så önskas, en erhållen isomer- eller racematblandning uppdelas i enskilda isomerer eller racemat och/eller, om så önskas, erhållna racemat uppdelas i optiska antipoder.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k-
n a t därav, att man framställer 5-(5-karboxipentyl)-imi-
dazo[1,5-a]pyridin eller ett salt därav.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Journal of medicinal chemistry 16 (1973):11 p. 1272-76.

Angewandte Chemie 75 (1963):22 p. 1102-2.

Journal of Heterocyclic chemistry 16 (1979):7 p. 1349-51.