



FI000108434B



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) FI 108434 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

31.01.2002

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

C07D 235/24, 403/10

(21) Patentihakemus - Patentansökning

911936

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

22.04.1991

(24) Alkuperä - Löpdag

22.04.1991

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

28.10.1991

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

27.04.1990 JP 2-113148 P

30.05.1990 JP 2-141942 P

06.08.1990 JP 2-208662 P

01.10.1990 JP 2-264579 P

24.12.1990 JP 2-413679 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Takeda Chemical Industries, Ltd, 3-6, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka 541, JAPANI, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Naka,Takehiko, 15-711, 4 Kamokogahara 1-chome, Higashinada-ku, Kobe, Hyogo 658, JAPANI, (JP)
2 •Nishikawa,Kohei, 5-19, Oharano-kamisatorimicho, Nishikyo-ku, Kyoto 610-11, JAPANI, (JP)
3 •Kato,Takeshi, 16-8, Asahimachi, Higashiosaka, Osaka 579, JAPANI, (JP)

(74) Asiamies - Ombud: Borenus & Co Oy Ab
Kansakoulukuja 3, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

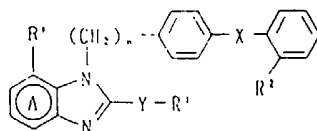
Menetelmä farmakologisesti vaikuttavien bentsimidatsolijohdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av farmakologiskt verksamma bensimidazolderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI C 94527 FI B 103044, EP A 400835

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

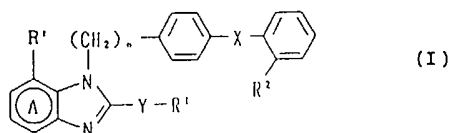
Keksinnön kohteena on analogiamenetelmä kaavan (I) mukaisten bentsimidatsolijohdannaisten



missä rengas A on bentseenirengas, joka voi valinnaisesti sisältää R':n edustaman ryhmän lisäksi muita substituentteja, R¹ on vety tai valinnaisesti substituoitu hiilivetyjäännös; R² on ryhmä, joka pystyy muodostamaan anionin, tai ryhmä, joka voidaan muuntaa anioniksi; X on fenyleeniryhmän ja fenyyliiryhmän välinen suora sidos tai väliketju, jonka atomiketjun pituus on kaksi tai vähemmän; R' on karboksyyli, sen esteri tai amidi, tai ryhmä, joka pystyy muodostamaan anionin tai joka voidaan muuntaa anioniksi; Y on -O-,

-S(O)_m- tai -N(R⁴)-, missä m on kokonaisluku 0, 1 tai 2 ja R⁴ on vety tai valinnaisesti substituoitu alkyyliryhmä; ja n on kokonaisluku 1 tai 2; tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi. Näillä yhdisteillä on tehokas angiotensiini II-antagonistinen vaikutus ja verenpainetta alentava vaikutus ja ne ovat siten käyttökelpoisia terapeuttisina aineina verenkiertosairauksien kuten korekean verenpainteen, sydänsairauksien (esim. hyperkardia, sydämen toimintavaajaus, sydäninfarkti, jne.), halvausten, aivokohtausten, munuaistulehdusten, jne. hoidossa.

Uppfinningen avser ett analogiförfarande för framställning av bensimidazolderivat med formeln (I)



där ringen A är en bensenring, som förutom gruppen R' valbart kan innehålla andra substituenten; R¹ är väte eller en valbart substituerad kolväterest; R² är en grupp som kan bilda en anjon eller en grupp som kan omvandlas till en dylik; X är en direkt bindning eller en mellanked med en atomlängd om två eller mindre mellan fenylgruppen och fenylgruppen; R' är karboxyl eller en ester därav, en amid därav eller en grupp som förmår bilda en anjon eller kan omvandlas till en anjon; Y är -O-, -S(O)_m- eller -N(R⁴)-, där m är ett helt tal 0, 1 eller 2 och R⁴ är väte eller en valbart substituerad alkylgrupp; n är ett helt tal 1 eller 2; och farmaceutiskt acceptabla salter därav. Föreningarna har en effektiv angiotensin II-antagonistisk verkan och en antihypertensiv verkan och de är således användbara som terapeutiska medel för behandling av störningar i cirkulationssystemet såsom högt blodtryck, hjärtsjukdomar (t.ex. hyperkardia, hjärtsvikt, hjärtinfarkt, etc.), slag, hjärnapoplexi, nefritis, etc.

Menetelmä farmakologisesti vaikuttavien bensimidatsolijohdannais-
naisten valmistamiseksi

Förfarande för framställning av farmakologiskt verksamma bens-
imidazolderivat

Keksintö kohdistuu menetelmään uusien bensimidatsolijohdannais-
ten, joilla on voimakas farmakologinen vaikutus, valmistamiseksi.
Tarkemmin ilmaistuna keksinnön mukaan valmistetaan yhdis-
teitä, joilla on tehokas verenpainetta alentava vaikutus ja
vahva angiotensiini-II antagonistinen vaikutus, ja jotka ovat
käyttökelpoisia terapeuttisina aineina verenkiertosaireuksien,
kuten verenpainetautiin, sydänsairauksien (esim. hyperkardia,
sydänvika, sydäninfarkti, jne.), halvausten, aivohalvausten,
munuaistaudin, jne. hoidossa.

Reniini-angiotensiinijärjestelmä liittyy kehon homeostaattiseen
toimintaan, joka kontrolloi aldosteronijärjestelmään liittyvää
koko elimistöön vaikuttavaa verenpainetta, kehon neste-
pitoisuutta, elektrolyyttien tasapainoa, jne. Reniini-angio-
tensiinijärjestelmän ja kohonneen verenpaineen välinen suhde
on selkiintynyt, kun on kehitetty angiotensiinin II muuntavan
entsyymin inhibiittoreita (ACE inhibiittori) (tämä muuntava
entsyymin tuottaa angiotensiiniä II, jolla on tehokas verisuo-
nia supistava vaikutus). Koska angiotensiini II supistaa veri-
suonia nostamalla verenpainetta angiotensiini II-reseptorien
kautta solukalvolla, angiotensiini II:n antagonistteja, kuten
ACE-inhibiittoreita, voidaan käyttää angiotensiinin aiheutta-
man korkean verenpaineen hoitamisessa.

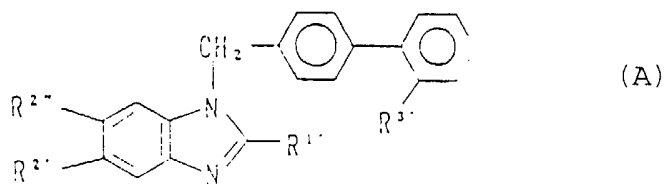
Monilla angiotensiini II:n sukuisilla aineilla, kuten sarala-
siini, [Sar¹, Ile⁸]AII ja sen kaltaisilla, on ilmoitettu ole-
van tehokas angiotensiini II-antagonismi.

Kuitenkin näiden peptidiantagonistien on ilmoitettu olevan
vaikutukseltaan lyhytkestoisia ruuansulatuskanavan ulkopuoli-
sen annostuksen jälkeen ja olevan tehottomia suun kautta an-

nettavassa annostuksessa (M. A. Ondetti and D. W. Cushman, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 13, 82-91(1978)).

Olisi hyvin toivottavaa kehittää muuhun kuin peptidiin perustuvia angiotensiini II-antagonisteja näiden ongelmien ratkaisemiseksi. Tämän alan aikaisimpia tutkimuskohteita olivat imidatsolijohdannaiset, joilla on angiotensiini II-antagonismia ja jotka on esitetty JP kuulutetuissa patenttijulkaisuissa no. 71073/1981, 71074/1981, 92270/1982, ja 157768/1983, US patentissa 4,355,040 ja US patentissa 4,340,598 jne. Myöhemmin on parannettuja imidatsolijohdannaisia esitetty julkaisuissa EP 0253310, EP 0291969, EP 0324377, JP kuulutetuissa patenttijulkaisuissa no. 23868/1988 ja 117876/1989. Lisäksi pyrroli-, pyratsoli- ja triatsolijohdannaisia on esitetty EP patentissa 0323841 ja JP kuulutetussa patenttijulkaisussa no. 287071/1989 angiotensiini II-antagonisteina.

US patentissa 4,880,804 esitetään bentsimidatsolijohdannaisia, jotka ovat antagonistisia angiotensiini II-reseptorille ja vaikuttavat in vivo rotissa munuaisen verenpaineeseen suonensisäisesti annettuina. Esimerkkejä tällaisista bentsimidatsolijohdannaisista ovat seuraavan kaavan (A) mukaiset johdannaiset



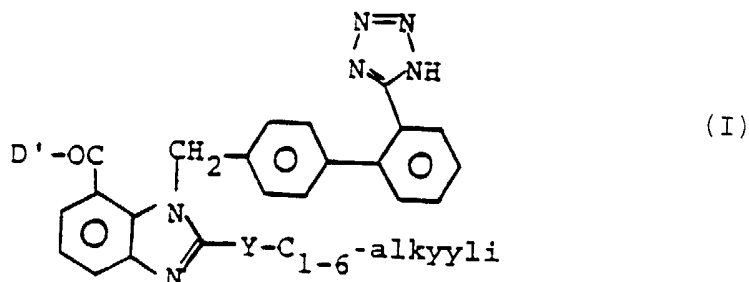
missä substituentit, esimerkiksi 5- ja/tai 6-asemassa, ovat hydroksimetyyli, metoksi, formylyli, kloori tai karboksi. Vaikka näistä useimmat esimerkein esitetyt yhdisteet ovat inaktiivisia niitä suun kautta annettaessa, on sanottu vain 6-hydroksimetyyli- ja 6-klooriyhdisteiden olevan tehokkaita niitä suun kautta annettaessa (100 mg/kg tai vähemmän). Uskotaan kuitenkin, että myös näiden esitettyjen yhdisteiden vaikutus on riittämätön kliiniseen käyttöön.

Julkaisuissa EP 392317, EP 420237 ja EP 400835 on esitetty keksinnön mukaisia yhdisteitä rakenteellisesti lähellä olevia yhdisteitä. Näillä yhdisteillä ei kuitenkaan ole bentsimidatsolirungon 7-asemassa anionista substituenttia R', eikä niillä ole yhtä hyvää angiotensiini II antagonistista vaikutusta.

Keksinnössä aikaansaadaan uusia bentsimidatsolijohdannaisia, joilla on tehokas verenpainetta alentava vaikutus ja vahva angiotensiini-II antagonismi, ja jotka ovat käytännössä arvokkaita kliinisesti käyttökelpoisina terapeuttisina aineina.

Esillä olevan keksinnön keksijät ovat sitä mieltä, että yhdisteiltä, jotka toimivat reniini-angiotensiinijärjestelmän kontrolloimiseksi ja jotka ovat kliinisesti käyttökelpoisia verenkiertosairauksien, kuten korkean verenpaineautien, sydänsairauksien (esim. hypercardia, sydänvika, sydäninfarkti, jne.) halvausten, aivohalvausten, jne. hoidossa, edellytetään voimakasta angiotensiini II-reseptori-antagonismia ja että niillä tulee esiintyä voimakasta ja kauan kestävästä angiotensiini II-antagonismia suun kautta annettavassa annostuksessa. Perinpohjaisia tutkimuksia tehtiin tämän olettamuksen perusteella. Tutkimuksen tuloksena keksijät onnistuivat syntetisoimaan uusia 2-substituoituja bentsimidatsolijohdannaisia (I), joilla on korkea angiotensiini II-reseptori-antagonismi sekä joilla on voimakas pitkävaikutteinen angiotensiini II-antagonistinen ja verenpainetta alentava vaikutus, joka ilmenee suun kautta annettuna.

Keksintö kohdistuu menetelmiin kaavan (I)



missä

Y on -O-, -S- tai -N(H)-; ja

D' on hydroksi, C₁₋₆-alkoksi, joka voi olla valinnaisesti

substituoitu 5-metyyli-2-oksi-1,3-dioksolen-4-yyllillä, C₂₋₃-alkenylioksi, joka voi valinnaisesti olla substituoitu fenyyllillä, tai ryhmä, jonka kaava on -OCH(R⁷)OCOR⁸, missä R⁷ on vety tai C₁₋₆-alkyyli ja R⁸ on C₁₋₆-alkyyli, C₅₋₇-sykloalkyyli, fenyyli, C₁₋₆-alkoksi tai C₅₋₇-sykloalkoksi, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi.

Nämä yhdisteet ovat odottamattoman tehokkaita angiotensiini II-antagonisteja, jotka ovat arvokkaita verenkiertojärjestelmän sairauksien, kuten verenpainetautien, sydänsairauksien, halvausten, munuaistaudin, jne. hoidossa.

Näitä yhdisteitä voidaan käyttää farmaseuttisissa koostumuksissa, jotka sisältävät tehokkaan määrän kaavan I mukaista bentsimidatsolijohdannaista ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan. Nämä koostumukset ovat käyttökelpoisia verenkiertojärjestelmän sairauksien kuten verenpainetautien, sydänsairauksien, halvausten, munuaisvian, munuaistaudin, jne. hoidossa.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää menetelmässä mainittujen verenkiertojärjestelmän sairauksien hoitamiseksi eläimissä, joka menetelmä käsittää kaavan I mukaisten bentsimidatsolijohdannaisten tai niiden farmaseuttisten koostumusten annostuksen tehokkaana määränä mainitulle eläimelle.

Piirustusten lyhyt kuvaus

Kuvio 1 esittää Koe-esimerkissä 1 saatua röntgensirontakuviota.

Kuvio 2 esittää Koe-esimerkissä 1 saatua IR-spektrikaaviota.

Kuvio 3 esittää Koe-esimerkissä 1 saatua differentiaalipyyhkäisyllä saatua kalorimetrikaaviota.

Keksinnössä aikaansaadaan bentsimidatsolijohdannaisia (I) ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, joilla on voimakas angiotensiini II-antagonismi ja jotka ovat arvokkaita

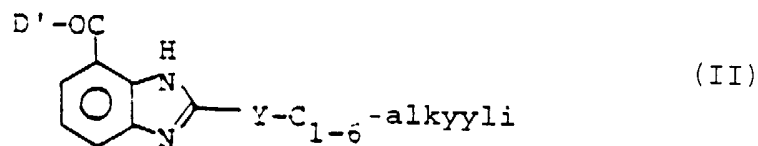
verenkiertosairauksien, kuten verenpainetautien, sydänsairauksien, halvausten, aivosairauksien, munuaistaudin, jne. hoidossa, farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät tehokkaan määrän kaavan I mukaista bentsimidatsolijohdannaista ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa, ja jotka ovat käyttökelpoisia mainittujen verenkiertosairauksien hoidossa, ja menetelmät tällaisten yhdisteiden ja koostumusten valmistamiseksi.

Lisäksi esitetään menetelmä mainittujen verenkiertosairauksien hoitamiseksi eläimissä, joka menetelmä käsittää bentsimidatsolijohdannaisen (I) tai sen farmaseuttisen koostumuksen tehokkaan annostuksen mainitulle eläimelle.

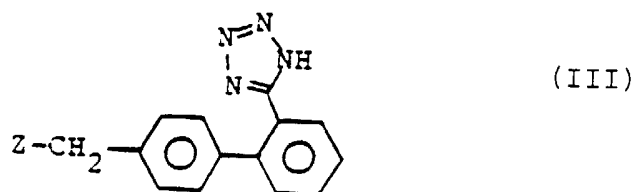
Kun keksinnön mukaisilla yhdisteillä on useita asymetrisiä hiiliatomeja ne voivat esiintyä useissa stereokemiallisissa muodoissa. Keksintö käsittää isomeerien seokset ja yksittäiset stereoisomeerit. Keksinnön on tarkoitus käsittää geometriset isomeerit, kierretyt isomeerit, enantiomeerit, rasemaatit ja diastereomeerit.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa useilla reaktiokaavioilla, kuten patenttivaatimuksissa on määritelty. Siten yhdisteet voidaan valmistaa siten, että

(i) kaavan (II) mukainen yhdiste

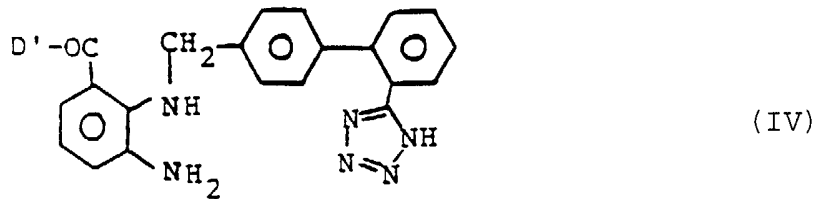


missä Y ja D' tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty, saatetaan reagoimaan kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa



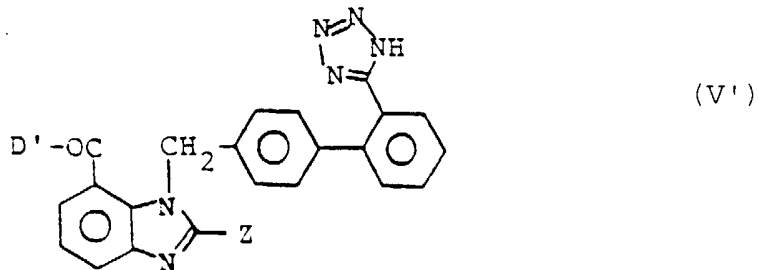
missä Z on halogeeni;

(ii) kaavan (IV) mukainen yhdiste



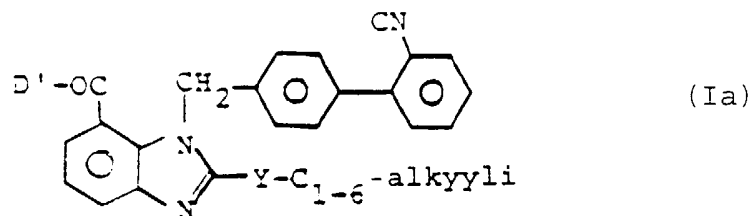
missä D' tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty, saatetaan reagoimaan karbonyloivan tai tiokarbonyloivan reagenssin tai isotiosyanaatin kanssa,

(iii) kaavan (V') mukainen yhdiste



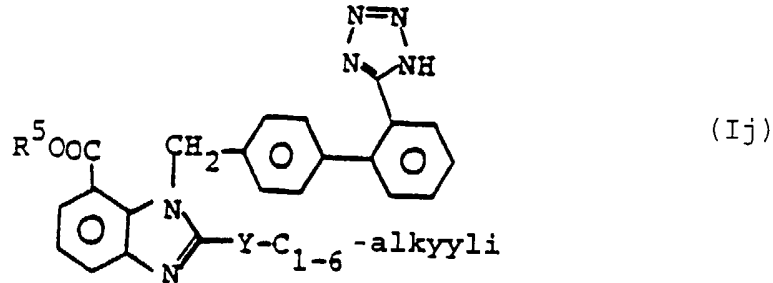
missä kaikki ryhmät tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty, saatetaan reagoimaan nukleofiilisen reagenssin kanssa,

(iv) kaavan (Ia) mukainen yhdiste

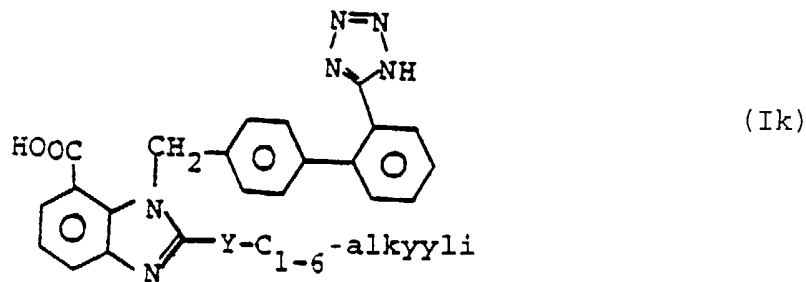


missä kaikki ryhmät tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty, saatetaan reagoimaan atsidin kanssa;

(v) kaavan (Ij) mukainen yhdiste

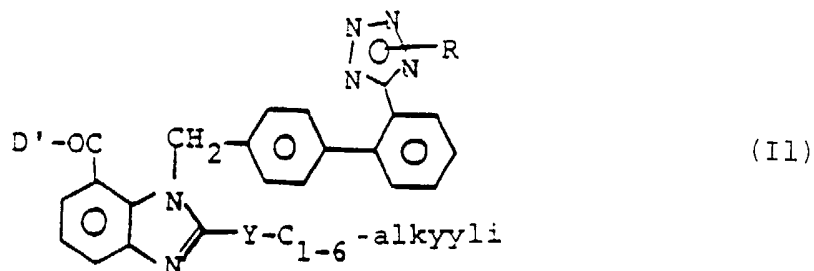


missä R^5 on C_{1-6} -alkyyli ja Y tarkoittaa samaa kuin edellä määriteltiin, saatetaan hydrolyysiin, jolloin saadaan kaavan (Ik) mukainen yhdiste



missä Y tarkoittaa samaa kuin edellä määriteltiin; tai

(vi) kaavan (Il) mukainen yhdiste



missä R on suojaava ryhmä ja muut ryhmät tarkoittavat samaa kuin edellä määriteltiin, saatetaan suojaryhmän poistoreaktioon, ja haluttaessa

reaktioilla (i)-(vi) saatu yhdiste muunnetaan kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi hydrolyysillä nukleofiilisellä reaktiolla, esteröinnillä ja/tai tetratsolirenkaassa olevan suojaryhmän

poistamisella tavanomaisella tavalla, kuten reaktiolla hapen kanssa, ja haluttaessa kaavan (I) mukainen yhdiste muunnetaan sen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi, ja mahdollisesti, että lopputuote kiteytetään liuottimesta, joka on valittu alempien alkoholien, alempien alkoholien ja veden seosten ja alempien alkyyliketoneiden ja veden seosten joukosta.

Menetelmävaihtoehdossa (i) kuvattu reaktio on alkylointi käyttäen alkyloivaa ainetta emäksen läsnäollessa. Yhden molaarisen annoksen yhdistettä (II) kanssa käytetään noin 1...3 moolia emästä ja 1...3 moolia alkyloivaa ainetta.

Reaktio suoritetaan tavanomaisesti liuottimissa, joita ovat dimetyyliformamidi, dimetyyliasetamidi, dimetyylisulfoksidi, asetonitriili, tetrahydrofuraani, aseton, etyylimetyyliketoni, ja sen kaltaiset. Näiden emästen esimerkit käsittävät natriumhydridin, kalium-t-butoksidin, kaliumkarbonaatin, natriumkarbonaatin, ja sen kaltaiset. Tällaisten alkyloivien aineiden esimerkit käsittävät substituoidut halogenidit (esim. kloridit, bromidit, jodidit, ja sen kaltaiset), substituoidut sulfonaattiesterit (esim. p-tolueenisulfonaattiesterit, ja sen kaltaiset), jne. Reaktio-olosuhteet voivat vaihdella riippuen emäksen ja alkyloivan aineen yhdistelmästä. Edullisesti reaktio suoritetaan jäällä jäädytetyn lämpötilan ja huoneenlämpötilan välillä noin 1-10 tunnin aikana.

Mainitussa alkyloinnissa saadaan yleensä kahden isomeerin seos riippuen alkyloitavan typpiatomien asemasta. Vaikka isomeerien valmistussuhde vaihtelee riippuen käytettävistä reaktio-olosuhteista ja substituenteista bentsimidatsolirenkaalla, voidaan nämä kaksi yhdistettä helposti saada puhtaina tuotteina vastaavasti tavanomaisilla eristys- ja/tai puhdistusmenetelmillä (esim. uudelleenkiteytys, pylväskromatografia ja sen kaltaiset).

Menetelmävaihtoehdossa (ii) 2-alkoksyjohdannainen saadaan saattamalla fenyleenidiamiini (IV) reagoimaan alkyyliortokarbonaatin kanssa. Reaktio suoritetaan hapen läsnäollessa käyttäen

alkyyliortokarbonaattia noin 1...3 moolia suhteessa yhdisteeseen (IV). Tällaisten alkyyliortokarbonaattien esimerkit käsittävät esimerkiksi metyylin, etyylin, propyylin, isopropyylin, butyylin, jne. ortokarbonaatit. Ja käyttäen esimerkiksi etikkahappoa tai p-tolueenisulfonihappoa reaktion kiihdyttämiseksi saadaan rengas-suljettu yhdiste hyvällä saannolla. Reaktioluottimena voidaan käyttää halogenoituja hiilivetyjä ja eettereitä, mutta yleensä on edullisempaa suorittaa reaktio ilman liuotinta. Reaktio suoritetaan yleensä noin 70...100 °C:ssa 1...5 tunnin aikana. Tässä reaktiossa valmistuu dialkoksiiminoyhdistettä reaktiovälituotteena, joka sitten rengas-suljetaan 2-alkoksiyhdisteeksi hapon läsnäollessa reaktiosysteemissä. On myös mahdollista eristää reaktiovälituote, joka sitten saatetaan renkaansulkureaktioon hapon läsnäollessa 2-alkoksiyhdisteen (Ie) muodostamiseksi.

Menetelmävaihtoehdossa (iii) 2-halogeeniyhdiste (V') saatetaan reagoimaan vaihtelevien nukleofiilisten reagenssien kanssa, jolloin se muodostaa yhdisteen (I). Reaktio voidaan suorittaa tunnetuissa viitteissä (esim. D. Harrison and J.J. Ralph, J. Chem. Soc., 1965, 236) kuvattujen menetelmien mukaan. 2-hydroksi-yhdiste (If) saatetaan reagoimaan halogenoivan reagenssin (esim. fosforioksikloridi, fosforitrikloridi, jne.) kanssa, jolloin muodostuu 2-halogeeniyhdiste (V'), joka saatetaan reagoimaan vaihtelevien nukleofiilisten reagenssien (esim. alkoholit, merkaptaanit, amiinit, jne.) kanssa sopivassa orgaanisessa liuottimessa, jolloin saadaan yhdiste (I). Reaktioolosuhteet voivat vaihdella riippuen käytetystä nukleofiilisestä reagenssista. Reaktiossa alkoholien kanssa käytetään edullisesti alkoholaatteja (esim. natriummetoksidi, natriumetoksidi, natriumpropoksidi, jne.), jotka on johdettu alkoholeista, ja natriummetallia. Reaktioluottimena voidaan käyttää alkoholeja, joita sitten käytetään nukleofiillisina reagensseina. Suhteessa yhdisteen (V') yhtä moolia kohti käytetään 2...5 moolia alkoholaattia. Edullisesti reaktio yleensä suoritetaan noin käytetyn liuottimen kiehumispisteessä noin 1...3 tunnin aikana. Reaktiossa amiinien kanssa käytetään noin 3...10 moolia amiinia suhteessa yhdisteen (V') yhtä moolia kohti. Reak-

tioliuottimena käytetään alkoholeja (esim. etanoli, jne.), mutta voidaan käyttää myös ylimäärä amiineja. Edullisesti reaktio suoritetaan yleensä lämpötiloissa, jotka vaihtelevat noin liuottimen kiehumispisteestä 150 °C:een noin 1...10 tunnin aikana. Reaktiossa merkaptaanien kanssa käytetään noin 2...5 moolia merkaptania suhteessa yhdisteen (V') yhtä moolia kohti. Reaktio suoritetaan edullisesti, kun läsnä on 1...3 moolia emästä (esim. natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti, jne.) suhteessa yhdisteeseen (IV). Liuottimien esimerkit käsittävät asetonitriilin, alkoholit, halogenoidut hiilivedyt (esim. kloroformi, dikloorietaani, jne.), etterit (esim. tetrahydrofuraani, dioksaani, jne.) tai amidit (esim. dimetyyli-formamidi, dimetyyliasetamidi, jne.). Reaktio voidaan suorittaa edullisesti lämpötiloissa, jotka vaihtelevat välillä 50 °C...noin liuottimen kiehumispiste noin 1...5 tunnin aikana.

Menetelmävaihtoehdossa (iv) nitriiliyhdiste (Ia) saatetaan reagoimaan erilaisten atsidien kanssa, jolloin muodostuu tetratsolilyhdiste. Yhdisteen (Ia) yhtä mooliosaa käytetään atsidin 1...5 moolin kanssa. Reaktio suoritetaan tavanomaisesti liuottimissa, joita ovat dimetyyli-formamidi, dimetyyliasetamidi, tolueeni, bentseeni, ja sen kaltaiset. Tällaiset atsidien esimerkit käsittävät trialkyyli-tina-atsidin (esim. trimetyyli-tina-atsidi, tributyyli-tina-atsidi, trifenyylitina-atsidi, jne.), vetyatsidin ja sen ammoniumsuolat, ja niiden kaltaiset. Siinä tapauksessa, että käytetään orgaanista tina-atsidia, käytetään atsidia 1...4 moolia yhdisteen (Ia) yhtä moolia kohti ja reaktio suoritetaan tolueenissa tai bentseenissä kuumentamalla ja palautusjäähdyttäen 1-4 päivän ajan. Kun käytetään vetyatsidia tai sen ammoniumsuolaa, yhdistettä (Ia) kohti käytetään 1...5 moolia natriumatsidia ja ammoniumkloridia tai tertiääristä amiinia (esim. trietyyliamiini, tributyyliamiini, jne.) ja reaktio suoritetaan dimetyyli-formamidissa noin 100-120 °C:ssa noin 1...4 päivän ajan. Reaktion aikana on edullista helpottaa reaktiota lisäämällä sopiva määrä natriumatsidia ja ammoniumkloridia. Tässä tapauksessa parannus voidaan joskus huomata reaktioajassa ja saannossa lisäämällä

atsidiyhdistettä sopivissa fraktioissa.

Menetelmävaihtoehdossa (vi) karboksyylihapo (Ik) muodostetaan karboksyylihapoesteriyhdisteen (Ij) alkalisella hydrolyysillä kuten kaaviossa J on kuvattu. Reaktio suoritetaan käyttämällä noin 1...3 moolia alkalia suhteessa yhdisteen (Ij) yhtä moolia kohti yleensä liuottimessa kuten vesipitoisessa alkoholissa (esim. metanoli, etanoli, metyyliiselloolvi, jne.). Tällaisten alkaliien esimerkit käsittävät natriumhydroksidin, kaliumhydroksidin ja sen kaltaiset. Reaktio suoritetaan lämpötiloissa, jotka vaihtelevat välillä huoneenlämpötila...noin 100 °C noin 1...10 tunnin aikana, edullisesti noin käytetyn liuottimen kiehumispisteessä noin 3...5 tunnin aikana.

Menetelmävaihtoehdossa (vi) suojattu tetratsolijohdannainen (Il) saatetaan suojaryhmän poistoreaktioon. Suojaryhmän poistoreaktion olosuhteet riippuvat kulloinkin käytettävästä suojaryhmästä (R). Kun R on trifenyylimetyyli, 2-tetrahydropyranyyli, metoksimetyyli, etoksimetyyli tai sen kaltainen, on edullista suorittaa reaktio vesipitoisessa alkoholissa (esim. metanoli, etanoli, jne.), joka sisältää noin 0.5N...2N suolahappoa tai etikkahappoa noin huoneenlämpötilassa noin 1...10 tunnin ajan.

Edellä reaktiomenetelmillä (i)...(vi) saadut reaktiotuotteet voidaan helposti eristää ja/tai puhdistaa tavanomaisilla menetelmillä kuten esimerkiksi haihduttamalla liuotin, uuttamalla vedellä tai orgaanisilla liuottimilla, konsentraatiolla, neutraloinnilla, uudelleenkiteytyksellä, tislauksella, pylväskromatografialla ja sen kaltaisilla. Näin tuotetut yhdisteet (I), jotka on saatu reaktiomenetelmillä kuten kaavioissa i...vi on esitetty, voidaan eristää ja/tai puhdistaa reaktioseoksesta tavanomaisilla menetelmillä kuten esimerkiksi uudelleenkiteytyksellä ja pylväskromatografialla, jolloin saadaan kiteinen tuote.

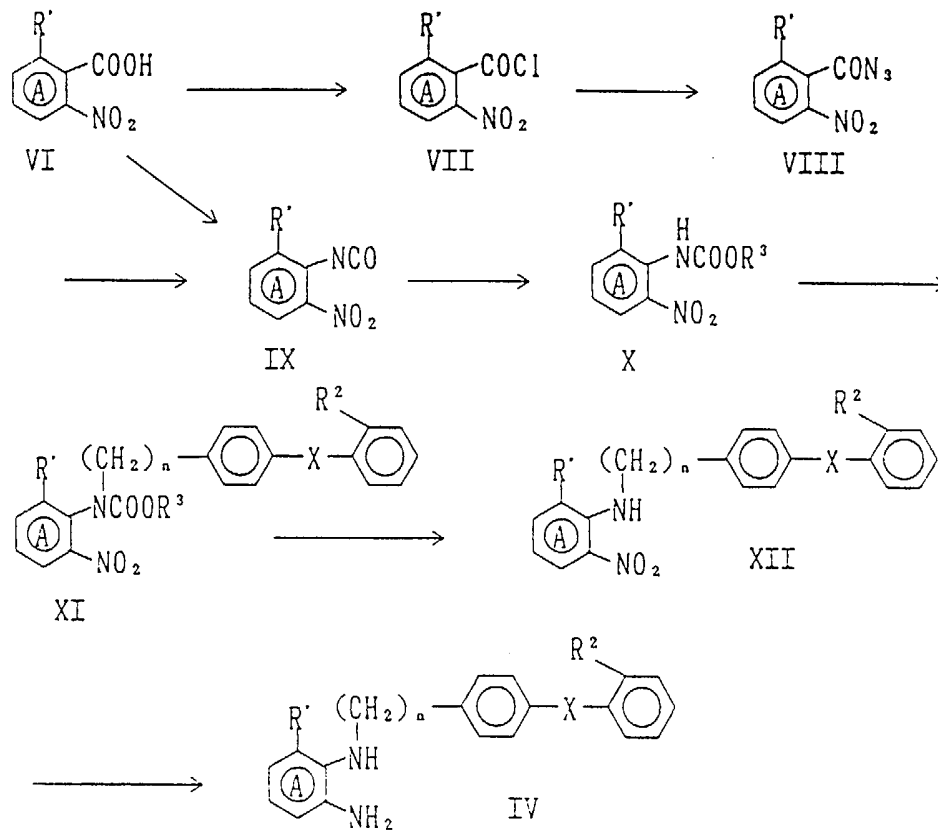
Yllämainituilla reaktiomenetelmillä (i)...(vi) saadut yhdisteet voivat olla solvaattien tai suolojen (sisältäen additiosuolat) muodossa, jotka ovat peräisin farmaseuttisesti tai fysiologisesti hyväksyttävistä hapoista tai emäksistä. Nämä suolat käsittävät, mutta eivät rajoitu seuraaviin: suolat epäorgaanisten happojen, kuten suolahappo, bromivetyhappo, jodivetyhappo, rikkihappo, typpihappo, fosforihappo, kanssa ja mahdollisesti orgaanisten happojen, kuten etikkahappo, oksaalihappo, meripihkahappo, sitruunahappo, askorbiinihappo, maitohappo, p-tolueenisulfonihappo, metaanisulfonihappo, fumaarihappo, viinihappo ja maleiinihappo, kanssa. Muut suolat käsittävät suolat ammoniakkin, alkalimetallin tai maa-alkalimetallin, kuten natrium, kalium, kalsium tai magnesium, kanssa tai orgaanisten emästen (esim. trialkyyliamiinit, dibentsyyliamiini, etanoliamiini, trietanoliamiini, N-metyylimorfoliini, jne.) kanssa.

Tavanomaisilla menetelmillä yhdisteet (I) voidaan muodostaa suoloiksi ei-toksisten, fysiologisesti tai farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen tai emästen kanssa, esimerkiksi suolat epäorgaanisten happojen kanssa, kuten hydrokloridi, sulfaatti tai nitraatti, ja riippuen yhdisteistä, suolat orgaanisen hapon kanssa, kuten asetaatti, oksalaatti, sukkinatti tai maleaatti, suolat alkalimetallin kanssa, kuten natrium- tai kaliumsuola, tai suolat maa-alkalimetallin kanssa, kuten kalsiumsuola.

Näiden yhdisteiden (I) synteesiä varten lähtöaineet (II) ja (IV) voidaan syntetisoida esimerkiksi seuraavissa kirjallisuusviitteissä kuvatuilla menetelmillä tai niiden kanssa analogisilla menetelmillä, nimittäin alla kuvatuilla reaktioilla (M), (N), (O) ja (P).

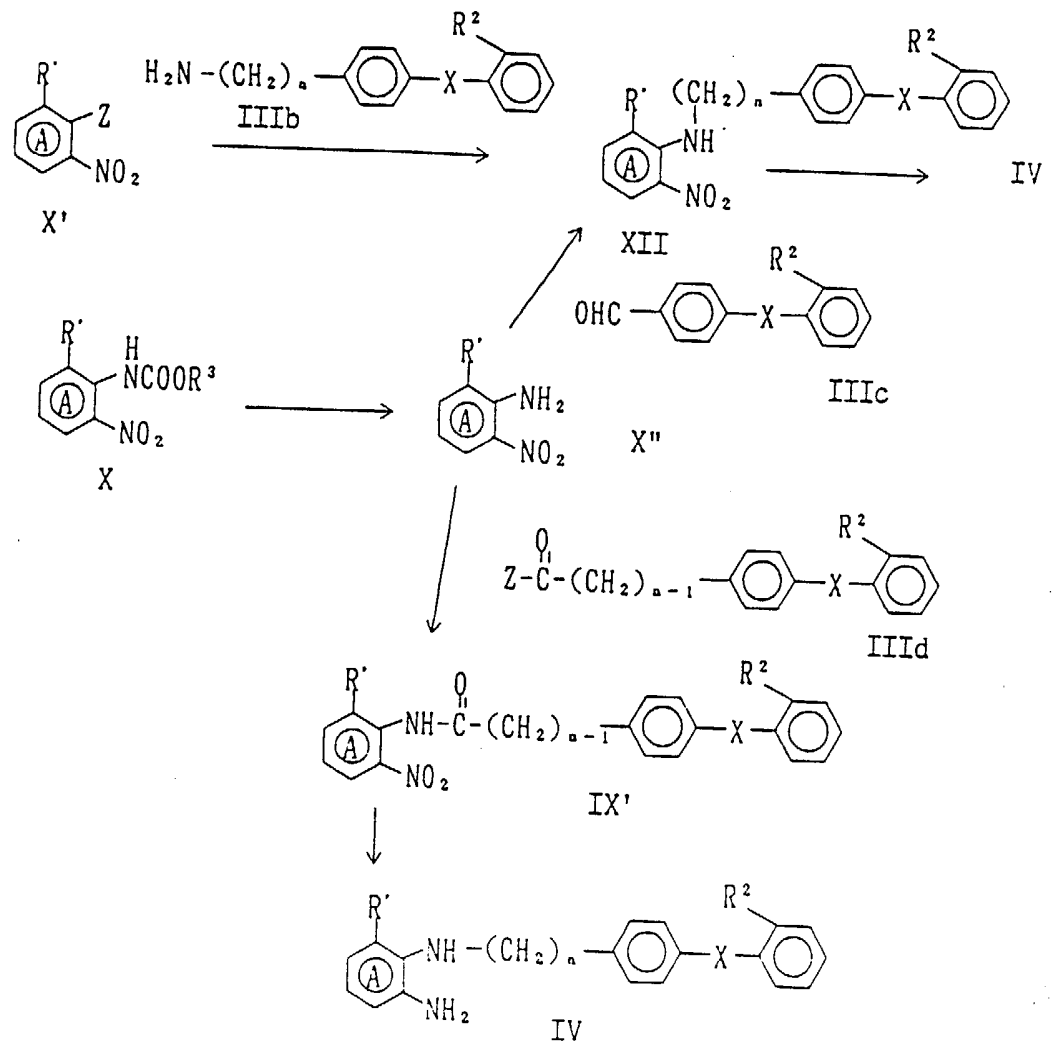
- (1) P. N. Preston, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 40, ed. by P. N. Preston, John Wiley & Sons Inc., New York (1981), pp. 1-286,
- (2) E. S. Schipper and A. R. Day, *Heterocyclic Compounds*, Vol. 5, ed. by R. C. Elderfield, John Wiley & Sons Inc., New York (1965), pp. 194-297
- (3) N. J. Leonard, D. Y. Curtin & K. M. Beck, *J. Am. Chem. Soc.* 69, 2459 (1947),
- (4) S. Weiss, H. Michaud, H. Prietzel, & H. Kromer, *Angew. Chem.* 85, 866 (1973),
- (5) W. B. Wright, *J. Heterocycl. Chem.*, 2, 41 (1965),
- (6) A. M. E. Omar, *Synthesis*, 1974, 41,
- (7) D. J. Brown & R. K. Lynn, *J. Chem. Soc. (Perkin I)*, 1974, 349,
- (8) J. A. Van Allan & B. D. Deacon, *Org. Syn.*, 30, 56 (1950),
- (9) S. P. Singh, S. S. Parmar & B. R. Pandey, *J. Heterocycl. Chem.*, 14, 1093 (1977),
- (10) S. Nakajima, I. Tanaka, T. Seki & T. Anmo, *Yakugaku Zasshi*, 78, 1378 (1959),
- (11) K. Seno, S. Hagishita, T. Sato & K. Kuriyama, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1984, 2013
- (12) D. R. Buckle et al., *J. Med. Chem.*, 30, 2216 (1987),
- (13) R. P. Gupta, C. A. Larroquette & K. C. Agrawal, *J. Med. Chem.*, 25, 1342 (1982), jne.

Kaavio M



[missä R², R', A, X ja n tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty; ja R³ tarkoittaa alemmaa (C₁₋₄)-alkyyliiryhmää].

Kaavio M'



missä R^2 , R^3 , R' , A , Z , X ja n tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty.

Kaaviot M ja M' kuvaavat menetelmää tärkeiden välituotteiden valmistamiseksi, jotka välituotteet ovat käyttökelpoisia keksinnön mukaisen yhdisteen (I) synteesissä.

Nämä yhdisteet voidaan valmistaa yllä mainittujen viitteiden mukaisesti. Yhdiste (VI) muunnetaan Curtius-reaktiolla karbamiyhappoyhdisteeksi (X), mitä seuraa alkylointi ja sitten nitron pelkistys, jolloin muodostuu diaminoyhdiste (IV). Yhdisteen (VI) järjestäytyessä uudelleen yhdisteeksi (X), yhdistettä (X) muodostuu suurella saannolla Curtis-muunnoksen tavalla toimintaperiaatteella: happokloridi (VII) \rightarrow happo-

atsidi (VIII) -> isosyanaatti (IX) -> yhdiste (X). Yhdistettä (VI) kuumennetaan edullisesti difenyylifosforyyliatsidin (DPPA) kanssa trietyyliamiinin läsnäollessa DMF:ssa, jolloin muodostuu isosyanaatti (IX) happoatsidin (VIII) kautta, mitä seuraa alkoholin reaktio, jolloin saadaan yhdiste (X) hyvällä saannolla. Näin saatu yhdiste (X) alkyloidaan samalla tavalla kuin kaaviossa A on esitetty, jolloin muodostuu yhdiste (XI). Reaktiossa on edullista kumentaa reaktioseosta palautusjäähdyttämällä noin 4...6 tuntia kaliumkarbonaatin läsnäollessa emäksenä asetonitriilissä. Yhdistettä (XI) kuumennetaan palautusjäähdyttämällä alkoholissa, joka sisältää mineraalihappoa (esim. suolahappo, rikkihappo, jne.) tai orgaanista happoa (esim. trifluorietikkahappoa, jne.) noin 1...2 tunnin aikana, jolloin saadaan yhdiste (XII). Useita pelkistäviä aineita (esim. raney-nikkeli, tina(II)kloridi, jne.) voidaan käyttää nitroyhdisteen (XII) pelkistämiseksi diaminoyhdisteeksi (IV). Näiden joukossa ferrikloridi ja hydratsiinihydraatti alkoholissa ovat edullisimmat. Lisäksi, yhdiste (IV) voidaan valmistaa useilla muillakin kuin yllämainituilla tekniikoilla.

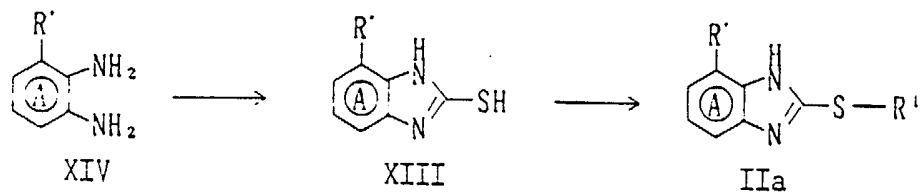
Yhdiste (X'), joka on kaupallisesti saatavilla tai helposti valmistettavissa alalla tunnetuilla menetelmillä, saatetaan edullisesti reagoimaan amiinin (IIIb) kanssa emäksen (esim. kaliumkarbonaatti, natriumkarbonaatti, amiinit, jne.) läsnäollessa orgaanisessa liuottimessa (esim. alkoholit, eetterit, halogenoidut hiilivedyt, amidit, jne.) lämpötiloissa, jotka vaihtelevat välillä noin liuottimen kiehumispiste...100 °C noin 5...20 tunnin aikana.

Yhdiste (X''), joka saadaan helposti happokäsittämällä yhdiste (X), saatetaan kondensatioon vedettömissä olosuhteissa sisältäen veden atseotrooppisen poistamisen (tai vettäpoistavien aineiden läsnäollessa) orgaanisessa liuottimessa (esim. eetterit, halogenoidut hiilivedyt, aromaattiset hiilivedyt, jne.), mitä seuraa reaktio pelkistävän aineen (esim. NaCNBH₃, jne.) kanssa, jolloin muodostuu yhdiste (XII). Kondensatiota

vedettömissä olosuhteissa voidaan nopeuttaa käyttäen tavannaomaisia happo- tai emäskatalyyttejä.

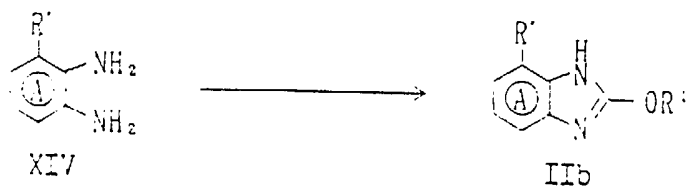
Yhdiste (X") saatetaan reagoimaan happokloridin (IIIId) kanssa, edullisesti emäksen (esim. pyridiini, trietyyliamiini, dime-tyyliaminopyridiini, jne.) läsnäollessa orgaanisessa liuottimessa (esim. halogenoidut hiilivedyt, pyridiini, jne.) lämpötiloissa, jotka vaihtelevat välillä huoneenlämpötila...noin liuottimen kiehumispiste noin 2...20 tunnin aikana, jolloin saadaan amidi (XI'). Tuloksena oleva amidi (XI') saatetaan reagoimaan pelkistävän aineen (esim. natriumalumiinihydridi, natriumbis(2-metoksietoksi)alumiinihydridi, jne.) kanssa, jolloin muodostuu diamino (IV).

Kaavio N



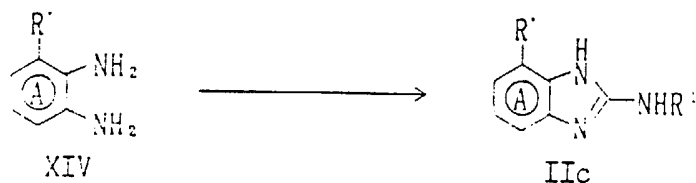
[missä kukin ryhmä tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelly].

Kaavio O



[missä kukin ryhmä tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelly].

Kaavio P



[missä kukin ryhmä tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty].

Lähtöyhdisteiden (III) joukossa yhdiste (III), missä n on 1, toisin sanoen yhdiste (IIIa) on kaupallisesti saatavissa tai voidaan helposti saada myös saattamalla yhdiste (XV) halogeenimetyloyntiin kirjallisuusviitteissä esitettyjen menetelmien mukaisesti, esimerkiksi:

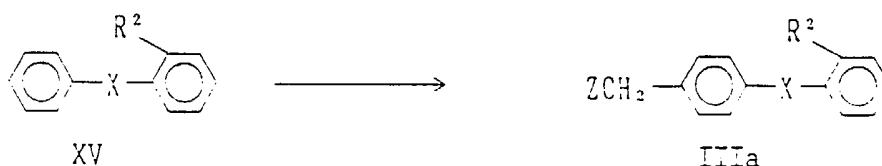
(1) J. R. E. Hoover, A. W. Chow, R. J. Stedman, N. M. Hall, H. S. Greenberg, M. M. Dolan and R. J. Ferialto, *J. Med. Chem.*, 7, 245 (1964),

(2) R. J. Stedman, J. R. E. Hoover, A. W. Chow, M. M. Dolan, N. M. Hall and R. J. Ferialto, *J. Med. Chem.*, 7, 251 (1964),

(3) H. Gilman and R. D. Gorsich, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 2217 (1956),

(4) M. Orchin and E. Oscar Woolfolk, *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 122 (1945), jne.

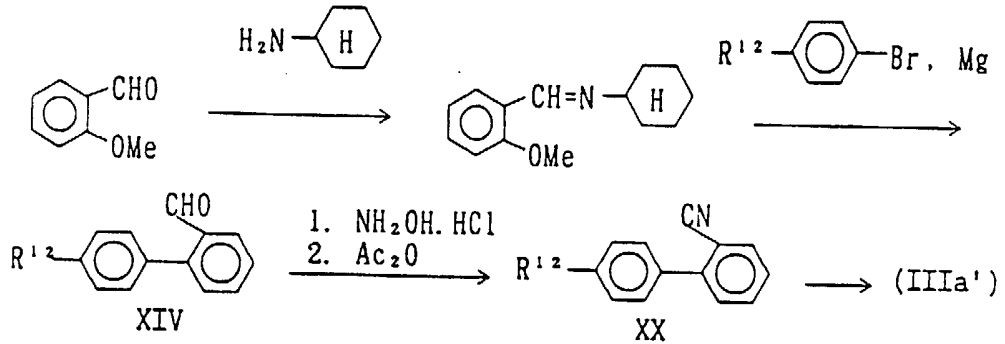
Kaavio Q



[missä kukin ryhmä tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty].

Yhdiste (IIIa') voidaan myös helposti valmistaa julkaisussa L. N. Pridgen, L. Snyoler and J. Prol, Jr., *J. Org. Chem.*, 54, 1523 (1989) esitettyjen menetelmien mukaan, kuten kaaviossa R on kuvattu, mitä seuraa halogenointi ($R^{12}=\text{Me}$) tai halogeenimetyloynti ($R^{12}=\text{H}$).

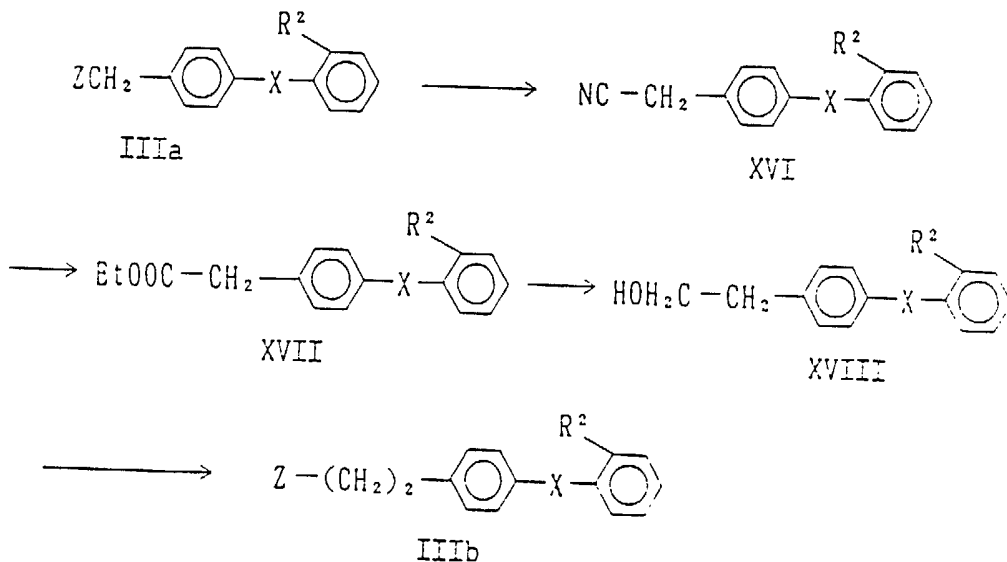
Kaavio R



[missä R¹² on vety tai metyyli].

Edelleen lähtöyhdisteiden (III) joukossa yhdiste (III), missä n on 2, toisin sanoen yhdiste (IIIb) voidaan saada yhdisteestä (IIIa) reaktion (S) mukaisesti.

Kaavio S



[missä kukin ryhmä tarkoittaa samaa kuin edellä on määritellyt].

Näin valmistetut yhdisteet ja niiden suolat ovat vähemmän myrkyllisiä, niillä on voimakas estovaikutus angiotensiini-

II:n aiheuttamaan verisuonia supistavaan ja verenpainetta korottavaan vaikutukseen, niillä on verenpainetta alentava vaikutus eläimissä, erityisesti nisäkkäissä (esim. ihminen, koira, kani, rotta, jne.) ja siksi ne ovat käyttökelpoisia terapeuttisina aineina paitsi verenpainelääkkeinä myös hoidettaessa verenkiertosairauksia, kuten sydämen toiminnanvajaavuutta (sydämen suurentuminen, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti ja sen kaltaiset), halvauksia, aivohalvauksia, munuaissairauksia ja munuaistulehdusta. Keksinnön mukaiset yhdisteet estävät voimakkaasti angiotensiini II:sta johtuvaa verisuonten supistumista ja korkeaa verenpainetta ja niillä on siksi tehokas verenpainetta alentava vaikutus eläimissä, erityisesti imettäväisissä eläimissä (esim. ihmisissä, koirissa, sioissa, kaneissa, rotissa, jne.). Keksinnön mukaisten yhdisteiden (I) ja niiden suolojen myrkyllisyys on lisäksi suhteellisen alhainen ja yhdisteet ovat kliinisesti käyttökelpoisia hoidettaessa paitsi verenpainesairauksia myös verenkiertojärjestelmän sairauksia kuten sydän- ja aivosairauksia, halvauksia, munuaisten vajaatoimintaa, munuaistulehdusta ja sen kaltaisia.

Terapeuttista käyttöä varten yhdisteet (I) ja niiden suolat voidaan antaa suun kautta, ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti, hengitettävänä sumutteina, peräaukon kautta, tai paikallisesti farmaseuttisina koostumuksina tai formulaatioina (esim. jauheina, rakeina, tabletteina, pillereinä, kapseleina, ruiskeina, siirappeina, emulsioina, eliksiireinä, suspensioina, liuoksina ja sen kaltaisina), jolloin koostumukset sisältävät vähintään yhtä tällaista yhdistettä yksin tai seoksena farmaseuttisesti hyväksyttävien kantajien, apuaineiden, välitysaineiden, täyteaineiden ja/tai laimentimien kanssa. Farmaseuttiset koostumukset voidaan valmistaa tavanomaisilla menetelmillä. Termillä ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti tässä yhteydessä käytettynä tarkoitetaan ihonalaisia ruiskeita, laskimonsisäisiä ruiskeita, lihakseen annettavia ruiskeita, vatsaontelon sisäisiä ruiskeita tai infuusiotekniikoita. Ruiskevalmisteet, esimerkiksi steriili injektoitava vesipitoinen tai öljypitoinen

suspensio voidaan formuloida tunnetuilla tekniikoilla käyttäen sopivia dispergoivia tai kostuttavia aineita ja suspendoivia aineita. Steriili injektoitava valmiste voi myös olla steriilin injektoitavan liuoksen tai suspension muodossa myrkyttömässä, vatsaontelon sisäisesti hyväksyttävässä laimentimessa tai liuottimessa, esimerkiksi liuoksena vedessä. Hyväksyttävistä välitysaineista tai liuottimista, joita voidaan käyttää, mainittakoon vesi, Ringer'in liuos, ja isotoninen natriumkloridiliuos. Lisäksi liuottimina tai suspendoivina aineina käytetään tavanomaisesti steriilejä, kovetettuja öljyjä. Tähän tarkoitukseen sopivat mitkä tahansa pehmeät kovetetut öljyt tai rasvahapot, mukaan lukien luonnolliset, synteettiset tai semisynteettiset rasvahappoöljyt tai rasvahapot sekä luonnolliset, synteettiset ja semisynteettiset mono-, di-, tai triglyseridit.

Lääkeperäpuikot peräaukon kautta antamista varten voidaan valmistaa sekoittamalla lääkeainetta sopivaan ärsyttämättömään täyteaineeseen kuten kaakaovoihin ja polyetyleeniglykoleihin, jotka ovat kiinteitä tavallisessa lämpötilassa mutta nesteinä peräsuolen lämpötilassa siten, että ne sulavat peräsuolella ja vapauttavat lääkkeen. Suun kautta annettavat kiinteät annosmuodot voivat olla jauheita, rakeita, tabletteja, pillereitä ja kapsелеita, kuten edellä todettiin. Tällaisissa kiinteissä annosmuodoissa aktiivinen yhdiste voi olla sekoitettuna vähintään yhteen lisääaineeseen kuten sakkaroosiin, laktoosiin, selluloosaan, mannitoliin, maltitoliin, dekstraaniin, tärkkelyksiin, agareihin, alginaatteihin, kitiineihin, pektiineihin, tragakanttikumeihin, arabikumeihin, kollageeneihin, kaseiiniin, albumiiniin ja synteettisiin tai semisynteettisiin polymeereihin tai glyserideihin. Kuten on tavanomaisista, tällaiset annosmuodot voivat myös sisältää muita aineita paitsi inerttejä laimentimia, esim. liukastusaineita kuten magnesiumstearaattia, säilöntäaineita kuten parabeneja ja sorbiinihappoa, antioksidantteja kuten askorbiinihappoa, α -tokoferolia ja kysteiiniä, hajottavia aineita, sideaineita, paksunnusaineita, puskuria, makeutusaineita, aromiaineita ja hajusteita.

Tabletit ja pillerit voidaan lisäksi valmistaa suolessa sulavilla päällysteillä.

Nestemäisiä annosmuotoja suun kautta annettavaa annostusta varten ovat esimerkiksi farmaseuttisesti hyväksyttävät emulsioit, siirapit, eliksiirit, suspensiot, liuokset, jotka sisältävät alalla yleisesti käytettyjä inerttejä liuottimia, kuten vettä.

Tietyn potilaan erityiset annosmäärät riippuvat joukosta tekijöitä, joita ovat esimerkiksi käytetyn yhdisteen aktiivisuus, potilaan ikä, kehonpaino, yleinen terveydentila, sukupuoli, ruokavalio, annostuksen aika, annostustie, ulostusnopeus, lääkeyhdistelmä, sekä hoidettavan potilaan sairauden vakavuus. Annos vaihtelee riippuen hoidettavasta sairaudesta, oireista, kohteista ja annostusteistä riippuen ja on suotavaa, että päivittäinen annos, joka on 1...50 mg suun kautta annettava tai 1...30 mg laskimoruiskeena annettava annostus, voidaan antaa kerralla tai jaettuna 2-3 osaan, kun sitä käytetään aineena aikuisten hoitamiseksi. Esimerkiksi kun sitä käytetään aikuisella varsinaisen verenpaineen hoitamisessa, aktiivista aineosaa annetaan edullisesti sopivana määränä, esimerkiksi noin 10 mg...100 mg päivässä suun kautta ja noin 5 mg...50 mg päivässä suonensisäisesti. Aktiivista aineosaa annetaan edullisesti yhtä suurina annoksina kaksi tai kolme kertaa päivässä.

Edelläesitetty on ainoastaan keksintöä valaisevaa, eikä sitä ole tarkoitettu rajoittamaan keksintöä siinä esitettyihin yhdisteisiin.

Esimerkit

Seuraavilla muodostusesimerkeillä, suoritus-esimerkeillä, koe-esimerkeillä ja viite-esimerkeillä selitetään keksintöä konkreettisemmin, mutta niitä ei pitäisi tulkita keksintöä millään tavalla rajoittavaksi.

Selityksessä käytettyjä lyhenteitä ovat esimerkiksi seuraavat: Me: metyyli, Et: etyyli, Tet: tetratsolyyli, cycl: syklo-, Pr: propyyli, Bu: butyyli, Pen: pentyyli, Bu: butyyli, Hex: heksyyli, Hep: heptyyli, Ph: fenyyli, DMF: dimetyyliformamidi ja THF: tetrahydrofuraani.

Muodostusesimerkit

Kun keksinnön mukaista yhdistettä (I) käytetään terapeuttisena aineena verenkiertosairauksissa kuten verenpainetaudit, sydänsairaudet, halvaukset, munuaistaudit, jne, sitä voidaan käyttää esimerkiksi seuraavien koostumusten mukaan.

1. Kapselit

(1) 2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)-bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylihappo	10 mg
(2) laktoosi	90 mg
(3) hienokiteinen selluloosa	70 mg
(4) magnesiumstearaatti	10 mg
1 kapseli	180 mg

Aineet (1), (2), (3) ja puolet aineesta (4) sekoitetaan ja rakeistetaan. Rakeisiin lisätään loput aineesta (4), ja koko seos täytetään gelatiinikapseleihin.

2. Tabletit

(1) 2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)-bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylihappo	10 mg
(2) laktoosi	35 mg
(3) maissitärkkelys	150 mg
(4) hienokiteinen selluloosa	30 mg
(5) magnesiumstearaatti	5 mg
1 tabletti	230 mg

Aineet (1), (2), (3), kaksi kolmasosaa ainetta (4) ja puolet aineesta (5) sekoitetaan ja rakeistetaan. Rakeisiin lisätään loput aineista (4) ja (5), mitä seuraa rakeiden saattaminen puristusmuovaukseen.

3. Ruiskeet

- | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| (1) 2-metyylitio-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)-
bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-
7-karboksyylihapon dinatriumsuola | 10 mg |
| (2) inositoli | 100 mg |
| (3) bentsyylialkoholi | 20 mg |
| | 1 ampulli 130 mg |

Aineet (1), (2) ja (3) liuotetaan tislattuun veteen ruisketta varten siten, että tilavuudeksi saadaan 2 ml, joka täytetään ampulliin. Koko menetelmä suoritetaan steriileissä olosuhteissa.

4. Kapselit

- | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| (1) 1-(sykloheksyylioksidikarbonyylioksi)etyyli
2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)-
bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-
karboksylaatti | 10 mg |
| (2) laktoosi | 90 mg |
| (3) hienokiteinen selluloosa | 70 mg |
| (4) magnesiumstearaatti | 10 mg |
| | 1 kapseli 180 mg |

Aineet (1), (2), (3) ja puolet aineesta (4) sekoitetaan ja rakeistetaan. Rakeisiin lisätään loput aineesta (4) ja koko seos täytetään gelatiinikapseleihin.

5. Tabletit

(1) 1-(sykloheksyylioksikarbonyylioksi)etyyli- 2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)- bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli- 7-karboksyylaatti	10 mg
(2) laktoosi	35 mg
(3) maissitärkkelys	150 mg
(4) hienokiteinen selluloosa	30 mg
(5) magnesiumstearaatti	5 mg
	1 tabletti 230 mg

Aineet (1), (2), (3), kaksi kolmasosaa ainetta (4) ja puolet aineesta (5) sekoitetaan ja rakeistetaan. Rakeisiin lisätään loput aineista (4) ja (5), mitä seuraa rakeiden saattaminen puristusmuovaukseen.

6. Ruiskeet

(1) 2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)- bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli- 7-karboksyylihapon dinatriumsuola	10 mg
(2) inositoli	100 mg
(3) bentsyylialkoholi	20 mg
	yksi ampulli 130 mg

Aineet (1), (2) ja (3) liuotetaan tislattuun veteen ruisketta varten, jolloin saadaan tilavuudeksi 2 ml, joka täytetään ampulliin. Koko menetelmä suoritetaan steriileissä olosuhteissa.

Viite-esimerkki 1

2-propoksibentsimidatsoli

Liuokseen, jossa oli o-fenyleenidiamiinia (2 g) propyyliorto-karbonaatissa (5 ml), lisättiin etikkahappoa (1,1 ml) ja liuos-

ta sekoitettiin 80 °C:ssa kolme tuntia. Reaktioseokseen lisättiin etyyliasettaattia, ja liuos pestiin natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja vedellä, sitten kuivattiin (Na_2SO_4), mitä seurasi konsentroiminen kuivuuteen. Konsentraatti puhdistettiin pylväskromatografiolla silikageelillä, jolloin saatiin kiteitä. Uudelleenkiteytys etyyliasettaatti-bentseenistä tuotti värittömiä kiteitä (1,54 g, 47%), s.p. 163-164 °C.

Viite-esimerkki 2

Etyyli-2-karboksi-3-nitrobentsoaatti

Seosta, jossa oli 3-nitroftaalihappoa (35 g) etanolissa (300 ml), joka sisälsi kons. rikkihappoa (20 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttään 24 tuntia. Liuotin haihdutettiin vakuumisessa ja jäännös kaadettiin kylmään veteen (700 ml). Seos uutettiin etyyliasettaatilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja ravistettiin kaliumkarbonaatin vesilioksen kanssa. Vesikerros tehtiin happamaksi suolahapolla ja seos uutettiin metyleenikloridilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä, sitten kuivattiin, mitä seurasi liuottimen haihduttaminen. Tuloksena olevaa kiinteää ainetta (29 g, 74%) käytettiin seuraavaan reaktioon ilman puhdistamista.

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 1,43 (3H,t), 4,47 (2H,q), 7,70 (1H,t), 8,40 (2H,d), 9,87 (1H,br s).

IR(Nujol) cm^{-1} : 1725, 1535, 1350, 1300, 1270

Viite-esimerkki 3

Etyyli-2-t-butoksykarbonyyliamino-3-nitrobentsoaatti

Seosta, jossa oli etyyli-2-karboksi-3-nitrobentsoaattia (23,9 g) ja tionyylikloridia (12 ml) bentseenissä (150 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttään kolme tuntia. Reaktioseos konsentroitiin kuivuuteen. Tuloksena oleva hapon kloridi (26 g,

kvantitatiivinen) liuotettiin metyleenikloridiin (20 ml). Liuos lisättiin tipoittain seokseen, jossa oli natriumatsidia (9,75 g) dimetyyliformamidissa (DMF) (20 ml), voimakkaasti sekoittaen. Reaktioseos kaadettiin seokseen, jossa oli eetteri-heksaania (3:1, 200 ml) ja vettä (250 ml), jolloin erottui kaksi kerrosta. Orgaaninen kerros pestiin vedellä, sitten kuivattiin, mitä seurasi liuottimen haihduttaminen. Jäännös liuotettiin t-butanoliin (200 ml) ja liuosta kuumennettiin vähitellen sekoittaen, jota seurasi kuumentaminen palautusjäähdyttämällä kaksi tuntia. Reaktioseos konsentroitiin vakuumisessa, jolloin saatiin öljymäinen tuote (30 g).

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 1,40 (3H,t), 1,53 (9H,s), 4,43 (2H,q), 7,23 (1H,t), 8,03-8,27 (2H,m), 9,70 (1H,br s).

IR(Neat) cm^{-1} : 3320, 2980, 1740, 1585, 1535, 1500, 1440, 1375, 1265, 1155

Suoritus esimerkki 1

Etyyli-2-[[2'-syanobifenyyli)amino]-3-nitrobentsoaatti

Liuokseen, jossa oli etyyli-2-t-butoksikarboxyliamino-3-nitrobentsoaattia (20 g) tetrahydrofuraanissa (50 ml), lisättiin sekoittaen ja jäällä jäähdyttämällä natriumhydridiä (60% dispersio mineraaliöljyssä, 2,8 g). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 20 minuuttia ja sitten seokseen lisättiin 4-(2-syanofenyyli)bentsyylibromidia (18 g) ja kaliumjodidia (360 mg), mitä seurasi kuumentaminen palautusjäähdyttämällä 10 tunnin ajan. Liuotin haihdutettiin kuivuuteen ja jäännös eroteltiin veden (250 ml) ja eetterin (200 ml) väliin. Orgaaninen kerros pestiin vedellä, kuivattiin ja konsentroitiin, jolloin saatiin keltaista siirappia. Siirappi liuotettiin seokseen, jossa oli trifluorietikkahappoa (60 ml) ja metyleenikloridia (40 ml) ja liuosta sekoitettiin tunti huoneenlämpötilassa. Reaktioseos konsentroitiin kuivuuteen ja jäännökseen lisättiin etyylietteriä (200 ml), jolloin saatiin kiteitä. Kiteet kerättiin

suodattamalla, pestiin eetterillä, jolloin saatiin vaalean-keltaisia kiteitä (22,1 g, 85%), s.p. 118-119 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 1,37(3H,t), 4,23(2H,s), 4,37(2H,q), 6,37(1H,t), 7,33-7,83(9H,m), 7,97-8,20(2H,m).

IR(Nujol) cm^{-1} : 3280, 2220, 1690, 1575, 1530, 1480, 1450, 1255, 1105, 755.

Suorituseseimerkki 2

Etyyli-3-amino-2-[[2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]amino]bentsoaatti

Liuokseen, jossa oli etyyli-2-[[2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]amino]nitrobentsoaattia (10,4 g) etanolissa (50 ml), lisättiin tinadiklorididihydraattia (28,1 g) ja seosta sekoitettiin 80 °C:ssa kaksi tuntia. Liuotin haihdutettiin kuivuuteen. Jäännöksen jäällä jäädytettyyn seokseen etyyliasetaatissa (300 ml) lisättiin tipoittain 2N NaOH:a (500 ml) sekoittaen. Vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla (200 ml x 2). Orgaaniset kerrokset yhdistettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin. Liuotin haihdutettiin kuivuuteen ja jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelillä, jolloin saatiin kiteitä. Uudelleenkiteytys etyyliasetaatti-heksaanista tuotti värittömiä kiteitä (7,3 g, 79%), s.p. 104-105 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,33(3H,t), 4,23(2H,s), 4,27(2H,q), 6,83-6,93(2H,m), 7,35-7,55(7H,m), 7,64(1H,dt), 7,76(dd).

IR(KBr) cm^{-1} : 3445, 3350, 2220, 1680, 1470, 1280, 1240, 1185, 1160, 1070, 1050, 1020, 805, 750.

Suorituseseimerkki 3

Etyyli-1-[[2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]-2-metoksibentsimidatsoli-7-karboksylaatti

108434

Etikkahappoa (0,2 g) lisättiin liuokseen, jossa oli etyyli-3-amino-2-[[2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]amino]bentsoaattia (1,1 g) metyyliortokarbonaatissa (5 ml). Seosta sekoitettiin 80 °C:ssa tunti. Reaktioseos konsentroidtiin, ja konsentraatti uutettiin etyyliasetaatilla. Sitten orgaaninen kerros pestiin natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja vedellä. Liuotin haihdutettiin vakuuissa, jolloin saatiin kiteitä. Uudelleenkiteytys etyyliasetaatii-bentseenistä tuotti värittömiä kiteitä (1,09 g, 90%), s.p. 160-161 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,23 (3H,t), 4,23 (2H,q), 4,26 (3H,s), 5,72 (2H,s), 7,09 (2H,d), 7,20 (1H,t), 7,38-7,48 (4H,m), 7,58-7,66 (2H,m), 7,73-7,79 (2H,m).

IR(KBr) cm^{-1} : 3000, 2220, 1725, 1560, 1465, 1440, 1415, 1285, 1250, 1220, 1040, 760, 750, 740.

Suoritus esimerkki 4

Etyyli-1-[(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]-2-etoksibentsimidatsoli-7-karboksyylaatti

Etikkahappoa (0,2 g) lisättiin liuokseen, jossa oli etyyli-3-amino-2-N-[(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]aminobentsoaattia (1,0 g) etyyliortokarbonaatissa (5 ml). Seosta sekoitettiin 80 °C:ssa tunti. Reaktioseos konsentroidtiin, ja konsentraatti liuotettiin etyyliasetaatiiin. Liuos pestiin natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja vedellä. Liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin kiteitä. Uudelleenkiteytys etyyliasetaatii-bentseenistä tuotti värittömiä kiteitä (0,79 g, 69%), s.p. 131-132 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	73,39;	5,45;	9,88
Havaittu:	73,36;	5,42;	9,83

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,24 (3H,t), 1,49 (3H,t), 4,24 (2H,q), 4,68 (2H,q), 5,72 (2H,s), 7,10 (2H,d), 7,19 (1H,t), 7,38-7,46 (4H,m), 7,56-7,66 (2H,m), 7,73-7,77 (2H,m).

IR(KBr) cm^{-1} : 2220, 1720, 1550, 1480, 1430, 1280, 1245, 1215, 1040, 760, 740

Suoritusesimerkki 5

Etyyli-1-[(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]-2-propoksibentsimidatsoli-7-karboksylaatti

Etikkahappoa (0,2 g) lisättiin liuokseen, jossa oli etyyli-3-amino-2-N[[2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]amino]bentsoaattia (0,9 g) propyyliortokarbonaatissa (5 ml). Seosta sekoitettiin 80 °C:ssa tunti. Reaktioseos konsentroitiin, ja konsentraatti liuotettiin etyyliasetaattiin. Liuos pestiin natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella. Liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin kiteitä. Uudelleenkiteytys etyyliasetaatti-bentseenistä tuotti värittömiä kiteitä (0,72 g, 68%), s.p. 90-92 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	73,79;	5,73;	9,56
Havaittu:	73,84;	5,79;	9,54

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,01 (3H,t), 1,25 (3H,t), 1,80-1,97 (2H,m), 4,24 (2H,q), 4,57 (2H,q), 5,72 (2H,s), 7,11 (2H,d), 7,19 (1H,t), 7,38-7,46 (4H,m), 7,56-7,66 (2H,m), 7,73-7,77 (2H,m).

IR(KBr) cm^{-1} : 2220, 1725, 1550, 1480, 1460, 1430, 1370, 1280, 1245, 1210, 1115, 1040, 760, 750, 740.

Suoritusesimerkki 6

Etyyli-1-[(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]-2-merkaptobentsimidatsoli-7-karboksylaatti

Seosta, jossa oli etyyli-3-amino-2-N-[[2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]amino]bentsoaattia (5,6 g) ja natrium-O-etyyli-ditiokarbonaattia (7,3 g) etanolissa (50 ml), kuumennettiin kahdeksan tuntia palautusjäähdyttäen. Reaktioseos konsentroidiin ja jäännös liuotettiin veteen. Liuoksen pH asetettiin arvoon 3-4 suolahapolla. Saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla, mitä seurasi uudelleenkiteytys etanolista, mikä tuotti keltaisia kiteitä (5,0 g, 80%), s.p. 225-227 °C.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,08(3H,t), 4,12(2H,q), 5,90(2H,brs), 7,08(2H,d), 7,27(1H,t), 7,38-7,59(6H,m), 7,76(1H,dt), 7,92(1H,dd).

IR(KBr)cm⁻¹: 2210, 1720, 1460, 1440, 1420, 1375, 1335, 1265, 1180, 1135, 1115, 1100, 985, 760, 740.

Viite-esimerkki 4

Metyyli-2-[[2'-syanobifenylyli)metyyli]amino]-3-nitrobentsoaatti

Seosta, jossa oli etyyli-2-[[2'-syanobifenylyli)metyyli]amino]-3-nitrobentsoaattia (5 g) ja natriumhydridiä (60% dispersio mineraaliöljyssä, 1,62 g) metanolissa (50 ml), sekoitettiin huoneenlämpötilassa yksi päivä. Reaktioseos konsentroidiin ja jäännös kaadettiin natriumvetykarbonaatin kyllästettyyn vesiliuokseen (100 ml), mitä seurasi uuttaminen kloroformilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä, kuivattiin ja konsentroidiin kuivuuteen, jolloin saatiin kiteitä. Uudelleenkiteytys etyyliasetaatti-heksaanista tuotti vaaleankeltaisia kiteitä (3,98 g, 83%), s.p. 106-108 °C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 3,81(3H,s), 3,97(2H,br s), 4,23(2H,s), 6,40(1H,br s), 6,88-6,91(2H,m), 7,34-7,55(7H,m),

7,65 (1H, dt, J=1,2, 7,7Hz), 7,77 (1H, dd, J=1,4, 8,0Hz)

IR(KBr) cm^{-1} : 3410, 3350, 2225, 1695, 1485, 1470, 1290, 1200, 780, 760

Suorituseseimerkki 7

Metyyli-1-[(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]-2-etoksibentsimidatsoli-7-karboksylaatti

Etikkahappoa (0,37 g) lisättiin liuokseen, jossa oli metyyli-3-amino-2-[[[(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]amino]bentsoaattia (2,03 g) etyyliortokarbonaatissa (5 ml), ja seosta sekoitettiin 80 °C:ssa tunti. Reaktioseos konsentroitiin kuivuuteen ja jäännös liuotettiin etyyliasetattiin. Liuos pestiin natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja vedellä. Liuotin haihdutettiin vakuumissa, jolloin saatiin kiteitä. Uudelleenkiteytys etyyliasetatti-heksaanista tuotti värittömiä kiteitä (2,01 g, 86%), s.p. 168,5-169,5 °C.

Alkuaineanalyysi:

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	72,98;	5,14;	10,21
Havaittu:	72,71;	5,12;	9,97

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,42 (3H, t, J=7,1Hz), 3,71 (3H, s), 4,63 (2H, q, J=7,1Hz), 5,59 (2H, s), 7,09 (2H, d, J=8,4Hz), 7,20 (1H, t, J=7,9Hz), 7,45-7,59 (5H, m), 7,69-7,80 (2H, m), 7,92 (1H, dd, J=1,4, 7,8Hz)

IR(KBr) cm^{-1} : 2225, 1725, 1550, 1480, 1430, 1350, 1280, 1250, 1040, 760, 750

Viite-esimerkki 5

Etyyli-2-[[[(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]amino]-3-(3-etyyli-tioureido)bentsoaatti

Seosta, jossa oli etyyli-3-amino-2-[[2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]amino]bentsoaattia (1,61 g), etyyli-isotiosyanaattia (1,5 ml) ja etanolia (1 ml), sekoitettiin huoneenlämpötilassa kolme päivää. Reaktioseos liuotettiin etyyliasetatiin ja liuos pestiin vedellä, kuivattiin ja konsentroitiin kuivuuteen, jolloin saatiin kiteitä. Uudelleenkiteytys etyyliasetatti-heksaanista tuotti vaaleankeltaisia kiteitä (1,92 g, 91%), s.p. 108-110 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,15(3H,t), 1,40(3H,t), 3,50-3,70(2H,brs), 4,37(2H,q), 4,56(2H,d), 6,07(1H,t), 6,78(1H,t), 7,19-7,24(1H,m), 7,38-7,53(6H,m), 7,63(1H,dt), 7,72-7,76(1H,m), 7,99(1H,dd), 8,29(1H,br s).

IR(KBr)cm^{-1} : 3375, 3320, 3150, 2975, 2220, 1740, 1680, 1540, 1510, 1450, 1300, 1225, 1180, 1150, 760, 750

Viite-esimerkki 6

Etyyli-2-[[2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]amino]-3-(3-propyyliitioureido)bentsoatti

Olennessä samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 5 saatiin haluttua vaaleankeltaista siirappia (2,0 g, 98%) etyyli-3-amino-2-[[2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]amino]bentsoaatista (1,6 g), propyyli-isotiosyanaatista (1,5 ml) ja etanolista (1 ml).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 0,88(3H,t), 1,40(3H,t), 1,48-1,67(2H,m), 3,42-3,68(2H,br s), 4,37(2H,q), 4,56(2H,d), 6,13(1H,t), 6,78(1H,t), 7,21-7,25(1H,m), 7,36-7,53(6H,m), 7,64(1H,dt), 7,73-7,77(1H,m), 7,99(1H,dd), 8,20-8,40(1H,br s).

IR(KBr)cm^{-1} : 3325, 3175, 2960, 2930, 2875, 2220, 1710, 1690, 1590, 1475, 1360, 1175, 1140, 1090, 1020, 760

Suorituseseimerkki 8

Etyyli-1-[(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]-2-etyyliaminobentsimidatsoli-7-karboksyylaatti

Metyylijodidia (4,5 g) lisättiin liuokseen, jossa oli etyyli-2-[[2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]amino]-3-(etyylitioureido)-bentsoaattia (1,8 g) etanolissa (50 ml), ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 12 tuntia. Reaktioseokseen lisättiin 1N-HCl:a (60 ml) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 minuuttia. Reaktioseos konsentroidtiin kuivuuteen ja konsentraatti liuotettiin etyyliasetaattiin. Liuos pestiin natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja vedellä ja kuivattiin. Liuotin haihdutettiin kuivuuteen ja jäännös puhdistettiin pylväskromatografiolla silikageelillä, mikä tuotti keltaista siirappia (0,96 g, 58%).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,23(6H,t), 3,48-3,62(2H,m), 4,09(1H,t), 4,23(2H,q), 5,57(2H,s), 7,15(1H,t), 7,25(2H,d), 7,40-7,77(8H,m).

IR(Neat) cm^{-1} : 3400, 3225, 2975, 2930, 2210, 1710, 1610, 1570, 1480, 1425, 1365, 1320, 1270, 1250, 1210, 1130, 1100, 1060, 770, 750

Suorituseseimerkki 9

Etyyli-1-[(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]-2-propyyliaminobentsimidatsoli-7-karboksyylaatti

Olennessa samalla tavalla kuin suorituseseimerkissä 8 saatiin haluttua keltaista siirappia (1,2 g, 65%) liuoksesta, jossa oli etyyli-2-[[2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]amino]-3-(3-propyyliitioureido)bentsoaattia (2,0 g) ja metyylijodidia (4,8 g) etanolissa (50 ml).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 0,87(3H,t), 1,25(6H,t), 1,52-1,70(2H,m), 3,42-3,52(2H,m), 4,12(1H,t), 4,25(2H,q), 5,58(2H,s), 7,16(1H,t), 7,29(2H,d), 7,41-7,78(8H,m).

IR(Neat) cm^{-1} : 3400, 3250, 2975, 2950, 2890, 2225, 1715, 1620, 1590, 1570, 1480, 1430, 1370, 1285, 1220, 1135, 1070, 760

Suoritusesimerkki 10

Metyyli-1-[(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]-2-metoksibentsimidatsoli-7-karboksylaatti

Liuosta, jossa oli 5,2M natriummetoksidia metanolissa (0,5 ml), lisättiin liuokseen, jossa oli etyyli-1-[(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]-2-metoksibentsimidatsoli-7-karboksylaattia (1,3 g) metanolissa (50 ml). Seosta kuumennettiin neljä tuntia palautusjäähdyttären. Reaktioseos konsentroititiin, ja saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla. Uudelleenkiteytys metanolista tuotti värittömiä prismoja (1,1 g, 85%), s.p. 149-150 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	72,53;	4,82;	10,57
Havaittu:	72,38;	4,93;	10,44

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 3,75(3H,s), 4,26(3H,s), 5,69(2H,s), 7,09(2H,d), 7,23(1H,t), 7,37-7,46(3H,m), 7,55-7,65(2H,m), 7,72-7,78(2H,m).

Viite-esimerkki 7

Metyyli-2-[[2'-syanobifenyl-4-yyli]metyyli]amino-3-(3-metyylitioureido)bentsoaatti

Yllä mainittu yhdiste syntetisoitiin (86% saanto) olennaisesti samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 5. s.p. 152-155 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 3,05-3,07(3H,br s), 3,92(3H,s), 4,58(2H,d), 6,04-6,08(1H,br s), 6,77(1H,t), 7,22-7,26(1H,m), 7,39-7,52(6H,m), 7,63(1H,dt), 7,75(1H,dd), 7,97(1H,dd), 8,28(1H,br s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3375, 3325, 3175, 2220, 1680, 1590, 1540, 1500, 1480, 1450, 1435, 1265, 1230, 1190, 1145, 1050, 830, 760, 740.

Suoritus-esimerkki 11

Metyyli-1-[(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]-2-metyyliamino-bentsimidatsoli-7-karboksylaatti

Yllä mainittu yhdiste syntetisoitiin siirappina (42% saanto) olennaisesti samalla tavalla kuin suoritus-esimerkissä 8.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 3,11(3H,d), 3,73(3H,s), 4,22(1H,q), 5,54(2H,s), 7,17(1H,t), 7,27(2H,d), 7,41-7,79(8H,m)

IR(Neat) cm^{-1} : 3400, 3250, 3025, 2950, 2220, 1720, 1625, 1610, 1580, 1480, 1410, 1340, 1280, 1240, 1210, 1130, 1060, 750

Viite-esimerkki 8

2-propoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli

Natriumhydridiä (60% dispersio mineraaliöljyssä, 0,24 g) lisättiin sekoitettuun seokseen, jossa oli 2-propoksisibentsimidatsolia (0,71 g) DMF:ssä (10 ml), jäällä jäähdyttäen. Seosta sekoitettiin 20 minuuttia, johon seokseen lisättiin N-trifenyyli-metyyli-5-[2-(4-bromimetyyli)bifenyyli]-tetratsolia (2,3 g), mitä seurasi sekoittaminen huoneenlämpötilassa viisi tuntia. Reaktioseokseen lisättiin jäävettä, seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä, kuivattiin ja konsentroitiin kuivuuteen. Konsentraatti liuotettiin metanoliin (50 ml), johon lisättiin 1N-HCl:a (15 ml), mitä seurasi

sekoittaminen 60 °C:ssa kaksi tuntia. Reaktioseos konsentroidiin ja seokseen lisättiin vettä (15 ml) ja etyyliasettaattia (15 ml). Seos tehtiin alkaliseksi 1N NaOH:lla ja ravistettiin. Vesikerroksen pH asetettiin arvoon 3-4 1N-HCl:lla ja sitten uutettiin kloroformilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä, kuivattiin ja konsentroidiin kuivuuteen. Konsentraatti puhdistettiin pylväskromatografiolla silikageelillä, jolloin saatiin kiteitä. Uudelleenkiteytys etyyliasettaatti-metanolista tuotti värittömiä kiteitä (0,58 g, 35 %) s.p. 177-179 °C (hajoaa)

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₂₄H₂₂N₆O:

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	70,23;	5,40;	20,47
Havaittu:	69,93;	5,43;	20,22

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,95(3H,t), 1,70-1,88(2H,m), 4,46(2H,t), 5,23(2H,s), 7,04-7,10(4H,m), 7,20(2H,d), 7,38-7,43(2H,m), 7,48-7,70(4H,m)

IR(KBr) cm⁻¹: 1540, 1535, 1485, 1475, 1450, 1425, 1385, 1285, 1270, 1040, 980, 755, 745

Suorituseseimerkki 12

Metyyli-2-butyylimino-1-[(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]-bentsimidatsoli-7-karboksylaatti

Otsikkoyhdiste valmistettiin metyyli-[[[(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]amino]-3-(butyyliureido)bentsoatista olennaisesti samalla tavalla kuin suorituseseimerkissä 8. Saanto oli kvantitatiivinen.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 0,89(3H,t), 1,21-1,39(2H,m), 1,45-1,60(2H,m), 3,50-3,65(3H,brs), 3,92(3H,s), 4,56(2H,d), 6,08(1H,t), 6,78(1H,t), 7,21-7,30(1H,m), 7,39-7,54(6H,m), 7,64(1h,dt), 7,75(1H,dd), 7,98(1H,dd), 8,26(1H,brs).

Suoritus-esimerkki 13

Metyyli-2-(N-etyylimetyyliamino)-1-[(2'-syanobifenyl-4-yyli)-metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaatti

Seosta, jossa oli natriumhydridiä (60% dispersio mineraaliöljyssä, 0,13 g) DMF:ssä (5 ml), sekoitettiin jäällä jäähdyttämällä viisi minuuttia ja seokseen lisättiin metyyli-2-etyyliamino-1-[(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaattia (0,95 g), mitä seurasi sekoittaminen 10 minuuttia. Seokseen lisättiin metyylijodidia (0,2 ml) ja seosta sekoitettiin 20 minuuttia. Reaktioseokseen lisättiin vettä ja seos uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin vedellä, kuivatettiin ja haihdutettiin kuivuuteen. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelillä, jolloin saatiin raakakiteitä, jotka uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatti-heksaanista, mikä tuotti värittömiä neulasia (0,88 g, 82%), s.p. 66-69 °C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 1,25 (3H,t), 3,03 (3H,s), 3,36 (2H,q), 3,73 (3H,s), 5,60 (2H,s), 6,88 (2H,d), 7,16 (1H,t), 7,34-7,49 (5H,m), 7,59 (1H,dt), 7,73 (1H,dd), 7,78 (1H,dd).

IR(KBr) cm⁻¹: 2210, 1710, 1540, 1530, 1435, 1420, 1385, 1300, 1275, 1250, 1005, 760.

Viite-esimerkki 9

Metyyli-1-[(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]-2-okso-2,3-dihydrobentsimidatsoli-7-karboksylaatti

Liuokseen, jossa oli metyyli-2-[(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyliamino]-3-metoksykarbonyyliaminobentsoaattia (10,5 g) metanolissa (100 ml), lisättiin NaOMe:a (10 g), ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 20 tuntia. Reaktioseos neutraloitiin 1N-HCl:lla ja konsentroitiin kuivuuteen. Jäännös uutettiin kloroformi-vedellä. Orgaaninen kerros pestiin vedellä, kuivat-

tiin ja haihdutettiin kuivuuteen. Tuloksena saadut kiteet uudelleenkiteytettiin kloroformi-metanolista, mikä tuotti värittömiä neulasia (8,67 g, 89%), s.p. 250-253 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 3,65(3H,s), 5,35(2H,s), 7,04-7,16(3H,m), 7,24-7,28(2H,m), 7,48-7,59(4H,m), 7,76(1H,dt), 7,92(1H,dd).

IR(KBr) cm^{-1} : 2210, 1720, 1690, 1635, 1430, 1390, 1270, 1255, 760, 750, 730, 690

Viite-esimerkki 10

Metyyli-2-kloori-1-[(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]-bentsimidatsoli-7-karboksylaatti

Seosta, jossa oli metyyli-1-[(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]-2-okso-2,3-dihydrobentsimidatsoli-7-karboksylaattia (8,02 g) fosforioksikloridissa (30 ml), kuumennettiin palautusjäähdytäten 8 tuntia. Reaktioseos konsentroidiin ja tuloksena oleva jäännös kaadettiin jääveteen. Seos uutettiin kloroformilla. Uute pestiin vedellä, kuivatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelillä, jolloin saatiin kiteitä, jotka uudelleenkiteytettiin kloroformi-metanolista, mikä tuotti värittömiä neulasia (2,2 g, 28%), s.p. 154-157 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 3,78(3H,s), 5,95(2H,s), 7,06(2H,d), 7,31(1H,t), 7,39-7,48(4H,m), 7,58-7,66(1H,m), 7,71-7,77(2H,m), 7,93(1H,dd)

IR(KBr) cm^{-1} : 2240, 1720, 1480, 1450, 1440, 1425, 1370, 1350, 1290, 1270, 1200, 1150, 1120, 1000, 775, 760, 750

Viite-esimerkki 11

Metyyli-2-[(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyliaminol-3-metoksi-
karbonyyliaminobentsoaatti

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli metyyli-3-amino-2-[(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyliamino]bentsoaattia (10 g) pyridiinissä (50 ml), lisättiin tipoittain metyylikloroformaattia (9,0 ml) jäällä jäädyttäen. Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3 tuntia ja konsentroitiin. Jäännös uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin uudelleen etyyliasetaat-heksaanista, mikä tuotti vaaleankeltaisia neulasia (10,5 g, 90%), s.p. 113-115 °C.

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 3,80(3H,s), 3,83(3H,s), 4,11(2H,d), 6,29(1H,brs), 7,09(1H,t), 7,40-7,80(10H,m), 8,19(1H,d)

Suoritus-esimerkki 14

Metyyli-1-[(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]-2-morfolino-bentsimidatsoli-7-karboksylaatti

Seosta, jossa oli metyyli-2-kloori-1-[(2'-syanobifenyl-4-yyli)-metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaattia (0,8 g) morfoliinissa (15 ml), sekoitettiin 100 °C:ssa 2 tuntia ja reaktioseos konsentroitiin kuivuuteen. Jäännös uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin. Tuloksena saadut kiteet uudelleenkiteytettiin etyyliasetaat-heksaanista, mikä tuotti värittömiä prismoja (0,69 g, 77%).

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 3,38(4H,t), 3,72(3H,s), 3,90(4H,t), 5,63(2H,s), 6,89(2H,d), 7,20(1H,t), 7,37-7,65(6H,m), 7,74(1H,dd), 7,82(1H,dd)

IR(KBr) cm⁻¹: 2225, 1715, 1520, 1440, 1415, 1280, 1260, 1220, 1130, 1120, 1010, 860, 770, 760, 750

Suoritus-esimerkki 15

Metyyli-1-[(2'-syano-bifenyl-4-yyli)metyyli]-2-piperidino-bentsimidatsoli-7-karboksylaatti

Otsikkoyhdistettä valmistettiin olennaisesti samalla tavalla kuin suoritus-esimerkissä 14. Saanto: 81%, s.p. 119-121 °C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 1,62-1,77(6H,m), 3,31-3,36(4H,m), 3,73(3H,s), 5,58(2H,s), 6,88(2H,d), 7,15(1H,t), 7,35-7,49(5H,m), 7,56-7,64(1H,m), 7,73(1H,dd), 7,79(1H,dd)

IR(KBr) cm⁻¹: 2225, 1720, 1530, 1445, 1410, 1385, 1305, 1285, 1265, 1250, 1130, 1110, 770, 750

Viite-esimerkki 12

Metyyli-2-[(2'-metoksykarbonylibifenyl-4-yyli)metyyliamino]-3-nitrobentsoaatti

Liuokseen, jossa oli metyyli-2-tert-butoksykarbonyyliamino-3-nitrobentsoaattia (1,84 g) asetonitriilissä (10 ml), lisättiin liuosta, jossa oli 4-(2'-metoksykarbonylibifenyl-4-yyli)metyylibromidia (1,9 g) asetonitriilissä (5 ml) ja kaliumkarbonaattia (0,86 g), ja reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 20 tuntia. Reaktioseos konsentroitiin kuivuuteen ja tuloksena saatu jäännös uutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä. Orgaaninen kerros pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelillä, jolloin saatiin vaaleankeltaista siirappia. Siirappi liuotettiin etanoliin (10 ml), ja 20% suolahappoa etanolissa (4 ml) lisättiin liuokseen. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 22 tuntia ja konsentroitiin kuivuuteen. Jäännös liuotettiin etyyliasetaatilla ja liuos pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja vedellä

ja haihdutettiin, mikä tuotti keltaista siirappia (1,39 g, 53%).

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CHCl_3) δ : 3,61(3H,s), 3,89(3H,s), 4,21(2H,d), 6,72(1H,t), 7,30(4H,d), 7,36(1H,dd), 7,42(1H,dd), 7,53(1H,dd), 7,82(1H,dd), 8,00(1H,dd), 8,10(1H,dd)

Viite-esimerkki 13

Metyyli-3-amino-2-[(2'-metoksykarbonylibifenyl-4-yyli)metyyliamino]bentsoaatti

Otsikkoyhdistettä valmistettiin vaaleankeltaisena siirappina metyyli-2-[(2'-metoksykarbonylibifenyl-4-yyli)metyyliamino]-3-nitrobentsoaatista olennaisesti samalla tavalla kuin suoritus-esimerkissä 2. Saanto: 79%.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CHCl_3) δ : 3,63(3H,s), 3,80(3H,s), 3,97(2H,brs), 4,22(2H,d), 6,40(1H,brs), 6,82-6,92(2H,m), 7,23-7,44(7H,m), 7,53(1H,dt), 7,79-7,83(1H,m)

IR(Neat) cm^{-1} : 3450, 3360, 2970, 1730, 1700, 1470, 1460, 1450, 1440, 1290, 1250, 1200, 770, 750

Suoritus-esimerkki 16

Metyyli-2-etoksi-1-[(2'-metoksykarbonylibifenyl-4-yyli)metyyli]-bentsimidatsoli-7-karboksylaatti

Otsikkoyhdistettä valmistettiin värittöminä laattoina metyyli-3-amino-2-[(2'-metoksykarbonylibifenyl-4-yyli)metyyliamino]-bentsoaatista olennaisesti samalla tavalla kuin suoritus-esimerkissä 4.

Saanto: 72%, s.p. 112-113 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CHCl_3) δ : 1,50(3H,t), 3,55(3H,s), 3,77(3H,s), 4,68(2H,q), 5,65(2H,s), 6,99(2H,d), 7,17(2H,d), 7,17(1H,t),

7,31-7,55 (4H,m), 7,73 (1H,dd), 7,77 (1H,dd)

IR(Neat) cm⁻¹: 1730, 1710, 1545, 1470, 1430, 1380, 1340, 1320, 1270, 1250, 1235, 1210, 1120, 1080, 1030, 750, 740, 710

Suoritusesimerkki 17

Metyyli-2-butoksi-1-[(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaatti

Otsikkoyhdistettä valmistettiin värittöminä neulasina olennaisesti samalla tavalla kuin suoritus-esimerkissä 7.

Saanto: 75%, s.p. 74-75 °C.

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 0,95 (3H,t), 1,35-1,54 (2H,m), 1,77-1,90 (2H,m), 3,76 (3H,s), 4,60 (2H,t), 5,69 (2H,s), 7,10 (2H,d), 7,17 (1H,t), 7,43 (4H,d), 7,54-7,65 (2H,m), 7,74 (2H,dd)

IR(KBr) cm⁻¹: 2220, 1725, 1560, 1490, 1470, 1440, 1395, 1320, 1295, 1265, 1245, 1120, 1050, 1020, 770

Suoritus-esimerkki 18

Metyyli-2-allyylioksi-1-[(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaatti

Otsikkoyhdistettä valmistettiin värittöminä laattoina olennaisesti samalla tavalla kuin suoritus-esimerkissä 7.

Saanto: 73%, s.p. 118-119 °C.

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 3,76 (3H,s), 5,12 (2H,m), 5,33 (1H,m), 5,43 (1H,m), 5,72 (2H,s), 6,02-6,21 (1H,m), 7,11 (2H,d), 7,19 (1H,t), 7,44 (4H,d), 7,56-7,66 (2H,m), 7,75 (2H,dd)

IR(KBr) cm^{-1} : 2220, 1705, 1540, 1470, 1460, 1425, 1410, 1400, 1330, 1300, 1270, 1250, 1225, 1205, 1100, 1015, 995, 760, 750, 740, 730

Suorituseseimerkki 19

Metyyli-2-etyyliamino-1-[(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]-bentsimidatsoli-7-karboksylaatti

Otsikkoyhdistettä valmistettiin värittöminä kiteinä (3,2 g, 32%) suorituseseimerkin 8 menetelmän mukaisesti metyyli-2-[(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]amino]-3-(3-etyyli-tioureido)bentsoaatista (10,5 g), joka syntetisoitiin metyyli-3-amino-2-[(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]amino]-bentsoaatista olennaisesti samalla tavalla kuin viite-eseimerkissä 5.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1,24(3H,t), 3,49-3,63(2H,m), 4,06(1H,t), 5,55(2H,s), 7,16(1H,t), 7,27(2H,d), 7,41-7,79(8H,m)

IR(KBr) cm^{-1} : 3275, 2225, 1720, 1620, 1610, 1580, 1570, 1480, 1350, 1275, 1240, 1215, 1100, 1070, 770, 760.

Suorituseseimerkki 20

2-syano-4'-metyylibifenylyli

20a) N-(2-metoksifenylyli)metylideenisykloheksylyliamiini

Liuosta, jossa oli anisaldehydiä (21 g) ja sykloheksylyliamiinia (15 g) kloroformissa (100 ml), sekoitettiin huoneenlämpötilassa kaksi tuntia ja haihdutettiin, mikä tuotti ruskeaa siirappia (35 g, kvantitatiivisesti).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,21-1,87(10H,m), 3,14-3,28(1H,m), 3,86(3H,s), 6,88-7,00(2H,m), 7,36(1H,m), 7,95(2H,dd), 8,75(1H,s)

20b) 4'-metyyli-2-bifenyylikarbaldehydi

Suspensioon, jossa oli magnesiummetallia (1,1 g) THF:ssa (3 ml), lisättiin tipoittain liuosta, jossa oli 4-bromitolueenia (7,5 g) THF:ssa (10 ml) varovasti palautusjäähdyttäen. Tuloksena saatu liuos, jossa oli Grignardin reagenssia, lisättiin tipoittain jäillä jäähdytettyn, sekoitettuun liuokseen, jossa oli N-(2-metoksifenyyli)metylideenisykloheksyyliamiinia (4,3 g) THF:ssa (30 ml). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1,5 tuntia, mitä seurasi kuumentaminen palautusjäähdyttäen 7 tunnin ajan. Kun oli lisätty jäävettä, reaktioseos hapotettiin kons. suolahapolla. Reaktioseos uutettiin etyyliasetaatilla ja uute pestiin 1N-suolahapolla ja vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin kuivuuteen. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografiolla silikageelillä, jolloin saatiin vaa-leankeltaista siirappia (2,0 g, 51 %).

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 2,43(3H,s), 7,28(4H,s), 7,42-7,51(2H,m), 7,63(1H,t), 8,02(1H,d), 10,00(1H,s)

20c) 2-syano-4'-metyylibifenyyli

Seosta, jossa oli 4'-metyyli-2-bifenyylikarbaldehydiä (2,0 g) ja hydroksiamiinihydrokloridia (1,0 g) pyridiinissä (10 ml) sekoitettiin huoneenlämpötilassa 15 min., mitä seurasi etikka-happoanhydridin (4,1 g) lisäys. Reaktioseosta sekoitettiin 90...100 °C:ssa 1 tunti ja konsentroitiin kuivuuteen. Kun jäännökseen oli lisätty vettä, saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla. Uudelleenkiteytys heksaanista tuotti värittömiä neulasia (1,5 g, 79%).

$^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3) δ : 2,40(3H,s), 7,2-7,8(8H,m)

Otsikkoyhdiste voidaan helposti muuntaa yhdisteeksi (IIIa') yllämainittujen tunnettujen viitteiden mukaisesti.

Suorituseseimerkki 21

Metyyli-2-karboksi-3-nitrobentsoaatti

Suspensioon, jossa oli 3-nitroftaalihappoa (211 g) ja metyyli-ortoformaattia (127 g) metanolissa (420 ml), lisättiin kons. rikkihappoa (20 ml) tipottaen sekoittaen. Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 18 tuntia ja konsentroitiin kuivuuteen. Kun jäännökseen oli lisätty vettä (30 ml), seosta sekoitettiin 3...10 °C:ssa tunnin ajan. Saostuneet kiteet uudelleenkiteytettiin etyyliasettaatti-heksaanista, jolloin saatiin vaaleankeltaisia prismoja (185 g, 82%), s.p. 166-168 °C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 4,03 (3H,s), 7,74 (1H,t), 8,39 (1H,dd), 8,42 (1H,dd)

Suorituseseimerkki 22

Metyyli-2-tert-butoksykarbonyyliamino-3-nitrobentsoaatti

Liuokseen, jossa oli metyyli-2-karboksi-3-nitrobentsoaattia (7,23 g) DMF:ssa (50 ml), lisättiin difenyylifosforyyliatsidia (11,3 g) huoneenlämpötilassa ja sitten trietyyliamiinia (6,7 ml) lisättiin tipottaen sekoitettuun reaktioseokseen. Kun oli sekoitettu kolme tuntia huoneenlämpötilassa, tert-butanolia (54 ml) lisättiin sekoitettuun reaktioseokseen. Kun oli sekoitettu huoneenlämpötilassa 30 min., reaktioseosta lämmitettiin vähitellen, sitten kuumennettiin palautusjäähdyttään tunnin ajan ja haihdutettiin kuivuuteen. Tuloksena saatu jäännös liuotettiin etyyliasettaattiin, pestiin laimennetulla suolahapolla, natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, ja vedellä ja sitten kuivattiin. Kun liuotin oli haihdutettu, metanolia lisättiin tuloksena saatuun jäännökseen ja seos jäähdytettiin, jolloin saatiin värittömiä kiteitä (6,7 g, 70%).

$^1\text{H-NMR}$ (200MH, CDCl_3) δ : 1,50(9H,s), 3,96(3H,s), 7,23(1H,t), 8,10(1H,dd), 8,17(1H,dd)

IR(KBr) cm^{-1} : 3360, 1730, 1705, 1580, 1520, 1490, 1440, 1365, 1355, 1310, 1270, 1240, 1150, 870, 835, 770, 725, 705

Suoritusesimerkki 23

Metyyli-2-[[N-tert-butoksykarbonyyli-N-(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]amino]-3-nitrobentsoaatti

Liuosta, jossa oli metyyli-2-tert-butoksykarbonyyliamino-3-nitro-bentsoaattia (0,6 g), 2-(4-bromimetyylifenyyli)bentsonitriiliä (0,54 g) ja K_2CO_3 :a (0,28 g) asetonitriilissä (10 ml) kuumennettiin palautusjäähdyttään 4 tuntia ja konsentroidtiin kuivuuteen. Tuloksena saatuun jäännökseen lisättiin vettä ja seos uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin vedellä, kuivatettiin ja haihdutettiin kuivuuteen. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografiolla silikageelillä, jolloin saatiin kiteitä. Uudelleenkiteytys etyyliasetaatii-heksaanista tuotti värittömiä prismoja (0,83 g, 85%), S.p. 153-154 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1,35(9H,s), 3,70(3H,s), 4,63(1H,d), 4,80(1H,d), 7,23-7,29(3H,m), 7,39-7,53(6H,m), 7,59-7,67(1H,m), 7,75(1H,dd), 7,93(1H,dd), 7,99(1H,dd), 8,05(1H,dd), 8,11(1H,dd)

IR(KBr) cm^{-1} : 2220, 1700, 1530, 1390, 1315, 1290, 1160, 765

Suoritusesimerkki 24

Metyyli-2-[[2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]amino]-3-nitrobentsoaatti

Seosta, jossa oli metyyli-2-[[N-tert-butoksykarbonyyli-N-(2'-syano-bifenyl-4-yyli)metyyli]amino]-3-nitrobentsoaattia (0,49 g) 20% HCl-etanolissa (3 ml) ja etyyliasetaatia (3 ml) sekoi-

tettiin huoneenlämpötilassa tunnin ajan. Kun liuotin oli haihdutettu, jäännökseen lisättiin metanolia ja kyllästettyä natriumbikarbonaatin vesiliuosta, jolloin saatiin kiteitä. Kiteet kerättiin suodattamalla ja uudelleenkiteytettiin kloroformi-metanolista, jolloin saatiin vaaleankeltaisia kiteitä (0,3 g, 77%), s.p. 140-141 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6) δ : 3,84 (3H,s), 4,26 (2H,m), 6,86 (1H,t), 7,46 (2H,d), 7,54-7,65 (4H,m), 7,79 (1H,d), 7,95 (dd), 8,05-8,11 (2H,m), 8,67 (1H,t)

Suorituseseimerkki 25

Metyyli-3-amino-2-[[(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyyliminoli]-bentsoaatti

Seosta, jossa oli metyyli-2-[[(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyliminoli]-3-nitrobentsoaattia (10 g), $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,1 g), aktivoitua puuhiiltä (1 g) seoksessa, jossa oli metanolia (100 ml) ja THF:a (50 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttään 30 min. Hydratsiinihydraattia (7,2 ml) lisättiin tipoitain reaktioseokseen ja sitten seosta lämmitettiin palautusjäähdyttään 14 tuntia. Liukenematon aine poistettiin reaktioseoksesta suodattamalla ja suodos konsentroidiin kuivuuteen. Natriumbikarbonaatin vesiliuosta lisättiin tuloksena saatuun jäännökseen ja seos uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin kuivuuteen. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografiolla silikageelillä, jolloin saatiin kiteitä. Uudelleenkiteytys isopropyylieetteristä tuotti vaaleankeltaisia neulasia (6,0 g, 64%), s.p. 110-111 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 3,81 (3H,s), 3,97 (2H,brs), 4,23 (2H,d), 6,39 (1H,t), 6,84-6,93 (2H,m), 7,26-7,55 (8H,m), 7,64 (1H,dt), 7,77 (1H.dd)

Suoritus-esimerkki 26

Metyyli-1-[(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]-2-(2,2,2-trifluori-
etoksi)bentsimidatsoli-7-karboksylaatti

Otsikkoyhdistettä valmistettiin vaaleankeltaisina kiteinä metyyli-3-amino-2-[[(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]amino]bentsoaatista ja 2,2,2-trifluorietyyliortokarbonaatista suoritus-esimerkin 3 menetelmän mukaisesti. Saanto: 25%, s.p. 143-145 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{25}H_{18}F_3N_3O_3$:

C(%) H(%) N(%)

Laskettu: 64,52; 3,90; 9,03

Havaittu: 64,35; 3,95; 8,98

1H -NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 3,80 (3H,s), 5,01 (2H,q), 5,74 (2H,s), 7,13 (2H,d), 7,23 (1H,t), 7,38-7,47 (4H,m), 7,58-7,66 (2H,m), 7,72-7,78 (2H,m)

IR(KBr) cm^{-1} : 2225, 1735, 1550, 1465, 1430, 1305, 1280, 1270, 1250, 1170, 1060, 770, 750, 745

Suoritus-esimerkki 27

Etyyli-1-[(2'-syanobifenylyli-4-yyli)metyyli]-2-etoksibentsimidatsoli-7-karboksylaatti

Liuokseen, jossa oli etyyli-2-kloori-1-[(2'-syanobifenylyli-4-yyli)metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaattia (1,0 g) etanolissa (30 ml), lisättiin NaOEt:a (0,17 g) ja seosta kuumentettiin palautusjäähdyttään tunnin ajan. Reaktioseos konsentroitiin kuivuuteen. Tuloksena saatu jäännös liuotettiin etyyliasetattiin ja liuos pestiin vedellä ja sitten kuivattiin. Kun liuotin oli haihdutettu, jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelillä, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä värittöminä kiteinä (0,37 g, 70%).

$^1\text{H-NMR}$ - ja IR-spektrit osoittavat, että tämän suoritusesimerkin mukainen tuote on täysin identtinen suoritusesimerkissä 4 saadun tuotteen kanssa.

Viite-esimerkki 14

2-(4-formyylylifenyylimetyyli)bentsonitriili

Seosta, jossa oli 2-(4-bromimetyylifenyylimetyyli)bentsonitriiliä (12 g) ja natriumbikarbonaattia (26 g) dimetyylisulfoksidissa (150 ml), kuumennettiin $120\text{ }^\circ\text{C}$:ssa viisi tuntia sekoittaen. Kun oli lisätty vettä, seos uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin vedellä, kuivattiin ja konsentroitiin kuivuuteen. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelillä, jolloin saatiin kiteitä. Uudelleenkiteytys kloroformi-isopropyylieetteristä tuotti värittömiä neulasia (5,77 g, 63%).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 7,49-7,58 (2H,m), 7,67-7,84 (4H,m), 8,00-8,05 (2H,m), 10,10 (1H,s)

Viite-esimerkki 15

2-(4-aminometyylifenyylimetyyli)bentsonitriili

Seosta, jossa oli 2-(4-bromimetyylifenyylimetyyli)bentsonitriiliä (12 g) ja kaliumftalidia (15 g) DMF:ssa (200 ml), sekoitettiin $70\text{ }^\circ\text{C}$:ssa viisi tuntia. Kun oli lisätty vettä, seos uutettiin metyleenikloridilla. Uute pestiin vedellä, kuivattiin ja konsentroitiin kuivuuteen, jolloin saatiin kiteitä. Uudelleenkiteytys etyyliasetaatii-isopropyylieetteristä tuotti värittömiä kiteitä. Suspensioon, jossa oli kiteitä metanolissa (500 ml), lisättiin hydratsiinihydraattia (10 ml) ja seosta palautusjäähdytettiin 12 tuntia. Kun liuotin oli haihdutettu, jäännös liuotettiin etyyliasetaatiiin ja liuos pestiin 1N-NaOH:lla ja vedellä. Orgaaninen kerros kuivattiin ja konsentroitiin kuivuuteen, jolloin saatiin kiteitä (14,2 g, 93%).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,56 (2H, brs), 3,88 (2H, s), 7,27-7,78 (8H, m)

Suorituseseimerkki 28

Etyyli-2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]-metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaatti

Seosta, jossa oli etyyli-1-[(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]-2-etoksibentsimidatsoli-7-karboksylaattia (0,7 g) ja trimetyylitina-atsidia (0,7 g) tolueenissa (15 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttään 4 vuorokautta. Reaktioseos konsentroitettiin kuivuuteen ja jäännökseen lisättiin metanolia (20 ml) ja 1H-HCl:a (10 ml). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 minuuttia ja pH asetettiin arvoon 3-4 1N NaOH:lla. Kun liuotin oli poistettu, jäännös erotettiin kloroformin ja veden väliin. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kuivattiin, ja liuotin haihdutettiin kuivuuteen, jolloin saatiin siirappia. Siirappi puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelillä, jolloin saatiin kiteitä. Uudelleenkiteytys etyyliasetatti-bentseenistä tuotti värittömiä kiteitä (0,35 g, 45%), s.p. 158-159 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3$:

C(%) H(%) N(%)

Laskettu: 66,65; 5,16; 17,94

Havaittu: 66,61; 5,05; 17,84

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1,09 (3H, t), 1,43 (3H, t), 4,02 (2H, q), 4,30 (2H, q), 5,57 (2H, s), 6,71 (2H, d), 6,83-6,96 (4H, m), 7,27-7,31 (1H, m), 7,40 (1H, dd), 7,55-7,66 (2H, m), 8,04-8,09 (1H, m)

IR(KBr) cm^{-1} : 1720, 1605, 1540, 1470, 1430, 1250, 1040, 750

Suorituseseimerkki 29

2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyyli-4-yyli]metyyli]-
bentsimidatsoli-7-karboksyylihappo

Liuosta, jossa oli etyyli-2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)-bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksyylaattia (0,24 g) ja 1N NaOH:a (1,5 ml) etanolissa (4 ml), sekoitettiin 80 °C:ssa yksi tunti. Reaktioseos konsentroititiin ja konsentraatti uutettiin vedellä ja etyyliasetaatilla. Vesikerroksen pH asetettiin arvoon 3-4 1N-HCl:lla, jolloin saatiin kiteitä. Kiteiden uudelleenkiteytys etyyliasetaatii-metanolis-ta tuotti värittömiä kiteitä (0,15 g, 67%), s.p. 183-185 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{24}H_{20}N_6O_3 \cdot 1/5H_2O$:

C(%) H(%) N(%)

Laskettu: 64,91; 4,63; 18,93

Havaittu: 65,04; 4,51; 18,77

1H -NMR (200MHz, DMSO- d_6) δ : 1,38(3H,t), 4,58(2H,q), 5,63(2H,s), 6,97(4H,q), 7,17(1H,t), 7,47-7,68(6H,m)

IR(KBr) cm^{-1} : 1710, 1550, 1480, 1430, 1280, 1240, 1040, 760

Suorituseseimerkki 30

Etyyli-2-propoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]-
metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksyylaatti

Seosta, jossa oli etyyli-1[2'-syanobifenyl-4-yyli]metyyli]-2-propoksibentsimidatsoli-7-karboksyylaattia (0,69 g) ja trimetyylitina-atsidia (0,7 g) tolueenissa (15 ml), kuumennettiin 4 vuorokautta palautusjäähdyttään. Reaktioseos konsentroititiin kuivuuteen ja seokseen lisättiin metanolia (20 ml) ja 1N-HCl:a (10 ml). Kun oli sekoitettu huoneenlämpötilassa 30 minuuttia, seoksen pH asetettiin arvoon 3-4 1N NaOH:lla. Kun liuotin oli poistettu, jäännös uutettiin kloroformi-vedellä. Orgaani-

nen kerros pestiin vedellä ja kuivattiin ja liuotin haihdutettiin kuivuuteen, jolloin saatiin siirappia. Siirappi puhdistettiin pylväskromatografiolla silikageelillä, jolloin saatiin kiteitä. Uudelleenkiteytys etyyliasettaatti-bentseenistä tuotti värittömiä kiteitä (0,31 g, 43%), s.p. 157-159 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{27}H_{26}N_6O_3$:

C(%) H(%) N(%)

Laskettu: 67,21; 5,43; 17,42

Havaittu: 67,26; 5,45; 17,28

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,03 (3H,t), 1,13 (3H,t), 1,75-1,92 (2H,m), 4,05 (2H,q), 4,23 (2H,q), 5,57 (2H,s), 6,75 (2H,d), 6,90 (2H,d), 6,96 (2H,d), 7,28-7,33 (1H,m), 7,39-7,44 (2H,m), 7,57-7,62 (2H,m), 8,07-8,11 (1H,m)

IR(KBr) cm^{-1} : 1720, 1540, 1470, 1430, 1280, 1250, 1130, 1020, 750

Suoritus esimerkki 31

2-propoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]-bentsimidatsoli-7-karboksylihappo

Liuosta, jossa oli etyyli-2-propoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)-bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaattia (0,23 g) etanolissa (4 ml), joka sisälsi 1N-NaOH:a (1,5 ml), kuumennettiin 80 °C:ssa 2 tuntia. Reaktioseos konsentroitettiin kuivuuteen ja jäännös uutettiin vedellä ja etyyliasetaatilla. Vesikerroksen pH asetettiin arvoon 3-4 1N-HCl:lla, jolloin saatiin kiteitä. Uudelleenkiteytys etyyliasettaatti-metanolista tuotti värittömiä kiteitä (0,15 g, 69%), s.p. 174-175 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{25}H_{22}N_6O_3 \cdot 0,3H_2O$:

C(%) H(%) N(%)

Laskettu: 65,29; 4,95; 18,27

Havaittu: 65,41; 4,92; 18,20

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6) δ : 0,92(3H,t), 1,70-1,87(2H,m),
4,47(2H,q), 5,63(2H,s), 6,96(4H,dd), 7,16(1H,t),
7,42-7,67(6H,m)

IR(KBr) cm^{-1} : 1700, 1550, 1430, 1290, 1240, 765

Suoritus-esimerkki 32

Etyyli-2-merkaptio-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]-
metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksyalaatti

Seosta, jossa oli etyyli-[1-(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]-
2-merkaptobentsimidatsoli-7-karboksyalaattia (4,1 g) ja tri-
metyylitina-atsidia (8,0 g) tolueenissa (100 ml), kuumennet-
tiin 4 vuorokautta palautusjäähdyttäen. Liuotin haihdutettiin
kuivuuteen ja jäännöstä sekoitettiin seoksessa, jossa oli
kons. suolahappoa (2 ml) ja metanolia (20 ml) huoneenlämpö-
tilassa 20 minuuttia. Reaktioseokseen lisättiin 1N-NaOH:a pH:n
säättämiseksi arvoon noin 4, ja sitten seos uutettiin etyyli-
asetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä, kuivattiin ja
konsentroidtiin kuivuuteen, jolloin saatiin kiteitä. Uudelleen-
kiteytys kloroformista tuotti värittömiä kiteitä (5,0 g, 89%),
s.p. 263-264 (hajoaa).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$

C(%) H(%) N(%)

Laskettu: 61,92; 4,55; 18,05

Havaittu: 61,99; 4,30; 17,86

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,10(3H,t), 4,09(2H,q), 5,82(2H,br
s), 6,87(2H,d), 7,00(2H,d), 7,26(1H,t), 7,37-7,69(6H,m)

IR(KBr) cm^{-1} : 1720, 1460, 1440, 1365, 1340, 1260, 1180, 1145,
1150, 1110, 990, 745

Suorituseseimerkki 33

Etyyli-2-metyylitio-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaatti

Liuokseen, jossa oli etyyli-2-merkaptio-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaattia (0,68 g) etanolissa (10 ml), joka sisälsi 1N-NaOH:a (3,0 ml), lisättiin metyylijodidia (0,24 g), ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa kaksi tuntia. Reaktioseos neutraloitiin laimealla suolahapolla, jolloin saatiin kiteitä. Kiteet puhdistettiin pylvaskromatografiolla silikageelillä. Uudelleenkiteytys etyyliasetaatista tuotti värittömiä prismoja (0,31 g, 44%), s.p 207-208 °C (hajoaa).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{25}H_{22}N_6O_2S$:

C(%) H(%) N(%)

Laskettu: 63,81; 4,71; 17,86

Havaittu: 63,55; 4,81; 17,50

1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,13 (3H,t), 2,77 (3H,s),
4,14 (2H,q), 5,62 (2H,s), 6,84 (2H,d), 7,26 (1H,t),
7,46-7,70 (5H,m)

IR(KBr) cm^{-1} : 1705, 1480, 1450, 1420, 1360, 1340, 1275, 1255,
1190, 1140, 1100, 1025, 990, 770, 750.

Suorituseseimerkki 34

Etyyli-2-etyylitio-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaatti

Liuokseen, jossa oli etyyli-2-merkaptio-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaattia (0,91 g) etanolissa (13 ml), joka sisälsi 1N-NaOH:a (4 ml), lisättiin etyylijodidia (0,34 g), ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 4 tuntia. Reaktioseoksen pH asetettiin

arvoon 4 laimealla suolahapolla, jolloin saatiin kiteitä. Kiteet kerättiin suodattamalla ja puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelillä. Uudelleenkiteytys etyyliasetaatista tuotti värittömiä prismoja (0,55 g, 57%), s.p. 153-154 °C (hajoaa).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₂₆H₂₄N₆O₂S:

C(%) H(%) N(%)

Laskettu: 64,44; 4,99; 17,34

Havaittu: 64,37; 5,05; 17,20

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 1,19(3H,t), 1,37(3H,t), 3,20(2H,q), 4,12(2H,q), 5,67(2H,s), 6,75(2H,d), 6,92(2H,d), 7,05(1H,t), 7,26-7,34(2H,m), 7,50(1H,dd), 7,53-7,63(2H,m), 8,05-8,11(1H,m)

IR(KBr) cm⁻¹: 1715, 1450, 1420, 1365, 1345, 1280, 1195, 1145, 1110, 1035, 1015, 990, 760, 745

Suorituseseimerkki 35

Etyyli-2-propyyliitio-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaatti

Propyylijodidia (0,37 g) lisättiin liuokseen, jossa oli etyyli-2-merkpto-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaattia (0,91 g) etanolissa (13 ml), joka sisälsi 1N NaOH:a (4,0 ml) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa viisi tuntia. Reaktioseoksen pH asetettiin arvoon noin 4 laimealla suolahapolla, jolloin saatiin kiteitä. Kiteet kerättiin suodattamalla ja puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelillä. Uudelleenkiteytys etyyliasetaatii-heksaanista tuotti värittömiä prismoja (0,4 g, 40%), s.p. 177-178 °C (hajoaa).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{27}H_{26}N_6O_2S$:

C(%) H(%) N(%)

Laskettu: 65,04; 5,26; 16,85

Havaittu: 64,88; 5,25; 16,78

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,04 (3H,t), 1,19 (3H,t), 1,76 (2H,m), 3,18 (2H,t), 4,12 (2H,q), 5,69 (2H,s), 6,75 (2H,d), 6,93 (2H,d), 7,05 (1H,t), 7,27-7,34 (2H,m), 7,50 (1H,dd), 7,54-7,63 (2H,m), 8,07-8,12 (1H,m)

IR(KBr) cm^{-1} : 1715, 1450, 1420, 1380, 1365, 1350, 1280, 1260, 1190, 1145, 1035, 1020, 990, 760, 745

Suoritusmerkki 36

2-metyylitio-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylihappo

Liuosta, jossa oli etyyli-2-metyylitio-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaatia (0,2 g) metanoliliuoksessa (5 ml), joka sisälsi 1N NaOH:a (1,3 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttään kaksi tuntia. Reaktioseoksen pH asetettiin arvoon noin 4 laimealla suolahapolla, jolloin saatiin kiteitä. Kiteet kerättiin suodattamalla, ja uudelleenkiteytettiin etyyliasetatti-heksaanista, jolloin saatiin värittömiä kiteitä (0,17 g, 81%), s.p. 223-225 °C (hajoaa).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{23}H_{18}N_6O_2S \cdot 1/2C_4H_8O_2$:

C(%) H(%) N(%)

Laskettu: 61,72; 4,56; 17,27

Havaittu: 61,59; 4,54; 17,54

1H -NMR (200 MHz, $DMSO-d_6$): 2,75 (3H,s), 5,76 (2H,s), 6,88 (2H,d), 7,01 (2H,d), 7,25 (1H,t), 7,47-7,66 (5H,m), 7,82 (1H,d)

IR(KBr) cm^{-1} : 1710, 1485, 1450, 1420, 1370, 1345, 1320, 1280, 1245, 1195, 1150, 990, 780, 760

Suorituseseimerkki 37

2-etyylitio-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylihappo

Liuokseen, jossa oli etyyli-2-etyylitio-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaat-
tia (0,35 g) metanoliliuoksessa (7 ml), joka sisälsi 1N NaOH:a (2,2 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttären kaksi tun-
tia. Kun liuotin oli haihdutettu, vesipitoisen jäännöksen pH
asetettiin arvoon 3-4 1N-HCl:lla, jolloin saatiin kiteitä.
Kiteet kerättiin suodattamalla. Uudelleenkiteytys etyyliase-
taatti-metanolista tuotti värittömiä kiteitä (0,21 g, 64%),
s.p. 209-210 °C (hajooa).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	63,14;	4,42;	18,41
Havaittu:	62,89;	4,35;	18,15

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,39(3H,t), 3,36(2H,q),
5,76(2H,s), 6,87(2H,d), 7,01(2H,d), 7,25(1H,t),
7,47-7,69(5H,m), 7,82(1H,dd)

IR(KBr) cm^{-1} : 1695, 1450, 1415, 1350, 1275, 1225, 1190, 1180,
1145, 755, 740

Suorituseseimerkki 38

2-propyyliitio-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]me-
tyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylihappo

Liuokseen, jossa oli etyyli-2-propyyliitio-1-[[2'-(1H-tetratsol-
5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaat-

tia (0,25 g) metanolissa (5ml), joka sisälsi 1N-NaOH:a (1,5 ml) kuumennettiin palautusjäähdyttäen kaksi tuntia. Kun liuotin oli poistettu, vesipitoisen jäännöksen pH asetettiin arvoon 3-4 1N-HCl:lla, jolloin saatiin kiteitä. Kiteet kerättiin suodattamalla. Uudelleenkiteytys etyyliasettaatti-heksaanista tuotti värittömiä kiteitä (0,21 g, 91%), s.p. 222-223 °C (hajoa).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{25}H_{21}N_6O_2S$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	63,95;	4,51;	17,90
Havaittu:	63,78;	4,85;	17,59

1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,99(3H,t), 1,67-1,85(2H,m), 3,35(2H,t), 5,77(2H,s), 6,87(2H,d), 7,01(2H,d), 7,25(1H,t), 7,46-7,70(5H,m), 7,82(1H,dd).

IR(KBr) cm^{-1} : 1700, 1450, 1280, 1240, 1195, 1145, 755, 740

Suoritus esimerkki 39

Metyyli-2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]-metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaatti

Seosta, jossa oli metyyli-1-[(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]-2-etoksibentsimidatsoli-7-karboksylaattia (1,85 g) ja trimetyylitina-atsidia (2,80 g) toluenissa (15 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttäen yksi päivä. Reaktioseos konsentroitiin kuivuuteen. Jäännökseen lisättiin metanolia (50 ml) ja 1N-HCl:a (20 ml) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 minuuttia. Reaktioseoksen pH säädettiin arvoon noin 3-4 1N-NaOH:lla. Kun liuotin oli poistettu, tuloksena saatu siirappi puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelillä, jolloin saatiin kiteitä. Uudelleenkiteytys etyyliasettaattibentseenistä tuotti värittömiä kiteitä (1,16 g, 56%), s.p. 191-193 °C (hajoa).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{25}H_{22}N_6O_3 \cdot 1/5H_2O$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	65,58;	4,75;	18,53
Havaittu:	65,55;	4,93;	18,35

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,43 (3H, t, J=7,0Hz), 3,57 (3H, s), 4,30 (2H, q, J=7,0Hz), 5,54 (2H, s), 6,72 (2H, d, J=8,2), 6,84-6,97 (4H, m), 7,28-7,33 (1H, m), 7,40 (1H, dd, J=1.8, 7.0Hz), 7,57-7,62 (2H, m), 8,03-8,07 (1H, m)

IR(KBr) cm^{-1} : 1720, 1550, 1475, 1430, 1280, 1250, 1040, 755, 735

Suoritusesimerkki 40

Etyyli-2-etyyliamino-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-karboksylaatti

Seosta, jossa oli etyyli-1-[(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]-2-etyyliaminobentsimidatsoli-7-karboksylaattia (1,23 g) ja trimetyylitina-atsidia (2,80 g) toluenissa (15 ml), kuumentettiin 40 tuntia palautusjäähdyttäen. Saostumat kerättiin suodattamalla ja suspendoitiin metanoliin (50 ml). Suspensioon lisättiin 1N-HCl:a (15 ml), ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 10 minuuttia. Reaktioseoksen pH asetettiin arvoon noin 5 1N-NaOH:lla, mitä seurasi uuttaminen kloroformilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä, kuivattiin ja konsentroidtiin kuivuuteen. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelillä, jolloin saatiin kiteitä. Uudelleenkiteytys metanoli-etyyliasetaatissa tuotti värittömiä kiteitä (0,83 g, 61%), s.p. 166-168 °C.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,13 (3H, t), 1,21 (3H, t), 3,43 (2H, q), 4,13 (2H, q), 5,48 (2H, s), 6,78 (2H, d), 6,99 (2H, d), 7,07 (1H, t), 7,22 (1H, dd), 7,42-7,49 (2H, m), 7,54-7,69 (3H, m)

IR(KBr) cm^{-1} : 1720, 1650, 1310, 1285, 765, 755, 750

Suoritus-esimerkki 41

Etyyli-2-propyyliamino-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksyylaatti

Liuosta, jossa oli etyyli-1-[(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]-2-propyyliaminobentsimidatsoli-7-karboksyylaattia (1,20 g) ja trimetyylitina-atsidia (2,7 g) tolueenissa (15 ml), kuumentettiin 50 tuntia palautusjäähdyttäen. Saostumat kerättiin suodattamalla ja suspendoitiin metanoliin (20 ml). Kun oli lisätty 1N-HCl:a (15 ml), reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 10 minuuttia. Seoksen pH asetettiin arvoon noin 5 1N-NaOH:lla, mitä seurasi uuttaminen kloroformilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä, kuivattiin ja konsentroitiin kuivuu-teen. Konsentraatti puhdistettiin pylväskromatografialla sili-kageelillä, jolloin saatiin kiteitä. Uudelleenkiteytys meta-noli-etyyliasetaatista tuotti värittömiä kiteitä (10 g, 77%), s.p. 170-172 °C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 0,89(3H,t), 1,14(3H,t), 1,52-1,70(2H,m), 3,35(2H,t), 4,14(2H,q), 5,49(2H,s), 6,77(2H,d), 6,99(2H,d), 7,05(1H,t), 7,21(1H,dd), 7,39-7,47(2H,m), 7,50-7,65(3H,m)

IR(KBr) cm⁻¹: 1720, 1670, 1660, 1290, 1270, 760

Suoritus-esimerkki 42

2-etoksi-1-[[2'-(N-trifenylimetyylitetratsol-5-yyli)-bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksyylihappo

Liuokseen, jossa oli 2-etoksi-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bi-fenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksyylihappoa (2,07 g) metyleenikloridissa (10 ml) lisättiin trityylikloridia (1,59 g) ja trietyyliamiinia (0,8 ml). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yksi tunti. Reaktioseos pestiin vedellä,

kuivattiin ja konsentroidtiin kuivuuteen. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelillä, jolloin saatiin kiteitä. Näin saatujen raakakiteiden uudelleenkiteytys etyyliasettaatti-bentseenistä tuotti värittömiä kiteitä (2,12 g, 66%), s.p. 168-170 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{43}H_{34}N_6O_3$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	75,64;	5,02;	12,31
Havaittu:	75,37;	4,96;	12,20

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,40 (3H,t), 4,61 (2H,q), 5,58 (2H,s), 6,76 (2H,d), 6,91-6,96 (8H,m), 7,12 (1H,t), 7,17-7,41 (12H,m), 7,60 (1H,dd), 7,73-7,82 (2H,m).

Suoritus esimerkki 43

Pivaloyylioksimetyyli-2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)-bifenyl-4-yyli]bentsimidatsoli-7-karboksyylihappo

Liuokseen, jossa oli 2-etoksi-1-[[2'-(N-trifenyyylimetyylitetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksyylihappoa (2,2 g) DMF:ssä (10 ml), lisättiin kaliumkarbonaattia (0,53 g) ja pivaloyylioksimetyylijodidia (0,94 g), ja seosta sekoitettiin 30 minuuttia huoneenlämpötilassa. Reaktioseokseen lisättiin vettä ja seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kuivattiin. Kun liuotin oli poistettu, jäännös liuotettiin metanoliin (30 ml) ja 1N-HCl:iin (6ml). Seosta sekoitettiin tunti huoneenlämpötilassa. Reaktioseos konsentroidtiin kuivuuteen ja jäännös jaettiin veden ja etyyliasetaatin väliin. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kuivattiin. Kun liuotin oli poistettu, jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelillä, jolloin saatiin kiteitä. Kiteet uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatii-heksaanista, jolloin saatiin värittömiä kiteitä (1,13 g, 63%), s.p. 104-106 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{30}H_{30}N_6O_5 \cdot 1/5C_4H_8O_2 \cdot 1/5C_6H_{14}$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	65,06;	5,90;	14,32
Havaittu:	64,79;	5,85;	14,43

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,13 (9H, s), 1,44 (3H, t), 4,37 (2H, q), 5,61 (2H, s), 5,68 (2H, s), 6,80 (2H, d), 6,93 (2H, d), 6,99-7,11 (2H, m), 7,33-7,37 (1H, m), 7,49-7,54 (1H, m), 7,59-7,62 (2H, m), 8,03-8,07 (1H, m).

Suoritus esimerkki 44

1-(sykloheksyylioksidikarbonyylioksi)etyyli-2-etoksi-1[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksyylaatti

Liuokseen, jossa oli 2-etoksi-1-[[2'-(N-trifenyyylimetyyli-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksyylihappoa (0,5 g) DMF:ssä (5 ml), lisättiin kaliumkarbonaattia (0,12 g) ja sykloheksyyli-1-jodietyylikarbonaattia (0,26 g). Seosta sekoitettiin tunti huoneenlämpötilassa. Reaktioseokseen lisättiin vettä ja seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kuivattiin. Kun liuotin oli poistettu, jäännös liuotettiin metanoliin (10 ml) ja liuokseen lisättiin 1N-HCl:a (2 ml). Seosta sekoitettiin tunti huoneenlämpötilassa. Reaktioseos konsentroitettiin kuivuu-teen ja jäännös jaettiin etyyliasetaatin ja veden väliin. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kuivattiin. Kun liuotin oli poistettu, jäännös puhdistettiin pylväskromatografiolla silikageelillä, jolloin saatiin väritöntä jauhetta (0,21 g, 47%), s.p. 103-106 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{33}N_{34}N_6O_6$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	64,91;	5,61;	13,76
Havaittu:	64,94;	5,71;	13,66

Ylläesitetyllä tavalla saatuun jauheeseen (1 g) lisättiin etanolia (6 ml). Seosta sekoitettiin kolme tuntia huoneenlämpötilassa ja sen annettiin seistä jäällä jäädyttäen. Sitten seosta sekoitettiin tunti lämpötiloissa, jotka eivät olleet korkeampia kuin 10 °C. Tuloksena saadut kiteet kerättiin suodattamalla ja pestiin kylmällä etanolilla. Kiteitä kuivattiin 25 °C:ssa yhdeksän tuntia alennetussa paineessa, sitten 35 °C:ssa edelleen 18 tuntia, jolloin saatiin valkoisia jauhemaisia kiteitä (0,94 g), s.p. 158-166 °C (hajoaa).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₃₃H₃₄N₆O₆:

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	64,91;	5,61;	13,76
Havaittu:	64,73;	5,66;	13,64

¹H-NMR (200 MHz) δ: 1,13-1,84 (16H,m), 4,28-4,55 (3H,m), 5,65 (2H,d), 6,72 (1H,q), 6,81 (2H,d), 6,93 (2H,d), 7,03 (1H,t), 7,22-7,23 (1H,m), 7,31-7,36 (1H,m), 7,52-7,60 (3H,m), 8,02-8,07 (1H,m)

IR(KBr) cm⁻¹: 2942, 1754, 1717, 1549, 1476, 1431, 1076, 1034, 750

MS(m/z): 611 [M+H]⁺

Suorituseseimerkki 45

Metyyli-2-metoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]-metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaatti

Metyyli-[1-(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]2-metoksi-bentsimidatsoli-7-karboksylaattia (0,60 g) ja trimetyylitina-atsidia (1,5 g) tolueenissa (15 ml) kuumennettiin 40 tuntia palautusjäähdyttäen. Saostuneet kiteet liuotettiin metanoliin (10 ml) ja liuokseen lisättiin 1N-HCl:a (3 ml). Seosta sekoitettiin 10 minuuttia huoneenlämpötilassa ja metanoli haihdutettiin. Vesipitoisen jäännöksen pH asetettiin arvoon 3-4 1N-NaOH:lla, mitä seurasi uuttaminen etyyliasetaatilla. Orgaa-

ninen kerros pestiin vedellä ja kuivattiin. Kun liuotin oli poistettu, jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla sili-kageelillä, jolloin saatiin kiteitä. Kiteet uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista, jolloin saatiin värittömiä prismoja (0,65 g, 65%), s.p. 165-166 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{24}H_{20}N_6O_3 \cdot 1/10H_2O$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	65,18;	4,60;	19,00
Havaittu:	64,91;	4,49;	18,99

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 3,64 (3H,s), 3,93 (3H,s), 5,55 (2H,s), 6,75 (2H,d), 6,90-7,01 (4H,m), 7,31-7,36 (1H,m), 7,49 (1H,dd), 7,55-7,64 (2H,m), 8,03-8,07 (1H,m)

Suorituseseimerkki 46

2-metoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]-bentsimidatsoli-7-karboksylihappo

Liuokseen, jossa oli metyyli-2-metoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaat-tia (0,22 g) metanolissa (10 ml), lisättiin 1N-NaOH:a (1,5 ml). Seosta sekoitettiin kuusi tuntia palautusjäähdyttäen. Reaktioseos konsentroidiin kuivuuteen ja jäännökseen lisättiin vettä. Seoksen pH asetettiin arvoon 3-4 1N-HCl:lla, jolloin saatiin kiteitä. Uudelleenkiteytys metanoli-kloroformista tuotti värittömiä neulasia (0,17 g, 77%), s.p. 208-209 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{23}H_{18}N_6O_3 \cdot 0,7H_2O$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	62,92;	4,45;	19,14
Havaittu:	62,81;	4,08;	19,19

1H -NMR (200 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 4,15 (3H,s), 5,63 (2H,s), 6,90 (2H,d), 7,00 (2H,d), 7,18 (1H,t), 7,46-7,70 (6H,m)

Suoritus-esimerkki 47

2-etyyliamino-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]-
metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksyylihappo

Liuokseen, jossa oli etyyli-2-etyyliamino-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksy-laattia (0,52 g) etanolissa (5 ml), lisättiin 1N-NaOH:a (4 ml), ja seosta sekoitettiin kaksi tuntia 80 °C:ssa. Reaktio-seos konsentroitiin kuivuuteen ja vesipitoisen jäännöksen pH asetettiin arvoon 4-5 1N-HCl:lla, jolloin saatiin kiteitä. Kiteet kerättiin suodattamalla ja uudelleenkiteytettiin meta-noli-kloroformista, jolloin saatiin värittömiä kiteitä (0,3 g, 63,4%), s.p. 240-242 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{24}H_{21}N_7O_2 \cdot 1,1H_2O$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	62,76;	5,09;	21,35
Havaittu:	62,65;	5,15;	21,23

1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,20 (3H,t), 3,43 (2H,q), 5,62 (2H,s), 6,85 (2H,d), 6,99 (2H,d), 7,10 (1H,t), 7,34 (1H,d), 7,44-7,68 (5H,m)

Suoritus-esimerkki 48

2-propyyliamino-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]-
metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksyylihappo

Olennaisesti samalla tavalla kuin suoritus-esimerkissä 47 saatiin yllä mainittu yhdiste 73% saantona, s.p. 244-246 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{25}H_{23}N_7O_2 \cdot 1/2H_2O$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	64,92;	5,23;	21,20
Havaittu:	64,79;	5,27;	21,08

Oluennaisesti samalla tavalla kuin suoritus-esimerkissä 43 syntetisoitiin seuraavat yhdisteet (Suoritus-esimerkit 49-53).

Suoritus-esimerkki 49

(5-metyyli-2-okso-1,3-dioksolen-4-yyli)metyyli-2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaatti

Saanto: 55%, s.p. 122-125 °C (hajoaa)

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{29}H_{24}N_6O_6 \cdot CHCl_3$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	53,63;	3,75;	12,51
Havaittu:	53,32;	3,58;	12,24

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,43 (3H,t), 2,11 (3H,s), 4,40 (2H,q), 4,80 (2H,s), 5,58 (2H,s), 6,79 (2H,d), 6,94 (2H,d), 7,02 (1H,t), 7,15 (1H,dd), 7,35-7,39 (1H,m), 7,49-7,63 (3H,m), 8,00-8,04 (1H,m)

Suoritus-esimerkki 50

Asetoksimetyyli-2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaatti

Saanto: 38%, s.p. 152-154 °C (hajoaa)

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{27}H_{24}N_6O_5$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	63,27;	4,72;	16,40
Havaittu:	63,55;	4,70;	16,18

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,43 (3H,t), 2,01 (3H,s), 4,33 (2H,q), 5,61 (2H,s), 5,69 (2H,s), 6,81 (2H,d), 6,93 (2H,d), 7,01 (1H,t), 7,13 (1H,d), 7,33-7,38 (1H,m), 7,53-7,62 (3H,m), 8,03-8,07 (1H,m)

Suoritusesimerkki 51

Propionyylioksimetyyli-2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)-
bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaatti

Saanto: 60%, s.p. 145-150 °C (hajoaa)

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{28}H_{26}N_6O_5 \cdot 0.2C_7H_8$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	64,79;	5,10;	15,42
Havaittu:	64,70;	5,10;	15,44

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,04 (3H,t), 1,44 (3H,t), 2,29 (2H,q),
4,40 (2H,q), 5,61 (2H,s), 5,71 (2H,s), 6,82 (2H,d),
6,92-7,14 (3H,m), 7,20 (1H,m), 7,33-7,38 (1H,m), 7,53-7,61 (3H,m),
8,03-8,08 (1H,m).

Suoritusesimerkki 52

Butyryylioksimetyyli-2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)-
bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaatti

Saanto: 36%, s.p. 96-100 °C

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{29}H_{28}N_6O_5 \cdot 0,4C_7H_8$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	66,15;	5,45;	14,55
Havaittu:	66,11;	5,44;	14,65

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,85 (3H,t), 1,44 (3H,t), 1,55 (2H,m),
2,24 (2H,q), 4,38 (2H,q), 5,61 (2H,s), 5,70 (2H,s), 6,81 (2H,d),
6,93 (2H,d), 7,00 (1H,t), 7,20 (1H,m), 7,33-7,38 (1H,m),
7,52-7,61 (3H,m), 8,01-8,10 (1H,m).

Suoritus-esimerkki 53

108434

Isobutyryylioksimetyyli-2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)-bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaatti

Saanto: 53%, s.p. 143-145 °C

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{29}H_{28}N_6O_5 \cdot 0.1C_7H_8$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	64,88;	5,28	15,29
Havaittu:	65,04;	5,25;	15,18

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,09(6H,d), 1,44(3H,t), 2,50(1H,m), 4,38(2H,q), 5,61(2H,s), 5,70(2H,s), 6,81(2H,d), 6,91-7,00(3H,m), 7,19(1H,m), 7,33-7,37(1H,m), 7,51-7,63(3H,m), 8,02-8,07(1H,m)

Olennaisesti samalla tavalla kuin suoritus-esimerkissä 44 syntetisoitiin seuraavat yhdisteet (Suoritus-esimerkit 54-56).

Suoritus-esimerkki 54

1-(etoksikarboxylylioksi)etyyli-2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaatti

Saanto: 44%, s.p. 85-87 °C

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{29}H_{28}N_6O_6 \cdot 0.3H_2O$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	61,98;	5,13;	14,95
Havaittu:	62,11;	5,02;	14,69

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,20(3H,t), 1,30(3H,d), 1,41(3H,t), 4,03-4,22(3H,m), 4,31-4,47(1H,m), 5,61(2H,s), 6,62-6,72(3H,m), 6,80-6,95(4H,m), 7,29-7,32(1H,m), 7,47(1H,dd), 7,54-7,64(2H,m), 7,97-8,01(1H,m)

108434

Suoritus(esimerkki 55

1-asetoksietyyli-2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksy-laatti

Saanto: 31%, s.p. 105-107 °C

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{28}H_{26}N_6O_5 \cdot 0.5H_2O$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	62,80;	5,08;	15,69
Havaittu:	62,77;	4,69;	15,85

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,46 (3H,t), 1,49 (3H,d), 4,47-4,62 (2H,m), 5,59 (1H,d), 5,83 (1H,d), 6,84 (1H,q), 6,90 (2H,d), 7,03 (2H,d), 7,11 (1H,t), 7,34-7,39 (1H,m), 7,49 (1H,d), 7,53-7,61 (3H,m), 8,07-8,11 (1H,m).

Suoritus(esimerkki 56

1-isopropoksikarbonyylioksi)etyyli-2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksy-laatti

Saanto: 33%, s.p. 74-76 °C

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{30}H_{30}N_6O_5 \cdot 1,5H_2O$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	61,95;	5,72;	14,45
Havaittu:	62,02;	5,43;	14,20

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,20 (3H,d), 1,21 (3H,d), 1,30 (3H,d), 1,42 (3H,t), 4,08-4,24 (1H,m), 4,34-4,50 (1H,m), 4,79 (1H,m), 5,61 (2H,s), 6,62-6,75 (3H,m), 7,27-7,32 (1H,m), 7,48 (1H,dd), 7,54-7,64 (2H,m), 7,98-8,03 (1H,m)

Suoritusesimerkki 57

108434

2-metyyliamino-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]-
metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylihappo

Yllä mainittu yhdiste syntetisoitiin olennaisesti samalla tavalla kuin suoritus-esimerkeissä 40 ja 47.

Saanto: 40%, s.p. 247-250 °C (hajoaa)

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{23}H_{19}N_7O_2 \cdot 2,0H_2O$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	59,86	5,02;	21,25
Havaittu:	59,99;	4,89;	21,36

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,94 (3H,s), 5,64 (2H,s), 6,82 (2H,d), 6,99 (2H,d), 7,02 (1H,t), 7,31 (1H,d), 7,42-7,63 (5H,m)

Olennaisesti samalla tavalla kuin suoritus-esimerkissä 43 syntetisoitiin seuraavat yhdisteet (suoritus-esimerkit 58-60).

Suoritus-esimerkki 58

Sykloheksyylikarboonyylioksimetyyli-2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksy-laatti

Saanto: 54%, s.p. 140-142 °C

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{32}H_{32}N_6O_5$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	66,19;	5,55;	14,47
Havaittu:	65,93;	5,46;	14,39

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,21-1,87 (13H,m), 2,20-2,32 (1H,m), 4,47 (2H,q), 5,60 (2H,s), 5,73 (2H,s), 6,86 (2H,d), 7,07 (1H,t), 7,27-7,40 (3H,m), 7,54-7,61 (2H,m), 8,05-8,09 (1H,m)

Suoritusesimerkki 59

Bentsoyylioksimetyyli-2-etoksi-1-[[2'-1H-tetratsol-5-yyli)-
bifenyl-4-yyli]metyylilbentsimidatsoli-7-karboksyylaatti

Saanto: 47%, s.p. 138-142 °C

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{32}H_{26}N_6O_5 \cdot 0,5H_2O \cdot 0,1C_4H_8O_2$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	65,67;	4,76;	14,18
Havaittu:	65,71;	4,66;	13,96

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,43 (3H,t), 4,36 (2H,q), 5,60 (2H,s),
5,98 (2H,s), 6,74 (4H,s), 6,99 (1H,t), 7,09-7,14 (1H,m),
7,21-7,36 (3H,m), 7,50-7,59 (4H,m), 7,90 (2H,d), 8,02-8,06 (1H,m)

Suoritusesimerkki 60

(E)-sinnamoyylioksimetyyli-2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-
yyli)bifenyl-4-yyli]metyylilbentsimidatsoli-7-karboksyylaatti

Saanto: 56%, s.p. 146-147 °C

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{34}H_{28}N_6O_5 \cdot 0,4C_4H_8O_2$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	67,16;	5,07;	13,20
Havaittu:	66,97;	4,86;	13,28

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,44 (3H,t), 4,45 (2H,q), 5,61 (2H,s),
5,87 (2H,s), 6,33 (1H,d), 6,84 (2H,d), 6,96 (2H,d), 7,05 (1H,t),
7,31-7,57 (10H,m), 7,65 (1H,d), 8,00-8,04 (1H,m)

Olennaisesti samalla tavalla kuin suoritusesimerkeissä 43 ja
44 syntetisoitiin seuraavat yhdisteet (suoritusesimerkit
61-63).

Suoritusesimerkki 61

Syklopentyylikarboonylioksimetyyli-2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaatti

Saanto: 54%, s.p. 136-138 °C

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₃₁H₃₀N₆O₅:

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	65,71;	5,34;	14,83
Havaittu:	65,59;	5,33;	14,67

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 1,14-1,84 (11H,m), 2,61-2,76 (1H,m), 4,43 (2H,q), 5,61 (2H,s), 5,72 (2H,s), 6,84 (2H,d), 6,96 (2H,d), 7,05 (1H,t), 7,22-7,26 (1H,m), 7,35-7,39 (1H,m), 7,53-7,61 (3H,m), 8,03-8,08 (1H,m)

Suoritusesimerkki 62

Pivalooylioksimetyyli-2-etyyliamino-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaatti

Saanto: 59%, s.p. 130-135 °C

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₃₀H₃₁N₇O₄.0,4CHCl₃.0,2H₂O:

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	60,36;	5,30;	16,21
Havaittu:	60,20;	5,20;	16,08

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 1,12 (9H,s), 1,20 (3H,t), 3,43 (2H,q), 5,52 (2H,s), 5,81 (2H,s), 6,80 (2H,d), 6,99 (2H,d), 7,08 (1H,t), 7,24 (1H,dd), 7,43-7,68 (5H,m)

Suorituseseimerkki 63

1-(sykloheksyylioksikarbonyylioksi)etyyli-2-etyyliamino-1-
[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidat-
soli-7-karboksylaatti

Saanto: 76%, s.p. 149-152 °C

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{33}H_{35}N_7O_5 \cdot 0,5H_2O$

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	64,06;	5,86;	15,85
Havaittu:	64,27;	6,02;	15,86

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,12-1,88 (16H,m), 3,38-3,47 (2H,m),
4,48-4,59 (1H,m), 5,51 (2H,s), 6,75-6,88 (5H,m), 7,04 (1H,t),
7,29-7,40 (2H,m), 7,47-7,51 (3H,m), 7,91-7,95 (1H,m)

Suorituseseimerkki 64

Metyyli-2-allyylioksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-
yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaatti

Otsikkoyhdistettä valmistettiin värittäminä kiteinä metyyli-
2-allyylioksi-1-[(2'-syanobifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatso-
li-7-karboksylaattista suorituseseimerkin 28 menetelmän mukaan.

Saanto: 30%, s.p. 154-156 °C

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{26}H_{22}N_6O_3 \cdot 0,5H_2O$

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	65,67;	4,88;	17,67
Havaittu:	65,63;	4,71;	17,68

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 3,75 (3H,d), 4,58-4,61 (1H,m),
4,92-4,95 (1H,m), 5,18-5,48 (2H,m), 5,52 (2H,d), 5,83-6,15 (1H,m),
6,98-7,05 (2H,m), 7,09-7,17 (2H,m), 7,35-7,44 (2H,m),
7,47-7,60 (3H,m), 8,09-8,19 (1H,m)

IR(KBr) cm^{-1} : 1720, 1670, 1550, 1470, 1430, 1280, 1250, 1025, 760, 735

Suoritus-esimerkki 65

Metyyli-2-butoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]-metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksyylaatti

Otsikkoyhdistettä valmistettiin värittöminä neulasina metyyli-2-butoksi-1-[(2'-syanobifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksyylaattista suoritus-esimerkin 28 menetelmän mukaan.

Saanto: 91%, s.p. 146-148 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	67,21;	5,43;	17,42
Havaittu:	67,00;	5,45;	17,49

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 0,99 (3H,t), 1,37-1,55 (2H,m), 1,74-1,88 (2H,m), 3,61 (3H,s), 4,27 (2H,t), 5,53 (2H,s), 6,75 (2H,d), 6,90 (2H,d), 6,97 (2H,d), 7,30-7,34 (1H,m), 7,41 (2H,dd), 7,57-7,61 (2H,m), 8,04-8,09 (1H,m)

IR(KBr) cm^{-1} : 1720, 1600, 1540, 1470, 1430, 1270, 1250, 1020, 750

Suoritus-esimerkki 66

Metyyli-2-butyylimino-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksyylaatti

Otsikkoyhdistettä valmistettiin värittöminä kiteinä metyyli-2-butyylimino-1-[(2'-syanobifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksyylaattista suoritus-esimerkin 41 menetelmän mukaan.

Saanto: 42%, s.p. 216-218 °C

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{27}H_{27}N_7O_2 \cdot H_2O$

C(%) H(%) N(%)

Laskettu: 64,91; 5,85; 19,63

Havaittu: 64,86; 5,68; 19,41

1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,91(3H,t), 1,25-1,43(2H,m),
1,52-1,67(2H,m), 3,65(3H,s), 5,47(2H,s), 6,79(2H,d),
6,98-7,05(3H,m), 7,18(1H,dd), 7,42-7,64(5H,m)

IR(KBr) cm^{-1} : 1720, 1665, 1660, 1650, 1430, 1260, 745

Suorituseseimerkki 67

Metyyli-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]-
2-morfolinobentsimidatsoli-7-karboksyalaatti

Otsikkoyhdistettä valmistettiin värittöminä kiteinä metyyli-1-
[(2'-syanobifenyl-4-yyli]metyyli]-2-morfolinobentsimidatsoli-
7-karboksyalaatista suorituseseimerkin 41 menetelmän mukaan.

Saanto: 62%, s.p. 163-167 °C

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{27}H_{25}N_7O_3 \cdot 0,6HCl_3$:

C(%) H(%) N(%)

Laskettu: 58,45; 4,55; 17,29

Havaittu: 58,66; 4,36; 17,54

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 3,33(4H,t), 3,73(3H,s), 3,90(4H,t),
5,44(2H,s), 6,62(2H,d), 6,97(2H,d), 7,17(1H,t),
7,33-7,38(1H,m), 7,43-7,50(2H,m), 7,55-7,61(2H,m),
8,08-8,13(1H,m)

IR(KBr) cm^{-1} : 1730, 1600, 1530, 1455, 1420, 1405, 1280, 1260,
1120, 1110, 1000, 760, 750, 740

Suorituseseimerkki 68

Metyyli-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]-2-piperidinobentsimidatsoli-7-karboksylaatti

Otsikkoyhdistettä valmistettiin värittöminä kiteinä metyyli-1-[(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]-2-piperidinobentsimidatsoli-7-karboksylaattista suorituseseimerkin 41 menetelmän mukaan.

Saanto: 47%, s.p. 146-150 °C

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{28}H_{27}N_7O_2 \cdot 0,8CHCl_3$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	58,72;	4,76;	16,64
Havaittu:	58,69;	4,66;	16,75

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,72(6H,brs), 3,11(4H,m), 3,61(3H,s), 5,38(2H,s), 6,45(2H,d), 6,80(2H,d), 6,89-6,96(2H,m), 7,28-7,37(2H,m), 7,56-7,64(2H,m), 8,01-8,06(1H,m)

IR(KBr) cm^{-1} : 1715, 1600, 1530, 1450, 1420, 1415, 1405, 1300, 1280, 1260, 1240, 1215, 1130, 770, 760, 750

Suorituseseimerkki 69

Metyyli-2-etyylimetyyliamino-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaatti

Otsikkoyhdistettä valmistettiin värittöminä kiteinä metyyli-2-etyylimetyyliamino-1-[(2'-syanobifenyl-4-yyli)metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaattista suorituseseimerkin 41 menetelmän mukaan.

Saanto: 54%, s.p. 130-136 °C (hajoaa)

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{26}H_{25}N_7O_2 \cdot 0,6H_2O$

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	59,26;	4,79;	18,19
Havaittu:	59,04;	4,95;	18,05

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,19 (3H,t), 2,57 (3H,s), 3,22 (2H,m), 3,62 (3H,s), 5,40 (2H,s), 6,43 (2H,d), 6,78-6,94 (4H,m), 7,30-7,34 (1H,m), 7,57 (1H,dd), 7,59-7,63 (2H,m), 7,99-8,04 (1H,m)

IR(KBr) cm^{-1} : 1720, 1600, 1540, 1435, 1400, 1300, 1280, 1255, 1015, 750, 740

Suoritusesimerkki 70

2-piperidino-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksyylihappo

Otsikkoyhdistettä valmistettiin värittöminä kiteinä metyyli-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]-2-piperidino-bentsimidatsoli-7-karboksylaatista suoritusmerkin 29 menetelmän mukaan.

Saanto: 91%, s.p. 215-218 °C (hajoaa)

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{27}H_{25}N_7O_2 \cdot 0,5CHCl_3$

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	61,25;	4,77;	18,18
Havaittu:	60,95;	4,70;	17,90

1H -NMR (200 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1,65 (6H,brs), 3,24 (4H,brs), 5,48 (2H,s), 6,71 (2H,d), 6,92 (2H,d), 7,17 (1H,t), 7,42-7,48 (2H,m), 7,54-7,67 (2H,m)

IR(KBr) cm^{-1} : 1685, 1530, 1450, 1440, 1420, 1400, 1285, 1270, 1245, 750, 730

Suoritusesimerkki 71

2-morfolino-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylihappo

Otsikkoyhdistettä valmistettiin värittöminä kiteinä metyyli-2-morfolino-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaatista suoritus-esimerkin 29 menetelmän mukaan.

Saanto: 59%, s.p. 202-206 °C (hajoaa)

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{26}H_{23}N_7O_3 \cdot 0,6HCl_3$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	57,76;	4,30;	17,73
Havaittu:	57,55;	4,25;	17,66

1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,24 (4H, brs), 3,76 (4H, brs), 5,56 (2H, s), 6,72 (2H, d), 6,93 (2H, d), 7,16 (1H, t), 7,41-7,70 (6H, m)

IR(KBr) cm^{-1} : 1690, 1535, 1460, 1450, 1420, 1410, 1290, 1260, 1245, 1120, 760, 740

Suoritusesimerkki 72

2-(N-etyylimetyyliamino)-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylihappo

Otsikkoyhdistettä valmistettiin värittöminä kiteinä metyyli-2-(N-etyylimetyyliamino)-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaatista suoritus-esimerkin 47 menetelmän mukaan.

Saanto: 66%, s.p. 204-206 °C (hajoaa)

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{25}H_{23}N_7O_2 \cdot 0,5H_2O$

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	64,92;	5,23;	21,20
Havaittu:	65,22;	5,31;	21,11

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,13 (3H,t), 2,93 (3H,s), 3,27 (2H,m),
5,54 (2H,s), 6,68 (2H,d), 6,92 (2H,d), 7,13 (1H,t),
7,43-7,48 (2H,m), 7,53-7,67 (2H,m)

IR(KBr) cm^{-1} : 1725, 1620, 1550, 1540, 1460, 1440, 1420, 1300,
1250, 775

Suorituseseimerkki 73

2-butyylimino-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]-
metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksyyliahppo

Otsikkoyhdistettä valmistettiin värittäminä kiteinä metyyli-2-
butyylimino-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyy-
li]bentsimidatsoli-7-karboksylaatista suorituseseimerkin 47
mukaan.

Saanto: 67%, s.p. 213-216 °C (hajoaa)

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{26}H_{25}N_7O_2 \cdot H_2O$

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	64,32;	5,60;	20,19
Havaittu:	64,07;	5,77;	20,16

1H -NMR (200 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 0,89 (3H,t), 1,22-1,41 (2H,m),
1,51-1,66 (2H,m), 3,34-3,43 (2H,m), 5,65 (2H,s), 6,83 (2H,d),
6,97-7,05 (3H,m), 7,29 (1H,dd), 7,40-7,67 (5H,m)

IR(KBr) cm^{-1} : 1660, 1580, 1540, 1485, 1440, 1380, 1340, 1215,
850, 810, 780, 760, 750

Suorituseseimerkki 74

2-etoksi-1-[(2'-karboksibifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylihappo

Liuokseen, jossa oli metyyli-2-etoksi-1-[(2'-metoksikarbonyyli-bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksyylaattia (0,7 g) metanolissa (10 ml), lisättiin 1N NaOH:a (5 ml) ja seosta sekoitettiin 80 °C:ssa kolme tuntia. Kun metanoli oli haihdutettu, vesipitoinen jäännös neutraloitiin 1N suolahapolla, jolloin saatiin kiteitä. Kiteet uudelleenkiteytettiin metanoli-kloroformista, mikä tuotti värittömiä kiteitä (0,54 g, 83%), s.p. 213-215 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₂₄H₂₀N₂O₅:

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	69,22;	4,84;	6,73
Havaittu:	68,98;	4,89;	6,71

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,42(3H,t), 4,61(2H,q), 5,68(2H,s), 7,01(2H,d), 7,13-7,56(7H,m), 7,64-7,71(2H,m)

IR(Neat)cm⁻¹: 1725, 1545, 1460, 1420, 1380, 1280, 1260, 1230, 1205, 1120, 1030, 750

Suorituseseimerkki 75

Metyyli-2-etyyliamino-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksyylaatti

Otsikkoyhdistettä valmistettiin värittöminä kiteinä metyyli-2-etyyliamino-1-[(2'-syanobifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksyylaattista suorituseseimerkin 41 menetelmän mukaan.

Saanto: 63%, s.p. 256-258 °C

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{25}H_{23}N_7O_2 \cdot H_2O$

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	63,85;	5,34;	20,79
Havaittu:	63,99;	5,09;	20,68

1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,21(3H,t), 3,40-3,60(2H,m),
3,63(3H,s), 5,47(2H,s), 6,78(2H,d), 6,98-7,05(3H,m),
7,18(1H,dd), 7,42-7,66(5H,m)

IR(Neat) cm^{-1} : 1710, 1660, 1650, 1645, 1430, 1340, 1300, 1280,
1250, 1050, 740

Suoritusesimerkki 76

Metyyli-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]-
2-(2,2,2-trifluorietoksi)bentsimidatsoli-7-karboksylaatti

Otsikkoyhdistettä valmistettiin värittöminä neulasina (0,37 g,
77%) metyyli-1-[(2'-syanobifenyl-4-yyli]metyyli]-2(2,2,2-tri-
fluorietoksi)bentsimidatsoli-7-karboksylaattista (0,48 g) suori-
tusesimerkin 28 menetelmän mukaan.

s.p. 210-212 °C

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{25}H_{19}F_3N_6O_3$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	59,06;	3,77;	16,53
Havaittu:	59,02;	3,71;	16,36

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 3,82(3H,s), 5,01(2H,q), 5,64(2H,s),
6,99(2H,d), 7,14(2H,d), 7,25(1H,t), 7,37-7,41(1H,m),
7,51-7,63(3H,m), 7,71(1H,dd), 8,17-8,22(1H,m)

IR(KBr) cm^{-1} : 1710, 1550, 1425, 1275, 1240, 1180, 1160, 1055,
750

Suoritusesimerkki 77

1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]-2-(2,2,2-trifluorietoksi)bentsimidatsoli-7-karboksyvlihapo

Otsikkoyhdistettä valmistettiin värittöminä kiteinä (0,23 g, 88%) metyyli-1[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]-2-(2,2,2-trifluorietoksi)bentsimidatsoli-7-karboksylaattista (0,27 g) suoritusmerkin 47 menetelmän mukaan.

s.p. 204-206 °C

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{24}H_{17}F_3N_6O_3 \cdot H_2O$:

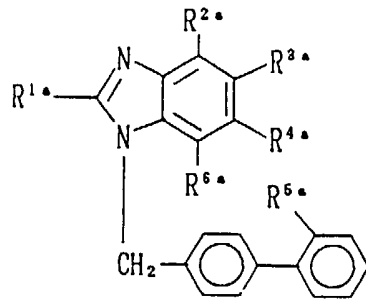
	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu:	57,26;	3,60;	16,69
Havaittu:	57,09;	3,59;	16,72

1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 5,28(2H,q), 5,66(2H,s), 6,98(4H,d), 7,23(1H,t), 7,44-7,68(5H,m), 7,72(1H,dd)

IR(KBr) cm^{-1} : 1690, 1540, 1470, 1430, 1270, 1225, 1210, 1160, 1050, 740



Seuraavat yhdisteet kuten Taulukossa 1 on lueteltu on valmistettu niissä esitettyjen viite- ja suoritusmerkkien menetelmien mukaisesti.

Taulukko 1



Yhdiste No.	R ¹ *	R ² *	R ³ *	R ⁴ *	R ⁵ *	R ⁶ *
78	OEt	Me	H	H	Tet	COOH
79	OEt	OMe	H	H	Tet	COOH
80	OEt	NHMe	H	H	Tet	COOH
81	OEt	F	H	H	Tet	COOH
82	OEt	Cl	H	H	Tet	COOH
83	OEt	Br	H	H	Tet	COOH
84	OEt	CF ₃	H	H	Tet	COOH
85	OEt	H	Me	H	Tet	COOH
86	OEt	H	OMe	H	Tet	COOH
87	OEt	H	NHMe	H	Tet	COOH
88	OEt	H	F	H	Tet	COOH
89	OEt	H	Cl	H	Tet	COOH
90	OEt	H	Br	H	Tet	COOH
91	OEt	H	CF ₃	H	Tet	COOH
92	OEt	H	H	Me	Tet	COOH
93	OEt	H	H	OMe	Tet	COOH
94	OEt	H	H	NHMe	Tet	COOH
95	OEt	H	H	F	Tet	COOH
96	OEt	H	H	Cl	Tet	COOH
97	OEt	H	H	Br	Tet	COOH
98	OEt	H	H	CF ₃	Tet	COOH
99	OEt	Me	H	H	COOH	COOH
100	OEt	H	Me	H	COOH	COOH
101	OEt	H	H	Me	COOH	COOH
102	OEt	H	H	H	COOH	COOH
103	OEt	Cl	H	H	COOH	COOH

Taulukko 1 (jatkuu)

Yhdiste No.	R ¹ •	R ² •	R ³ •	R ⁴ •	R ⁵ •	R ⁶ •
104	OEt	H	Cl	H	COOH	COOH
105	OEt	H	Cl	H	COOH	COOH
106	SEt	Me	H	H	Tet	COOH
107	NHMe	H	Me	H	Tet	COOH
108	OMe	H	H	Me	Tet	COOH
109	OPr	H	H	H	Tet	COOH
110	SMe	Me	H	H	Tet	COOH
111	OMe	H	H	H	Tet	Tet
112	OEt	H	H	H	Tet	Tet
113	OEt	Me	H	H	Tet	Tet
114	OEt	H			Tet	COOH
115	OEt			H	Tet	COOH
116	OEt	H	H	H	Tet	COOCH ₂ COO-cyclo-Pr
117	OEt	H	H	H	Tet	COOCH ₂ COO-sec-Bu
118	OEt	H	H	H	Tet	COOCH ₂ COO-n-Bu
119	OEt	H	H	H	Tet	COOCH ₂ COO-cyclo-Bu
120	OEt	H	H	H	Tet	COOCH ₂ COO-n-Pen
121	OEt	H	H	H	Tet	COOCH ₂ COO-i-Pen
122	OEt	H	H	H	Tet	COOCH ₂ COO-sec-Pen
123	OEt	H	H	H	Tet	COOCH ₂ COO-n-Hex
124	OEt	H	H	H	Tet	COOCH ₂ COO-sec-Hex
125	OEt	H	H	H	Tet	COOCH ₂ COO-n-Hep
126	OEt	H	H	H	Tet	COOCH ₂ COOCH ₂ Ph
127	OEt	H	H	H	Tet	COOCH(Me)-OCOEt
128	OEt	H	H	H	Tet	COOCH(Me)-OCO-n-Pr
129	OEt	H	H	H	Tet	COOCH(Me)-OCO-i-Pr
130	OEt	H	H	H	Tet	COOCH(Me)-OCO-cyclo-Pr
131	OEt	H	H	H	Tet	COOCH(Me)-OCO-n-Bu
132	OEt	H	H	H	Tet	COOCH(Me)-OCO-i-Bu
133	OEt	H	H	H	Tet	COOCH(Me)-OCO-sec-Bu
134	OEt	H	H	H	Tet	COOCH(Me)-OCO-tert-Bu

Taulukko 1 (jatkuu)

Yhdiste No.	R ¹ *	R ² *	R ³ *	R ⁴ *	R ⁵ *	R ⁶ *
135	OEt	H	H	H	Tet	COOCH(Me)-OCO-cyclo-Bu
136	OEt	H	H	H	Tet	COOCH(Me)-OCO-n-Pen
137	OEt	H	H	H	Tet	COOCH(Me)-OCO-i-Pen
138	OEt	H	H	H	Tet	COOCH(Me)-OCO-sec-Pen
139	OEt	H	H	H	Tet	COOCH(Me)-OCO-cyclo-Pen
140	OEt	H	H	H	Tet	COOCH(Me)-OCO-n-Hex
141	OEt	H	H	H	Tet	COOCH(Me)-OCO-i-Hex
142	OEt	H	H	H	Tet	COOCH(Me)-OCO-sec-Hex
143	OEt	H	H	H	Tet	COOCH(Me)-OCO-cyclo-Hex
144	OEt	H	H	H	Tet	COOCH(Me)-OCO-n-Hep
145	OEt	H	H	H	Tet	COOCH(Et)-OCO-n-Pr
146	OEt	H	H	H	Tet	COOCH(Pr)-OCO-n-Bu
147	OEt	H	H	H	Tet	COOCH(iPr)-OCO-n-Pr
148	OEt	H	H	H	Tet	COOCH(Me)-OCO-OMe
149	OEt	H	H	H	Tet	COOCH(Me)-OCO-O-n-Pr
150	OEt	H	H	H	Tet	COOCH(Me)-OCO-O-i-Bu
151	OEt	H	H	H	Tet	COOCH(Me)-OCO-O-sec-Bu
152	OEt	H	H	H	Tet	COOCH(Me)-OCO-O-n-Pen
153	OEt	H	H	H	Tet	COOCH(Me)-OCO-O-i-Pen
154	OEt	H	H	H	Tet	COOCH(Me)-OCO-O-cyclo-Pen
155	OEt	H	H	H	Tet	COOCH(Me)-OCO-O-n-Hex
156	OEt	H	H	H	Tet	COOCH(Me)-OCO-O-cyclo-Hex
157	OEt	H	H	H	Tet	COOCH(Me)-OCO-O-cyclo-Hep
158	OMe	H	H	H	Tet	COOCH ₂ OCO-tert-Bu
159	OPr	H	H	H	Tet	COOCH ₂ OCO-tert-Bu
160	OMe	H	H	H	Tet	COOCH(Me)-OCO-O-cyclo-Hex
161	OPr	H	H	H	Tet	COOCH(Me)-OCO-O-cyclo-Hex
162	NHEt	H	H	H	Tet	COOCH ₂ OCO-tert-Bu
163	NHEt	H	H	H	Tet	COOCH ₂ OCO-O-cyclo-Hex

Koe-esimerkki 1

Stabiili C-tyyppiä oleva kiteinen 1-(sykloheksyylioksikarbonyylioksi)etyyli-2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaatti ja sen valmistus

1-(sykloheksyylioksikarbonyylioksi)etyyli-2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaattia puhdistetaan yleensä pylväskromatografialla silikageelillä ja eluoitu fraktio konsentroidaan kuivuuteen, jolloin saadaan amorfisia jauheita. Jauhe on lämmössä pysymättöä ja sen valmistus on epäkäytännöllinen. Tämän ongelman ratkaisemiseksi keksinnön keksijät tekivät laajoja kokeita yhdisteen kiteytymisellä ja keksivät C-tyyppiä olevan kiteisen muodon. C-tyyppiä oleva kide on odottamattoman stabiili lämmössä ja hyvin käyttökelpoinen valmistettavaksi. Otsikkoyhdisteen C-tyyppiä olevalla kiteellä on lähimain seuraavat hilavälit:

- 3,5 Å; kohtalainen
- 3,7 Å; heikko
- 3,8 Å; kohtalainen
- 4,0 Å; kohtalainen
- 4,1 Å; heikko
- 4,3 Å; heikko
- 4,4 Å; kohtalainen
- 4,6 Å; kohtalainen
- 4,8 Å; kohtalainen
- 5,1 Å; kohtalainen
- 5,2 Å; heikko
- 6,9 Å; heikko
- 7,6 Å; heikko
- 8,8 Å; kohtalainen
- 9,0 Å; vahva
- 15,9 Å; heikko

C-tyyppiä olevan kiteen IR-spektri (KBr-tabletti) on esitetty kuviossa 2, jolloin merkittävät absorptiomaksimit esiintyvät kohdissa 2942, 1754, 1717, 1615, 1549, 1476 ja 750 cm^{-1} , ja sen sulamispiste on 158-166°C (hajoaa). Kuvioissa 1-3 on esitetty edustavat röntgensädekaaviot (jauhemenetelmä), IR-spektri (KBr-tabletti) ja differentiaalipyhkykalorimetrillä saadut kaaviot.

1-(sykloheksyylioksikarbonyylioksi)etyyli-2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaatin C-tyyppiä olevalla kiteellä on selviä etuja, kuten esimerkiksi:

1. Se parantaa lämpöstabiilisuutta ja käytännön soveltuvuutta.
2. Jäänösluottimen määrä voidaan minimoida kiteissä.
3. Se voi johtaa teollisiin ja kliinisiin kehitystuloksiin ja tuottaa taloudellista etua.

Tuotteen konsentroidut jäännökset, amorfiset jauheet ja/tai muut kiteet, paitsi C-tyyppiä olevat kiteet, sekoitetaan sopivaan liuottimeen halutun C-tyyppiä olevan kiteen saamiseksi. Mikäli C-tyyppiä olevaa kidettä ei muodostu, liuokseen voidaan lisätä pieni määrä C-tyyppiä olevaa kidettä kidealkioksi kiteytymisen helpottamiseksi. Käytettäviä liuottimia ovat alemmat alkoholit (esim. metanoli, etanoli, isopropyylialkoholi, jne.) alempien alkoholien ja veden seokset, sekä alempien alkyyliketonein (esim. asetonin, jne.) ja veden seokset, mutta liuottimet eivät rajoitu näihin, kunhan vain liuottimella saadaan C-tyyppiä olevia kiteitä. Käytetyn liuottimen määrä on käytännössä 2...30-kertainen verrattuna kiteen painoon, vaikka se ei ole rajoittunut tähän. Alemman alkoholien ja veden sekä alemman alkyyliketonein ja veden välinen suhde on edullisesti 4:1...1:1, vaikka se ei rajoitu tähän. Sekoitustilapöytä on sopivasti välillä -5...40°, edullisesti 0...25°C, vaikka se ei rajoitu tähän.

Koe-esimerkki 2

Angiotensiini II:n angiotensiinireseptoriin sitoutumisen estyminen

Menetelmä

Kokeessa pyrittiin estämään angiotensiini II:n (AII) sitoutuminen AII-reseptoriin. Koe suoritettiin muuntamalla menetelmää, jonka Douglas et al. ovat esittäneet julkaisussa *Endocrinology*, 102, 685-696 (1978). AII-reseptorimembraani valmistettiin naudan lisämunuaiskuoresta.

Keksinnön mukaista yhdistettä ($10^{-6}M$ tai $10^{-7}M$) ja ^{125}I -angiotensiini II:a (^{125}I -AII) (1,85 kBq/50 μ l) lisättiin reseptorimembraanifraktioon ja seosta inkuboitiin huoneen lämpötilassa tunnin ajan. Reseptoriin sitoutunut ja vapaa ^{125}I -AII erotettiin suodattimella (Whatman GF/B suodatin) ja reseptoriin sitoutuneen ^{125}I -AII:n radioaktiivisuus mitattiin.

Tulokset

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä saadut tulokset on esitetty taulukossa 2.

Koe-esimerkki 3

Keksinnön mukaisen yhdisteen estävä vaikutus AII:n verenpainetta kohottavaan vaikutukseen

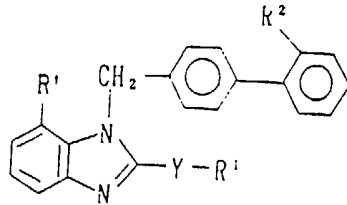
Menetelmä

Kokeessa käytettiin Jcl:SD-rottia (9 viikon ikäiset urokset). Koetta edeltävänä päivänä näille eläimille asetettiin natriumpentobarbitaalinukutuksessa kanyyli reisivaltimoon ja -laskimoon. Eläimille ei annettu ruokaa, mutta niille annettiin vapaasti juomavettä kunnes koe aloitettiin. Koepäivänä valtimokanyyli kytkettiin verenpainemittariin ja keskimääräinen verenpaine taltioitiin piirturilla. Ennen lääkkeen antamista annettiin vertailuksi AII:ta (100 ng/kg) laskimoon ja AII:sta

johtuva kohonnut verenpaine mitattiin. Lääkkeitä annettiin suun kautta ja sitten, kunkin mittauksen kohdalla, AII:ta annettiin laskimonsisäisesti, ja kohonnut verenpaine mitattiin vastaavalla tavalla. Vertaamalla verenpaineen kohoamista ennen annostusta ja lääkkeen annostuksen jälkeen, laskettiin lääkkeen inhibitioprosentti AII:n aiheuttamaan verenpaineen kohoamiseen.

Tulokset

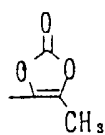
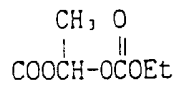
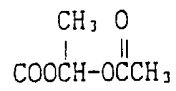
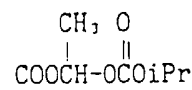




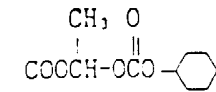
Keksinnön mukaisilla yhdisteillä saadut tulokset ilmenevät taulukosta 2.



Taulukko 2

Suoritus- esim. No.	R ¹	Y	R ²	R ¹	Radioreseptori- määritys		AII:sta aiheutuva ko- honnut paine (p.o.) 3mg/kg
					1x10 ⁻⁷ M	1x10 ⁻⁶ M	
28	Et	O	Tet	COOEt	46	82	+++ a)
29	Et	O	Tet	COOH	61	91	+++
30	Pr	O	Tet	COOEt	16	48	+++
31	Pr	O	Tet	COOH	40	79	+++
33	Me	S	Tet	COOEt	2	26	+
34	Et	S	Tet	COOEt	17	54	+++
35	Pr	S	Tet	COOEt	7	32	NT
36	Me	S	Tet	COOH	51	82	+++
37	Et	S	Tet	COOH	41	80	+++
38	Pr	S	Tet	COOH	6	50	+++
39	Et	O	Tet	COOMe	58	89	+++
40	Et	NH	Tet	COOEt	54	83	+++
41	Pr	NH	Tet	COOEt	45	57	NT b)
43	Et	O	Tet	COCCH ₂ COtBu	74	94	+++
44	Et	O	Tet	COOCH ₂ CO-C ₆ H ₁₁	32	77	+++
45	Me	O	Tet	COOMe	17	67	+++
46	Me	O	Tet	COOH	66	88	+++
47	Et	NH	Tet	COOH	84	96	+++

Taulukko 2 (jatkuu)

Suoritus- esim. No.	R ¹	Y	R ²	R ³	Radioreseptori- määritys		AII:sta aiheutuva ko- honnut paine (p.o.) 3mg/kg
					1x10 ⁻⁷ M	1x10 ⁻⁶ M	
48	Pr	NH	Tet	COOH	67	92	++
49	Et	O	Tet	COOCH ₂ 	66	91	+++
50	Et	O	Tet	COOCH ₂ OCOCH ₃	63	92	+++
51	Et	O	Tet	COOCH ₂ OCOEt	44	84	+++
52	Et	O	Tet	COOCH ₂ OCOPr	48	84	+++
53	Et	O	Tet	COOCH ₂ OCOiPr	55	85	+++
54	Et	O	Tet		42	81	+++
55	Et	O	Tet		63	91	+++
56	Et	O	Tet		31	76	+++
57	Me	NH	Tet	COOH	41	79	NT
58	Et	O	Tet	COOCH ₂ OCO 	55	84	+++
59	Et	O	Tet	COOCH ₂ OCO 	37	69	+++
60	Et	O	Tet	COOCH=CH 	44	81	+++
61	Et	O	Tet	COOCH ₂ OCO 	54	89	+++
62	Et	NH	Tet	COOCH ₂ OCOtBu	48	87	+++
63	Et	NH	Tet		19	61	+++

a) +++ ≥ 70% > ++ ≥ 50% ≥ + > 30% > -

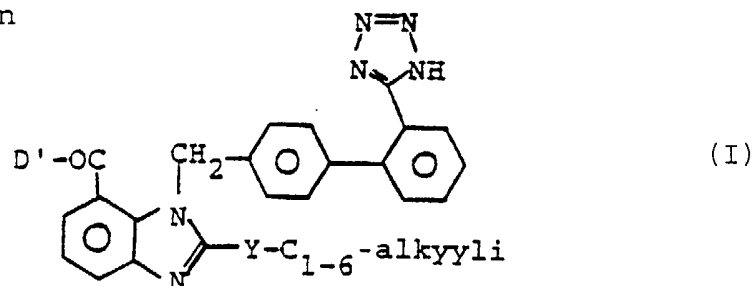
b) NT, ei testattu

On ymmärrettävä, että alan ammattimies voi vaihdella edellä esitettyjä esimerkkejä keksinnön piirissä ja saavuttaa olennaisesti samanlaisia tuloksia.

Koska tämän keksinnön ajatuksen ja suojapiirin sisään kuuluu useita erilaisia suoritusmuotoja, on ymmärrettävä, että keksintö ei rajoitu erityisiin suoritusmuotoihin paitsi seuraavassa esitettävien vaatimusten määrittelemissä puitteissa.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan (I) mukaisen terapeuttisesti aktiivisen yhdisteen

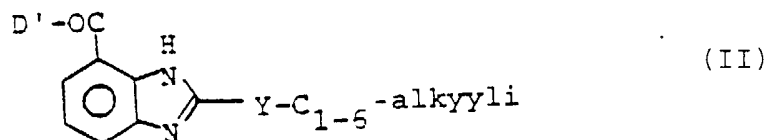


missä

Y on -O-, -S- tai -N(H)-; ja

D' on hydroksi, C₁₋₆-alkoksi, joka voi olla valinnaisesti substituoitu 5-metyyli-2-oksi-1,3-dioksolen-4-yyllillä, C₂₋₃-alkenylylioksi, joka voi valinnaisesti olla substituoitu fenyyllillä, tai ryhmä, jonka kaava on -OCH(R⁷)OCOR⁸, missä R⁷ on vety tai C₁₋₆-alkyyli ja R⁸ on C₁₋₆-alkyyli, C₅₋₇-sykloalkyyli, fenyyli, C₁₋₆-alkoksi tai C₅₋₇-sykloalkoksi, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

(i) kaavan (II) mukainen yhdiste

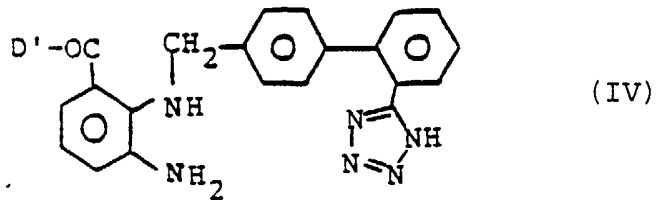


missä Y ja D' tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty, saatetaan reagoimaan kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa



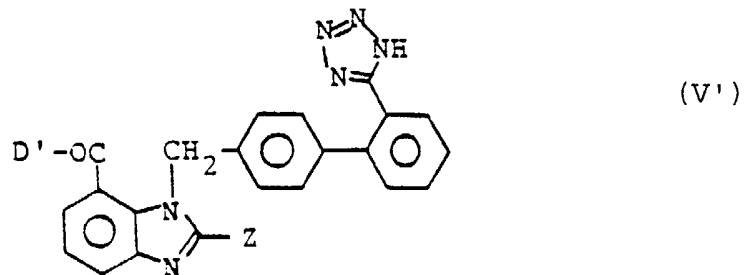
missä Z on halogeeni;

(ii) kaavan (IV) mukainen yhdiste



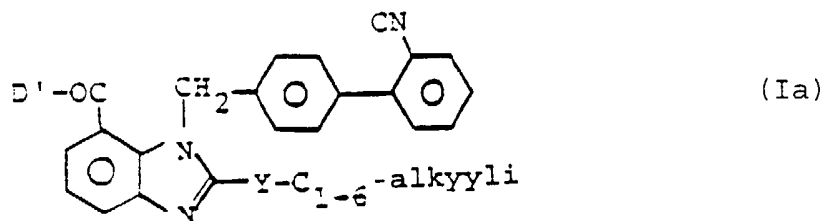
missä D' tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty, saatetaan reagoimaan alkyliortokarbonaatin, karbonyloivan tai tiokarbonyloivan reagenssin tai isotiosyanaatin kanssa,

(iii) kaavan (V') mukainen yhdiste



missä kaikki ryhmät tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty, saatetaan reagoimaan nukleofiilisen reagenssin kanssa,

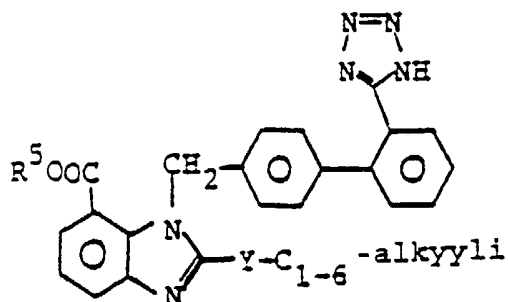
(iv) kaavan (Ia) mukainen yhdiste



missä kaikki ryhmät tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty, saatetaan reagoimaan atsidin kanssa;

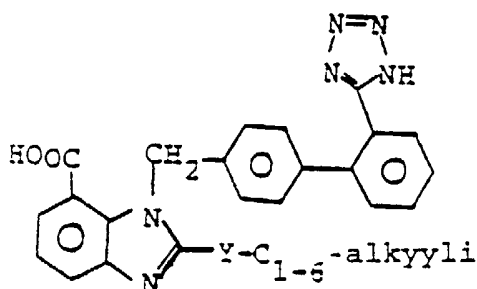
(v) kaavan (Ij) mukainen yhdiste

108434



(Ij)

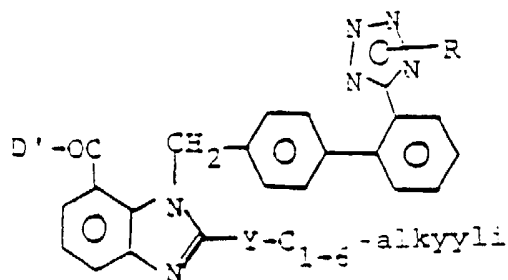
missä R^5 on C_{1-6} -alkyyli ja Y tarkoittaa samaa kuin edellä määriteltiin, saatetaan hydrolyysiin, jolloin saadaan kaavan (Ik) mukainen yhdiste



(Ik)

missä Y tarkoittaa samaa kuin edellä määriteltiin; tai

(vi) kaavan (Il) mukainen yhdiste



(Il)

missä R on suojaava ryhmä ja muut ryhmät tarkoittavat samaa kuin edellä määriteltiin, saatetaan suojaryhmän poistoreaktioon, ja haluttaessa

reaktioilla (i)-(vi) saatu yhdiste muunnetaan kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi hydrolyysillä, nukleofiilisellä reaktiolla,

esteröinnillä ja/tai tetratsolirenkaassa olevan suojarahmian poistamisella tavanomaisella tavalla, kuten reaktiolla hapon kanssa, ja haluttaessa kaavan (I) mukainen yhdiste muunnetaan sen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi, ja mahdollisesti, että lopputuote kiteytetään liuottimesta, joka on valittu alempien alkoholien, alempien alkoholien ja veden seosten ja alempien alkyylketonien ja veden seosten joukosta.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, joka on erityisesti 2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]-metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylihappo, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, tai

että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, joka on 2-propoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylihappo tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, tai

että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, joka on metyyli-2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]-metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksyylaatti tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, tai

että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, joka on pivalo-yylioksimetyyli-2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksyylaatti tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, tai

että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, joka on 2-metoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylihappo tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, tai

että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, joka on (5-metyyli-2-okso-1,3-dioksolen-4-yyli)metyyli-2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksyylaatti tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, tai

että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, joka on 1-(sykloheksyylioksidikarbonyylioksi)etyyli-2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksyylaatti tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, joka on etyyli-2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksyylaatti tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, tai

että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, joka on etyyli-2-propoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksyylaatti tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, tai

että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, joka on etyyli-2-metyyllitio-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksyylaatti tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, tai

että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, joka on etyyli-2-etyyllitio-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksyylaatti tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, tai

että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, joka on etyyli-2-propyyllitio-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksyylaatti tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, tai

että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, joka on 2-metyylitio-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylihappo tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, tai

että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, joka on 2-etyylitio-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylihappo tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, tai

että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, joka on 2-propyylitio-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylihappo tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, tai

että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, joka on etyyli-2-etyyliamino-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-karboksyylaatti tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, tai

että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, joka on etyyli-2-propyyliamino-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksyylaatti tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, tai

että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, joka on metyyli-2-metoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksyylaatti tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, tai

että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, joka on 2-etyyliamino-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylihappo tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, tai

että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, joka on 2-propyyliamino-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylihappo tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, tai

että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, joka on asetoksimetyyli-2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksyylaatti tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, tai

että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, joka on propiionyylioksimetyyli-2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksyylaatti tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, tai

että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, joka on butyryylioksimetyyli-2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksyylaatti tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, tai

että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, joka on isobutyryylioksimetyyli-2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksyylaatti tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, tai

että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, joka on 1-(etoksikarbonyylioksi)etyyli-2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksyylaatti tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, tai

että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, joka on 1-asetoksietyyli-2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksyylaatti tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, tai

että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, joka on 1-(isopropoksikarbonyylioksi)etyyli-2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaatti tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, tai

että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, joka on sykloheksyylikarbonyylioksimetyyli-2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaatti tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, tai

että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, joka on bentsoyylioksimetyyli-2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaatti tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, tai

että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, joka on (E)-sinnamoyylioksimetyyli-2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaatti tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, tai

että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, joka on syklopentyylikarbonyylioksimetyyli-2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaatti tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, tai

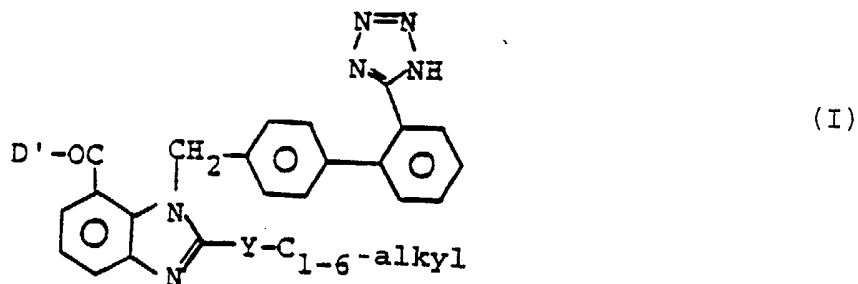
että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, joka on pivaloyylioksimetyyli-2-etyyliamino-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaatti tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, tai

että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, joka on 1-(sykloheksyylioksikarbonyylioksi)etyyli-2-etyyliamino-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaatti tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, joka on 1-(sykloheksyylioksidikarbonyylioksi)etyyli-2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetratsol-5-yyli)bifenyl-4-yyli]metyyli]bentsimidatsoli-7-karboksylaatti tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

Patentkrav

1. Ett förfarande för framställning av en terapeutiskt aktiv förening med formeln (I)

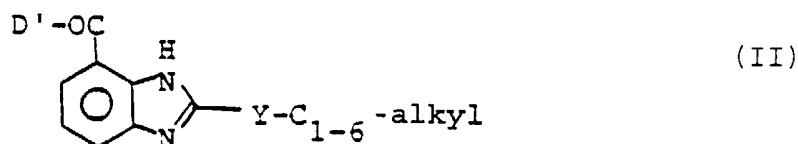


där

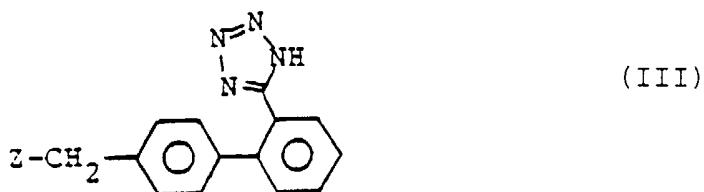
Y är -O-, -S- eller -N(H)-; och

D' är hydroxi, C₁₋₆-alkoxi, som valbart kan vara substituerad med 5-metyl-2-oxi-1,3-dioxolen-4-yl, C₂₋₃-alkenyloxi, som valbart kan vara substituerad med fenyl, eller en grupp, vars formel är -OCH(R⁷)OCOR⁸, där R⁷ är väte eller C₁₋₆-alkyl och R⁸ är C₁₋₆-alkyl, C₅₋₇-cykloalkyl, fenyl, C₁₋₆-alkoxi eller C₅₋₇-cykloalkoxi, eller ett farmaceutiskt acceptabelt salt därav, k ä n n e t e c k n a t a v a t t

(i) en förening med formeln (II)

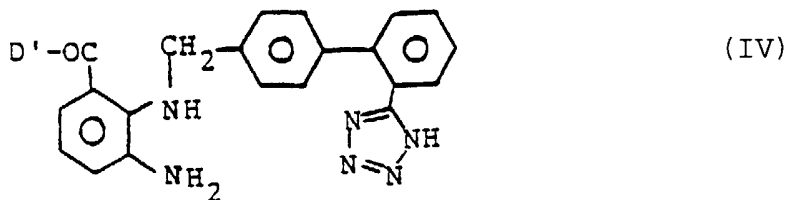


där Y och D' betyder samma som definierats ovan, bringas att reagera med en förening med formeln (III)



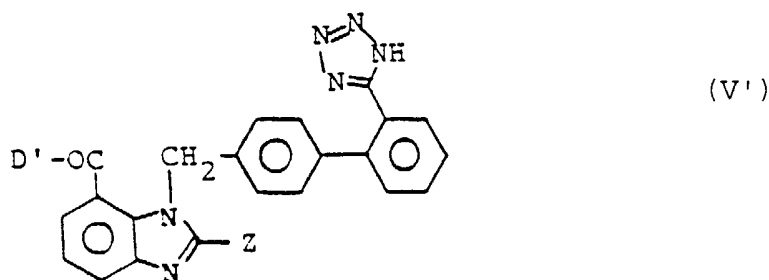
där Z är halogen;

(ii) en förening med formeln (IV)



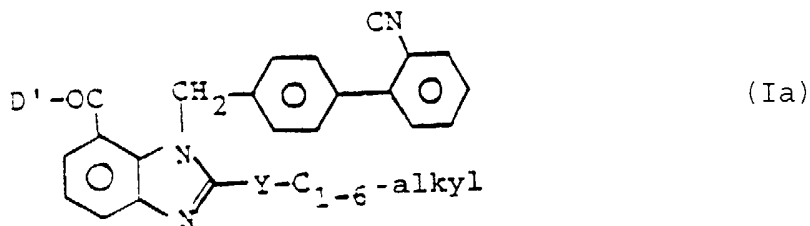
där D' betyder samma som definierats ovan, bringas att reagera med alkylortokarbonat, en karbonylerande eller tiokarbonylerande reagens eller isotiocyanat,

(iii) en förening med formeln (V')



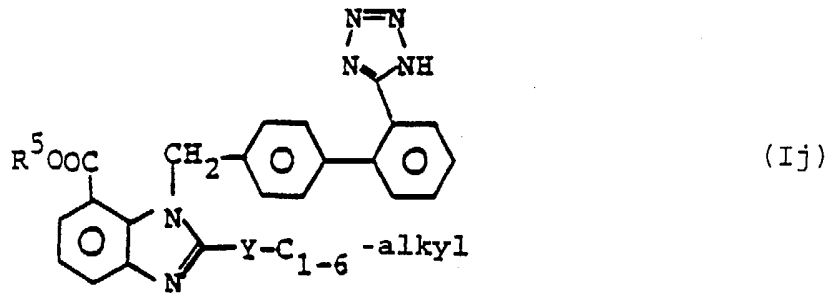
där alla grupper betyder samma som definierats ovan, bringas att reagera med en nukleofil reagens,

(iv) en förening med formeln (Ia)

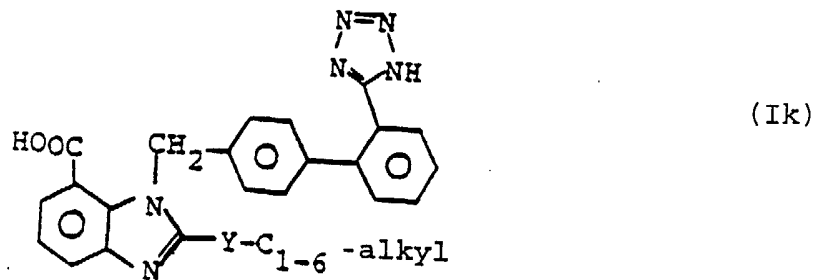


där alla grupper betyder samma som definierats ovan, bringas att reagera med en azid;

(v) en förening med formeln (Ij)

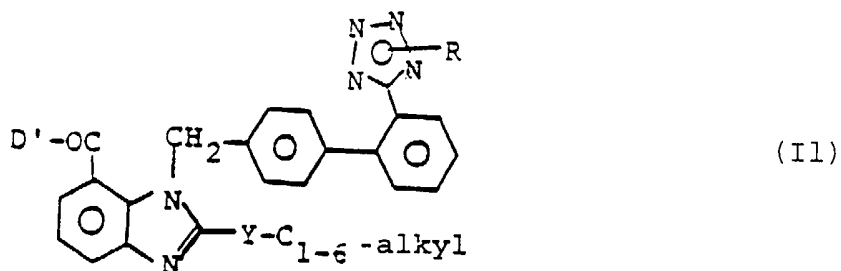


där R^5 är C_{1-6} -alkyl och Y betyder samma som definierats ovan, bringas i hydrolys, varvid erhålls en förening med formeln (Ik)



där Y betyder samma som definierats ovan; eller

(vi) en förening med formeln (Il)



där R är en skyddande grupp och de övriga grupperna betyder samma som definierats ovan, bringas i en skyddsgruppselimineringande reaktion, och om så önskas

den förening som erhållits med reaktionerna (i)-(vi) omvandlas till en förening med formeln (I) genom hydrolys, nukleofil

reaktion, esterifiering och/eller genom att eliminera skyddsgruppen i tetrazolringen på vanligt sätt, såsom genom en reaktion med syra, och om så önskas föreningen med formeln (I) omvandlas till dess farmaceutiskt acceptabla salt, och eventuellt, att slutprodukten kristalliseras från ett lösningsmedel, som valts ur en grupp bestående av lägre alkoholer, blandningar av lägre alkoholer och vatten och blandningar av lägre alkylketoner och vatten.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer en förening med formeln (I), som är 2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]metyl]bensimidazol-7-karboxylsyra, eller dess farmaceutiskt acceptabla salt, eller

att man framställer en förening med formeln (I) som är 2-propoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]metyl]bensimidazol-7-karboxylsyra eller dess farmaceutiskt acceptabla salt, eller

att man framställer en förening med formeln (I) som är metyl-2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]metyl]bensimidazol-7-karboxylat eller dess farmaceutiskt acceptabla salt, eller

att man framställer en förening med formeln (I) som är pivaloyloximetyl-2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]metyl]bensimidazol-7-karboxylat eller dess farmaceutiskt acceptabla salt, eller

att man framställer en förening med formeln (I) som är 2-metoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]metyl]bensimidazol-7-karboxylsyra eller dess farmaceutiskt acceptabla salt, eller

att man framställer en förening med formeln (I) som är (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metyl-2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-

5-yl)bifenyl-4-yl]metyl]bensimidazol-7-karboxylat eller dess farmaceutiskt acceptabla salt, eller

att man framställer en förening med formeln (I) som är 1-(cyklo-hexyloxikarbonyloxi)etyl-2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]metyl]bensimidazol-7-karboxylat eller dess farmaceutiskt acceptabla salt.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer en förening med formeln (I), som är etyl-2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]metyl]bensimidazol-7-karboxylat eller dess farmaceutiskt acceptabla salt, eller

att man framställer en förening med formeln (I), som är etyl-2-propoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]metyl]bensimidazol-7-karboxylat eller dess farmaceutiskt acceptabla salt, eller

att man framställer en förening med formeln (I), som är etyl-2-metyltio-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]metyl]bensimidazol-7-karboxylat eller dess farmaceutiskt acceptabla salt, eller

att man framställer en förening med formeln (I), som är etyl-2-etyltio-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]metyl]bensimidazol-7-karboxylat eller dess farmaceutiskt acceptabla salt, eller

att man framställer en förening med formeln (I), som är etyl-2-propyltio-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]metyl]bensimidazol-7-karboxylat eller dess farmaceutiskt acceptabla salt, eller

att man framställer en förening med formeln (I), som är 2-metyltio-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]metyl]bens-

imidazol-7-karboxylsyra eller dess farmaceutiskt acceptabla salt, eller

att man framställer en förening med formeln (I), som är 2-ethyltio-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]metyl]bensimidazol-7-karboxylsyra eller dess farmaceutiskt acceptabla salt, eller

att man framställer en förening med formeln (I), som är 2-propyltio-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]metyl]bensimidazol-7-karboxylsyra eller dess farmaceutiskt acceptabla salt, eller

att man framställer en förening med formeln (I), som är etyl-2-etylamino-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]metyl]bensimidazol-karboxylat eller dess farmaceutiskt acceptabla salt, eller

att man framställer en förening med formeln (I), som är etyl-2-propylamino-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]metyl]bensimidazol-7-karboxylat eller dess farmaceutiskt acceptabla salt, eller

att man framställer en förening med formeln (I), som är metyl-2-metoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]metyl]bensimidazol-7-karboxylat eller dess farmaceutiskt acceptabla salt, eller

att man framställer en förening med formeln (I), som är 2-etylamino-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]metyl]bensimidazol-7-karboxylsyra eller dess farmaceutiskt acceptabla salt, eller

att man framställer en förening med formeln (I), som är 2-propylamino-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]metyl]bensimidazol-7-karboxylsyra eller dess farmaceutiskt acceptabla salt, eller

att man framställer en förening med formeln (I), som är acetoximetyl-2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]-metyl]-bensimidazol-7-karboxylat eller dess farmaceutiskt acceptabla salt, eller

att man framställer en förening med formeln (I), som är propionylloximetyl-2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]-metyl]-bensimidazol-7-karboxylat eller dess farmaceutiskt acceptabla salt, eller

att man framställer en förening med formeln (I), som är butyryloximetyl-2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]-metyl]-bensimidazol-7-karboxylat eller dess farmaceutiskt acceptabla salt, eller

att man framställer en förening med formeln (I), som är isobutyryloximetyl-2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]-metyl]-bensimidazol-7-karboxylat eller dess farmaceutiskt acceptabla salt, eller

att man framställer en förening med formeln (I), som är 1-(etoxikarbonyloxi)etyl-2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]metyl]-bensimidazol-7-karboxylat eller dess farmaceutiskt acceptabla salt, eller

att man framställer en förening med formeln (I), som är 1-acetoxietyl-2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]metyl]-bensimidazol-7-karboxylat eller dess farmaceutiskt acceptabla salt, eller

att man framställer en förening med formeln (I), som är 1-(iso-propoxikarbonyloxi)etyl-2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]metyl]-bensimidazol-7-karboxylat eller dess farmaceutiskt acceptabla salt, eller

att man framställer en förening med formeln (I), som är cyklohexylkarbonyloximetyl-2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]metyl]bensimidazol-7-karboxylat eller dess farmaceutiskt acceptabla salt, eller

att man framställer en förening med formeln (I), som är bensoyloximetyl-2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]metyl]bensimidazol-7-karboxylat eller dess farmaceutiskt acceptabla salt, eller

att man framställer en förening med formeln (I), som är (E)-cinnamoyloximetyl-2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]metyl]bensimidazol-7-karboxylat eller dess farmaceutiskt acceptabla salt, eller

att man framställer en förening med formeln (I), som är cyklopentylkarbonyloximetyl-2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]metyl]bensimidazol-7-karboxylat eller dess farmaceutiskt acceptabla salt, eller

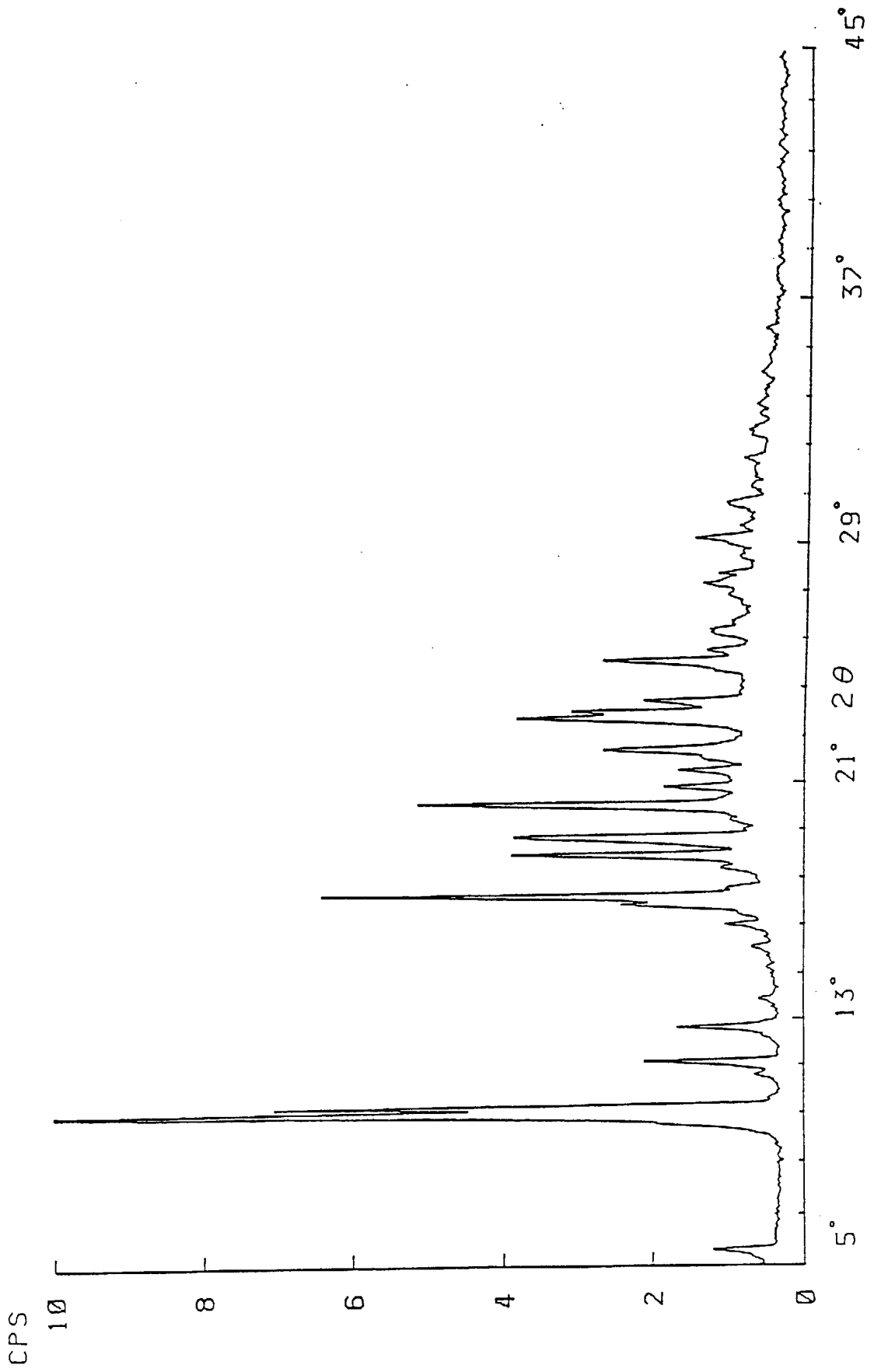
att man framställer en förening med formeln (I), som är pivaloyloximetyl-2-etylamino-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]metyl]bensimidazol-7-karboxylat eller dess farmaceutiskt acceptabla salt, eller

att man framställer en förening med formeln (I), som är 1-(cyklohexyloxikarbonyloxi)etyl-2-etylamino-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]metyl]bensimidazol-7-karboxylat eller dess farmaceutiskt acceptabla salt.

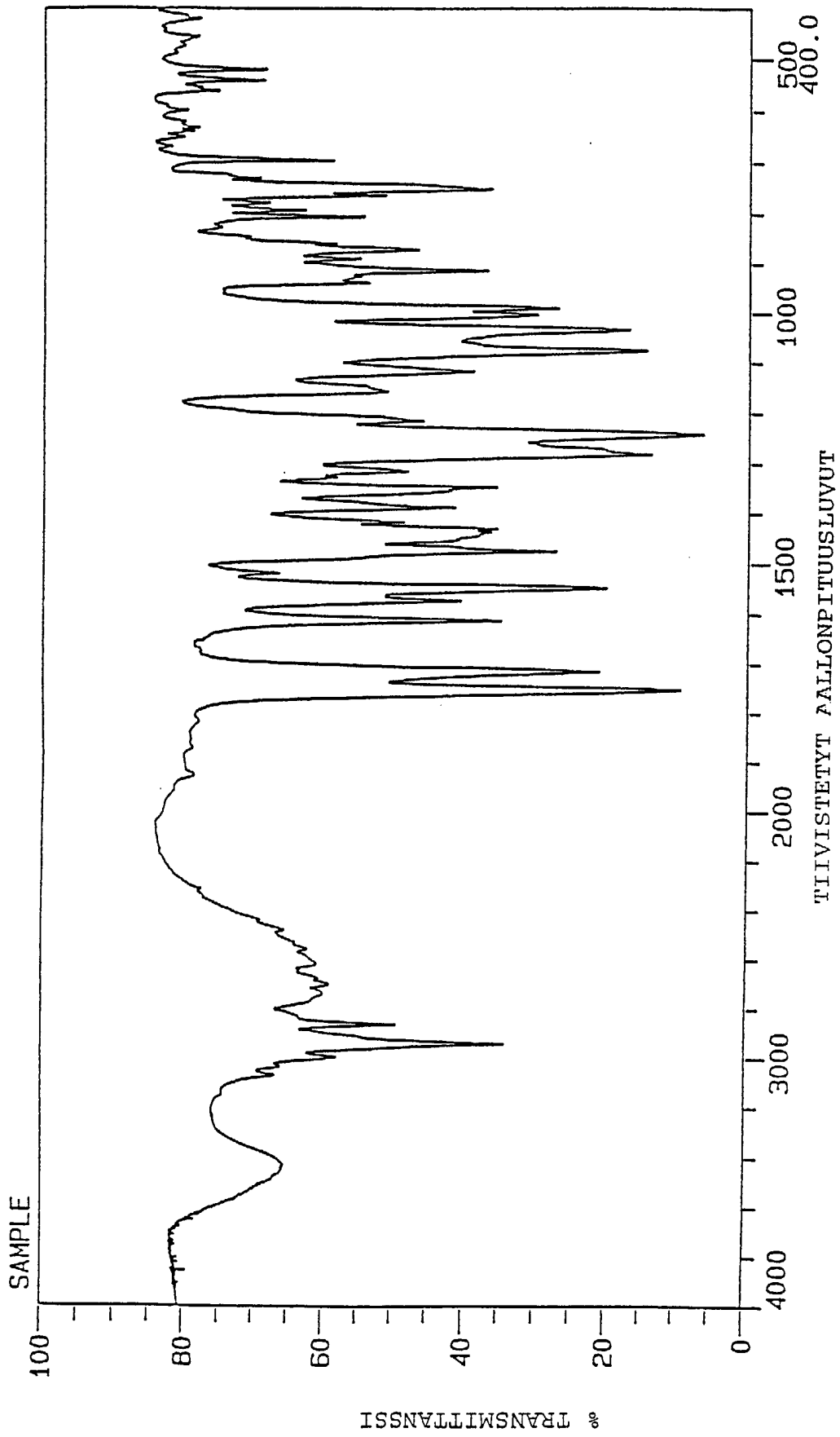
4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer en förening med formeln (I), som är 1-(cyklohexyloxikarbonyloxi)etyl-2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]metyl]bensimidazol-7-karboxylat eller dess farmaceutiskt acceptabla salt.

108434

Kuvio 1



Kuvio 2



108434

Kuvio 3

