

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 845095 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **845095**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D401/12
C07D405/12
C07D233/88**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **13.04.1984**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **21.12.1984**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **21.12.1984**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **13.04.1984 PCT/GB1984/000127**
Internationell ansökan - International
application

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

27.04.1983 GB 8311443

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Smith Kline & French Laboratories, Mundells, Welwyn Garden City, Hertfordshire, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Brown, Thomas Henry, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Aminoimidatsolonijohdannaiset histamiini-H2-antagonisteina.

Aminoimidazolonderivat såsom histamin-H2-antagonister.

Aminoimidatsolinijohdannaiset histamiini- H_2 -antagonisteina

Tämä keksintö kohdistuu imidatsolinonijohdannaisiin ja erityisesti sellaisiin johdannaisiin, joissa on Mannich-ryhmä.

Tämä keksintö kohdistuu lisäksi menetelmiin niiden valmistamiseksi, niitä sisältäviin farmaseuttisiin seoksiin ja niiden käyttöön histamiini- H_2 -antagonisteina.

Histamiini, fysiologisesti aktiivinen yhdiste, joka on sisäsyntyinen nisäkkäissä, suorittaa toimintansa olemalla vuorovaikutuksessa määrättyjen reseptoreiksi nimitettyjen kohtien kanssa. Eräs reseptorityyppi tunnetaan histamiini- H_1 -reseptorina [Ash ja Schild, Brit. J. Pharmac. Chemother. 27 427 (1966)] ja lääkkeet, joita yleisesti kutsutaan "antihistamiineiksi" (histamiini- H_1 -antagonisteja) salpaavat näiden reseptorien välittämiä histamiinin vaikutuksia, joista lääkkeistä esimerkkinä on mepyramiini. Toinen histamiinireseptorityyppi tunnetaan H_2 -reseptorina (Black et al. Nature 1972, 236, 385). Mepyramiini ei salpaa näitä reseptoreja vaan sen tekee burimamidi. Yhdisteet, jotka salpaavat näitä histamiini- H_2 -reseptoreja kutsutaan histamiini- H_2 -antagonisteiksi.

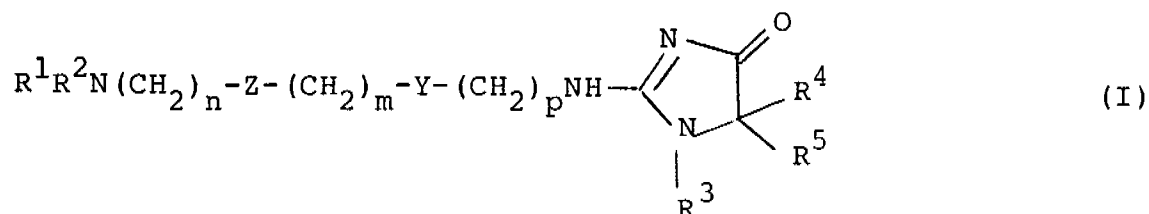
Histamiini- H_2 -antagonistit ovat käyttökelpoisia hoidettaessa sairaustiloja, joita ovat aiheuttaneet H_2 -reseptorien välittämät histamiinin biologiset vaikutukset, esimerkiksi inhibiittoreina mahahapon erityystä vastaan, hoidettaessa tulehdusta, joka on välittynyt histamiini- H_2 -reseptorien kautta ja aineina, jotka vaikuttavat sydänverisuonijärjestelmään, esimerkiksi inhibiittoreina histamiinin vaikutuksille verenpaineeseen, joka välittyy histamiini- H_2 -reseptorien kautta.

Simetidiini on esimerkki histamiini- H_2 -antagonistista. Simetidiini on osoitettu olevan käyttökelpoinen hoidettaessa pohjukaissuoli-, maha-, uusiutuvaa ja suuhaavaa ja takaisin vuoto-ruokatorventulehdusta ja hoidettaessa ylemmän mahasuoliseudun

verenvuotoriskipotilaita.

Joissakin fysiologisissa tiloissa histamiinin biologiset vaikutukset välittyvät sekä histamiini- H_1 - että $-H_2$ -reseptorien kautta, jolloin molempien reseptorityyppien salpautuminen on hyödyllinen. Nämä tilat käsittävät histamiinin välittämän tulehduksen, esimerkiksi ihotulehduksen ja ne yliherkkyyssreaktiot, jotka johtuvat histamiinin vaikutuksesta H_1 - ja H_2 -reseptoreissa, esimerkiksi allergiat.

Näin ollen esillä olevalla keksinnöllä on aikaansaatu yhdiste, jolla on kaava (I):



tai sen suola, jossa:

R^1 ja R^2 tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä, C_{1-6} -alkyyliä, aryyli(C_{1-6})alkyyliä, heteroaryyli(C_{1-6})-alkyyliä, C_{3-10} -sykloalkyyliä, hydroksi(C_{2-6})alkyyli- tai halogeeni(C_{2-6})-alkyyliä (jossa hydroksi- ja halogeeniryhmät eivät ole substituoituneet typpi-atomin viereiseen hiili-atomiin); tai

R^1 ja R^2 tarkoittavat yhdessä $-(CH_2)_q-$, jossa q on 4-7 muodostaen yhdessä sen typpi-atomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, 5-8-jäsenisen tyydytetyn renkaan;

n on kokonaisluku 1-6;

Z on 2,5-furanyyli, 2,5-tiehyyli, 2,4-pyridyyli, jossa

$R^1R^2N(CH_2)_n$ -ryhmä on 4-asemassa, tai 1,3- tai 1,4-fenyleeni;

m on yksi; tai jos Z on pyridyyli tai fenyleeni, voi m myös olla nolla;

Y on happi, rikki tai metyleeni;

p on kaksi, kolme tai neljä;

R^3 on vety tai C_{1-6} -alkyyli, joka mahdollisesti on substituoitu fenyyllillä, hydroksilla tai C_{1-6} -alkoksilla (jossa hydroksi-

ja C_{1-6} -alkoksiryhmät eivät ole substituoituneet rengastyyppi-atomin viereiseen hiiliatomiin); ja R^4 ja R^5 tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä, C_{1-6} -alkyyliä, joka mahdollisesti on substituoitu fenyyllillä, tai fenyyliä.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat edullisesti farmaseuttiseen käyttöön sopivassa muodossa yhdisteenä, jolla on kaava (I) tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävänä suolana.

Tässä yhteydessä käytettynä alkyyli tarkoittaa ryhmiä, jotka ovat joko suoraketjuisia tai haarautuneita. Edulliset alkyyli-ryhmät ovat yleensä metyyli ja etyyli.

R^1 on edullisesti aryyli(C_{1-6})alkyyli, esimerkiksi bentsyyli tai fenetyyli, heteroaryyli(C_{1-6})alkyyli, esimerkiksi furanyyli-metyyli tai tienyyli-metyyli, halogeeni(C_{2-6})alkyyli, esimerkiksi 2,2,2-trifluorietyyli, tai C_{3-10} -sykloalkyyli, esimerkiksi sykloheksyyli. Edullisimmin R^1 on C_{1-6} -alkyyli, esimerkiksi metyyli, etyyli tai propyyli.

R^2 on edullisesti vety tai C_{1-6} -alkyyli, esimerkiksi metyyli, etyyli tai propyyli.

R^1 :llä ja R^2 :lla on edullisesti sama merkitys, ne tarkoittavat esimerkiksi kumpikin metyyliä tai kumpikin etyyliä. Eräässä toisessa sopivassa suoritussuodossa R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä sen tyyppi-atomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, pyrrolidino-, piperidinorenkkaan tai heksahydroatsepinorenkkaan, edullisesti piperidinorenkkaan.

n on edullisesti yksi.

Z on edullisesti 2,5-furanyyli tai 2,5-tienyyli. Tällaisissa yhdisteissä Y on edullisesti rikki. Esimerkiksi $R^1R^2N(CH_2)_n-Z-(CH_2)_m-Y$ voi tarkoittaa 5-dimetyyliamino-

metyyllifuran-2-yylimetyyllitioa, 5-piperidinometyyllifuran-2-yylimetyyllitioa tai 5-pyrrolidinometyyllifuran-2-yylimetyyllitioa.

Eräässä edullisessa suoritusmuodossa Z on 2,4-pyridyyli.
 Eräässä vaihtoehtoisessa edullisessa suoritusmuodossa Z on 1,3-fenyleeni. Kussakin yhdistetyypissä $-(CH_2)_mY-$ on sopivasti $-CH_2S-$ ja $-(CH_2)_mY-$ on edullisesti $-OCH_2-$. Esimerkiksi $R^1R^2N(CH_2)_n-Z-(CH_2)_mY-$ voi olla
 4-dimetyyliaminometyyllipyrid-2-yylimetyyllitio,
 4-piperidinometyyllipyrid-2-yylimetyyllitio,
 4-dimetyyliaminometyyllipyrid-2-yylioksimetyyli,
 4-piperidinometyyllipyrid-2-yylioksimetyyli,
 3-dimetyyliaminometyyllifenoksimetyyli,
 3-piperidinometyyllifenoksimetyyli,
 3-dimetyyliaminometyyllifenyylimetyyllitio,
 3-piperidinometyyllifenyylimetyyllitio tai
 3-heksahydroatsepinometyyllifenoksimetyyli.

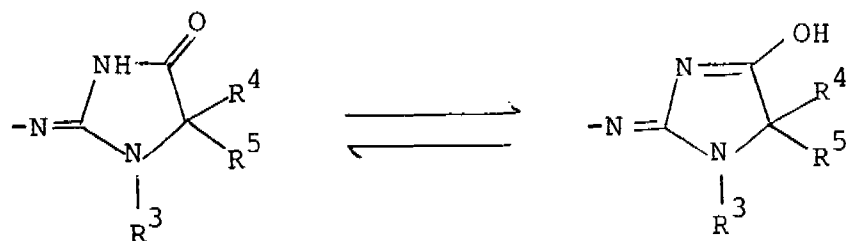
p on edullisesti kolme, kun m on nolla. p on edullisesti kaksi, kun m on yksi.

R^3 on edullisesti bentsyyli tai C_{1-6} -alkyyli, esimerkiksi metyyli tai etyyli, erityisesti metyyli. R^3 on edullisesti vety.

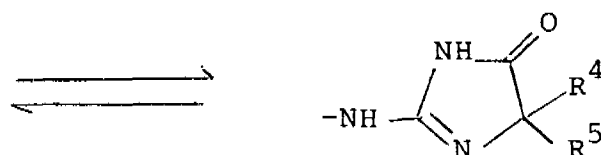
R^4 on edullisesti vety tai C_{1-6} -alkyyli, esimerkiksi metyyli tai etyyli, tai bentsyyli.

R^5 on edullisesti vety tai C_{1-6} -alkyyli, esimerkiksi metyyli tai etyyli. Erään suoritusmuodon mukaan on edullista, että toinen ryhmistä R^4 ja R^5 on vety ja toinen on vety, bentsyyli tai C_{1-6} -alkyyli, esimerkiksi metyyli. Eräässä suositussa suoritusmuodossa R^4 ja R^5 on sama merkitys ja ne tarkoittavat kumpikin vetyä tai kumpikin C_{1-6} -alkyyliä, esimerkiksi metyyliä. R^4 ja R^5 tarkoittavat edullisesti kumpikin vetyä.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voivat esiintyä tasapainossa seuraavien tautomeeristen muotojen kanssa:



ja, kun R^3 on vety:



Kaavan (I) mukaisten farmaseuttisesti hyväksyttävien yhdisteiden aktiivisuus histamiini- H_2 -antagonisteina voidaan havainnollistaa niiden kyvyllä inhiboida histamiinin stimuloimaa hapon eritystä uretaanilla nukutettujen rottien vatsaontelon läpi ja kääntää päinvastaiseksi histamiinin aiheuttamaa rottien eristettyjen kohtujen supistumisten inhibiittio. Nämä ovat sellaisia histamiinin vaikutuksia, joita histamiini- H_1 -reseptorit eivät Ashin ja Schildin mukaan välitä, Brit.J.Pharmac. Chemother. 27 247 (1966).

Yhdisteiden histamiini- H_2 -antagonistinen vaikutus voidaan myös osoittaa histamiinin stimuloiman happoerityksen inhibiitiolla Heidenheimin pussikoirissa, histamiinin aiheuttaman sydämen tiheälyöntisyyden inhibiitiona marsun eristetyssä oikeassa eteisessä ja histamiinin aiheuttaman verisuonien laajenemisen inhibiitiona nukutetussa kissassa.

Histamiinin stimuloiman mahahapon erityksen inhibiitiomittausta uretaanilla nukutettujen rottien vatsaontelon läpi ja histamiinin aiheuttaman sydämen tiheälyöntisyyden inhibiitiomittausta marsun eristetyistä oikeasta eteisestä, on yksityiskohtaisesti selostettu EP-patenttihakemuksessa 0049173.

Keksinnön mukaisten farmaseuttisesti hyväksyttävien yhdisteiden aktiivisuustason havainnollistamiseksi on määritetty, että esimerkkien 1-13 mukaisilla tuotteilla on rotan vatsan läpi valutustestissä ED_{50} -arvoja, jotka ovat alle yksi mikromooli kg^{-1} i.v. ja PA_2 -arvoja marsun eteistestissä, jotka ovat suurempia kuin viisi. Erityisesti useimmilla esimerkkien mukaisilla yhdisteillä on ED_{50} -arvoja, jotka ovat alle 0,1 mikromoolia kg^{-1} i.v. ja PA_2 -arvoja, jotka ovat suurempia kuin seitsemän.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen käyttämiseksi lääketarkoituksiin, on ne tavallisesti formuloitu farmaseuttisen standardikäytön mukaisesti farmaseuttisiksi seoksiksi.

Keksinnöllä aikaansaadaan lisäksi farmaseuttisia seoksia, jotka sisältävät edellä esitetyn kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan antaa suun kautta, ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti, ihoon tai peräsuoleen.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, jotka ovat aktiivisia suun kautta annettuihin, voidaan formuloida siirapeiksi, tableteiksi, kapseleiksi ja lääkeampulleiksi. Siirappiformulaatti muodostuu yleensä yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan suspensiosta tai liuoksesta sopivassa nestekantajassa, esimerkiksi etanolissa, glyseriinissä tai vedessä yhdessä maku- tai väriaineen kanssa. Seoksen ollessa tabletin muodossa, voidaan käyttää mitä tahansa sopivaa farmaseuttista kantajaa, jota rutiininomaisesti käytetään kiinteiden formulaattien valmistuksessa. Esimerkkejä tällaisista kantajista ovat magnesiumstearaatti, tärkkelys, laktoosi, sakkaroosi ja selluloosa.

Tyypilliset ruuansulatuskanavan ulkopuoliset seokset muodostuvat kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan liuoksesta tai suspensiosta steriilissä vesipitoisessa kantajassa tai ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti hyväksyttävässä öljyssä.

Tyypillisiä iholle annettavia seoksia ovat liuokset ja voiteet, joihin kaavan (I) mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola sisältyy nestemäisessä väliaineessa.

Tyypillinen peräpuikkoformulaatti käsittää kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan, joka on aktiivinen tällä tavoin annettuna yhdessä side- ja/tai voiteluaineen kanssa, kuten gelatiinin tai kookosvoin tai muun alhaisessa lämpötilassa sulavan kasvisvahan tai -rasvan kanssa.

Seos on edullisesti annosyksikön muodossa, kuten tablettina tai kapselina.

Kukin suun kautta annettava annosyksikkö sisältää edullisesti 15-250 mg (ja ruuansulatuskanavan ulkopuolista antoa varten se sisältää edullisesti 0,5-25 mg) kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa vapaana emäksenä laskettuna.

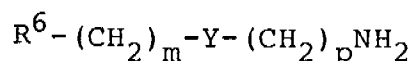
Keksinnöllä on myös aikaansaatu menetelmä histamiini- H_2 -reseptorien salpaamiseksi antamalla eläimelle sellainen määrä kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, joka tehokkaasti salpaa mainittuja reseptoreja.

Keksinnön mukaisia farmaseuttisesti hyväksyttäviä yhdisteitä annetaan tavallisesti potilaalle mahahaavan ja muiden mahalahan ärsytyksen aiheuttamien tilojen hoitamiseksi samalla yleisellä tavalla kuin on käytetty tunnetuille histamiini- H_2 -antagonisteille, jolloin on otettu huomioon esillä olevan keksinnön mukaisen yhdisteen tehokkuus tunnettuihin histamiini- H_2 -antagonisteihin nähden annosyksikköjen suhteen. Päivittäinen

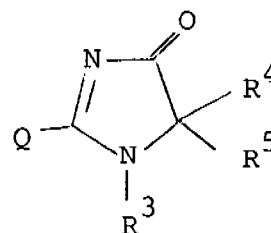
annosalue esimerkiksi täysikasvuiselle potilaalle voi olla oraaliannos, joka on 15-1500 mg, edullisesti 20-250 mg tai intravenöottinen, ihonalainen tai lihakseen annettu annos, joka on 0,5-150 mg, edullisesti 1-20 mg kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa vapaana emäksenä laskettuna, jolloin seosta annetaan 1-6 kertaa päivässä.

Tämän keksinnön erään lisäpiirteen mukaisesti kaavan (I) mukaisia yhdisteitä ja niiden suoloja voidaan valmistaa menetelmällä, jossa:

a) kaavan (II) mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa:



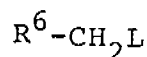
(II)



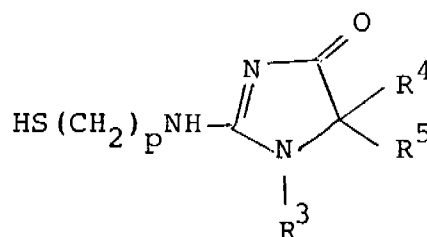
(III)

joissa m, Y, p, R³, R⁴ ja R⁵ tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I), Q on amiinilla korvattava ryhmä ja R⁶ on ryhmä R¹R²N(CH₂)_nZ-, kuten edellä on määritelty, tai R⁶ on furan-2-yyli- tai tien-2-yyli-ryhmä; tai

b) kaavan (I) mukaiselle yhdisteelle, jossa m on yksi ja Y on rikki, saatetaan kaavan (IV) mukainen yhdiste reagoimaan kaavan (V) mukaisen yhdisteen tai sen kemiallisen ekvivalentin kanssa:



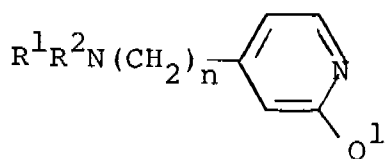
(IV)



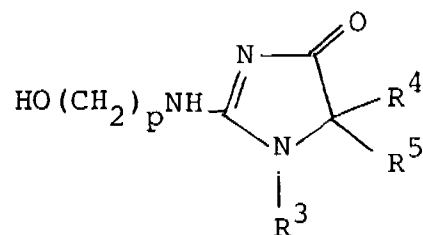
(V)

joissa R^6 , p , R^3 , R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä ja L on tiolilla tai sen kemiallisella ekvivalentilla korvattava ryhmä; tai

c) kaavan (I) mukaisille yhdisteille, joissa Z on 2,4-pyridyyli, m on nolla ja Y on happi, saatetaan kaavan (VI) mukainen yhdiste reagoimaan kaavan (VII) mukaisen yhdisteen tai sen johdannaisen kanssa, joka sallii reaktion tapahtuvan:



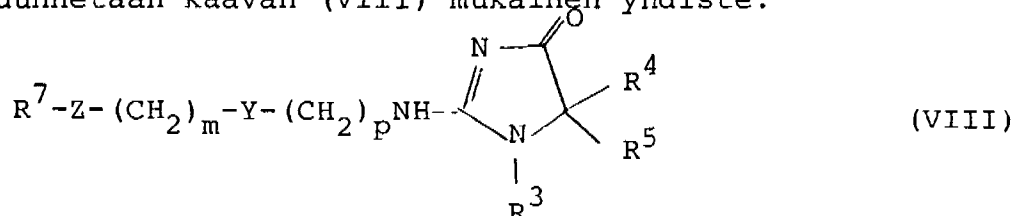
(VI)



(VII)

joissa R^1 , R^2 , n , p , R^3 , R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä ja Q^1 on hydroksilla tai sen ekvivalentilla korvattava ryhmä;

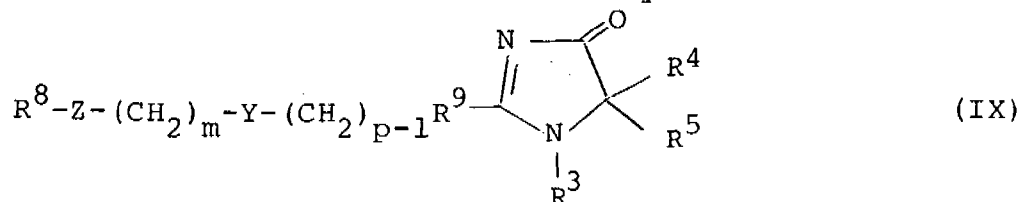
d) muunnetaan kaavan (VIII) mukainen yhdiste:



(VIII)

jossa Z , m , Y , p , R^3 , R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä ja R^7 on ryhmä, joka voidaan muuntaa ryhmäksi $R^1R^2N(CH_2)_n$ -, kuten edellä on määritelty; tai

e) pelkistetään kaavan (IX) mukainen yhdiste:

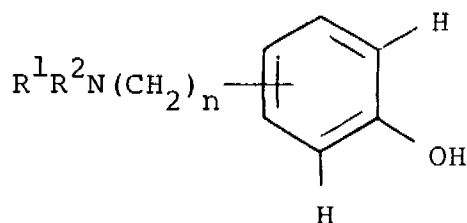


(IX)

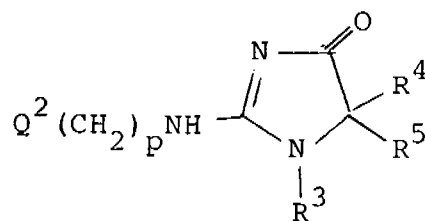
jossa Z , m , Y , p , R^3 , R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä, R^8 on ryhmä $R^1R^2N(CH_2)_n$ - tai ryhmä R^7 , kuten on määritelty edellä, ja R^9 on ryhmä $-CONH-$ tai $-CH=N-$;

f) kaavan (I) mukaisille yhdisteille, joissa Z on fenyleeni, m on nolla ja Y on happi, saatetaan kaavan (X) mukainen yhdiste

tai sen kemiallinen ekvivalentti reagoimaan kaavan (XI) mukaisen yhdisteen kanssa:



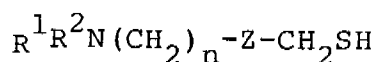
(X)



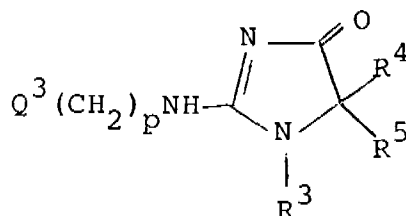
(XI)

joissa R^1 , R^2 , n , p , R^3 , R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä ja Q^2 on fenolilla tai sen kemiallisella ekvivalentilla korvattava ryhmä; tai

g) kaavan (I) mukaisille yhdisteille, joissa m on yksi ja Y on rikki, saatetaan kaavan (XII) mukainen yhdiste tai sen kemiallinen ekvivalentti reagoimaan kaavan (XIII) mukaisen yhdisteen kanssa:



(XII)



(XIII)

joissa R^1 , R^2 , n , Z , p , R^3 , R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä ja Q^3 on tiolilla tai sen kemiallisella ekvivalentilla korvattava ryhmä;

ja tämän jälkeen tarvittaessa:

- i) saatetaan yhdiste, jossa R^6 on furan-2-yyli tai tien-2-yyli reagoimaan Mannich-reagenssin kanssa sellaisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen muodostamiseksi, jossa n on yksi,
- ii) muodostetaan mahdollisesti suola.

Kaavojen (II) ja (III) mukaisten yhdisteiden välisessä reaktiossa Q on edullisesti C_{1-6} -alkyyylitio, bentsyylitio, kloori tai bromi. Näistä ryhmistä metyylitio on edullisin.

Kaavan (II) mukaisen yhdisteen ja kaavan (III) mukaisen yhdisteen välinen reaktio voidaan suorittaa ilman liuotinta korotetussa lämpötilassa tai olennaisesti inertissä polaarissa liuottimessa. Esimerkiksi kun Q on metyyliitio, voidaan reaktio suorittaa C_{1-6} -alkanolissa, esimerkiksi etanolissa tai isopropanolissa, pyridiinissä tai anisolissa reaktioseoksen refluksointilämpötilassa, tai reaktio voidaan suorittaa ilman liuotinta korotetussa lämpötilassa, kuten 120-170°C:ssa.

Kaavojen (IV) ja (V) mukaisten yhdisteiden välisessä reaktiossa, voi ryhmä L esimerkiksi olla kloori, bromi, hydroksi, C_{1-6} -alkoksi, esimerkiksi metoksi, C_{1-6} -alkanoyylioksi, esimerkiksi asetoksi, aryyylisulfonyylioksi, esimerkiksi 4-metyyli-bentseenisulfonyylioksi, tai C_{1-6} -alkyyylisulfonyylioksi, esimerkiksi metaanisulfonyylioksi.

L on edullisesti hydroksi, jossa tapauksessa kaavojen (IV) ja (V) mukaisten yhdisteiden välinen reaktio suoritetaan happamissa olosuhteissa. Kun L on kloori tai bromi, on edullista suorittaa reaktio voimakkaan emäksen, esimerkiksi natrium-etoksidin läsnäollessa etanolissa. Kun L on aryyylisulfonyylioksi- tai alkyyylisulfonyylioksiryhmä, suoritetaan reaktio edullisesti lievästi emäksisissä olosuhteissa, esimerkiksi pyridiiniliuoksessa.

Kaavan (VI) mukaisissa yhdisteissä Q^1 on edullisesti kloori tai bromi. Kaavan (VI) mukaisen yhdisteen reaktio kaavan (VII) mukaisen yhdisteen kanssa suoritetaan edullisesti emäksisissä olosuhteissa, esimerkiksi kaavan (VII) mukaisen yhdisteen anioni voidaan muodostaa, esimerkiksi käyttäen natriumhydridiä sopivassa liuottimessa. Tämä reaktio on erityisen sopiva valmistettaessa sellaisia yhdisteitä, joissa R^3 tarkoittaa muuta kuin vetyä.

Kaavojen (VIII) ja (IX) mukaisissa yhdisteissä on R^7 erään edullisen suoritusmuodon mukaan ryhmä $R^1R^2N(CH_2)_xCO(CH_2)_y-$, jossa

$x + y = n - 1$. x ja y ovat edullisesti kumpikin nolla, niin että ryhmä R^1R^2NCO- on esituote ryhmälle $R^1R^2NCH_2-$. Tällaisen ryhmän $R^1R^2N(CH_2)_x-CO(CH_2)_y-$ muuttaminen voidaan suorittaa pelkistämällä, esimerkiksi hydridillä kuten litiumaluminiumhydridillä.

Eräässä vaihtoehtoisessa suoritusbudossa R^7 on ryhmä $CHO-(CH_2)_{n-1}-$, joka voidaan muuntaa ryhmäksi $R^1R^2N(CH_2)_n-$ saattamalla se reagoimaan amiinin R^1R^2NH kanssa pelkistävässä aminointiolosuhteissa. Eräässä toisessa edullisessa suoritusbudossa R^7 voi lisäksi olla ryhmä $HO(CH_2)_n-$, joka voidaan suoraan muuntaa ryhmäksi $R^1R^2N(CH_2)_n-$ tai epäsuorasti tällaiseksi ryhmäksi, esimerkiksi ryhmän $Br(CH_2)_n-$ kautta ja sitten ryhmäksi $R^1R^2N(CH_2)_n-$. Tällaiset muunnokset voidaan suorittaa tavanomaiseen tapaan.

Kaavan (IX) mukaiset yhdisteet voidaan pelkistää kaavan (I) mukaisten yhdisteiden muodostamiseksi, esimerkiksi käyttäen litiumaluminiumhydridiä eetteriliuotuksessa, kun R^9 on $-CONH-$; ja esimerkiksi käyttäen boorihydridiä alkoholissa, litiumaluminiumhydridiä eetteriliuotuksessa tai katalyyttisesti hydraamalla, kun R^9 on $-CH=N-$.

Kaavojen (X) ja (XI) mukaisten yhdisteiden välisessä reaktiossa on Q^2 edullisesti kloori tai bromi. Reaktio suoritetaan edullisesti emäksisissä olosuhteissa, esimerkiksi kaavan (X) mukaisen yhdisteen anioni voidaan muodostaa, esimerkiksi käyttäen natriumhydridiä. Reaktio suoritetaan sopivassa aproottisessa liuotuksessa, esimerkiksi dimetyyliformamidissa ei mitenkään äärimmäisessä lämpötilassa, esimerkiksi $0-100^\circ\text{C}$:ssa, edullisesti ympäristön ja 70°C :n lämpötilan välissä.

Kaavojen (XII) ja (XIII) mukaisten yhdisteiden välisessä reaktiossa on Q^3 edullisesti kloori, bromi, aryyli-sulfonyylioksi, esimerkiksi 4-metyyli-bentseeni-sulfonyylioksi tai C_{1-6} -alkyyli-sulfonyylioksi, esimerkiksi metaani-sulfonyylioksi. Tällaiset

reaktiot suoritetaan yleensä emäksen, kuten esimerkiksi trietyyliamiinin, alkoksidin tai hydroksidin läsnäollessa.

Tämä reaktio on erityisen edullinen valmistettaessa sellaisia yhdisteitä, joissa R^3 tarkoittaa muuta kuin vetyä.

Sellaisen yhdisteen muuntamiseksi, jossa R^6 on furan-2-yyli tai tien-2-yyli kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa n on yksi, ovat sopivia Mannich-reagensseja formaldehydi ja amiini R^1R^2NH tai sen suolat. Tällainen reaktio voidaan suorittaa käsittelemällä amiinisuola vesipitoisella formaldehydillä ja yhdisteellä, jossa R^6 on furan-2-yyli tai tien-2-yyli, tai refluksoimalla amiinisuola paraformaldehydin ja yhdisteen kanssa, jossa R^6 on furan-2-yyli tai tien-2-yyli, sopivassa liuottimessa kuten etanolissa. Vaihtoehtoisesti kun R^1 ja R^2 kumpikin ovat C_{1-6} -alkyylejä, voi Mannich-reagenssi olla di- $(C_{1-6}$ -alkyyli)-metyleeniammoniumsuola, esimerkiksi dimetyylimetyleeniammoniumkloridi tai -jodidi tai bis-di- C_{1-6} -alkyyliaminometaani, esimerkiksi bis(dimetyyliamino)metaani.

Mikä tahansa molekyylin jäljellä olevassa osassa oleva ryhmä, joka kykenee reagoimaan Mannich-reagenssin kanssa, voidaan mahdollisesti suojata reaktion aikana ja voidaan jälkeempään vapauttaa suojauksesta tavanomaiseen tapaan.

Ryhmän $R^1R^2N(CH_2)_n$ - muodostaminen voidaan suorittaa missä tahansa tällä alalla tai tässä yhteydessä selostettujen synteettisten prosessien sopivassa vaiheessa. Tällainen muodostaminen voidaan suorittaa suoraan tai se voi käsittää kaksi tai useampia vaiheita, esimerkiksi hydroksimetyylisubstituentin muuntamisen bromimetyyliksi ja sen jälkeen ryhmäksi $R^1R^2NCH_2-$.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja voidaan valmistaa kaavan (I) mukaisten yhdisteiden vastaavasta emäksestä tavanomaiseen tapaan. Emäs voidaan esimerkiksi saattaa voimaan hapon kanssa C_{1-4} -alkanolissa tai voidaan käyttää ioninvaihtohartsia. Kaavan (I)

mukaisten yhdisteiden suolat voidaan muuntaa keskenään käyttäen ioninvaihtohartseja. Ei-farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ovat sen vuoksi käyttökelpoisia, koska ne voidaan muuntaa farmaseuttisesti hyväksyttäviksi suoloiksi.

Sopivia kaavan (I) mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja ovat ne, jotka on muodostettu kloorivedyn, bromivedyn, rikkihapon, fosforihapon, etikkahapon, sitruunahapon, maleiinihapon, maitohapon, askorbiinihapon, fumaarihapon, oksaalihapon, metaanisulfonihapon ja etaanisulfonihapon kanssa.

Kaavojen (II), (IV) ja (XII) mukaiset yhdisteet voidaan esimerkiksi valmistaa Eurooppa-patenttihakemuksissa n:ot 3677, 4793, 13071, 15138, 17679, 17680 ja 49173 ja GB-A-2030979:ssä selostetuilla menetelmillä. Kaavan (VI) mukaiset yhdisteet voidaan esimerkiksi valmistaa Eurooppa-patenttihakemuksessa n:o 49173 esitetyillä menetelmillä.

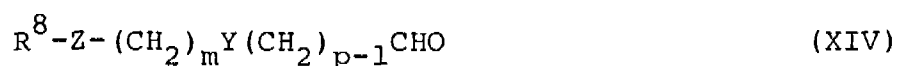
Kaavan (III) mukaiset yhdisteet, joissa R^3 on vety, voidaan esimerkiksi valmistaa GB-patenttijulkaisussa 1419994 esitetyillä menetelmillä. Kaavan (III) mukaiset yhdisteet, joissa R^3 tarkoittaa muuta kuin vetyä, voidaan esimerkiksi valmistaa menetelmillä, jotka on esitetty julkaisussa Rowley, Journal of American Chemical Society, 1971, 93, p. 5542-51.

Kaavan (VI) mukaiset yhdisteet voidaan esimerkiksi valmistaa Eurooppa-patenttihakemuksessa n:o 49173 esitetyillä menetelmillä.

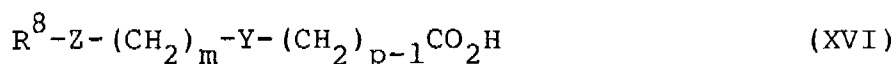
Kaavan (V) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa saattamalla vastaava kaavan (III) mukainen yhdiste reagoimaan aminoalkyyli-tiolin kanssa, jossa tioliryhmä haluttaessa mahdollisesti on suojattu. Kaavan (VII) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa saattamalla vastaavat kaavan (III) mukaiset yhdisteet reagoimaan aminoalkanolin kanssa. Kaavojen (XI) ja (XIII) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa kaavan (VII) mukaisista yhdisteistä tavanomaiseen tapaan.

Kaavan (VIII) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa vastaavalla tavalla kuin on selostettu kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistuksen yhteydessä, esimerkiksi saattamalla kaavan (III) mukainen yhdiste reagoimaan kaavan (II) mukaisen analogin kanssa, jossa R^6 on korvattu R^7 :llä; edellyttäen että R^7 on tarpeen mukaan sopivasti suojattu.

Kaavan (IX) mukaiset yhdisteet, joissa R^9 on $CH=N$, voidaan valmistaa saattamalla kaavan (XIV) mukainen yhdiste reagoimaan kaavan (XV) mukaisen yhdisteen kanssa:



joissa R^8 , Z, m, Y, p, R^3 , R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä, mahdollisesti happokatalyytin läsnäollessa. Kaavan (IX) mukaiset yhdisteet, joissa R^9 on $-CONH-$, voidaan valmistaa saattamalla kaavan (XV) mukainen yhdiste reagoimaan kaavan (XVI) mukaisen yhdisteen aktivoituneen johdannaisen kanssa:



joissa R^8 , Z, m, Y ja p tarkoittavat samaa kuin edellä. Sopivia aktiivisia johdannaisia ovat asyylihalogenidit, -anhydridit ja aktivoituneet esterit. Kaavan (XIV) mukaisia aldehydejä voidaan valmistaa esimerkiksi saattamalla kaavan (XVII) mukainen yhdiste :



joissa R^8 tarkoittaa samaa kuin edellä, reagoimaan suojatun bromi-propionaldehydin (esimerkiksi suojattu sykklisenä asetaalina) kanssa ja poistamalla suojaryhmä. Kaavan (XVI) mukainen happo ja sen johdannaiset voidaan valmistaa samalla tavoin, esimerkiksi saattamalla kaavan (XVII) mukainen yhdiste reagoimaan suojatun

bromipropionihapon kanssa ja tarpeen vaatiessa poistamalla suojaryhmä ja/tai muuntamalla halutuksi aktivoiduksi happojohdannaiseksi.

Seuraavien valmistusten ja esimerkkien tarkoituksena on havainnollistaa keksintöä.

Valmistus 1

1-etyyli-2-metyyllitio-imidatsolin-4-onin hydrojodidi

i) 3-etyyli-4-tiohydantoiinihappo

Liuokseen, jossa oli natriumhydroksidia (6,0 g) vedessä (50 ml), lisättiin 1-etyyli-2-tiohydantoiinia (6,69 g). Saatu seos kuumennettiin 100°C:een, pidettiin tässä lämpötilassa 5 minuutin ajan ja jäädytettiin sitten nopeasti jäähäuteella. Jäädytettyyn liuokseen lisättiin hitaasti sekoittaen väkevää kloorivetyhappoa (20 ml). Kiinteä aine erottui ja seosta sekoitettiin 0°C:ssa vielä 90 minuuttia. Kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla, pestiin laimealla kloorivetyhapolla ja etanolilla.

Kiinteä aine puhdistettiin lisäämällä sitä hitaasti sekoittaen 0°C:ssa 30 minuutin ajan natriumbikarbonaatin laimeaan vesiliuokseen, suodattamalla, hapottamalla suodos pH-arvoon 1 väkevällä HCl:llä ja ottamalla kiinteä aine talteen suodattamalla (1,44 g), sp. 196-198°C.

ii) 1-etyyli-2-metyyllitio-imidatsolin-4-onin hydrojodidi

3-etyyli-4-tiohydantoiinihappo (1,44 g) ja jodimetaania (1,43 g) refluksoitiin metanolissa 3 tuntia. Liuotin poistettiin alennetussa paineessa 70°C:ssa, jolloin saatiin öljymäinen jäännös, joka pestiin huolellisesti dietyylieetterillä, jolloin saatiin otsikon yhdistettä öljymäisenä kiinteänä aineena (1,50 g).

1-metyyli-2-metyyllitio-imidatsolin-4-onin hydrojodidista on spesifinen esimerkki julkaisussa Rowley et al, J.A.C.S. 1971, sivut 5542-5551.

Esimerkki 1

2- $\sqrt{3}$ -(3-piperidinometyyylifenoksi)propyyliamino $\sqrt{7}$ -1-metyyli-imidatsolin-4-oni

3-(3-piperidinometyyylifenoksi)propyyliamiinia (2,61 g), 1-metyyli-2-metyyllitioimidatsolin-4-onin hydrojodidia (2,85 g) ja trietyyliamiinia (3,635 g) refluksoitettiin etanolissa (25 ml) 5 tuntia.

Reaktioseos jäädytettiin, haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännös liuotettiin 2N kloorivetyhappoon (100 ml). Liuos pestiin kloroformilla (2 x 25 ml), säädettiin pH-arvoon 6 natriumbikarbonaatilla ja pestiin kloroformilla (3 x 30 ml). Vesipitoinen liuos säädettiin sitten pH-arvoon 10 ja pestiin taas kloroformilla (4 x 30 ml). Yhdistetyt kloroformiuutteet pH 6 ja pH 10 pesuista kuivattiin (MgSO_4), suodatettiin ja haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin oranssin värinen öljy, jota pestiin huolellisesti dietyylieetterillä, jolloin saatiin otsikon yhdistettä öljynä. Öljy kiteytettiin seoksesta, jossa oli etyyliasetaattia ja HCl:n etanoliliuosta, ja uudelleenkiteytettiin ensin samasta liuotinsysteemistä ja sitten isopropanoli/metanolista, jolloin saatiin 2- $\sqrt{3}$ -(3-piperidinometyyylifenoksi)propyyliamino $\sqrt{7}$ -1-metyyli-imidatsolin-4-onin dihydrokloridia, sp. 257-259°C.

Esimerkki 2

2- $\sqrt{2}$ -(5-dimetyyliaminometyyllifuran-2-yylimetyyllitio)etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-metyyli-imidatsolin-4-oni

2-(5-dimetyyliaminometyyllifuran-2-yylimetyyllitio)etyyliamiinia (2,25 g), 1-metyyli-2-metyyllitio-imidatsolin-4-onin hydrojodidia (2,85 g) ja trietyyliamiinia (3,635 g) refluksoitettiin etanolissa (25 ml) 4 tuntia.

Raaka reaktioseos puhdistettiin samalla tavoin kuin esimerkissä 1, jolloin saatiin otsikon yhdistettä, joka kiteytettiin ja uudelleenkiteytettiin seoksesta, jossa oli etyyliasetaattia ja etanolipitoista HCl:ää, jolloin saatiin 2- $\sqrt{2}$ -(5-dimetyyli-

aminometyyllifuran-2-yylimetyyllitio)etyyliamino $\overline{7}$ -1-metyyliimidatsolin-4-onin dihydrokloridia, sp. 184-186°C.

Esimerkki 3

2- $\overline{3}$ -(3-piperidinometyyllifenoksi)propyyliamino $\overline{7}$ -imidatsolin-4-oni

3-(3-piperidinometyyllifenoksi)propyyliamiinia (3,01 g), 2-metyyllitio-imidatsolin-4-onin hydrojodidia (2,60 g) ja trietyyliamiinia (2,18 g) refluksoitiin etanolissa (20 ml) 3 tuntia.

Reaktioseos jäähdytettiin, haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännös liuotettiin 2N kloorivetyhappoon. Liuos uutettiin kahdesti kloroformilla, tehtiin emäksiseksi pH-arvoon 9,5 natriumhydroksidin liuoksella ja saostunut öljy uutettiin kloroformilla (3 x). Nämä uutteen yhdistettiin, kuivattiin (MgSO_4), suodatettiin ja haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin kiinteä aine, jota pestiin hyvin kuumalla dietyylieetterillä. Kiinteä aine kiteytettiin ja uudelleen kiteytettiin etyyliasetaatti/metanolista, jolloin saatiin otsikon yhdistettä, sp. 148-149°C.

Esimerkki 4

2- $\overline{3}$ -(4-piperidinometyyllipyrid-2-yylioksi)propyyli $\overline{7}$ -imidatsolin-4-oni

3-(4-piperidinometyyllipyrid-2-yylioksi)propyyliamiinia (2,57 g), 2-metyyllitio-imidatsolin-4-onin hydrojodidia (2,60 g) ja trietyyliamiinia (2,18 g) refluksoitiin etanolissa (20 ml) 5 tuntia. Seosta refluksoitiin vielä yhden tunnin ajan ylimääräisen 2-metyyllitio-imidatsolin-4-onin hydrojodidin (2,60 g) läsnäollessa, jotta reaktio varmaan menisi loppuun.

Reaktioseos jäähdytettiin, haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännös liuotettiin veteen. Punaisen liuoksen pH säädettiin arvoon 9,5 ja se uutettiin kloroformiin (4 x). Nämä uutteen yhdistettiin, kuivattiin (MgSO_4), käsiteltiin puuhiilellä, suodatettiin ja haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin öljymäinen kiinteä aine. Tämä aine puhdistettiin

keskipaineekromatografialla käyttäen kloroformi/metanolia (17:3) eluanttina. Saatu kiinteä aine kiteytettiin isopropanolista ja uudelleenkiteytettiin isopropanoli/metanolista, jolloin saatiin otsikon yhdistettä, sp. 177-179°C.

Esimerkki 5

2- $\overline{2}$ -(5-dimetyyliaminometyyllifuran-2-yylimetyyllitio)etyyliamino $\overline{7}$ -imidatsolin-4-oni

2-(5-dimetyyliaminometyyllifuran-2-yylimetyyllitio)etyyliamiia (4,00 g), 2-metyyllitio-imidatsolin-4-onin hydrojodidia (9,63 g) ja trietyyliamiinia (7,27 g) refluksoitettiin etanolissa (50 ml) 6 tuntia.

Reaktioseos suodatettiin ja puhdistettiin samalla tavoin kuin esimerkissä 1, jolloin saatiin otsikon yhdistettä. Saatu öljymäinen kiinteä aine kiteytettiin isopropanolista, liuotettiin kuumaan metanoliin, käsiteltiin puuhiilellä, suodatettiin, käsiteltiin maleiinihapolla (1,28 g) ja haihdutettiin alennetussa paineessa. Kiinteä aine uudelleenkiteytettiin isopropanoli-metanolista ja vielä uudelleen etanolista, jolloin saatiin 2- $\overline{2}$ -(5-dimetyyliaminometyyllifuran-2-yylimetyyllitio)-imidatsolin-4-onin dimaleaattia, sp. 126-127°C.

Esimerkki 6

2- $\overline{3}$ -(4-piperidinometyyllipyrid-2-yylioksi)propyyliamino $\overline{7}$ -1-metyyli-imidatsolin-4-oni

3-(4-piperidinometyyllipyrid-2-yylioksi)propyyliamiinia (3,64 g), 1-metyyli-2-metyyllitio-imidatsolin-4-onin hydrojodidia (7,92 g) ja trietyyliamiinia (3,635 g) refluksoitettiin etanolissa (40 ml) 6 tuntia.

Reaktioseos jäähdytettiin ja haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin öljy. Tämä öljy liuotettiin veteen ja pH säädettiin arvoon 4 jäätikkahapolla, minkä jälkeen se uutettiin kloroformilla (4 x). Vesipitoisen liuoksen pH säädettiin arvoon 9,5 laimealla natriumhydroksidilla ja saostunut öljy uutettiin

kloroformiin (3 x). Nämä uutteen yhdistettiin, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin punainen öljymäinen kiinteä aine. Tämä kiinteä aine puhdistettiin keskipainekromatografialla käyttäen gradienttieluointia /kloroformi $\rightarrow$ kloroformi/metanoli (9:1)7. Halutut fraktiot otettiin talteen ja haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin otsikon yhdistettä öljynä. Tämä aine liuotettiin maleiinihappoa (1,60 g) sisältävän metanolin ja haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin jäännös, joka kiteytettiin dietyylieetteri/etanolista, jolloin saatiin 2-3-(4-piperidinometyyli-pyrid-2-yylioksi)propyyliamino7-1-metyyli-imidatsolin-4-onin dimaleaattia sp. 118-120°C.

Esimerkki 7

2-3-(3-piperidinometyylifenoksi)propyyliamino7-5-bentsyyli-imidatsolin-4-oni

3-(3-piperidinometyylifenoksi)propyyliamiinia (2,50 g), 5-bentsyyli-2-metyyllitio-imidatsolin-4-onin hydrojodidia (3,48 g) ja trietyyliamiinia (2,18 g) refluksoitettiin etanolissa (50 ml) 6 tuntia.

Raaka reaktioseos puhdistettiin samalla tavoin kuin esimerkissä 3, jolloin saatiin öljy. Tämä öljy kiteytettiin isopropanoli/etanolista, jolloin saatiin otsikon yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (0,97 g), sp. 144-145°C (uudelleenkiteytetty isopropanolista).

Esimerkki 8

2-3-(3-piperidinometyylifenoksi)propyyliamino7-5,5-dimetyyli-imidatsolin-4-oni

3-(3-piperidinometyylifenoksi)propyyliamiinia (2,43 g), 5,5-dimetyyli-2-metyyllitio-imidatsolin-4-onin hydrojodidia (2,80 g) ja trietyyliamiinia (2,18 g) refluksoitettiin etanolissa (50 ml) 5 tuntia.

Raaka reaktioseos puhdistettiin samalla tavoin kuin esimerkissä 3, jolloin saatiin öljy. Tämä öljy kiteytettiin isopropanoli/etanolissa, jolloin saatiin otsikon yhdistettä valkoisena kiteisenä aineena (1,08 g), sp. 152-153°C.

Esimerkki 9

2- $\overline{3}$ -(3-piperidinometyyylifenoksi)propyyliamino $\overline{7}$ -5-metyyli-
imidatsolin-4-oni

3-(3-piperidinometyyylifenoksi)propyyliamiinia (2,50 g), 5-metyyli-2-metyyllitio-imidatsolin-4-onia (2,73 g) ja trietyyliamiinia (2,05 g) refluksoitiin etanolissa (30 ml) 5 tuntia.

Raaka reaktioseos puhdistettiin samalla tavoin kuin esimerkissä 3, jolloin saatiin öljy, joka muunnettiin amorfiseksi, hygroskooppiseksi kiinteäksi aineeksi (1,05 g), sp. 103-105°C käyttäen isopropanoli/dietyylieetteriä.

Lopullinen puhdistaminen suoritettiin liuottamalla tämä kiinteä aine laimeaan kloorivetyhappoon, tekemällä se emäksiseksi pH-arvoon 9 2N natriumhydroksidilla ja uuttamalla kloroformilla (3 x). Liuos kuivattiin MgSO_4 :llä ja sen jälkeen kloroformiuuteet haihdutettiin alennetussa paineessa jolloin saatiin väritön öljy, joka kiteytettiin isopropanoli/dietyylieetteristä, jolloin saatiin otsikon yhdistettä valkoisena kiteisenä aineena (0,52 g) sp. 118-119°C.

Esimerkki 10

2- $\overline{2}$ -(4-dimetyyliaminometyyli)pyrid-2-yylimetyyllitio)etyyliamino $\overline{7}$ -
imidatsolin-4-oni

2- $\overline{4}$ -(dimetyyliaminometyyli)pyrid-2-yylimetyyllitio)etyyliamiinia (2,25 g), 2-metyyllitio-imidatsolin-4-onin hydrojodidia (2,58 g) ja trietyyliamiinia (2,18 g) refluksoitiin etanolissa (50 ml) 6 tuntia.

Reaktioseoksen annettiin jäähtyä ja se haihdutettiin alennetussa paineessa. Öljymäinen jäännös liuotettiin 2N kloorivetyhappoon (75 ml) ja pestiin kloroformilla (3 x 25 ml). Happamien kerrosten pH säädettiin arvoon 10 2N natriumhydroksidilla ja uutettiin kloroformilla 24 tuntia jatkuvassa neste-neste-uuttolaitteessa. Kloroformiuutteet kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin otsikon yhdistettä keltaisena öljynä.

Tämä öljy liuotettiin etanoliin ja siihen lisättiin maleiinihappoa (3 ekvivalenttia) etanolissa. Liuos haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin kiinteä jäännös, joka kiteytettiin isopropanoli/metanolista, jolloin saatiin 2- $\overline{2}$ -(4-dimetyyliaminometyyli)pyrid-2-yyli-metyylitio)etyyliamino $\overline{7}$ -2-imidatsolin-2-onin trimaletaattia (3,14 g), sp. 120,5-121,5°C:ta (uudelleenkiteytetty etanolista).

Esimerkki 11

2- $\overline{3}$ -(3-piperidinometyylifenoksi)propyyliamino $\overline{7}$ -1-etyyli-imidatsolin-4-oni

3- $\overline{3}$ -(3-piperidinometyylifenoksi)propyyliamiinia (2,25 g), 1-etyyli-2-metyylitio-imidatsolin-4-onia (4,99 g) ja trietyyliamiinia (3,635 g) refluksoitettiin etanolissa (50 ml) 6 tuntia.

Raaka reaktioseos puristettiin samalla tavoin kuin esimerkissä 1, jolloin saatiin öljy. Tämä öljy pylväskromatografoitiin käyttäen silikageeliä ja kloroformi-metanolia (9:1) eluanttina. Halutut fraktiot otettiin talteen, yhdistettiin ja haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin otsikon yhdistettä öljymäisenä jäännöksenä. Tämä aine kiteytettiin seoksesta, jossa oli etanolia ja etanolipitoista HCl:ää, jolloin saatiin 2- $\overline{3}$ -(3-piperidinometyylifenoksi)propyyliamino $\overline{7}$ -1-etyyli-imidatsolin-4-onin dihydrokloridia (0,73 g) vaaleankeltaisena kiteisenä aineena, sp. 216-218°C.

Esimerkki 12

2- $\overline{3}$ -(3-heksahydroatsepinometyylifenoksi)propyyliamino $\overline{7}$ -imidatsolin-4-oni

3-(3-heksahydroatsepinometyylifenoksi)propyyliamiinia (2,62 g), 2-metyylitio-imidatsolin-4-onin hydrojodidia (2,58 g) ja trietyyliamiinia (2,18 g) refluksoitettiin etanolissa (50 ml) 5 tuntia.

Raaka reaktioseos puhdistettiin samalla tavoin kuin esimerkissä 3, jolloin saatiin tummanpunainen öljy. Tämä aine kiteytettiin trituroimalla dietyylieetterissä ja uudelleenkiteytettiin isopropanoli/etanoliin, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (1,38 g)

sp. 135-137°C (uudelleenkiteytys isopropanoli/etanolista).

Esimerkki 13

2-/ $\bar{3}$ -(3-heksahydroatsepinometyyllifenoksi)propyyliamino $\bar{7}$ -1-metyyli-imidatsolin-4-oni

3-(3-heksahydroatsepinometyyllifenoksi)propyyliamiinia (2,62 g), 1-metyyli-2-metyyllitio-imidatsolin-4-onin hydrojodidia (2,71 g) ja trietyyliamiinia (2,18 g) refluksoitii etanolissa (50 ml) 6 tuntia.

Raaka reaktioseos puhdistettiin samalla tavoin kuin esimerkissä 3, jolloin saatiin otsikon yhdistettä punaisena öljynä.

Tämä öljy kiteytettiin seoksesta, jossa oli etanolia ja etanolipitoista HCl:ää, jolloin saatiin kiinteä aine, joka uudelleenkiteytettiin etanoli/metanolista, jolloin saatiin 2-/ $\bar{3}$ -(3-heksahydroatsepinometyyllifenoksi)propyyliamino $\bar{7}$ -imidatsolin-4-onin dihydrokloridia (1,01 g), sp. 243-243,5°C.

Tämä kiinteä aine (jossa oli jälkiä jodidista) liuotettiin veteen (20 ml), liuos tehtiin emäksiseksi pH-arvoon noin 10 2N natriumhydroksidilla ja uutettiin kloroformilla (5 kertaa). Kloroformiuutteet kuivattiin ja haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin öljy, joka liuotettiin etanoliin ja siihen lisättiin HCl:n etanoliliuosta. Alennetussa paineessa suoritettua haihduttamisen jälkeen saatiin dihydrokloridia valkoisena kiinteänä aineena, joka uudelleenkiteytettiin etanolista (0,91 g), sp. 241-242°C.

Esimerkki 14

2-/ $\bar{2}$ -(4-dimetyyliaminometyyli)pyrid-2-yylimetyyllitio)etyyliamino $\bar{7}$ -1-metyyli-imidatsolin-4-oni

2-/ $\bar{4}$ -(dimetyyliaminometyyli)pyrid-2-yylimetyyllitio)etyyliamiinia (2,25 g), 1-metyyli-2-metyyllitio-imidatsolin-4-onin hydrojodidia (2,71 g) ja trietyyliamiinia (2,18 g) refluksoitii etanolissa (50 ml) 6 tuntia.

Tämän reaktioseoksen annettiin jäähtyä ja se haihdutettiin alennetussa paineessa. Saatu öljy liuotettiin 2N kloorivetyhappoon (100 ml) ja pestiin kloroformilla (3 x 40 ml). Happamat kerrokset tehtiin emäksisiksi pH-arvoon 10 natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja uutettiin kloroformilla 5 tuntia jatkuvassa neste-neste-uuttolaitteessa. Kloroformiuutteet kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin punainen öljy, joka pestiin huolellisesti dietyylieetterillä, jolloin saatiin otsikon yhdistettä öljynä; massaspektri 321, 278, 208, 181, 172, 150, 141, 107, 58, 44, 42.

Esimerkki 15

2- $\overline{3}$ -(3-piperidinometyylifenoksi)propyyliamino $\overline{7}$ -1-bentsyyliimidatsolin-4-oni

i) 1-bentsyyli-2-tiohydantoiini

Ammoniumtiosyanaatti (47,27 g) ja N-bentsyyliglysiinin etyyliesteri (40,0 g) sulatettiin yhteen 140°C :ssa 4 tunnin ajan. Tummanpunaisen liuoksen annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan ja kiinteä jäännös pestiin etanoli/vedellä (1:1) (200 ml). Kiinteä aine kerättiin talteen suodattamalla, pestiin etanoli/vedellä (1:1) (5 x 200 ml) ja dietyylieetterillä (3 x 100 ml) jolloin saatiin 1-bentsyyli-2-tiohydantoiinia (24,72 g), sp. $150-152^\circ\text{C}$.

ii) 1-bentsyyli-2-metyylitio-2-imidatsolin-4-onin hydrojodidi

1-bentsyyli-2-tiohydantoiinia (8,07 g), jodimetaania (10 ml) ja metanolia (50 ml) kuumennettiin $40-42^\circ\text{C}$:ssa 8 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin alennetussa paineessa, jäännös pestiin dietyylieetterillä ja uudelleenkiteytettiin metanoli-etanolista, jolloin saatiin 1-bentsyyli-2-metyylitio-2-imidatsolin-4-onin hydrojodidia (4,86 g) sp. $185-190^\circ\text{C}$, epäpuhtaana vaaleana ruskeankeltaisena kiinteänä aineena, jota käytettiin seuraavassa vaiheessa.

iii) 2- $\sqrt{3}$ -(3-piperidinometyyylifenoksi)propyyliamino $\sqrt{7}$ -1-bentsyyli-imidatsolin-4-oni

Edellisestä vaiheesta saatua 1-bentsyyli-2-metyylitio-2-imidatsolin-4-onin hydrojodidia (2,09 g), 3-(3-piperidinometyyylifenoksi)-propyyliamiinia (1,49 g) ja trietyyliamiinia (1,27 g) refluksoitiin etanolissa (35 ml) 7 tuntia hämmentäen. Liuoksen annettiin jäähtyä yön yli ja haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin jäännös. Tämä jäännös liuotettiin 2N kloorivetyhappoon (30 ml) ja uutettiin kloroformilla (3 x 20 ml). Vesikerrosten pH säädettiin arvoon 10 2N natriumhydroksidilla ja uutettiin kloroformilla (3 x 30 ml). Jälkimmäiset kloroformiuutteet kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännös pestiin huolellisesti kylmällä dietyylieetterillä ja käsiteltiin HCl:n laimealla etanoliliuoksella. Ylimäärä liuotinta haihdutettiin ja jäännös uudelleenkiteytettiin isopropanoli-asetonista, jolloin saatiin 2- $\sqrt{3}$ -(3-piperidinometyyylifenoksi)-propyyliamino $\sqrt{7}$ -1-bentsyyli-imidatsolin-4-onin dihydrokloridia, sp. 95-98°C.

Esimerkki 16

Valmistetaan farmaseuttinen suun kautta annettava seos, joka sisältää:

		<u>Paino-%</u>
A	2- $\sqrt{3}$ -(3-piperidinometyyylifenoksi)propyyli-	55
	amino $\sqrt{7}$ -1-metyyli-imidatsolin-4-onia	
	Kaksi emäksistä kalsiumfosfaattidihydraattia	20
	Hyväksyttyä väriainetta	0,5
	Polyvinyylipyrrolidonia	4,0
B	Mikrokiteistä selluloosaa	8,0
	Maissitärkkelystä	8,0
	Natriumglykollaattia	4,0
	Magnesiumstearaattia	0,5

sekoittamalla aineosat A (korvaamalla laktoosi tai mikrokiteinen selluloosa kaksiemäksisellä kalsiumfosfaattidihydraatilla, mikäli niin halutaan), lisäämällä polyvinyylipyrrolidonin väkevää

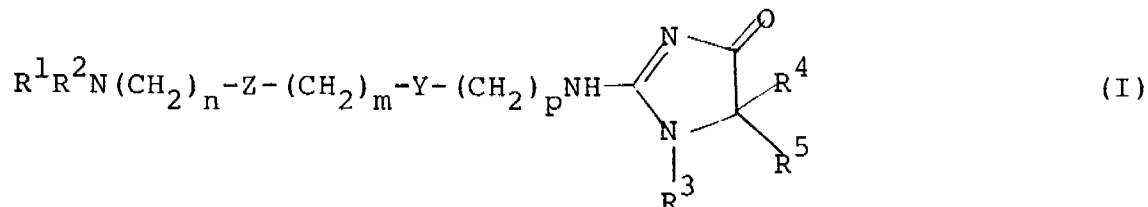
liuosta ja rakeistamalla, kuivaamalla ja seulomalla kuivatut rakeet; lisäämällä aineosat B kuivattuihin rakeisiin ja puristamalla seos tableteiksi, jotka sisältävät 100 mg, 150 mg tai 200 mg vapaata emästä.

Muut keksinnön mukaiset yhdisteet, esimerkiksi ne jotka on erityisesti selostettu esimerkeissä 2-15, voidaan formuloida farmaseuttisiksi seoksiksi samanlaisella menettelytavalla.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet eivät osoita mitään selvää myrkyllisyyttä annoksina, jotka ovat moninkertaisia terapeutiseen annokseen verrattuna.

Patenttivaatimukset

1. Yhdiste, jolla on kaava (I):



tai sen suola, jossa:

R^1 ja R^2 tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä, C_{1-6} -alkyyliä, aryyli(C_{1-6})alkyyliä, heteroaryyli(C_{1-6})alkyyliä, C_{3-10} -sykloalkyyliä, hydroksi(C_{2-6})alkyyliä tai halogeeni(C_{2-6})-alkyyliä (jossa hydroksi- ja halogeeniryhmät eivät ole sitoutuneet typpiätomien viereiseen hiiliatomiin); tai

R^1 ja R^2 tarkoittavat yhdessä $-(CH_2)_q-$, jossa q on 4-7, muodostaen yhdessä sen typpiätomien kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, 5-8-jäsenen tyydytetyn renkaan;

n on kokonaisluku 1-6;

Z on 2,5-furanyyli, 2,5-tienyyli, 2,4-pyridyyli, jossa $R^1R^2N(CH_2)_n$ -ryhmä on 4-asemassa, tai 1,3- tai 1,4-fenyleeni; m on yksi; tai jos Z on pyridyyli tai fenyleeni, voi m myös olla nolla;

Y on happi, rikki tai metyleeni;

p on kaksi, kolme tai neljä;

R^3 on vety tai C_{1-6} -alkyyli, joka mahdollisesti on substituoitu fenyyllillä, hydroksilla tai C_{1-6} -alkoksilla (jossa hydroksi- ja C_{1-6} -alkoksiryhmät eivät ole substituoituneet rengastyppiätomien viereiseen hiiliatomiin); ja

R^4 ja R^5 tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä, C_{1-6} -alkyyliä, joka mahdollisesti on substituoitu fenyyllillä, tai fenyyliä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan muodossa.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^3 on vety.

4. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^3 on C_{1-6} -alkyyli.

5. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että toinen ryhmistä R^4 ja R^5 on vety ja toinen on vety tai C_{1-6} -alkyyli.

6. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on 2- $\underline{3}$ -(3-piperidinometyylifenoksi)propyyliamino $\underline{7}$ -1-metyyli-imidatsolin-4-oni tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola,

2- $\underline{2}$ -(5-dimetyyliaminometyylifuran-2-yylimetyyllitio)etyyliamino $\underline{7}$ -1-metyyli-imidatsolin-4-oni tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola,

2- $\underline{3}$ -(3-piperidinometyylifenoksi)propyyliamino $\underline{7}$ -imidatsolin-4-oni tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola,

2- $\underline{3}$ -(4-piperidinometyylipyrid-2-yylioksi)propyyli $\underline{7}$ -imidatsolin-4-oni tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola,

2- $\underline{2}$ -(5-dimetyyliaminometyylifuran-2-yylimetyyllitio)etyyliamino $\underline{7}$ -imidatsolin-4-oni tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola,

2- $\underline{3}$ -(4-piperidinometyylipyrid-2-yylioksi)propyyliamino $\underline{7}$ -1-metyyli-imidatsolin-4-oni tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola,

2- $\underline{3}$ -(3-piperidinometyylifenoksi)propyyliamino $\underline{7}$ -5-bentsyyliimidatsolin-4-oni tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola,

2- $\underline{3}$ -(3-piperidinometyylifenoksi)propyyliamino $\underline{7}$ -5,5-dimetyyliimidatsolin-4-oni tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola,

2- $\underline{3}$ -(3-piperidinometyylifenoksi)propyyliamino $\underline{7}$ -5-metyyliimidatsolin-4-oni tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola,

2- $\underline{2}$ -(4-dimetyyliaminometyyli)pyrid-2-yylimetyyllitio)etyyliamino $\underline{7}$ -imidatsolin-4-oni tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola,

2-/3-(3-piperidinometyylifenoksi)propyyliamino7-1-etyyli-imidatsolin-4-oni tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola,
 2-/3-(3-heksahydroatsepinometyylifenoksi)propyyliamino7-imidatsolin-4-oni tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola,
 2-/3-(3-heksahydroatsepinometyylifenoksi)propyyliamino7-1-metyyli-imidatsolin-4-oni tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola,
 2-/2-(4-(dimetyyliaminometyyli)pyrid-2-yylimetyylitio)etyyli-amino7-1-metyyli-imidatsolin-4-oni tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, tai
 2-/3-(3-piperidinometyylifenoksi)propyyliamino7-1-bentsyyli-imidatsolin-4-oni.

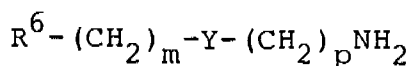
7. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on 2-/3-(3-piperidinometyylifenoksi)propyyliamino7-1-metyyli-imidatsolin-4-onin dihydrokloridi.

8. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on 2-/3-(3-piperidinometyylifenoksi)propyyliamino7-imidatsolin-4-oni.

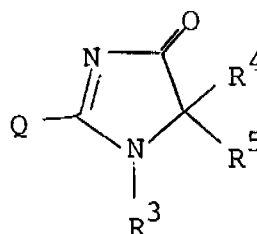
9. Farmaseuttinen seos, t u n n e t t u siitä, että se sisältää jonkin patenttivaatimuksista 2, 6, 7 tai 8 mukaisen yhdisteen tai jonkin patenttivaatimuksista 3-5 mukaisen yhdisteen, niiden ollessa riippuvaisia patenttivaatimuksesta 2, ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan.

10. Menetelmä kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) kaavan (II) mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa:



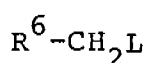
(II)



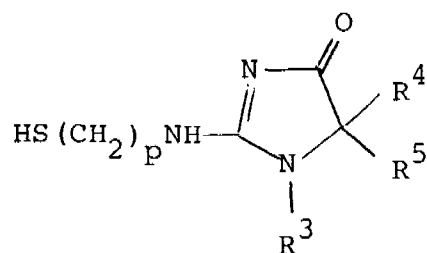
(III)

joissa m , Y , p , R^3 , R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, Q on amiinilla korvattava ryhmä ja R^6 on ryhmä $R^1R^2N(CH_2)_nZ-$, joka tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, tai R^6 on furan-2-yyli tai tien-2-yyli-ryhmä; tai

b) kaavan (I) mukaisille yhdisteille, jossa m on yksi ja Y on rikki, saatetaan kaavan (IV) mukainen yhdiste reagoimaan kaavan (V) mukaisen yhdisteen tai sen kemiallisen ekvivalentin kanssa:



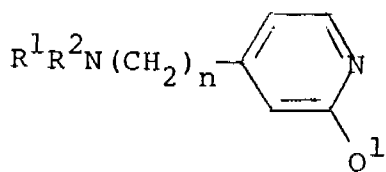
(IV)



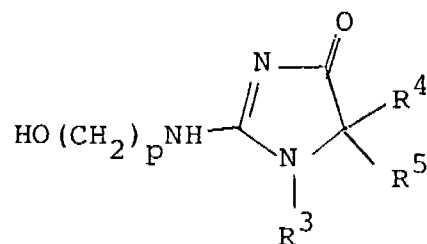
(V)

joissa R^6 , p , R^3 , R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä ja L on tiolilla tai sen kemiallisella ekvivalentilla korvattava ryhmä; tai

c) kaavan (I) mukaisille yhdisteille, jossa Z on 2,4-pyridyyli, m on nolla ja Y on happi, saatetaan kaavan (VI) mukainen yhdiste reagoimaan kaavan (VII) mukaisen yhdisteen tai sen johdannaisen kanssa, joka sallii reaktion tapahtuvan:



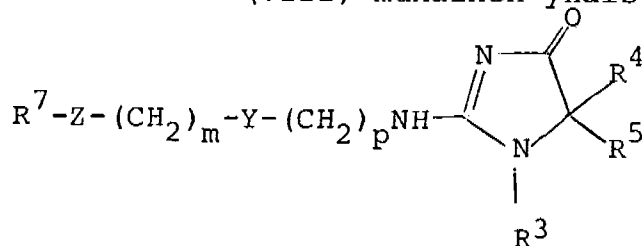
(VI)



(VII)

joissa R^1 , R^2 , n , p , R^3 , R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1 ja Q^1 on hydroksilla tai sen ekvivalentilla korvattava ryhmä;

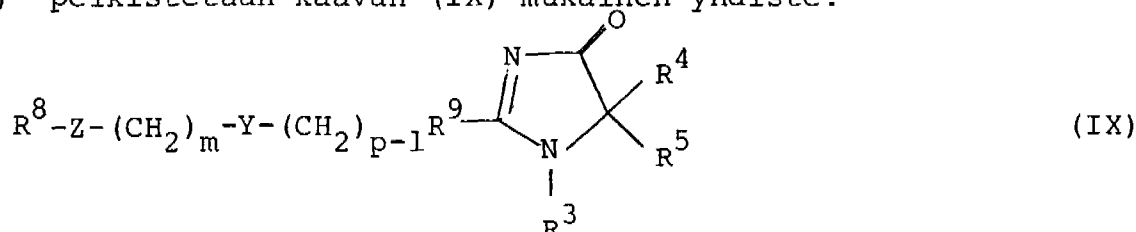
d) muunnetaan kaavan (VIII) mukainen yhdiste:



(VIII)

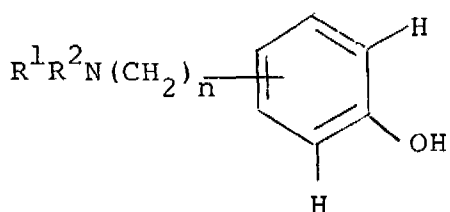
jossa Z , m , Y , p , R^3 , R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä ja R^7 on ryhmä, joka voidaan muuttaa ryhmäksi $R^1R^2N(CH_2)_n$, kuten edellä on määritetty; tai

e) pelkistetään kaavan (IX) mukainen yhdiste:

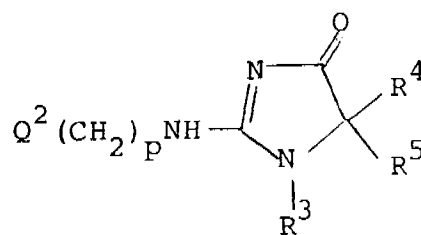


jossa Z , m , Y , p , R^3 , R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä, R^8 on ryhmä $R^1R^2N(CH_2)_n$ tai ryhmä R^7 , kuten edellä on määritetty, ja R^9 on ryhmä $-\text{CONH}-$ tai $-\text{CH=N}-$;

f) kaavan (I) mukaisille yhdisteille, jossa Z on fenyleeni, m on nolla ja Y on happi, saatetaan kaavan (X) mukainen yhdiste tai sen kemiallinen ekvivalentti reagoimaan kaavan (XI) mukaisen yhdisteen kanssa:



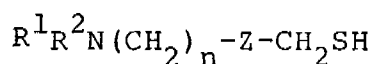
(X)



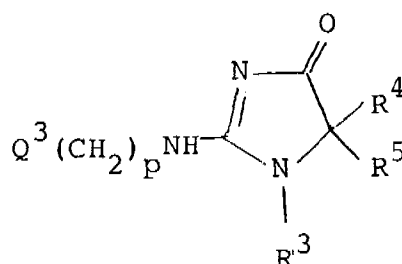
(XI)

joissa R^1 , R^2 , n , p , R^3 , R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä ja Q^2 on fenolilla tai sen kemiallisella ekvivalentilla korvattava ryhmä; tai

g) kaavan (I) mukaisille yhdisteille, jossa m on yksi ja Y on rikki, saatetaan kaavan (XII) mukainen yhdiste tai sen kemiallinen ekvivalentti reagoimaan kaavan (XIII) mukaisen yhdisteen kanssa:



(XII)



(XIII)

joissa R^1 , R^2 , n , z , p , R^3 , R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä ja Q^3 on tiolilla tai kemiallisella ekvivalentilla korvattava ryhmä;

ja sen jälkeen tarvittaessa:

- i) saatetaan yhdiste, jossa R^6 on furan-2-yyli tai tien-2-yyli reagoimaan Mannich-reagenssin kanssa sellaisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen muodostamiseksi, jossa n on yksi,
- ii) muodostetaan mahdollisesti suola.

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^3 on vety.

12. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^3 on C_{1-6} -alkyyli.

13. Jonkin patenttivaatimuksista 10-12 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että toinen ryhmistä R^4 ja R^5 on vety ja toinen on vety tai C_{1-6} -alkyyli.

14. Menetelmä 2- $\overline{3}$ -(3-piperidinometyylifenoksi)propyyliamino $\overline{7}$ -1-metyyli-imidatsolin-4-onin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että 3-(3-piperidinometyylifenoksi)propyyliamiini saatetaan reagoimaan 1-metyyli-2-metyylitio-imidatsolin-4-onin kanssa.

15. Menetelmä 2- $\overline{3}$ -(3-piperidinometyylifenoksi)propyyliamino $\overline{7}$ -imidatsolin-4-onin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että 2-metyylitio-imidatsolin-4-oni saatetaan reagoimaan 3-(3-piperidinometyylifenoksi)propyyliamiinin kanssa.

16. Menetelmä farmaseuttisen seoksen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdistetään patenttivaatimuksessa 1 määriteltä kaavan (I) mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola ja farmaseuttisesti hyväksyttävä kantaja.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE

DK

FR

GB H 20 30 977 (1070 239/41)

NO

SE

US

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. s. 2031). Offentlia utläggnings- och patentskrifterin numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP H 49173 (CO7D 401/12)

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Lenn Uus

Allekirjoitus