

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 850585 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **850585**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D233/56

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **12.02.1985**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **12.02.1985**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **14.08.1985**

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

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

13.02.1984 GB 8403697

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •The Wellcome Foundation Limited, 980 Great West Road, BRENTFORD MIDDLESEX TW8 9GS, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Blake, Keith William, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 •Gillies, Iain, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

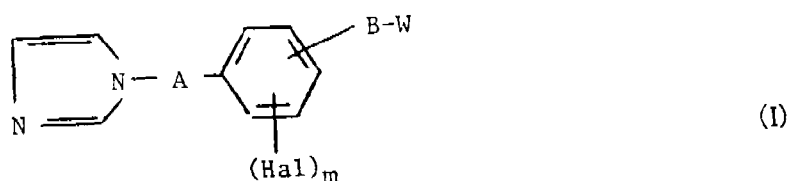
Menetelmä imidatsolijohdannaisten valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av imidazolderivat.

Menetelmä imidatsolijohdannaisten valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee uutta menetelmää tiettyjen 1-substituoitujen imidatsolijohdannaisten valmistamiseksi, jotka ovat käyttökelpoisia tromboksaani- $A_2:n$ (TXA₂) syntetaasi-inhibiittoreina.

GB-patenttijulkaisussa 2 126 218A kuvataan mm. yhdistettä, joilla on kaava



15

(jossa Hal tarkoittaa klooriatomia ja m on 1 tai 2, W tarkoittaa karboksyyli-, esteröity karboksyyli-, amido-, N-C₁₋₄-alkyyliamido-, N,N-di-(C₁₋₄-alkyyli)amido- tai syaaniryhmää, A tarkoittaa haarautumatonta tai haarautunutta C₁₋₃-alkyleeni- tai C₂₋₃-alkenyleeniryhmää ja B tarkoittaa haarautumatonta tai haarautunutta C₂₋₃-alkenyyli-ryhmää) ja niiden fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja mukaanluettuina emässuolat ja happoadditiosuolat.

25

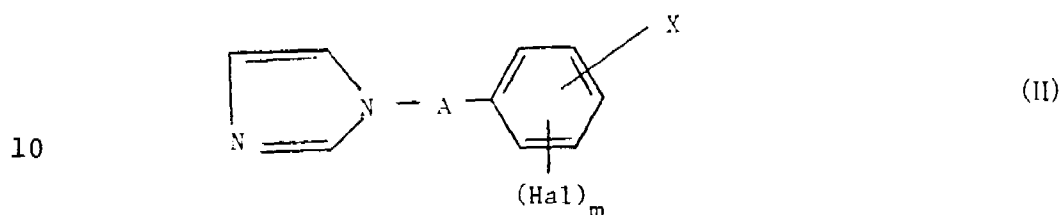
Kuten mainitussa patenttihakemuksessa on todettu, kaavan (I) mukaisten yhdisteiden on havaittu omaavan edullinen TXA_{2:n} syntetaasia inhiboiva teho, jonka ansiosta yhdisteet ovat käyttökelpoisia hoidettaessa tai ennalta ehkäistäessä verisuonten tukkeutumisesta johtuvia häiriötiloja kuten sydäninfarkteja, ääreissuonistosairautta, angina pectorista ja muita tällaisia häiriöitä. Patenttihakemuksessa mainittu erityisen edullinen kaavan (I) mukainen yhdiste on 3- $\bar{3}$ -kloori-4-(imidatsol-1-yyli-metyyli)fenyyliprop-2-eenihappo sen erityisen voimakkaan TXA₂-syntetaasia inhiboivan tehon vuoksi. Patenttihakemuksessa on kuvattu erilaisia menetelmiä kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi.

30

35

Olemme nyt keksineet uuden ja edullisen menetelmän kaavan (I) mukaisten yhdisteiden ja niiden fysiologisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, joka menetelmä on erityisen sopiva käytettäväksi teollisuusmitassa ja jolla yhdisteitä saadaan suurin saannoin ja hyvin puhtaina.

5 Pääpiirteissään keksinnön mukainen menetelmä käsittää kaavan



(jossa A, Hal ja m ovat edellä määritellyt ja X on bromi- tai jodiatomi) mukaisen yhdisteen saattamisen reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava

15

B-W

(III)

(jossa W on edellä määriteltä ja B on haarautumaton tai haarautunut C_{2-3} -alkenyyliryhmä) kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen fysiologisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi; ja mahdollisesti

20

- i) kun tuote on kaavan (I) mukainen yhdiste, tämän yhdisteen muuttamisen fysiologisesti hyväksyttäväksi suolakseen tai
- 25 ii) kun tuote on fysiologisesti hyväksyttävä suola, tämän suolan muuttamisen vastaavaksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi.

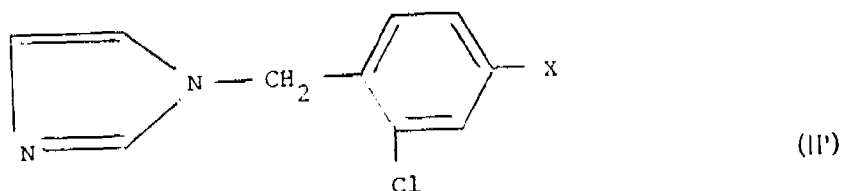
Keksinnön mukainen menetelmä soveltuu erityisesti sellaisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistukseen, joissa ryhmä A on haarautumaton tai haarautunut C_{1-3} -alkyleeniryhmä, varsinkin metyleeniryhmä, ryhmä B on C_2 -alkenyyliryhmä ja

30 ryhmä W on karboksyyli- tai esteröity karboksyyli-ryhmä, esim. C_{1-4} -alkoksikarbonyyliryhmä kuten etoksikarbonyyli. Menetelmän on havaittu olevan erityisen helppo toteuttaa valmistettaessa kaavan (I) mukaista yhdistettä, johon edellä on erityisesti

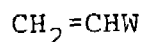
35 viitattu, so. 3- $\bar{3}$ -kloori-4-(imidatsol-1-yyli)metyyli-fenyyli-

prop-2-eenihappoa ja sen estereitä, varsinkin etyylieste-
reitä, jossa tapauksessa menetelmässä saatetaan yhdiste,
jolla on kaava (II')

5



10 (jossa X on edellä määritelty) reagoimaan yhdisteen kanssa,
jolla on kaava



15 (jossa W on karboksyyli- tai esteröity karboksyyli-ryhmä)
ja (kun W on esteröity karboksyyli-ryhmä) mahdollisesti muute-
taan mainittu esteröity karboksyyli-ryhmä vapaaksi karboksyyli-
ryhmäksi.

20 Reaktio voidaan toteuttaa menetelmän mukaisesti, jonka
on kuvannut R.F. Heck, Organic Reactions, 27, 345.

Kaavojen (II) ja (III) mukaisten yhdisteiden välinen
reaktio saatetaan yleensä tapahtumaan palladiumkatalysointi-
rin läsnä ollessa, esim. käyttäen palladiumsuolaa kuten pal-
ladiumasetaattia tai palladiumkloridia, mahdollisesti käyttä-
25 en mukana fosfiinia, esim. triaryylifosfiinia kuten trifenyyl-
lifosfiinia tai trialkyyllifosfiinia kuten tri-n-butyyllifos-
fiinia, trifenyylifosfiinin ollessa erityisen edullinen.

On myös edullista saattaa reaktio tapahtumaan emäksen
läsnä ollessa, esim. käyttäen natrium- tai kaliumasetaattia,
30 -karbonaattia tai -bikarbonaattia, tai sekundaarista tai ter-
tiaarista amiinia, erityisesti vesiliukoisia tertiaarisia
amiineja kuten tetrametyylietylenidiamiinia tai N-etyyli-
morfoliinia ja trietyyliamiinia. Menetelmä toteutetaan edulli-
sesti korotetussa lämpötilassa, esim. 50-160°C:ssa, suosi-
35 teltava on vähintään 100°C:n lämpötila.

Reaktio saatetaan tapahtumaan sopivasti liuottimessa, esim. asetonitriilissä, formamidissa, dimetyyliformamidissa, N,N-dimetyyliasetamidissa, heksametyyliyfosforamidissa, N-metyyli-pyrrolidonissa tai metanolissa. Vaihtoehtoisesti voidaan
 5 käyttää edellä mainittujen nestemäisten emästen ylimäärää liuottimena, vesiliukoisen emäksen ollessa suositeltava tuotteen eristämisen kannalta.

On ymmärrettävää, että edellä kuvatulla keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettu kaavan (I) mukainen yhdiste
 10 voidaan muuttaa tavanomaiseen tapaan toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, esim. millä tahansa mainituissa patenttijulkaisussa kuvatulla muuttamismenetelmällä. Kun esimerkiksi halutaan muuttaa saatu kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa W on esteröity karboksyyli-ryhmä, vastaavaksi yhdisteeksi, jossa
 15 W on vapaa karboksyyli-ryhmä, muuttaminen voidaan yleensä toteuttaa hydrolysoimalla joko happamassa väliaineessa, esim. HCl:n läsnä ollessa, tai emäksisessä väliaineessa, esimerkiksi natriumhydroksidin läsnäollessa.

Lähtöaineet voidaan valmistaa tavanomaiseen tapaan,
 20 jolloin kaavan (II) mukaiset yhdisteet valmistetaan analogisesti seuraavissa esimerkeissä kuvattujen menetelmien kanssa.

Kaavan (I) mukainen yhdiste voidaan muuttaa fysiologisesti hyväksyttäväksi suolakseen tavanomaiseen tapaan, esim. käsittelemällä emäksellä emässuolan muodostamiseksi tai
 25 happokäsittelyllä happoadditiosuolan muodostamiseksi.

Seuraavat esimerkit valaisevat tätä keksintöä.

Esimerkki 1

a) 2-kloori-4-joditolueeni

Liuos, jonka muodosti natriumnitriitti (149 g 2,1 mol)
 30 vedessä (700 ml) lisättiin vähitellen 30 minuutin kuluessa jäädytettyyn 3-kloori-4-metyylianiiliiniin (283 g, 2,0 mol), väkevän suolahapon (512 ml) ja veden (512 ml) seokseen. Lämpötila pidettiin koko lisäyksen ajan alle 5°C:ssa ja seosta sekoitettiin sitten vielä 2 tuntia 0°C:ssa. Muodostuneeseen
 35 liuokseen lisättiin sitten tunnin kuluessa kaliumjodidin (335,1 g, 2,02 mol) liuos vedessä (370 ml), jolloin lämpötila

pidettiin alle 20°C:ssa. Sekoitettaessa 30 minuuttia 5°C:ssa kiinteä välituote katosi antaen keltaisen liuoksen, joka kuumennettiin sitten 65 C:seen samalla sekoittaen. Seoksen annettiin jäähtyä ja sen jälkeen sitä uutettiin petrolieetterillä kiehumisalue 60-80°C, (kaikkiaan 2 litralla) ja uute pestiin natriumtiosulfaatin vesiliuoksella ja vedellä, jolloin saatiin kirkas punainen orgaaninen kerros. Kuivaamisen ja kiertohaihdutuksen jälkeen saatiin punamustaa öljyä 473 g (94 %), tämä tislattiin tyhjiössä, jolloin saatiin 410 g (81 %) punaista öljyä, kiehumispiste 71°/0,25 mm. Tässä tislatussa tuotteessa oleva jäänösjodi poistettiin pesemällä natriumtiosulfaatin vesiliuoksella, jolloin tuote saatiin melkein värittömänä öljynä.

b) 2-kloori-4-jodibentsyylibromidi

2-kloori-4-joditolueenin (150 g, 0,60 mol) ja N-bromisukkinimidin (127 g, 0,71 mol) seos liuotettiin hiilitetrakloridiin (600 ml). Seos kuumennettiin sitten palautustislauslämpötilaan ja sitä sekoitettiin samalla kun sitä valaistiin kahdella lampulla (100 W, 150 W). Reaktiota seurattiin NMR:llä. Kun reaktiossa ilmeni enää vähän muuttumista (8 tunnin kuluttua), bentsyylibromidin suhde tolueeniin oli noin 85:15. Jäähdyttämisen jälkeen sukkinimidisakka suodatettiin pois ja suodos kiertohaihdutettiin, jolloin saatiin raaka-tuote öljynä (206 g).

c) 1-(2-kloori-4-jodibentsyyli)imidatsoli

Imidatsolin (40,44 g, 0,60 mol) liuokseen tetrahydrofuraanissa (400 ml) lisättiin samalla jäähdyttäen natriumhydridiä (15,7 g, 0,65 mol) öljysuspensiona. Seosta sekoitettiin sitten 2 tuntia huoneen lämmössä, jolloin muodostui imidatsolin natriumsuolan suspensio. Edellä kohdassa b) saatu 2-kloori-4-jodibentsyylibromidi (206 g) lisättiin sitten sekoittaen 30 minuutin kuluessa ja seosta sekoitettiin sitten 2 tuntia huoneen lämmössä. Seos suodatettiin sitten Hyflon (piimaa) läpi ja suodos kiertohaihdutettiin melkein kuiviin ja jäänös liuotettiin 2N vetykloridin vesiliuokseen (300 ml). Hapanta liuosta uutettiin sitten eetterillä

(3x250 ml) ja sen jälkeen tehtiin emäksiseksi 0,88 ammoniakilla (40 ml). Muodostunut kiinteä aine suodatettiin pois ja kuivattiin tyhjiössä, jolloin tuote saatiin kermanvärisenä kiinteänä aineena (159 g). Raakatuote kiteytettiin sykloheksaanista (4 litraa), jolloin saatiin 117 g (62 % joditolueenista laskien) tuotetta, jonka sulamispiste oli 99-100°C.

d) Etyyli(E)-3-/ $\bar{3}$ -kloori-4-(imidatsol-1-yyylimetyyli)fenyyli/ $\bar{7}$ prop-2-enoaatti

10 Vaiheesta c) saatu tuote (60 g, 0,19 mol), etyyliakrylaatti (28,25 g, 30,6 ml, 0,28 mol), trifenyylifosfiini (1,97 g, 0,0075 mol) ja palladiumasettaatti (0,85 g, 0,0038 mol) sekoitettiin N-etyylimorfoliiniin (120 ml). Seosta kuumennettiin sitten sekoittaen 130°C:ssa 5 tuntia (jonka ajan jälkeen jatkokäsitellyn näytteen NMR osoitti lähtöaineen bentsyylin metyleeniryhmän puuttuvan). Jäähdyttämisen jälkeen seos kaadettiin veteen (800 ml) ja muodostunutta öljyä uutettiin etyyliasetaatilla (4x200 ml) ja yhdistetyt utteet pestiin vedellä (6x250 ml). Orgaanista faasia uutettiin sitten 2N vetykloridin vesiliuoksella (100 ml) ja vedellä (2x150 ml). Yhdistetyt happamet vesiuutteet pestiin sitten etyyliasetaatilla (4x200 ml) ja lopuksi eetterillä (250 ml). Hapan vesipitoinen kerros tehtiin sitten emäksiseksi 0,88 ammoniakilla (30 ml), mikä aiheutti tuotteen saostumisen hitaasti kiteytyvänä öljynä. Kun tuote oli täysin kiinteytynyt, se suodatettiin ja kuivattiin tyhjiöuunissa 60°C:ssa, jolloin saatiin luonnonvalkoista jauhemaista kiinteätä ainetta 38,1 g (70 %).

e) (E)-3-/ $\bar{3}$ -kloori-4-(imidatsol-1-yyylimetyyli)fenyyli/ $\bar{7}$ prop-2-eenihapon hydrokloridi

30 Vaiheesta d) saadun tuotteen (10,0 g), väkevän suolahapon (50 ml) ja veden (50 ml) seosta kuumennettiin palautusjäähdyttimen 2 tuntia ja muodostunut liuos erotettiin dekantoimalla kiinteästä jäännöksestä. Liuos kiertohaihdutettiin sitten kuiviin, lisättiin absoluuttista etanolia (50 ml) ja seos haihdutettiin uudelleen kuiviin, jolloin saatiin kalpeankeltainen kiinteä aine. Raakatuote liuotettiin kuumaan 1-pro-

panoliin (100 ml) ja liuos väkevöitiin noin 50 m²:ksi, mikä aiheutti kiinteän aineen kiteytymisen. Tämä suodatettiin ja pestiin pienellä määrällä 1-propanolia ja sitten eetterillä, jolloin saatiin melkein valkoista kiinteätä ainetta
 5 5,10 g (50 %), sulamispiste 221-224 (d).

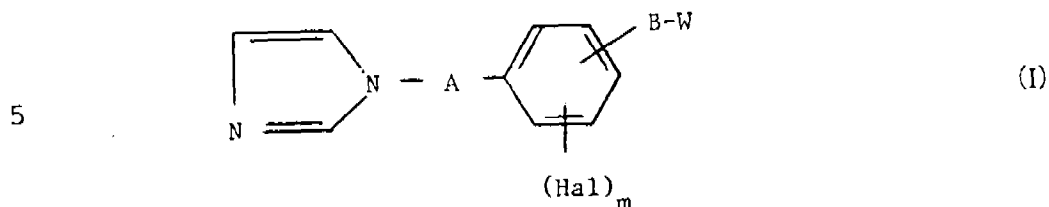
Esimerkki 2

Etyyli(E)-3- $\sqrt{3}$ -kloori-4-imidatsol-1-yylimettyyli)fenyyli $\sqrt{7}$ prop-2-enoaatti

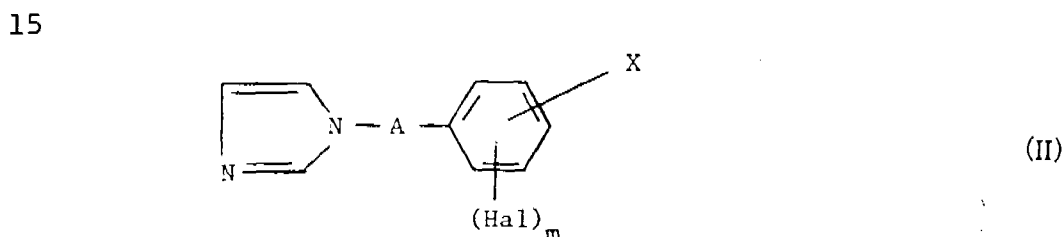
1-(2-kloori-4-jodibentsyyli)imidatsoli (10 g, 0,031 mol),
 10 etyyliakrylaatti (4,71 g, 0,047 mol), trifenyylifosfiini (0,33 g, 0,0013 mol) ja palladiumasetaat (0,14 g, 0,00063 mol) sekoitettiin N,N,N',N'-tetrametyylietyleenidiamiiniin (20 ml). Seosta kuumennettiin 21 tuntia palautusjäähdyttämällä samalla sekoittaen. Jäähdyttämisen jälkeen seos kaadettiin veteen
 15 (150 ml) ja yhdistettyjä uutteita pestiin vedellä (5x60 ml). Tuote uutettiin etyyliasetaattikerroksesta 2N suolahapolla (50 ml). Hapanta kerrosta uutettiin sitten etyyliasetaatilla (2x50 ml) ja lopuksi eetterillä (50 ml) ennen kuin se tehtiin emäksiseksi ammoniakkiin vesiliuoksella. Tuote saostui hitaasti
 20 kiteytyvänä kiinteätä aineena, joka suodatettiin ja uutettiin sitten kiehuvalle sykloheksaanille (300 ja 100 ml). Sykloheksaanuuutteesta saostui jäähdytettäessä tuote, joka erotettiin suodattamalla ja kuivattiin tyhjiössä (1,2 g, 13 %). Sulamispiste 111-112°C.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yhdisteiden, joilla on kaava



(jossa Hal tarkoittaa klooriatomia ja n on 1 tai 2, W tarkoittaa karboksyyli-, esteröityä karboksyyli-, amido-, N-C₁₋₄-alkyyliamido-, N,N-di-(C₁₋₄-alkyyli)amido- tai syaaniryhmää, A tarkoittaa haarautumatonta tai haaraunutta C₁₋₃-alkyleeni- tai C₂₋₃-alkenyleeniryhmää) ja niiden fysiologisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on kaava



(jossa A, Hal ja m ovat edellä määritellyt ja X on bromi- tai jodiatomi) saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava



(jossa W on edellä määriteltä ja B on haarautumaton tai haaraunut C₂₋₃-alkenyyli-ryhmä) ja mahdollisesti:

- 30
- i) silloin kun tuote on kaavan (I) mukainen yhdiste, tämä yhdiste muutetaan fysiologisesti hyväksyttäväksi suolaksi; tai
 - ii) silloin kun tuote on fysiologisesti hyväksyttävä suola, tämä suola muutetaan vastaavaksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan (II) mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa palladium-

35

katalysaattorin läsnä ollessa.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että kaavan (II) mukainen yhdiste saatetaan
reagoimaan kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa triaryyli-
5 tai trialkyylifosfiinin läsnä ollessa.

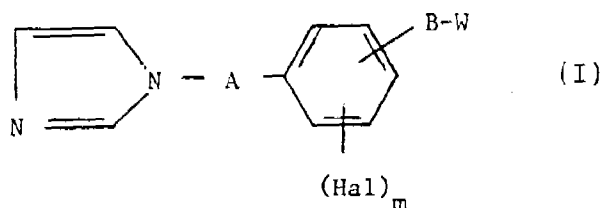
4. Minkä tahansa edellä olevan patenttivaatimuksen mu-
kainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio saa-
tetaan tapahtumaan emäksen läsnä ollessa.

5. Minkä tahansa edellä olevan patenttivaatimuksen
10 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään
kaavan (II) mukaista yhdistettä, jossa W on esteröity kar-
boksyyli-ryhmä ja hydrolysoidaan muodostunut kaavan (I) mukai-
nen yhdiste, jotta saadaan vastaava kaavan (I) mukainen yh-
diste, jossa W on vapaa karboksyyli-ryhmä, tai sen fysiologises-
15 ti hyväksyttävä suola.

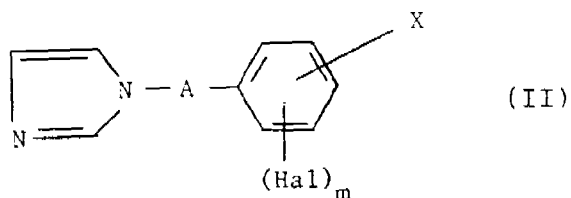
6. Minkä tahansa edellä olevan patenttivaatimuksen mu-
kainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että l-(2-kloori-4-
jodibentsyyli)imidatsoli saatetaan reagoimaan etyyliakry-
laatin kanssa etyyli-3-/3-kloori-4-(imidatsol-1-yyli-metyyli)-
20 fenyyli/7prop-2-eenihapon tai sen fysiologisesti hyväksyttävän
suolan muodostamiseksi.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av föreningar med formeln



(där Hal betecknar kloratom och m är 1 eller 2, W betecknar en karboxyl-, förestrad karboxyl-, amido-, N-C₁₋₄-alkylamido-, N,N-di-(C₁₋₄-alkyl)amido- eller cyangrupp;
 15 A betecknar en rak eller förgrenad C₁₋₃-alkylen- eller C₂₋₃-alkenylengrupp) och fysiologiskt godtagbara salter av dessa, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln



(där A, Hal och m är som ovan definierats och X är en brom- eller jodatom) omsätts med en förening med formeln



(där W är som ovan definierats och B är en rak eller förgrenad C₂₋₃-alkenylgrupp) och eventuellt

30 (i) då produkten är en förening med formeln (I) omvandlas denna förening till ett fysiologiskt godtagbart salt av denna; eller

(ii) då produkten är ett fysiologiskt godtagbart salt, omvandlas detta salt till den motsvarande föreningen med
 35 formeln (I).

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att reaktionen mellan föreningar
med formlerna (II) och (III) utförs i närvaro av en pal-
ladiumkatalysator.

5 3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att reaktionen mellan föreningarna
med formlerna (II) och (III) utförs i närvaro av ett tri-
aryl- eller trialkylfosfin.

10 4. Förfarande enligt något av de föregående patent-
kraven, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen ut-
förs i närvaro av en bas.

15 5. Förfarande enligt något av de föregående patent-
kraven, k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder
en förening med formeln (II), där W är en förestrad karb-
oxylgrupp och den erhållna föreningen med formeln (I) hyd-
rolyseras för bildande av den motsvarande föreningen med
formeln (I), där W är en fri karboxylgrupp eller ett fysio-
logiskt godtagbart salt av denna.

20 6. Förfarande enligt något av de föregående pa-
tentkraven, k ä n n e t e c k n a t därav, att 1-(2-klor-
4-jodbensyl)imidazol omsätts med etylakrylat för bildan-
de av etyl-3- $\int$ 3-klor-4-(imidazol-1-ylmetyl)fenyl $\int$ propen-
syra eller ett fysiologiskt godtagbart salt av denna.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökninga.

832921, CO7 D 233/56 (Wellcome)

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

FI

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US P 4 226 878, CO7 D 233/60 (Kissei)

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

*Journal of Medicinal Chemistry, vol. 24(10), 1981,
s. 1139-1148*

Heck, R. F., Organic Reactions, 27, 345

TVK

Allekirjoitus