

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 855081 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 855081

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D487/04
C07D471/04

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 19.12.1985

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 19.12.1985

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 22.06.1986

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

21.12.1984 DE P3446812.9

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Dr. Karl Thomae Gesellschaft mit, Biberach an der Riss, BRD, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Heider, Joachim, BRD, SAKSA, (DE)

2 • Austel, Volkhard, 7950 Biberach 1, SAKSA, (DE)

3 • Huel, Norbert, BRD, SAKSA, (DE)

4 • Noll, Klaus-Reinhold, BRD, SAKSA, (DE)

5 • Bomhard, Andreas, BRD, SAKSA, (DE)

6 • Van Meel, Jacques, BRD, SAKSA, (DE)

7 • Diederer, Willi, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

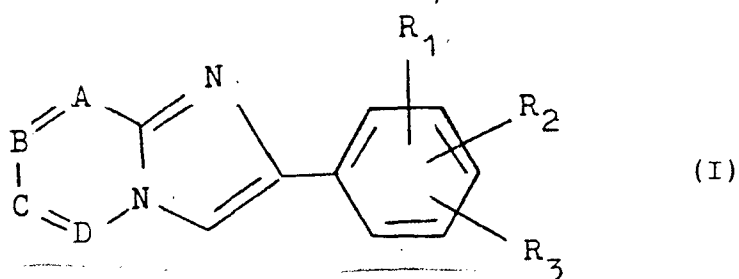
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Uudet imidatsojohdokset, niiden valmistus ja näitä yhdisteitä sisältävä lääkeaine.

Nya imidazoderivat, deras framställning och dessa föreningar innehållande läkemedel.

Uudet imidatsojohdokset, niiden valmistaminen ja näitä yhdisteitä sisältävät lääkeaineet. - Nya imidazoderivat, deras framställning och dessa föreningar innehållande läkemedel.

Käsillä olevan keksinnön kohteena ovat yleiskaavan I mukaiset uudet imidatsojohdokset



niiden tautomeerit ja niiden happoadditiosuolat, erityisesti niiden fysiologisesti sopivat happoadditiosuolat epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa. Näillä yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, erityisesti antitromboottisia ja kardiovaskulaarisia ominaisuuksia kuten kardiotooninen vaikutus ja/tai vaikutus verenpaineeseen.

Edellä olevassa yleiskaavassa I yksi tai kaksi ryhmistä A, B, C tai D on tyypiatomi ,

jokin toinen ryhmistä A, B, C tai D on hydroksimetriiniryhmä ja

muut ryhmät A, B, C tai D ovat metiiniryhmiä, jolloin yksi näistä metiiniryhmistä, mikäli se on tyypiatomin vieressä, voi olla korvattu hydroksimetriiniryhmällä tai alkyylimerkaptoryhmällä substituoidulla metiiniryhmällä,

R_1 ja R_2 yhdessä kahden niiden välissä sijaitsevan fenyyliarenkaan hiiliatomin kanssa tarkoittavat alkoksiryhmällä mahdollisesti substituotua fenyyliarengasta ja

R_3 on vetyatomi tai alkoksiryhmä tai

yksi ryhmistä R_1 , R_2 tai R_3 on hydroksi-, fenyylialkoksi-, alkyylimerkapto-, alkyylisulfinyyli-, amino-, alkyylisulfonyylioksi-, sulfamyyli-, alkyyliaminosulfonyyli-, dialkyyliaminosulfonyyli-, alkyylisulfonamido-, N-alkyyli-alkyylisulfonamido-, syano-, aminokarbonyyli-, alkyyliaminokarbonyyli- tai dialkyyliaminokarbonyyliryhmä tai

kun R_2 ja R_3 eivät tarkoita samanaikaisesti vetyatomeja tai

kun A, B, C ja D yhdessä imidatsolirenkaan kanssa ei ole imidatso/1,2-b/pyridatsin-6(5H)-oni, imidatso/1,2-c/pyrimidin-5(6H)-oni ja 5-alkyylimerkapto-imidatso/1,2-c/pyrimidin-7(8H)-oni, myös alkoksi- tai alkyylisulfonyyliryhmä,

jokin toinen ryhmistä R_1 , R_2 tai R_3 on vetyatomi, hydroksi- tai alkoksiryhmä ja

viimeinen ryhmistä R_1 , R_2 tai R_3 on vetyatomi tai alkoksiryhmä, jolloin kaikissa edellä mainituissa ryhmissä alkyyliosa voi sisältää 1 tai 2 hiiliatomia.

Käsillä olevan keksinnön kohteena ovat siten erityisesti uudet imidatson/1.2-a/pyrimidin-7-oni ja -5,7-dioni, imidatso/1.2-c/pyrimidin-5-oni ja -7-oni, imidatso/2.1-f//1.2.4/triatsin-2-oni, -4-oni ja -2,4-dioni, imidatso/1.2-b/pyridatsin-6-oni, imidatso/1.2-a//1.3.5/triatsin-2-oni, -4-oni ja -2,4-dioni, imidatso/1.2-a/pyridatsin-6-oni ja -8-oni, imidatso/1.2-d//1.2.4/triatsin-5-oni, -8-oni ja -5,8-dioni, imidatso/1.2-b//1.2.4/triatsin-2-oni ja -3-oni sekä imidatso/2.1-c//1.2.4/triatsin-3-oni, niiden tautomeerit ja niiden happoadditiosuolat, erityisesti niiden fysiologisesti sopivat happoadditiosuolat.

Ryhmiä R_1 - R_3 määritelmässä jo mainittuina merkityksinä tulevat kysymykseen siten seuraavat:

R_1 ja R_2 yhdessä fenyyliarenkaan kanssa tarkoittavat erityisesti naft-1-yyli-, naft-2-yyli-, 2-metoksi-naft-1-yyli-, 3-metoksi-naft-1-yyli-, 4-metoksi-naft-1-yyli-, 1-metoksi-naft-2-yyli-, 3-metoksi-

naft-2-yyli-, 4-metoksi-naft-2-yyli-, 5-metoksi-naft-2-yyli-, 6-metoksi-naft-yyli-, 7-metoksi-naft-2-yyli- tai 8-metoksi-naft-2-yyli-ryhmiä ja

R_3 on vetyatomi, metoksi- tai etoksiryhmä tai

R_1 on hydroksi-, metoksi-, etoksi-, bentsyylioksi-, 1-fenyylietoksi-, 2-fenyylietoksi-, metyylimerkaptto-, etyylimerkaptto-, metyyli-sulfinyyli-, etyyli-sulfinyyli-, metyyli-sulfonyyli-, etyyli-sulfonyyli-, amino-, metyyli-sulfonyylioksi-, etyyli-sulfonyylioksi-, sulfamyyli-, metyyliaminosulfonyyli-, etyyliaminosulfonyyli-, di-metyyliaminosulfonyyli-, dietyyliaminosulfonyyli-, N-metyylietyyliaminosulfonyyli-, metyyli-sulfonamido- etyyli-sulfonamido-, N-metyyli-metyyli-sulfonamido-, N-etyyli-metyyli-sulfonamido-, N-metyyli-etyyli-sulfonamido-, N-etyyli-etyyli-sulfonamido-, syano-, aminokarbonyyli-, metyyliaminokarbonyyli-, etyyliaminokarbonyyli-, dimetyyliaminokarbonyyli-, dietyyliaminokarbonyyli- tai N-metyyli-etyyliaminokarbonyyli-ryhmä,

R_2 on vetyatomi, metoksi- tai etoksiryhmä ja

R_3 on vetyatomi, metoksi- tai etoksiryhmä.

Parhaina pidetään sellaisia yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa

yksi tai kaksi ryhmistä A, B, C tai D on typpi-atomi,

jokin toinen ryhmistä A, B, C tai D on hydroksimetriiniryhmä ja

muut ryhmät A, B, C tai D ovat metriiniryhmiä, jolloin yksi näistä metriiniryhmistä, mikäli se on typpi-atomin vieressä, voi olla korvattu hydroksimetriiniryhmällä,

R_1 ja R_2 yhdessä kahden niiden välissä sijaitsevan fenyyli-rengaan hiili-atomin kanssa tarkoittaa fenyyli- tai metoksisfenyyli-rengasta ja R_3 on vetyatomi tai metoksiryhmä tai

yksi ryhmistä R_1 , R_2 tai R_3 on hydroksi-, bentsyylioksi-, metyyli-

merkaptto-, metyyylisulfinyyli-, metyyylisulfonyyli-, amino-, metyyli-sulfonyylioksi-, metyyylisulfonamido-, N-metyylimetyylisulfonamido-, sulfamyyli-, metyyliaminosulfonyyli-, dimetyyliaminosulfonyyli-, syano-, aminokarbonyyli-, metyyliaminokarbonyyli- tai dimetyyliaminokarbonyyliryhmä tai,

kun R_2 ja R_3 eivät samanaikaisesti tarkoita vetyatomeja tai

kun A, B, C ja D yhdessä imidatsolirenkaan kanssa ei ole imidatso/1,2-b/pyridatsiini-6(5H)-oni ja imidatso/1,2-c/pyrimidin-5(6)-oni,

myös metoksiryhmä,

toinen ryhmistä R_1 , R_2 tai R_3 on vetyatomi tai metoksiryhmä ja

viimeinen ryhmistä R_1 , R_2 tai R_3 on vetyatomi tai metoksiryhmä, erityisesti kuitenkin hyvänä pidetään niitä yhdisteitä, joissa R_1 on 4-asemassa ja R_2 2-asemassa, niiden tautomeereja ja niiden happoadditiosuoloja, erityisesti niiden fysiologisesti sopivia happoadditiosuoloja.

Erityisen hyvänä pidetään kuitenkin niitä edellä olevan yleiskäsitteen I mukaisia yhdisteitä, joissa

A, B, C tai D tarkoittaa samaa kuin edellä,

R_1 on 4-asemassa syano-, dimetyyliaminokarbonyyli-, metyyylisulfonyylioksi-, metyyylisulfonamido-, N-metyyli-metyylisulfonamido-, sulfamyyli-, metyyliaminosulfonyyli- tai dimetyyliaminosulfonyyliryhmä, tai

kun R_2 ja R_3 eivät tarkoita samanaikaisesti vetyatomeja tai

kun A, B, C ja D yhdessä imidatsolirenkaan kanssa eivät ole imidatso/1,2-b/pyridatsiini-6(5H)-oni ja imidatso/1,2-c/pyrimidin-5(6H)-oni,

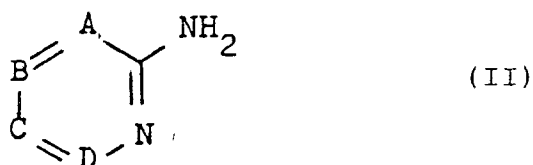
myös metoksiryhmä,

R_2 on 2-asemassa metoksisiryhmä ja

R_3 on vetyatomi, niiden tautomeereja ja niiden happoadditiosuoloja, erityisesti niiden fysiologisesti sopivia happoadditiosuoloja.

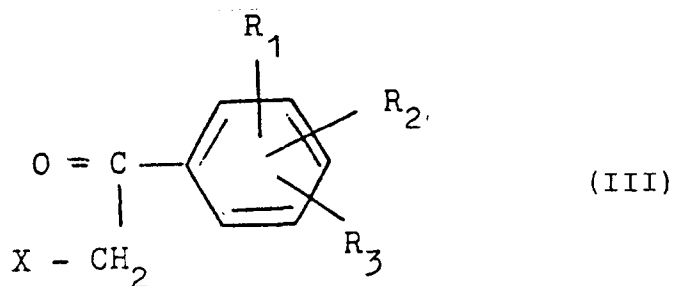
Uudet yhdisteet saadan keksinnön mukaisesti seuraavilla menetel-
millä:

a) yleiskaavan II mukainen yhdiste



jossa

A, B, C ja D tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan
yleiskaavan III mukaisen yhdisteen kanssa



jossa

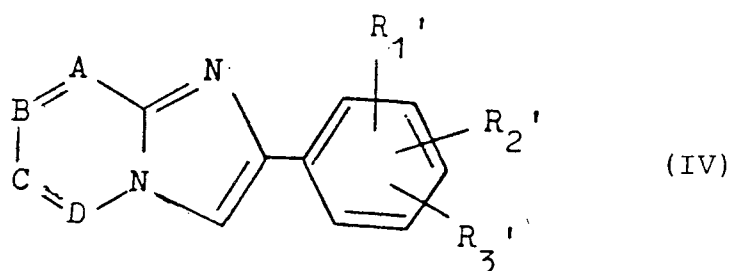
R_1 , R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä ja

X on nukleofiilinen poistuva ryhmä kuten halogeeniatomi, esimer-
kiksi kloori- tai bromiatomi.

Reaktio suoritetaan tarkoituksen mukaisesti liuottimessa tai liuo-
tinseoksessa kuten etanolissa, isopropanolissa, bentseenissä, gly-
kolissa, glykolimonometyylietterissä, dimetyyliformamidissa tai
dioksaanissa, esim. lämpötiloissa välillä 0 ja 150°C, parhaiten
lämpötiloissa välillä 20 ja 100°C. Reaktio voidaan kuitenkin suo-
rittaa myös ilman liuotinta.

b) sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi joissa yksi ryhmistä R_1 , R_2 tai R_3 on alkyylisulfonyylioksi-, alkyylisulfonamido- tai N-alkyyli-alkyylisulfonamidoryhmä:

yleiskaavan IV mukainen yhdiste



jossa

A, B, C ja D tarkoittavat samaa kuin edellä ja ryhmät R_1' , R_2' ja R_3' tarkoittavat samaa kuin ryhmät R_1 , R_2 tai R_3 edellä lukuunottamatta alkyylisulfonyylioksi-, alkyylisulfonamido- ja N-alkyyli-alkyylisulfonamidoryhmiä, jolloin kuitenkin yhden ryhmistä R_1' , R_2' tai R_3' on oltava hydroksi-, amino-, metyyliamino- tai etyyliaminoryhmä, saatetaan reagoimaan yleiskaavan V mukaisen yhdisteen kanssa



jossa

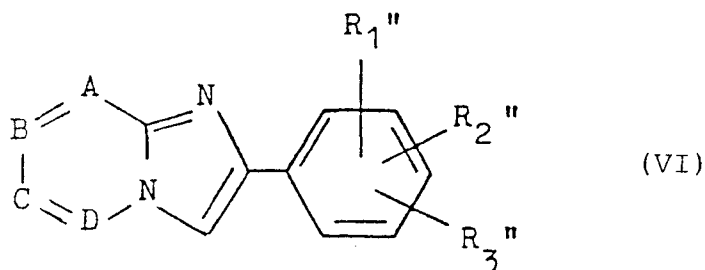
R_4 on metyyli- tai etyyli-ryhmä ja

Y on nukleofiilinen poistuva ryhmä kuten halogeeniatomi tai alkoksiryhmä, esim. kloori- tai bromiatomi, metoksi-, etoksi- tai bentsoyloksiryhmä.

Reaktio suoritetaan tarkoituksen mukaisesti liuottimessa tai liuotinseoksessa kuten vedessä, metanolissa, etanolissa, isopropanolissa, metyleenikloridissa, eetterissä, tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, dimetyyliformamissa tai bentseenissä, mahdollisesti happoa sitovan aineen kuten natriumkarbonaatin, trietyyliamiinin tai pyridiinin läsnäollessa, jolloin kumpaakin viimeksi mainittua voidaan samanaikaisesti käyttää myös liuottimina, parhaiten lämpötiloissa välillä 0 ja 100°C, esim. lämpötiloissa välillä huoneenlämpötila ja 50°C.

c) sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi joissa ainakin yksi ryhmistä R_1 , R_2 tai R_3 on alkoksi-, fenyylialkoksi- tai alkyylimerkaptoryhmä tai yksi ryhmistä R_1 , R_2 tai R_3 on N-alkyyli-alkyyliisulfonamidoryhmä:

alkyloidaan yleiskaavan VI mukainen yhdiste



jossa

A, B, C ja D tarkoittavat samaa kuin edellä ja R_1'' , R_2'' ja R_3'' tarkoittavat samaa kuin R_1 , R_2 tai R_3 edellä, jolloin kuitenkin ainakin yhden ryhmistä R_1'' , R_2'' tai R_3'' on oltava hydroksi-, merkapto- tai alkyylisulfonamidoryhmä, yleiskaavan VII mukaisella yhdisteellä



jossa

R_4 on alkyyli- tai fenyylialkyyliryhmä, jossa kulloinkin on 1 tai 2 hiiliatomi alkyylisosassa, ja

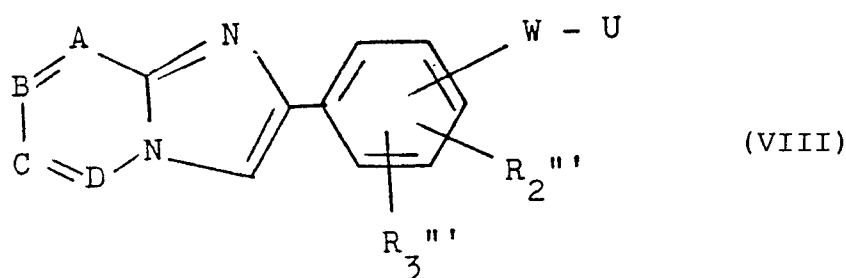
Z on nukleofiilinen poistuva ryhmä kuten halogeeniatomi tai sulfonyylioksi-, esim. kloori-, bromi- tai jodiatomi, metyyliisulfonylioksi-, metoksisulfonylioksi- tai p-tolyliisulfonylioksi-

Reaktio suoritetaan alkylointiaineella kuten metyylijodidilla, etyylijodidilla, dimetyylisulfaattilla tai p-tolueenisulfonihappometyyli-esterillä tarkoituksen mukaisesti liuottimeissa kuten tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, dimetyyliformamidissa, sulfolaanissa, dimetyylisulfoksidissa tai etyleeniglykolidimetyylieetterissä, mahdollisesti happoa sitovan aineen kuten kaliumkarbonaatin, kalium-tert. butylaatin, trietyyliamiinin tai pyridiinin läsnäollessa, jolloin kumpaakin viimeksi mainittua voidaan samanaikaisesti käyttää myös

liuottimina, lämpötiloissa välillä 0 ja 100°C, parhaiten lämpötiloissa välillä 20 ja 50°C.

d) selllaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa yksi ryhmistä R_1 , R_2 tai R_3 on aminokarbonyyli-, alkyyliminokarbonyyli-, dialkyyliminokarbonyyli-, sulfamyyli-, alkyyliminonosulfonyyli- tai dialkyyliminonosulfonyyliryhmä:

yleiskaavan VIII mukainen yhdiste



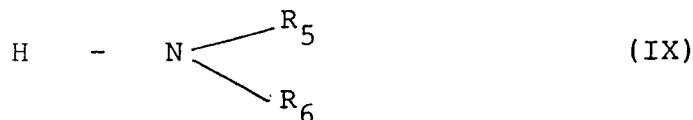
jossa

A, B, C ja D tarkoittavat samaa kuin edellä,

R_2'' ja R_3'' tarkoittavat samaa kuin R_1 , R_2 ja R_3 edellä lukuunottamatta aminokarbonyyli-, alkyyliminokarbonyyli-, dialkyyliminokarbonyyli-, sulfamyyli-, alkyyliminonosulfonyyli- tai dialkyyliminonosulfonyyliryhmää,

W on karbonyyli- tai sulfonyyliryhmä ja

U on nukleofiilinen poistuva ryhmä kuten halogeeniatomi tai alkoksiryhmä, esim. klooriatomi, metoksi- tai etoksiryhmä, saatetaan reagoimaan yleiskaavan IX mukaisen amiinin kanssa



jossa

R_5 ja R_6 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat kulloinkin vetyatomi, metyyli- tai etyyli-ryhmä.

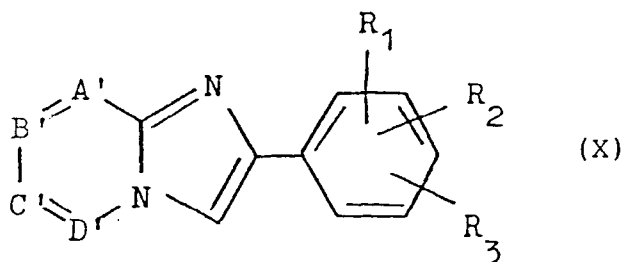
Reaktio suoritetaan tarkoituksen mukaisesti liuottimessa tai liuotinseoksessa kuten vedessä, metanolissa, etanolissa, isopropanolissa, metyleenikloridissa, eetterissä, tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, dimetyyliformamidissa tai bentseenissä, mahdollisesti happoa

sitovan aineen kuten natriumkarbonaatin, trietyyliamiinin tai pyridiinin läsnäollessa, jolloin kumpaakin viimeksi mainittua voidaan samanaikaisesti käyttää myös liuottimina, parhaiten lämpötiloissa välillä 0 ja 100°C, esim. lämpötiloissa välillä huoneenlämpötila ja 50°C.

Jos W tarkoittaa karbonyyliryhmää, niin U voi olla myös hydroksiryhmä. Tässä tapauksessa reaktio suoritetaan parhaiten vettä poistavien aineiden läsnäollessa, esim. kun mukana on kloorimuurahaishappo-etyyliesteriä, tionyylikloridia, fosforitrikloridia, fosforipentoksidia, N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidiä, N-N'-disykloheksyylikarbodi-imidi/N-hydroksisukkinimidiä, N,N'-karbonyylidi-imidatsolia tai N-N'-tionyyliidi-imidatsolia tai trifenyylifosfiini/hiilitetrikloridia, tai aminoryhmän aktivoivaa ainetta, esim. fosforitrikloridia, ja mahdollisesti epäorgaanisen emäksen kuten natriumkarbonaatin tai tertiäärisen orgaanisen emäksen kuten trietyyliamiinin tai pyridiinin, jotka voivat samanaikaisesti toimia myös liuottimina, läsnäollessa, lämpötiloissa välillä -25 ja +250°C, parhaiten kuitenkin lämpötiloissa välillä -10°C ja käytetyn liuottimen kiehumislämpötila. Lisäksi voidaan reaktioaikana muodostuva vesi erottaa tislamalla aseotrooppisesti esim. kuumentamalla tolueenin kanssa veden erottimessa, tai lisäämällä kuivausainetta kuten magnesiumsulfaattia tai molekyyliiseulaa.

e) sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa ryhmät A, B, C ja D tarkoittavat samaa kuin edellä ja yksi ryhmistä R_1 , R_2 tai R_3 on amino-, hydroksi- tai aminokarbonyyliryhmä tai R_1 , R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä ja ainakin yksi ryhmistä A, B, C tai D on hydroksimetriiniryhmä:

hydrolysoidaan yleiskaavan X mukainen yhdiste



jossa

R_1 , R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja A' , B' , C' ja D' tarkoittavat samaa kuin A , B , C ja D edellä, jolloin kuitenkin joko yksi jo mainituista metiiniryhmistä on substituoitu hydrolyyttisesti poislokaistavissa olevalla ryhmällä kuten halogeeniatomilla, alkoksi- tai alkyylimerkaptoryhmällä, esim. kloori- tai bromiatomilla, metoksi- tai metyylimerkaptoryhmällä, tai yhden ryhmistä R_1 , R_2 tai R_3 on oltava alkanoyyliamino-, syano- tai alkyylisulfonyylioksiryhmä.

Reaktio suoritetaan tarkoituksen mukaisesti joko hapon kuten suolahapon, rikkihapon, fosforihapon tai trikloorietikkahapon läsnäollessa tai emäksen kuten natriumhydroksidin tai kaliumhydroksidin tai vastaavan alkoholin alkalisuolan läsnäollessa sulatteessa tai sopivassa liuottimessa kuten vedessä, vesi/metanolissa, vesi/etanolissa, vesi/isopropanolissa tai vesi/dioksaanissa lämpötiloissa välillä -10 ja $+120^{\circ}\text{C}$, esim. huoneenlämpötilan ja reaktioseoksen kiehumislämpötilan välisissä lämpötiloissa.

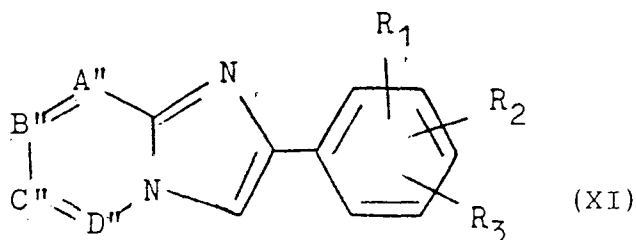
Syanoryhmän osittainen hydrolyysi suoritetaan kuitenkin parhaiten väkevällä rikkihapolla tai alkalihydroksidilla vetyperoksidin läsnäollessa, esim. natriumhydroksidi/vetyperoksidilla, tarkoituksen mukaisesti huoneenlämpötilassa.

f) sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa

yksi tai kaksi ryhmistä A , B , C tai D on typpi-atomi, jokin toinen ryhmistä A , B , C tai D on hydroksimetriini- tai alkyylimerkaptometriiniryhmä ja

muut ryhmät A , B , C tai D ovat metiiniryhmiä:

lokaistaan pelkistävästi yksi tai kaksi ryhmää yleiskaavan XI mukaisesta yhdisteestä



jossa

R_1 , R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä ja ryhmät A", B", C" ja D" tarkoittavat samaa kuin A, B, C ja D edellä, jolloin kuitenkin ainakin yhden jo mainituista metiiniryhmistä on oltava substituoitu pelkistävästi poislohkaistavissa olevalla ryhmällä kuten halogeeniatomilla tai alkyylimerkaptoryhmällä.

Pelkistävä lohkaistaminen tapahtuu parhaiten hydrogenolysoinnin avulla. Tämä suoritetaan tarkoituksen mukaisesti liuottimessa kuten metanolissa, etanolissa, isopropanolissa, jääetikassa, etikkahappoesterissä, dimetyyliformamidissa tai vedessä, mahdollisesti mineraalihapon kuten suolahapon tai bromivetyhapon läsnäollessa, lämpötiloissa välillä -10°C ja $+100^{\circ}\text{C}$, parhaiten $0 - 60^{\circ}\text{C}$:ssa katalyytin kuten raney-nikkelin, platinan, platinaoksidi- tai palladium/hiilen läsnäollessa. - Mahdollisesti läsnäoleva bentsyylioksi-ryhmä muuntuu tällöin reaktion aikana hydroksiryhmäksi.

Jos keksinnön mukaisesti saadaan yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa yksi ryhmistä R_1 , R_2 tai R_3 on aminoryhmä, niin tämä voidaan muuntaa vastaavan diatsoniumsuolan kautta yleiskaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa yksi ryhmistä R_1 , R_2 tai R_3 on syanoryhmä.

Jälkikäteen tapahtuva diatsoniumsuolan reaktio, esim. hydrosulfaatin reaktio rikkihapossa tai hydrokloridin reaktio vastaavan kupari-(I)-suolan kuten kupari-(I)-syanidi (suolahapon läsnäollessa suoritetaan hieman korotetuissa lämpötiloissa, esim. lämpötiloissa välillä 15 ja 100°C . Tarvittava diatsoniumsuola valmistetaan tarkoituksen mukaisesti sopivassa liuottimessa, esim. vesi/suolahapossa, metanoli/suolahapossa, etanoli/suolahapossa tai dioksaani/suolahapossa diatsotoimalla vastaava aminoyhdiste nitriitillä, esim. natriumnitriitillä tai typpihapokkeen esterillä, alhaisissa lämpötiloissa esim. lämpötiloissa välillä -10 ja $+5^{\circ}\text{C}$.

Keksinnön mukaisesti saadut yleiskaavan I mukaiset yhdisteet voidaan edelleen muuntaa haluttaessa fysiologisesti sopiviksi happoadditiosuoloikseen epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa. Happoina tulevat tähän tarkoitukseen kysymykseen esim. suolahappo, bromivetyhappo, rikkihappo, fosforihappo, fumaarihappo, meripihka-

happo, viinihappo, sitruunahappo, maitohappo, maleiinihappo tai metaanisulfonihappo.

Lähtopaineina käytetyt yleiskaavojen II - XI mukaiset yhdisteet tunnetaan osittain kirjallisuudesta tai ne saadaan kirjallisuudesta tunnetuilla menetelmillä.

Siten saadaan esim. lähtöaineina käytetyt yleiskaavojen IV, VI, VIII, X ja XI mukaiset yhdisteet saattamalla vastaava aminoyhdiste reagoimaan vastaavan α -bromiasetofenonin kanssa ja mahdollisesti sen jälkeen kloorisulfonoimalla.

Edellä jo mainittiin, että uusilla yleiskaavan I mukaisilla yhdisteillä, niiden 1H tautomeereillä ja niiden fysiologisesti sopivilla happoadditiosuoloilla on erinomaisia farmakologisia ominaisuuksia, erityisesti antitromboottisia ja kardiofaskulaarisia ominaisuuksia kuten kartiotooninen vaikutus ja/tai vaikutus verenpaineeseen.

Jäljempänä esitetyllä tavalla tutkittiin esim. seuraavien yhdisteiden biologiset ominaisuudet:

- A = 2-(4-Dimetyyliaminosulfonyyli-fenyyli)-8H-imidatso/1,2-a/-pyrimidin-7-oni,
- B = 2-(4-Metoksi-fenyyli)-7H-imidatso/1,2-a/pyratsin-8-oni,
- C = 7-(4-Metoksi-fenyyli)-1H, 3H-imidatso/1,2-a//1.3.5/triatsin-2,4-dioni,
- D = 2-(2-Metoksi-4-metyylisulfonyylioksi-fenyyli)-8H-imidatso/1,2-a/pyrimidin-7-oni,
- E = 2-(2-Metoksi-4-syano-fenyyli)-8H-imidatso/1,2-a/pyrimidin-7-oni,
- F = 2-(2-Metoksi-4-dimetyyliaminosulfonyyli-fenyyli)-8H-imidatso/1,2-a/pyrimidin-7-oni,
- G = 2-(2-Metoksi-4-metyyliaminosulfonyyli-fenyyli)-8H-imidatso/1,2-a/pyrimidin-7-oni,
- H = 2-(2-Metoksi-4-dimetyyliaminokarbonyyli-fenyyli)-8H-imidatso/1,2-a/pyrimidin-7-oni ja
- I = 2-(2-Metoksi-4-metyylisulfonyylioksi-fenyyli)-7H-imidatso/1,2-a/pyratsin-8-oni

positiivisen inotrooppisen vaikutuksen määrittäminen marsuilla, joilta selkäytimet on poistettu.

Tutkimukset suoritettiin marsuilla, joilta selkäytimet oli poistettu. Eläimet hengittivät 50 % O₂ + 50 % N₂-seosta. Valtimoverenpaine mitattiin oikeassa arteriakarotisvaltimossa Bell and Howell painemuuntimen (4-327-I) avulla. Positiivisen inotrooppisen vaikutuksen selvittämiseksi mitattiin paine vasemmassa kammiossa (LV) katetrikärkimanometrillä (Millar PR-249). LV-dp/dtmax saatiin differenttointilaitteen avulla. Tutkittavat aineet injisoitiin vena jugularis -laskimoon. Liuottimena oli 0,9 % NaCl+Polydiol 200 (1:1).

Jokainen aine tutkittiin kolmella marsulla. Annokset olivat 0,1 - 3 mg/kg i.v.. Saadut keskiarvot on annettu seuraavassa taulukossa annoksella 1 mg/kg i.v..

Aine	Annos mg/kg i.v.	LV-dp/dtmax:n kasvu
A	1	32 %
B	1	45 %
C	1	86 %
D	1	63 %
E	1	44 %
F	1	47 %
G	1	75 %
H	1	33 %
I	1	98 %

Uusien valmisteiden sietokyvyt ovat hyviä. Yhdisteitä A - I tutkittaessa ei siten voitu havaita 3 mg/kg i.v. annokseen asti min-käänlaisia sydäntoksisia vaikutuksia tai verenkiertovaurioita.

Farmakologisten ominaisuuksiensa vuoksi sopivat keksinnön mukaisesti valmistetut yleiskaavan I mukaiset valmisteet sekä niiden fysiologisesti sopivat happoadditiosuolat alkuperältään erilaisten sydämen toimintavajavuuksien hoitoon, koska ne lisäävät sydämen supistumisvoimaa ja osittain helpottavat sydämen tyhjenemistä alentamalla verenpainetta.

Tätä varten voidaan uudet yhdisteet sekä niiden fysiologisesti sopivat happoadditiosuolat, mahdollisesti yhdistelmänä muiden tehoaineiden kanssa, työstää tavanomaisiksi farmaseuttisiksi käyttömuodoiksi kuten tableteiksi, lääkerakeiksi, jauheeksi, lääkepuikoiksi, suspensioiksi, ampulleiksi tai tipoiksi. Yksittäisannos on tällöin 1 - 4 kertaa päivässä 0,1 - 15 mg/paino-kg, parhaiten kuitenkin 3 - 10 mg/paino-kg.

Seuraavat esimerkit selventävät keksintöä lähemmin:

Esimerkki 1

2-(4-Metyylisulfonyylioksi-fenyyli)-8H-imidatso/1,2-a/pyrimidin-7-oni.

2,2 g (0,02 moolia) 2-amino-4-hydroksi-pyrimidiiniä ja 5,9 g (0,02 moolia) α -bromi-4-metyylisulfonyylioksi-asetofenonia sekoitetaan 50 ml:ssa huoneenlämpötilassa. 6 tunnin kuluttua kirkas liuos haihdutetaan tyhjiössä kuiviin ja saatu puhdistamaton tuote puhdistetaan pylväässä (piihappogeeli, raekoko 0,2-0,5 mm, eluointiaine = metyleenikloridi:etanoli -seos). Haluttu lopputuote kiteytetään uudelleen etanoli/dimetyyliformamidistä.

Saanto:	37,7 % teor.	Sulamispiste:	246-248°C
Laskettu:	C 51,14 H 3,63 N 13,76 S 10,50		
Saatu:	51,06 3,58 13,76 10,76		

Esimerkki 2

6-(4-Metyylisulfonyylioksi-fenyyli)-3H-imidatso/2,1-f//1.2.4/-triatsin-4-oni.

425 mg (1,86 mmoolia) 6-(4-hydroksifenyyli)-3H-imidatso/2,1-f//1,2,4/triatsin-4-onia liuotetaan 20 ml:aan 1n natriumhydroksidia. Huoneenlämpötilassa lisätään 456 mg metaanisulfonihappokloridia ja sekoitetaan vielä 2 tuntia huoneenlämpötilassa. Vaaleankeltainen kirkas liuos neutraloidaan kylmässä 2n suolahapolla. Saostunut valkoisenharmaa sakka erotetaan imulla, pestään vedellä, kuivataan ja liuotetaan metyleenikloridi/etanoliin = 1:1; lisätään 10 g pii-

happogeeliä ja haihdutetaan kuiviin. Haihdutusjäännös viedään pii-happogeelipylvääseen ja eluoidaan ensin metyleenikloridilla, sen jälkeen metyleenikloridi/etanolilla = 50:1 ja 25:1. Halutut eluaatit haihdutetaan, kiteinen jäännös hierretään eetterin kanssa, erotetaan imulla ja kuivataan tyhjiössä 50°C:ssa.

Saanto:	9,65 % teor.	Sulamispiste:	304-306°C
Laskettu:	C 47,07 H 3,29 N 18,30 S 10,45		
Saatu:	47,44 3,58 19,04 10,06		

Esimerkki 3

2-(3-Dimetyyliaminosulfonyyli-4-metoksi-fenyyli)-6H-imidatso/1,2-c/pyrimidin-5-oni.

a) 2-(3-Kloorisulfonyyli-4-metoksi-fenyyli)-6H-imidatso/1,2-c/-pyrimidin-5-oni.

1,5 g (6,2 mmoolia) 2-(4-Metoksi-fenyyli)-6H-imidatso/1,2-c/pyrimidin-5-onia lisätään 0-5°C:ssa 15 ml kloorisulfonihappoa samalla sekoittaen. Seisotetaan 3 tuntia huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen reaktioseos kaadetaan jääveteen ja saostunut tuote erotetaan imulla ja kuivataan.

b) 2-(3-Dimetyyliaminosulfonyyli-4-metoksi-fenyyli)-6H-imidatso-/1,2-c/pyrimidin-5-oni.

1,5 g (4,4 mmoolia) kohdassa a) saatua tuotetta otetaan 30 ml:aan vesipitoista dimetyyliamiiniliuosta (40 %:nen) ja lämmitetään 50°C:een. 30 minuutin kuluttua laimennetaan kirkas liuos vedellä, uutetaan etikkahappoesterillä ja yhdistetyt uutteet kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan tyhjiössä. Saatu raakatuote kiteytetään etanolista.

Saanto:	73,3 % teor.	Sulamispiste:	288-290°C
Laskettu:	C 51,71 H 4,63 N 16,08 S 9,20		
Saatu:	51,69 4,57 16,24 9,25		

Esimerkki 4

2-(4-Hydroksi-2-metoksi-fenyyli)-5H-imidatso/1,2-b/pyridatsin-6-oni

0,4 g (1,13 mmoolia) 6-Kloori-2-(2-metoksi-4-metyylisulfonyylioksi-fenyyli)-imidatso/1,2-b/pyridatsiinia kuumennetaan refluksoiden 6,5 tuntia 35 ml:ssa 4n kaliumhydroksidia. Kuuman liuoksen suodattamisen jälkeen saadaan tuote tekemällä happameksi väkevällä suolahapolla.

Saanto: 100 % teor. Sulamispiste: $>250^{\circ}\text{C}$

NMR-Spektri (dimetyylisulfoksidi/deuterometanoli):

OCH_3 : 3,95 ppm (s) 3H

H fenyyliarenkaassa: 6,65 ppm (dd) 1H

6,7 ppm (d) 1H

7,82 ppm (d) 1H

H 3-asemassa: 8,45 ppm (s) 1H

7-asemassa: 8,3 ppm (d) 1H

8-asemassa: 7,4 ppm (d) 1H

UV-Spektrumi (etanoli): 256 nm (0,19)

352 nm (0,19)

(etanoli + KOH): 275 nm (0,26)

370 nm (0,19)

Esimerkki 5

6-(4-Hydroksi-fenyyli)-3H-imidatso/2,1-f//1,2,4/triatsin-4-oni

1,37 g (0,005 mmoolis) 6-(4-Hydroksi-fenyyli)-2-metyylimerkapto-3H-imidatso/2,1-g//1,2,4/triatsin-4-onia liuotetaan 60 ml:aan etanolia, lisätään 5 g raney-nikkeliä ja ravistellaan 7 tuntia Parrin laitteessa 80°C :ssa 5 baarin vetypaineessa. Sen jälkeen katalyytti erotetaan suodattamalla, lisätään 20 g piihappogeeliä, haihdutetaan ja saatu jäännös puhdistetaan piihappogeelipylväässä. Ensin eluoidaan metyleenikloridilla ja sen jälkeen metyleenikloridi/etanolilla = 50:1 ja 25:1. Halutun aineen sisältävät eluaatit haihdutetaan kiteinen jäännös hierretään eetterin kanssa, erotetaan imulla ja kuivataan tyhjiössä 50°C :ssa.

Saanto: 18,4 % teor. Sulamispiste: $314-316^{\circ}\text{C}$

Laskettu: C 57,89 H 3,53 N 24,55

Saatu: 57,70 3,74 24,50

Esimerkki 6

2-(4-Dimetyyliaminosulfonyylifenyyli)-8H-imidatso/1,2-a/pyrimidin-7-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-Amino-4-hydroksi-pyrimidiinistä ja α -bromi-4-dimetyyliaminosulfonyyli-asetofenonista.

Saanto: 27,3 % teor. Sulamispiste: 300-302°C

Laskettu: C 52,82 H 4,43 N 17,60 S 10,07

Saatu: 52,76 4,65 17,60 10,27

Esimerkki 7

2-(4-Dimetyyliaminosulfonyyli-fenyyli)-6H-imidatso /1,2-c /pyrimidin-5-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-Hydroksi-4-amino-pyrimidiinistä ja α -bromi-4-dimetyyliaminosulfonyyli-asetofenonista.

Saanto: 28,7 % teor. Sulamispiste: 246-248°C

Laskettu: C 52,82 H 4,43 N 17,60 S 10,07

Saatu: 52,41 4,51 17,55 10,19

Esimerkki 8

2-(4-Metoksi-fenyyli)-8H-imidatso/1,2-a/pyrimidin-7-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-Amino-4-hydroksi-pyrimidiinistä ja α -bromi-4-metoksi-asetofenonista.

Saanto: 29,2 % teor. Sulamispiste: 290-295°C

Laskettu: C 64,72 H 4,60 N 17,42

Saatu: 64,60 4,60 17,60

Esimerkki 9

2-(4-Metyylisulfonamido-fenyyli)-6H-imidatso/1,2-c/pyrimidin-5-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-Hydroksi-4-amino-pyrimidiinistä ja α -bromi-4-metyylisulfonamido-asetofenonista.

Saanto: 34,6 % teor. Sulamispiste: 293-295°C
 Laskettu: C 49,44 H 4,37 N 17,38 S 10,54
 Saatu: 49,41 4,10 17,00 10,71

Esimerkki 10

2-(4-Metyylisulfonyylioksi-fenyyli)-6H-imidatso/1,2-c/pyrimidin-5-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-Hydroksi-4-amino-pyrimidii-nistä ja α -bromi-4-metyylisulfonyylioksi-asetofenonista.

Saanto: 29,6 % teor. Sulamispiste: 302-305°C
 Laskettu: C 51,14 H 3,63 N 13,76 S 10,50
 Saatu: 50,88 3,70 13,68 10,53

Esimerkki 11

2-(4-Metoksi-fenyyli)-6H-imidatso/1,2-c/pyrimidin-5-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-Hydroksi-4-amino-pyrimidii-nistä ja α -bromi-6-metoksi-asetofenonista.

Saanto: 36,9 % teor. Sulamispiste: 255-258°C
 Laskettu: C 64,72 H 4,60 N 17,42
 Saatu: 64,81 4,60 17,67

Esimerkki 12

7-(4-Metyylisulfonamido-fenyyli)-1H,3H-imidatso/1,2-a//1,3,5/-triatsin-2,4-dioni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 6-Amino-1H,3H-/1,3,5/triatsin-2,4-dionista ja α -bromi-4-metyylisulfonamido-asetofenonista.

Saanto: 28 % teor. Sulamispiste: >300°C
 R_f -arvo: 0,60 (metyleenikloridi/metanoli = 7:3; SiO₂)
 Massaspektri : M⁺: 321 m/e
 UV-Spektri(etanoli): 278 nm (0,18)

Esimerkki 13

7-(4-Metoksi-fenyyli)-1H,3H-imidatso/1,2-a//1,3,5/triatsin-2,4-dioni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 6-Amino-1H-3H-/1,3,5/triatsin-2,4-dionista ja α -bromi-4-metoksi-asetofenonista.

Saanto: 31 % teor. Sulamispiste: $>300^{\circ}\text{C}$

R_f -arvo: 0,70 (metyleenikloridi/metanoli = 7:3; SiO_2)

Massaspektri: M^+ : 258 m/e

UV-Spektri (etanoli): 274 nm (0,37)

Esimerkki 14

2-(4-Metyylisulfonamido-fenyyli)-7H-imidatso/1,2-a/pyratsin-8-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 3-Amino-1H-pyratsin-2-onista ja α -bromi-4-metyylisulfonamido-asetofenonista.

Saanto: 15 % teor. Sulamispiste: 323°C

Laskettu: C 51,31 H 3,98 N 18,12 S 10,54

Saatu: 50,97 4,32 18,12 10,78

Esimerkki 15

2-(4-Metoksi-fenyyli)-7H-imidatso/1,2-a/pyratsin-8-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 3-Amino-1H-pyratsin-2-onista ja α -bromi-4-metoksi-asetofenonista.

Saanto: 25 % teor. Sulamispiste: $>300^{\circ}\text{C}$

R_f -arvo: 0,65 (asetonitriili/muurahaishappo = 9:1; SiO_2)

Laskettu: C 64,72 H 4,60 N 17,42

Saatu: 65,00 4,65 16,43

Esimerkki 16

2-(4-Metyylisulfonyylioksi-fenyyli)-6H-imidatso/1,2-d//1,2,4/-triatsin-5-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 5-Amino-2H-/1,2,4/triatsin-3-onista ja α -bromi-4-metyylisulfonyylioksi-asetofenonista dimetyyli-formamidissa.

Saanto:	40,2 % teor.	Sulamispiste:	286-287°C
Laskettu:	C 47,07 H 3,29 N 18,18 S 10,42		
Saatu:	47,10 3,28 18,37 10,69		

Esimerkki 172-(4-Metoksi-fenyyli)-6H-imidatso/1,2-d//1,2,4/triatsin-5-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 5-Amino-2H-/1,2,4/triatsin-3-onista ja α -bromi-4-metoksi-asetofeninista dimetyyliformamidissa.

Saanto:	42,4 % teor.	Sulamispiste:	309-312°C
Laskettu:	C 59,50 H 4,29 N 23,13		
Saatu:	59,60 4,16 23,59		

Esimerkki 182-(4-Metyylisulfonamido-fenyyli)-8H-imidatso/1,2-a/pyrimidin-7-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-Amino-4-hydroksi-pyrimidiinistä ja α -bromi-4-sulfonamido-asetofenonista.

Saanto:	31,1 % tero.	Sulamispiste:	308-309°C
Laskettu:	C 51,31 H 3,98 N 18,61 S 10,54		
Saatu:	51,00 3,98 18,08 10,65		

Esimerkki 192-(2-Metoksi-4-metyylisulfonyylioksi-fenyyli)-6H-imidatso/1,2-c/-pyrimidin-5-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-Hydroksi-4-amino-pyrimidiinistä ja α -bromi-2-metoksi-4-metyylisulfonyylioksi-asetofenonista.

Saanto:	20,5 teor.	Sulamispiste:	264-266°C
Laskettu:	C 50,14 H 3,91 N 12,53 S 9,56		
Saatu:	49,71 3,95 12,19 9,95		

Esimerkki 202-(2,4-Dimetoksi-fenyyli)-6H-imidatso/1,2-c/pyrimidin-5-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-Hydroksi-4-amino-pyrimidiinistä ja α -bromi-2,4-dimetoksi-asetofenonista.

Saanto:	23 % teor.	Sulamispiste:	258-260°C
Laskettu:	C 61,98 H 5,85 N 15,49		
Saatu:	62,08 5,86 15,24		

Esimerkki 21

2-(4-Metyylisulfonamido-fenyyli)-5H-imidatso/1,2-b/pyridatsin-6-oni

Valmistetaan esimerkin 4 mukaisesti 2-(4-Metyylisulfonamido-fenyyli)-6-metyylisulfonyylioksi-imidatso/1,2-b/pyridatsinista ja natriumhydroksidista.

Saanto:	39,2% teor.	Sulamispiste:	315-318°C
Laskettu:	C 51,31 H 3,97 N 18,41 S 10,54		
Saatu:	51,43 4,13 18,20 10,50		

Esimerkki 22

2-(4-Amino-fenyyli)-5H-imidatso/1,2-b/pyridatsin-6-oni

Valmistetaan esimerkin 4 mukaisesti 2-(4-Asetamido-fenyyli)-6-kloori-imidatso/1,2-b/pyridatsiinista ja kaliumhydroksidista.

Saanto:	95,2 % teor.	Sulamispiste:	>330°C
Monohydraatin analyysi:			
Laskettu:	C 59,02 H 4,95 N 22,95		
Saatu:	59,47 4,87 22,63		

Esimerkki 23

2-(4-Metoksi-2-metyylisulfonamido-fenyyli)-5H-imidatso/1,2-b/-pyridatsin-6-oni

Valmistetaan esimerkin 4 mukaisesti 6-Kloori-2-(4-metoksi-2-metyylisulfonamido-fenyyli)-imidatso/1,2,-b/pyridatsiinista ja natriumhydroksidista.

Saanto:	78 % teor.	Sulamispiste:	267-276°C
---------	------------	---------------	-----------

Laskettu:	C	50,29	H	4,22	N	16,76	S	9,59
Saatu:		49,97		4,10		16,95		9,83

Esimerkki 24

2-(2-Metoksi-4-metyylisulfonyylioksi-fenyyli)-5H-imidatso/1,2-b/
pyridatsin-6-oni

Valmistetaan esimerkin 4 mukaisesti 2-(2-Metoksi-4-metyylisulfonyylioksi-fenyyli)-6-metyylisulfonyylioksi-imidatso/1,2-b/pyridatsiinista ja etanolipitoisesta suolahaposta.

Saanto:	55 % teor.	Sulamispiste:	265-275°C (haj.)
Laskettu:	C 48,82	H 4,10	N 12,20
Saatu:	48,27	4,11	11,34

Esimerkki 25

6-(4-Hydroksi-fenyyli)-2-metyylimerkapto-3H-imidatso/2,1-g//1,2,4/
triatsin-4-oni

Valmistetaan esimerkin 5 mukaisesti 6-(4-Metoksi-fenyyli)-2,4-bis (metyylimerkapto)-imidatso/2,1-f//1,2,4/triatsiinista ja väkeväs-
tä suolahaposta.

Saanto:	47,5 % teor.	Sulamispiste:	307-309°C
Laskettu:	C 52,66	H 3,68	N 20,43 S 11,70
Saatu:	52,26	3,78	20,66 11,73

Esimerkki 26

7-(4-Metyylisulfonyylioksi-fenyyli)-1H-imidatso/1,2-a//1.3.5/
triatsin-2-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-Amino-4-hydroksi-1,3,5-triat-
siinista ja α -bromi-4-metyylisulfonyylioksi-asetofenonista.

Saanto:	29,8 % teor.	Sulamispiste:	234-236°C
Laskettu:	C 47,05	H 3,29	N 18,29 S 10,47
Saatu:	47,03	3,27	18,66 10,49

Esimerkki 27

7-(4-Dimetyyliamino-sulfonyyli-fenyyli)-1H-imidatso/1,2-a//1.3.5/-
triatsin-2-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-Amino-4-hydroksi-1,3,5-triat-
siinista ja α -bromi-4-dimetyyliamino-sulfonyyli-asetofenonista.

Saanto:	39,1 % teor.	Sulamispiste:	283-285°C
Laskettu:	C 48,89 H 4,10 N 21,93 S 10,04		
Saatu:	49,32 4,30 21,74 10,23		

Esimerkki 28

2-(2-Metoksi-4-metyylisulfonamido-fenyyli)-imidatso/1,2-a/pyrimidin-
7-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-Amino-4-hydroksi-pyrimidii-
nistä ja α -bromi-2-metoksi-4-metyylisulfonamido-asetofenonista.

Saanto:	36,6 % teor.	Sulamispiste:	314-316°C
Monohydraatin analyysi:			
Laskettu:	C 47,71 H 4,57 N 15,90 S 9,09		
Saatu:	47,80 4,37 15,89 9,34		

Esimerkki 29

2-(2-Metoksi-4-metyylisulfonyyli-fenyyli)-7H-imidatso/1,2-a/-
pyratsin-8-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 3-Amino-1H-pyratsin-2-onista ja
 α -bromi-2-metoksi-4-metyylisulfonyyli-asetofenonista.

Saanto:	56 % teor.	Sulamispiste:	283-286°C (haj.)
UV-Spektri (etanoli):	268 nm (0,56)		
	308 nm (0,48)		
	320 nm (0,45)		

Esimerkki 30

7-(2-Metoksi-4-metyylisulfonyyli-fenyyli)-1H,3H-imidatso/1,2-a/-

/1.3.5/triatsin-2,4-dioni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 6-Amino-1H,3H-/1.3.5/triatsin-2,4-dionista ja α -bromi-2-metoksi-4-metyylisulfonyyli-asetofenonista.

Saanto: 22 % teor. Sulamispiste: $>300^{\circ}\text{C}$

Massaspektri: M^+ : 336 m/e

UV-Spektri (etanoli + NaOH): 245 nm (0,46)

330 nm (0,28)

Esimerkki 317-(2-Metoksi-4-metyylisulfonyylioksi-fenyyli)-1H,3H-imidatso-
/1,2-a//1.3.5/triatsin-2,4-dioni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 6-Amino-1H,3H-/1.3.5/triatsin-2,4-dionista ja α -bromi-2-metoksi-4-metyylisulfonyylioksi-asetofenonista.

Saanto: 22 % teor. Sulamispiste: $>300^{\circ}\text{C}$

Laskettu: C 44,32 H 3,43 N 15,90

Saatu: 44,51 3,55 15,78

Massaspektri: M^+ : 352 m/e

UV-Spektri (etanoli): 290-304 (0,09)

Esimerkki 322-(2-Metoksi-4-metyylisulfonyylioksi-fenyyli)-7H-imidatso/1.2-a/-
pyratsin-8-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 3-Amino-1H-pyratsin-2-onista ja α -bromi-2-metoksi-4-metyylisulfonyylioksi-asetofenonista.

Saanto: 43 % teor. Sulamispiste: $273-275^{\circ}\text{C}$

Laskettu: C 50,11 H 3,91 N 12,52 S 9,55

Saatu: 49,90 3,99 12,82 9,61

Esimerkki 332-(2-Metoksi-4-metyylisulfonamido-fenyyli)-6H-imidatso/1,2-c/-
pyrimidin-5-oni

Valmistetaan esimerkin 2-Hydroksi-4-amino-pyrimidiinistä ja α -bromi-2-metoksi-4-metyyllisulfonamido-asetofenonista.

Saanto:	28,4 % teor.	Sulamispiste:	240-243°C
Laskettu:	C 50,29 H 4,22 N 16,76 S 9,59		
Saatu:	49,90 4,31 16,54 9,65		

Esimerkki 34

7-(2-Metoksi-4-metyyllisulfonamido-fenyyli)-1H-imidatso/1,2-a/-/1.3.5/triatsin-2-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-Amino-6-hydroksi-/1.3.5/-triatsiinista ja α -bromi-2-metoksi-4-metyyllisulfonamido-asetofenonista.

Saanto:	25,4 % teor.	Sulamispiste:	245-248°C
Laskettu:	C 46,56 H 3,91 N 20,09 S 9,56		
Saatu:	46,31 4,03 20,38 9,37		

Esimerkki 35

2-(2-Metoksi-4-metyyllisulfonyylioksi-fenyyli)-8H-imidatso/1,2-a/-pyrimidin-7-oni

Valmistetaan esimerin 1 mukaisesti 2-Amino-4-hydroksi-pyrimidiinistä ja α -bromi-2-metoksi-metyyllisulfonyylioksi-asetofenonista.

Saanto:	24 % teor.	Sulamispiste:	253-255°C
Laskettu:	C 50,14 H 3,90 N 12,53 S 9,56		
Saatu:	50,30 3,73 12,33 9,44		

Esimerkki 36

2-(2-Metoksi-4-metyylliaminosulfonyyli-fenyyli)-6H-imidatso/1,2-c/-pyrimidin-5-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-Hydroksi-4-amino-pyrimidiinistä ja α -bromi-2-metoksi-4-metyylliaminosulfonyyli-asetofenonista.

Saanto:	37 % teor.	Sulamispiste:	>300°C
Laskettu:	C 47,91 H 4,57 N 15,90 S 9,09		
Saatu:	48,00 4,43 15,79 9,27		

Esimerkki 37

2-(2-Metoksi-4-metyylisulfonamido-fenyyli)-6H-imidatso/1,2,-c/-pyrimidin-5-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-Hydroksi-4-amino-pyrimidii-nistä ja α -bromi-2-metoksi-4-metyylisulfonamido-asetofenonista.

Saanto: 22,7 % teor. Sulamispiste: $>300^{\circ}\text{C}$

Laskettu: C 47,71 H 4,57 N 15,90 S 9,09

Saatu: 47,45 4,46 15,75 8,92

Esimerkki 38

7-(2-Metoksi-4-metyyliaminosulfonyyli-fenyyli)-1H-imidatso/1,2-a/-/1,3,5/triatsin-2-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti atsasytosiinista ja α -bromi-2-metoksi-4-metyyliaminosulfonyyli-asetofenonista.

Saanto: 43,7 % teor. Sulamispiste: $>300^{\circ}\text{C}$

Laskettu: C 44,18 H 4,28 N 19,82 S 9,07

Saatu: 43,91 4,42 19,46 9,16

Esimerkki 39

7-(2-Metoksi-4-metyylisulfonamido-fenyyli)-1H-imidatso/1,2-a/-triatsin-2-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti atsasytosiinista ja α -bromi-2-metoksi-4-metyylisulfonamido-asetofenonista.

Saanto: 40,6 % teor. Sulamispiste: $>300^{\circ}\text{C}$

Laskettu: C 44,18 H 4,28 N 19,82 S 9,07

Saatu: 43,99 4,35 20,02 9,02

Esimerkki 40

2-(2-Metoksi-4-syano-fenyyli)-8H-imidatso/1,2-a/pyrimidin-7-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-Amino-4-hydroksi-pyrimidii-

nistä ja α -bromi-2-metoksi-syano-asetofenonista.

Saanto:	42,1 % teor.	Sulamispiste:	308-310°C
Laskettu:	C 61,74 H 4,03 N 20,37		
Saatu:	62,01 4,03 20,03		

Esimerkki 41

2-(2-Metoksi-4-dimetyyliaminokarbonyyli-fenyyli)-6H-imidatso-
/1,2-c/pyrimidin-5-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-Hydroksi-4-amino-pyrimidiinistä ja α -bromi-2-metoksi-4-dimetyyliaminokarbonyyli-asetofenonista.

Saanto:	21,6 % teor.	Sulamispiste:	245-250°C
Laskettu:	C 61,53 H 5,16 N 17,94		
Saatu:	61,26 5,19 17,98		

Esimerkki 42

2-(2-Metoksi-4-metyyliaminokarbonyyli-fenyyli)-8H-imidatso/1,2-a(-
pyrimidin-7-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-Amino-4-hydroksi-pyrimidiinistä ja α -bromi-2-metoksi-metyyliaminokarbonyyli-asetofenonista.

Saanto:	41,6 % teor.	Hydraatin sp.:	272-274°C
Laskettu:	C 56,96 H 5,10 N 17,71		
Saatu:	56,70 4,99 18,01		

Esimerkki 43

2-(2-Metoksi-4-metyyliaminokarbonyyli-fenyyli)-6H-imidatso/1,2-c/-
pyrimidin-5-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-Hydroksi-4-amino-pyrimidiinistä ja α -bromi-2-metoksi-4-metyyliaminokarbonyyli-asetofenonista.

Saanto:	39,2 % teor.	Sulamispiste:	277-279°C
Laskettu:	C 58,62 H 4,92 N 18,23		
Saatu:	58,58 4,95 18,25		

Esimerkki 44

2-(2-Metoksi-4-dimetyyliaminokarbonyyli-fenyyli)-8H-imidatso-
/1,2-a/pyrimidin-7-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-Amino-4-hydroksi-pyrimidiinistä ja α -bromi-2-metoksi-4-dimetyyliaminokarbonyyli-asetofenonista.

Saanto:	38,1 % teor.	Sulamispiste:	248-251°C
Laskettu:	C 61,53 H 5,16 N 17,94		
Saatu:	61,65 5,17 17,81		

Esimerkki 45

2-(2,4-Dimetoksi-5-dimetyyliaminosulfonyyli-fenyyli)-8H-imidatso-
/1,2-a/pyrimidin-7-oni

Valmistetaan esimerkin 3 mukaisesti 2-(2,4-Dimetoksi-fenyyli)-8H-imidatso/1,2-a/pyrimidin-7-onista ja kloorisulfonihaposta ja sen jälkeen saattamalla reagoimaan 40 % dimetyyliamiinin kanssa.

Saanto:	45 % teor.	Sulamispiste:	300-303°C
Laskettu:	C 48,47 H 5,08 N 14,90 S 8,62		
Saatu:	48,41 5,29 14,90 8,62		

Esimerkki 46

7-(2-Metoksi-4-dimetyyliaminosulfonyyli-fenyyli)-1H-imidatso-
/1,2-a//1,3,5/triatsin-2-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti atsasytosiinistä ja α -bromi-2-metoksi-4-dimetyyliaminosulfonyyli-asetofenonista.

Saanto:	28 % teor.	Sulamispiste:	285-287°C
Laskettu:	C 45,76 H 4,66 N 19,06 S 9,18		
Saatu:	45,52 4,68 18,91 9,67		

Esimerkki 47

2-(2-Metoksi-4-sulfamyyli-fenyyli)-8H-imidatso/1,2-a/pyrimidin-7-
oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-Amino-4-hydroksi-pyrimidiinistä ja α -bromi-2-metoksi-4-sulfamyyli-asetofeninista.

Saanto:	43,7 % teor.	Sulamispiste:	284-286°C
Laskettu:	C 48,74 H 3,78 N 17,49 S 10,01		
Saatu:	48,69 3,87 17,30 10,17		

Esimerkki 48

2-(2-Metoksi-4-sulfamyyli-fenyyli)-6H-imidatso/1,2-c/-pyrimidin-5-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-Hydroksi-4-amino-pyrimidiinistä ja α -bromi-2-metoksi-4-sulfamyyli-asetofenonista.

Saanto:	39,4 % teor.	Sulamispiste:	284-286°C
Laskettu:	C 48,74 H 3,78 N 17,49 S 10,01		
Saatu:	48,59 3,97 17,40 10,21		

Esimerkki 49

2-(2-Metoksi-4-metyyliaminosulfonyyli-fenyyli)-8H-imidatso/1,2-a/-pyrimidin-7-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-Amino-4-hydroksi-pyrimidiinistä ja α -bromi-2-metoksi-4-metyyliaminosulfonyyli-asetofenonista.

Saanto:	22 % teor.	Sulamispiste:	300-302°C
Laskettu:	C 50,28 H 4,22 N 16,76 S 9,59		
Saatu:	50,15 4,39 16,65 9,68		

Esimerkki 50

2-(2-Metoksi-4-aminokarbonyyli-fenyyli)-8H-imidatso/1,2-a/pyrimidin-7-oni-hydraatti

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-Amino-4-hydroksi-pyrimidiinistä ja α -bromi-2-metoksi-4-aminokarbonyyli-asetofenonista.

Saanto:	35 % teor.	Sulamispiste:	>330°C
Laskettu:	C 55,63 H 4,67 N 18,53		
Saatu:	55,38 4,58 18,29		

Esimerkki 51

7-(2-Metoksi-4-syano-fenyyli)-1H-imidatso/1,2-a//1,3,5/triatsin-2-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti atsasytosiinistä ja α -bromi-2-metoksi-4-syano-asetofenonista.

Saanto:	36,8 % teor.	Sulamispiste:	270-272°C
Laskettu:	C 51,48 H 3,98 N 23,09		
Saatu:	51,80 3,98 22,80		

Esimerkki 52

2-(2,4-Dimetoksi-fenyyli)-8H-imidatso/1,2-a/pyrimidin-7-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-Amino-4-hydroksi-pyrimidiinistä ja α -bromi-2,4-dimetoksi-asetofenonista.

Saanto:	55,8 % teor.	Sulamispiste:	270-273°C
Laskettu:	C 61,99 H 4,83 N 15,49		
Saatu:	61,68 4,91 15,46		

Esimerkki 53

2-(2-Metoksi-4-aminokarbonyyli-fenyyli)-6H-imidatso/1,2-c/pyrimidin-5-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-Hydroksi-4-amino-pyrimidiinistä ja α -bromi-2-metoksi-4-aminokarbonyyli-asetofenonista.

Saanto:	30 % toer.	Sulamispiste:	240-245°C
Laskettu:	C 59,15 H 4,26 N 19,71		
Saatu:	59,39 4,21 19,26		

Esimerkki 54

2-(2-Metokso-4-dimetyyliaminosulfonyyli-fenyyli)-6H-imidatso/1,2-c/pyrimidin-5-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-Hydroksi-4-amino-pyrimidiin-

nistä ja α -bromi-2-metoksi-4-dimetyyliaminosulfonyyli-asetofenonista.

Saanto:	30,6 % teor.	Sulamispiste:	219-221°C
Laskettu:	C 49,71 H 4,98 N 15,37 S 8,97		
Saatu:	49,69 5,01 15,27 9,03		

Esimerkki 55

2-(2-Metoksi-4-syano-fenyyli)-6H-imidatso/1,2-c/pyrimidin-5-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-Hydroksi-4-amino-pyrimidiinistä ja α -bromi-2-metoksi-4-syano-asetofenonista.

Saanto:	27 % teor.	Sulamispiste:	308-310°C
Laskettu:	C 61,08 H 4,02 N 20,35		
Saatu:	61,15 3,98 19,97		

Esimerkki 56

2-(2-Metoksi-4-dimetyyliaminosulfonyyli-fenyyli)-8H-imidatso/1,2-c/pyrimidin-7-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-Amino-4-hydroksi-pyrimidiinistä ja α -bromi-2-metoksi-4-dimetyyliaminosulfonyyli-asetofenonista.

Saanto:	39,4 % teor.	Sulamispiste:	297-300°C
Laskettu:	C 51,86 H 4,35 N 16,13 S 9,23		
Saatu:	51,58 4,54 16,10 9,15		

Esimerkki 57

7-(2-Metoksi-4-metyylisulfonyylioksi-fenyyli)-1H-imidatso(1,2-a/-1,3,5/triatsin-2-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-Amino-4-hydroksi-/1,3,5/triatsiinista ja α -bromi-2-metoksi-4-metyylisulfonyylioksi-asetofenonista.

Saanto:	17,5 % teor.	Sulamispiste:	258-261°C
Laskettu:	C 44,06 H 3,98 N 15,81 S 9,14		
Saatu:	43,86 3,93 15,64 9,21		

Esimerkki 58

7-(2-Metoksi-4-metyylisulfonyyli-fenyyli)-1H,3H-imidatso/1,2-a/-
/1,3,5/triatsin-2,4-dioni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 6-Amino-1H,3H-/1,3,5/triatsin-2,4-dionista ja α -bromi-2-metoksi-4-metyylisulfonyyli-asetofenonista.

Saanto: 22 % teor. Sulamispiste: $>300^{\circ}\text{C}$

Laskettu: C 46,42 H 3,59 N 16,66

Saatu: 46,38 3,71 16,78

Massaspektri: $M^{+} = 336 \text{ m/e}$.

Esimerkki 59

7-(2-Metoksi-4-metyylisulfonylioksi-fenyyli)-1H,3H-imidatso-/1,2-a//1,3,5/triatsin-2,4-dioni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 6-Amino-1H,3H-/1,3,5/triatsin-2,4-dionista ja α -bromi-2-metoksi-4-metyylisulfonylioksi-asetofenonista.

Saanto: 22 % teor. Sulamispiste: $>300^{\circ}\text{C}$

Laskettu: C 44,32 H 3,43 N 15,90

Saatu: 44,51 3,55 15,68

Massaspektri: $M^{+} = 352 \text{ m/e}$.

Esimerkki 60

7-(2-Metoksi-4-dimetyyliaminosulfonyyli-fenyyli)-1H,3H-imidatso-/1,2-a//1,3,5/triatsin-2,4-dioni

Esimerkki 61

2-(2-Metoksi-4-metyylisulfonyyli-fenyyli)-7H-imidatso/1,2-a/pyratsin-8-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 3-Amino-1H-pyratsin-2-onista ja α -bromi-2-metoksi-4-metyylisulfonyyli-asetofenonista.

Saanto: 56 % teor. Sulamispiste: 283-286°C (haj.)

Esimerkki 62

2-(2-Metoksi-4-metyylisulfonyylioksi-fenyyli)-7H-imidatso/1,2-a/-pyratsin-8-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 3-Amino-1H-pyratsin-2-onista ja α -bromi-2-metoksi-4-metyylisulfonyylioksi-asetofenonista.

Saanto: 43 % teor. Sulamispiste: 273-275°C

Laskettu: C 50,11 H 3,91 N 12,52 S 9,55

Saatu: 49,80 3,99 12,82 9,61

Esimerkki 63

2-(2-Naftyyli)-7H-imidatso/1,2-a/pyratsin-8-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 3-Amino-1H-pyratsin-2-onista ja 2-(2-bromiasetyyli)-naftaliinistä.

Saanto: 47 % teor. Sulamispiste: >300°C

Laskettu: C 75,77 H 4,24 N 16,08

Saatu: 75,17 4,14 15,83

Esimerkki 64

Saanto:	28,1 % teor.	Sulamispiste:	307-309°C
Laskettu:	C 51,32 H 3,98 N 18,41 S 10,52		
Saatu:	51,21 4,10 18,15 10,85		

Esimerkki 652-(1-Metoksi-naft-4-yyli)-8H-imidatso/1,2-a/pyrimidin-7-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti α -bromi-4-(1-metoksi)-aseto-naftonista ja 2-Amino-4-hydroksi-pyrimidiinistä.

Saanto:	15 % teor.	Sulamispiste:	300-301°C (haj.)
Laskettu:	C 70,09 H 4,50 N 14,42		
Saatu:	69,87 4,49 14,31		

Esimerkki 662-(2-Metoksi-naft-6-yyli)-6H-imidatso/1,2-c/pyrimidin-5-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti α -bromi-6-(2-metoksi)-asetonaf-tonista ja 2-Hydroksi-4-amino-pyrimidiinistä.

Saanto:	15,3 % teor.	Sulamispiste:	>300°C
Laskettu:	C 70,09 H 4,50 N 14,42		
Saatu:	70,29 4,62 14,54		

Esimerkki 672-(1-Metoksi-naft-2-yyli)-8H-imidatso/1

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti α -bromi-2-asetonaftonista ja 2-Amino-4-hydroksi-pyrimidiinistä.

Saanto:	11 % teor.	Sulamispiste:	>250°C
Laskettu:	C 73,55 H 4,24 N 16,08		
Saatu:	73,26 4,30 15,82		

Esimerkki 69

2-(4-Amino-2-metoksi-fenyyli)-5H-imidatso/1,2-b/pyridatsin-6-oni

1,7 g (5,36 mmoolia) 2-(4-Asetamino-2-metoksi-fenyyli)-6-kloori-imidatso/1,2-b/pyridatsiinia kuumennetaan refluksoiden 32 tuntia 150 ml:ssa 4n kaliumhydroksidia. Jäähdyttämisen ja suodattamisen jälkeen säädetään pH-arvoon 6,5 jääetikalla. Saostunut sakka erotetaan imulla, pestään vedellä ja kuivataan tyhjökuivauskaapissa fosforipentoksidilla.

Saanto:	84 % teor.	Sulamispiste:	243-250°C (haj.)
Laskettu:	C 60,93 H 4,72 N 21,86		
Saatu:	60,76 4,67 20,50		

Esimerkki 70

2-(2-Metoksi-4-sulfamyyli-fenyyli)-5H-imidatso/1,2-b/pyridatsin-6-oni

Valmistetaan esimerkin 4 mukaisesti 6-Kloori-2-(2-metoksi-4-sulfamyyli-fenyyli)-imidatso/1,2-b/pyridatsiinista ja 4n kaliumhydroksidista.

lisulfonamidofenyyli)-imidatso/1,2-b/pyridatsiinista ja 4n kaliumhydroksidista.

Saanto:	64 % teor.	Sulamispiste:	303-305°C(haj.)
Laskettu:	C 50,29 H 4,22 N 16,76 S 9,59		
Saatu:	50,29 4,09 16,81 9,81		

Esimerkki 72

2-(2-Metoksi-4-metyylisulfonyylioksi-fenyyli)-6H-imidatso/1,2-d/-
/1,2,4/triatsin-5-oni

336 mg (2 mmoolia) 5-Amino-2H-1,2,4-triatsin-3-onia suspendoidaan 20 ml absoluuttista dimetyyliformamidia, minkä jälkeen lisätään 1,14 g (3,5 mmoolia) ω-bromi-2-metoksi-4-metyylisulfonyylioksi-asetofenonia. Tämän jälkeen kuumennetaan 2 tuntia 120°C:ssa samalla sekoittaen, jolloin keltainen suspensio muuttuu kirkkaaksi oranssinpunaiseksi liuokseksi. Reaktioliuos sekoitetaan 100 ml jäävettä, jolloin aluksi viskoosinen öljy kiteytyy hitaasti. Kiteinen raakatuote erotetaan imulla ja sen jälkeen kiteytetään vielä kerran uudelleen etanoli/dimetyyliformamidista (3:1) lisäämällä aktiivihiliä.

Saanto:	145 mg (14,3% teor.)	Sulamispiste:	262-264°C(haj.)
Laskettu:	C 46,44 H 3,60 N 16,66 S 9,54		
Saatu:	46,45 3,72 16,70 9,50		

Esimerkki 73

2-(4-Dimetyyliaminosulfonyyli-2-metoksi-f

Edellisten esimerkkien mukaisesti saadaan seuraavat yhdisteet:

2-(4-Aminokarbonyyli-fenyyli)-6H-imidatso/1,2-c/pyrimidin-5-oni.

7-(4-Metyyliaminokarbonyyli-fenyyli)-1H-imidatso/1,2-a//1,3,5/-
triatsin-2-oni.

2-(2-Metoksi-4-metyylisulfonyyli-fenyyli)-6H-imidatso/1,2-c/py-
rimidin-5-oni.

2-(2,4-Dimetoksi-5-dimetyyliaminosulfonyyli-fenyyli)-6H-imidatso-
/1,2-c/pyrimidin-5-oni.

2-(2-Metoksi-4-metyylisulfonyylioksi-fenyyli)-1H-imidatso/1,2-c/-
pyrimidin-7-oni.

2-(2-Metoksi-4-metyylisulfonyylioksi-fenyyli)-5H-imidatso/1,2-b/-
pyridatsin-6-oni.

2-(4-Metyylisulfonamido-fenyyli)-5H-imidatso/1,2-b/pyridatsin-6-oni.

2-(4-Amino-fenyyli)-5H-imidatso/1,2-b/pyridatsin-6-oni.

6-(2-Metoksi-4-metyylisulfonyylioksi-fenyyli)-1H-imidatso/2,1-g/-
/1,2,4/triatsin-2-oni.

6-(4-Metyylisulfonyylioksi-fenyyli)-1H-imidatso/2,1-f//1,2,4/triat-
sin-2-oni.

6-(2-Metoksi-4-sulfamyyli-fenyyli)-1H-imidatso/2,1-f//1,2,4/tri-
atsin-2-oni.

6-(2-Metoksi-4-metyyliaminosulfonyyli-fenyyli)-1H-imidatso/1,2-g/-
/1,2,4/triatsin-2-oni.

6-(2-Metoksi-4-dimetyyliaminosulfonyyli-fenyyli)-1H-imidatso

6-(2-Metoksi-4-metyylimerkapto-fenyyli)-1H-imidatso/2,1-g/-
/1,2,4/triatsin-2-oni.

6-(2-Metoksi-4-metyylisulfinyyli-fenyyli)-1H-imidatso/2,1-f/-
/1,2,4/triatsin-2-oni.

6-(2-Metoksi-4-metyylisulfonyyli-fenyyli)-1H-imidatso/2,1-g/-
/1,2,4/triatsin-2-oni.

6-(4-Bentsyylioksi-2-metoksi-fenyyli)-2-metyylimerkapto-3H-imidat-
so-/2,1-g//1,2,4/triatsin-4-oni.

6-(4-Bentsyylioksi-2-metoksi-fenyyli)-1H,3H-imidatso/2,1-f//1,2,4/-
triatsin-2,4-dioni.

6-(4-Hydroksi-2-metoksi-fenyyli)-3H-imidatso/2,1-f//1,2,4/-triatsin-4-oni.

6-(2-Metoksi-4-metyylisulfonyylioksi-fenyyli)-3H-imidatso/2,1-f/-
/1,2,4/triatsin-4-oni.

6-(4-Hydroksi-2-metoksi-fenyyli)-1H,3H-imidatso/2,1-f//1,2,4/-
triatsin-2,4-dioni.

6-(2-Metoksi-4-metyylisulfonyylioksi-fenyyli)-1H,3H-imidatso/2,1-f/-
/1,2,4/triatsin-2,4-dioni.

2-(2-Metoksi-4-metyylisulfonyylioksi-fenyyli)-7H-imidatso/1,2-d/-
/1,2,4/triatsin-8-oni.

2-(4-Metyylisulfonyylioksi-fenyyli)-7H-imidatso/1,2-d//1,2,4/triatsin-8-oni.

2-(2-Metoksi-4-sulfamyyli-fenyyli)-7H-imidatso/1,2-d//1,2,4/-
triatsin-8-oni.

2-(2-Metoksi-4-dimetyyliaminosulfonyyli-fenyyli)-7H-imidatso-
/1,2-d//1,2,4/triatsin-8-oni.

2-(2-Metoksi-4-metyylimerkapto-fenyyli)-7H-imidatso/1,2-d/-
/1,2,4/triatsin-8-oni.

2-(2-Metoksi-4-metyylisulfinyyli-fenyyli)-7H-imidatso/1,2-d/-
/1,2,4/triatsin-8-oni.

2-(2-Metoksi-4-metyylisulfonyyli-fenyyli)-7H-imidatso/1,2-d/-
/1,2,4/triatsin-8-oni.

2-(2-Metoksi-4-sulfamyyli-fenyyli)-6H-imidatso/1,2-d//1,2,4/-
triatsin-5-oni.

2-(2-Metoksi-4-metyyliaminosulfonyyli-fenyyli)-6H-imidatso-/1,2-d/-
/1,2,4/triatsin-5-oni.

2-(2-Metoksi-4-dimetyyliaminosulfonyyli-fenyyli)-6H-imidatso-
/1,2-d//1,2,4/triatsin-5-oni.

2-(2-Metoksi-4-metyylimerkapto-fenyyli)-6H-imidatso/1,2-d/-
/1,2,4/triatsin-5-oni.

2-(2-Metoksi-4-metyylisulfinyyli-fenyyli)-6H-imidatso/1,2,-d/-
/1,2,4/triatsin-5-oni.

2-(2-Metoksi-4-metyylisulfonyyli-fenyyli)-6H-imidatso/1,2-d/-
/1,2,4/triatsin-5-oni.

2-(2-Metoksi-4-metyylisulfonamido-fenyyli)-7H-imidatso/1,2-a/-
pyratsin-8-oni.

2-(2-Metoksi-4-dimetyyliaminosulfonyyli-fenyyli)-7H-imidatso-
/1,2-a/pyratsin-8-oni.

2-(2-Metoksi-4-metyylisulfonyyli-fenyyli)-6H,8H-imidatso/1,2-a/-pyrimidin-5,7-dioni.

2-(2-Metoksi-4-metyylisulfonamido-fenyyli)-6H,8H-imidatso/1,2-a/-pyrimidin-5,7-dioni.

2-(2-Metoksi-4-dimetyyliaminosulfonyyli-fenyyli)-6H,8H-imidatso-/1,2-a/pyrimidin-5,7-dioni.

6-(2-Metoksi-4-metyylisulfonyylioksi-fenyyli)-1H,3H-imidatso-/2,1-f//1,2,4/triatsin-2,4-dioni.

6-(2-Metoksi-4-metyylisulfonyyli-fenyyli)-1H,3H-imidatso/2,1-f/-/1,2,4/triatsin-2,4-dioni.

6-(2-Metoksi-4-metyylisulfonamido-fenyyli)-1H,3H-imidatso/2,1-f/-/1,2,4/triatsin-2,4-dioni.

6-(2-Metoksi-4-dimetyyliaminosulfonyyli-fenyyli)-1H,3H-imidatso-/2,1-f//1,2,4/triatsin-2,4-dioni.

7-(2-Metoksi-4-metyylisulfonamido-fenyyli)-1H,3H-imidatso/1,2-a/-/1,3,5/triatsin-2,4-dioni.

2-(4-Metoksi-fenyyli)-6H,8H-imidatso/1,2-a/pyrimidin-5,7-dioni.

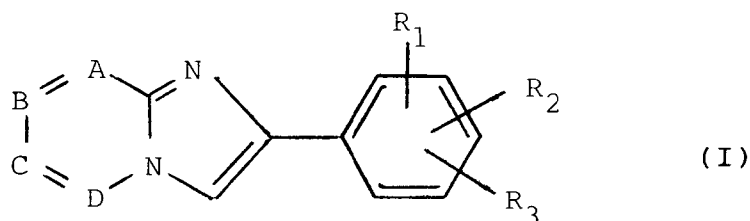
2-(4-Metyylisulfonamido-fenyyli)-6H,8H-imidatso/1,2-a/pyrimidin-5,7-dioni.

6-(4-Metoksi-fenyyli)-1H,3H-imidatso/2,1-f//1,2,4/triatsin-2,4-dioni.

6-(4-Metyylisulfonyylioksi-fenyyli)-1H,3H-imidatso/2,1-f//1,2,4/-triatsin-2,4-dioni.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä valmistaa farmakologisesti käyttökelpoisia imidatsojohdannaisia, joiden kaava (I) on



jossa

yksi tai kaksi ryhmistä A, B, C tai D on typpi-atomi, jokin toinen ryhmistä A, B, C tai D on hydroksimetriiniryhmä ja muut ryhmät A, B, C tai D ovat metriiniryhmiä, jolloin yksi näistä metriiniryhmistä, mikäli se on typpi-atomin vieressä, voi olla korvattu hydroksimetriiniryhmällä, R₁ ja R₂ yhdessä kahden niiden välissä sijaitsevan fenyyli-renkaan hiili-atomin kanssa fenyyli- tai metoksisfenyyli-rengasta ja

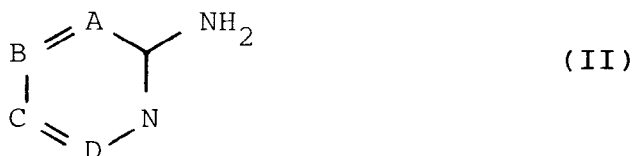
R₃ on vety-atomi tai metoksi-ryhmä tai yksi ryhmistä R₁, R₂ tai R₃ on hydroksi-, bentsyylialkoksi-, metyyli-merkaptto-, metyyli-sulfinyyli-, metyyli-sulfonyyli-, amino-, metyyli-sulfonyylioksi-, sulfamyyli-, metyyli-amino-sulfonyyli-, dimetyyli-amino-sulfonyyli-, metyyli-sulfonamido-, N-metyyli-metyyli-sulfonamido-, syano-, aminokarbonyyli-, metyyli-aminokarbonyyli- tai dimetyyli-aminokarbonyyliryhmä tai kun

R₂ ja R₃ eivät tarkoita samanaikaisesti vety-atomeja tai kun A, B, C ja D yhdessä imidatsolirenkaan kanssa ei ole imidatso[1,2-b]pyridatsin-6(5H)-oni, imidatso[1,2-c]pyrimidin-5(6H)-oni myös metoksi-ryhmä,

jokin toinen ryhmistä R_1 , R_2 tai R_3 on vetyatomi tai metoksi-ryhmä ja

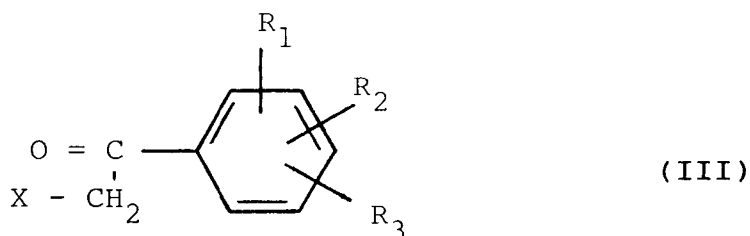
viimeinen ryhmistä R_1 , R_2 tai R_3 on vetyatomi tai metoksiryhmä, jolloin kaikissa edellä mainituissa ryhmissä alkyyliosaa voi sisältää 1 tai 2 hiiliatomia, niiden tautomeereja ja niiden happoadditiosuoloja, t u n n e t t u siitä, että

a) yleiskaavan II mukainen yhdiste



jossa

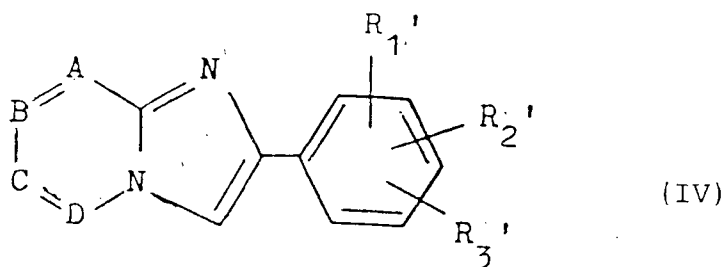
A, B, C ja D tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan yleiskaavan III mukaisen yhdisteen kanssa



jossa

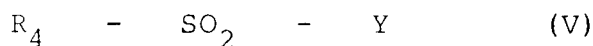
R_1 , R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja X on nukleofiilinen poistuva ryhmä kuten hlaogeeniatomi, tai

b) sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdsiteiden valmistamiseksi, jossa ainakin yksi ryhmistä R_1 , R_2 tai R_3 on alkyyli-sulfonyylioksi-, alkyyli-sulfonamido tai N-alkyyli-alkyyli-sulfonamidoryhmä, yleiskaavan IV mukainen yhdiste



jossa

A, B, C ja D tarkoittavat samaa kuin edellä ja ryhmät R_1' , R_2' ja R_3' tarkoittavat samaa kuin R_1 , R_2 tai R_3 edellä lukuunottamatta alkyylisulfonyylioksi-, alkyylisulfonamido- ja N-alkyyli-alkyylisulfonamidoryhmää, jolloin kuitenkin yhden ryhmistä R_1' , R_2' tai R_3' on oltava hydroksi-, amino-, metyyliamino- tai etyyliaminoryhmä, saatetaan reagoimaan yleiskaavan V mukaisen yhdisteen kanssa

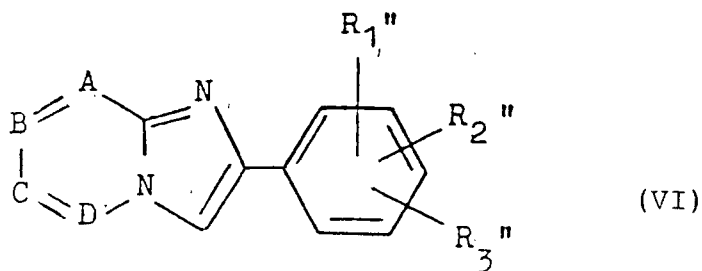


jossa

R_4 on metyyli- tai etyyli-ryhmä ja

Y on nukleofiilinen poistuva ryhmä kuten halogeeniatomi tai alkoksiryhmä, tai

c) sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa ainakin yksi ryhmistä R_1 , R_2 tai R_3 on alkoksi-, fenyyli-alkoksi- tai alkyylimerkaptoryhmä tai yksi ryhmistä R_1 , R_2 tai R_3 on N-alkyyli-alkyylisulfonamidoryhmä, yleiskaavan VI mukainen yhdiste



jossa

A, B, C ja D tarkoittavat samaa kuin edellä ja

R_1'' , R_2'' ja R_3'' tarkoittavat samaa kuin R_1 , R_2 tai R_3 edellä, jolloin kuitenkin ainakin yhden ryhmistä R_1'' , R_2'' tai R_3'' on oltava

hydroksi-, merkapto- tai alkyylisulfonamidoryhmä, alkyloidaan yleiskaavan VII mukaisella yhdisteellä

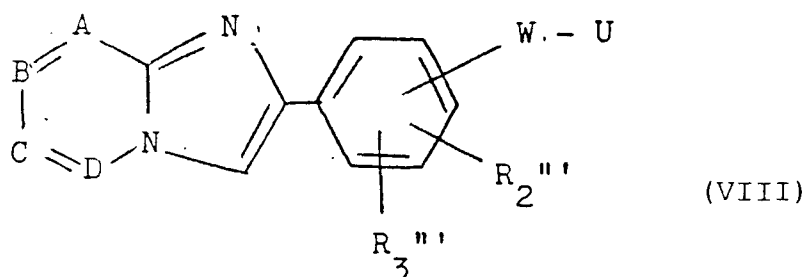


jossa

R_4 on alkyyli- tai fenyylialkyyli-ryhmä, jossa kulloinkin on yksi tai kaksi hiiliatomia alkyylisosassa, ja

Z on nukleofiilinen poistuva ryhmä kuten halogeeniatomi tai sulfonyylioksi-ryhmä, tai

d) sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa yksi ryhmistä R_1 , R_2 tai R_3 on aminokarbonyyli-, alkyyliaminokarbonyyli-, dialkyyliaminokarbonyyli-, sulfamyli-, alkyyliaminosulfonyyli- tai dialkyyliaminosulfonyyli-ryhmä, yleiskaavan VIII mukainen yhdiste



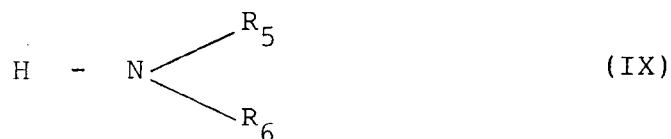
jossa

A, B, C ja D tarkoittavat samaa kuin edellä,

R_2''' ja R_3''' tarkoittavat samaa kuin R_1 , R_2 ja R_3 lukuunottamatta aminokarbonyyli-, alkyyliaminokarbonyyli-, dialkyyliaminokarbonyyli-, sulfomyli-, alkyyliaminosulfonyyli- tai dialkyyliaminosulfonyyli-ryhmää,

W on karbonyyli- tai sulfonyyli-ryhmä ja

U on nukleofiilinen poistuva ryhmä kuten halogeeniatomi tai alkoksi-ryhmä, saatetaan reagoimaan yleiskaavan IX mukaisen amiinin kanssa

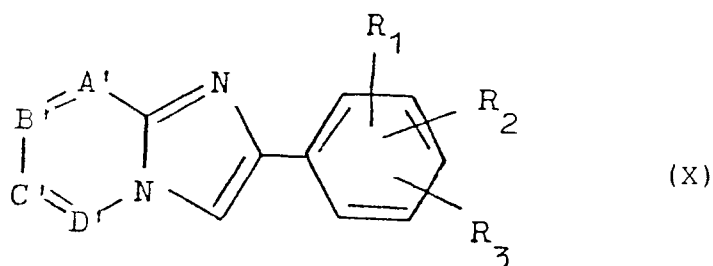


jossa

R_5 ja R_6 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat kulloin-

kin vetyatomi, metyyli- tai etyyli-ryhmä, tai

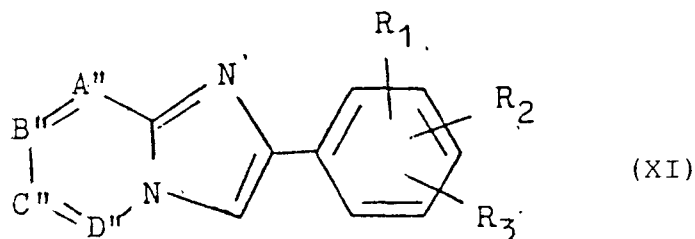
e) sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa A, B, C ja D tarkoittavat samaa kuin edellä ja yksi ryhmistä R_1 , R_2 tai R_3 on amino-, hydroksi- tai aminokarbonyyliryhmä, tai R_1 , R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä ja ainakin yksi ryhmistä A, B, C tai D on hydroksimetriiniryhmä, hydrolysoidaan yleiskaavan X mukainen yhdiste



jossa

R_1 , R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä ja A', B', C' ja D' tarkoittavat samaa kuin A, B, C ja D edellä, jolloin kuitenkin joko yksi edellä mainituista metiiniryhmistä on substituoitu hydrolyyttisesti pois lohkaistavissa olevalla ryhmällä kuten halogeeniatomilla, alkoksi- tai alkyylimerkaptoryhmällä tai yhden ryhmistä R_1 , R_2 tai R_3 on oltava alkanoyyliamino-, syano- tai alkyylisulfonyylioksiryhmä, tai

f) sellaisten yleiskaavan I mukaisten valmistamiseksi, joissa ainakin yksi tai kaksi ryhmistä A, B, C tai D on typpi-atomi, jokin toinen ryhmistä A, B, C tai D on hydroksimetriini- tai alkyylimerkaptometriiniryhmä ja muut ryhmät A, B, C tai D ovat metiiniryhmiä, lohkaistaan pelkistävästi yksi tai kaksi ryhmää pois yleiskaavan XI mukaisesta yhdisteestä



jossa

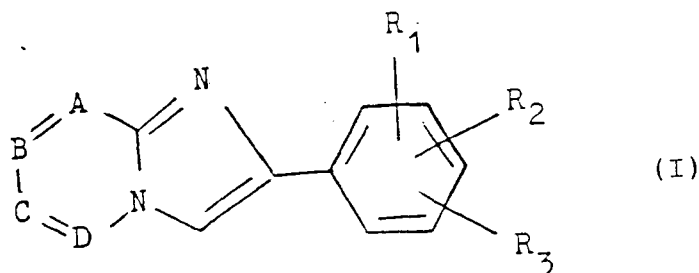
R_1 , R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä ja ryhmät A", B", C" ja D" tarkoittavat samaa kuin A, B, C ja D edellä, jolloin kuitenkin ainakin yhden edellä mainituista metiiniryhmistä on oltava pelkistävästi pois lohkaistavissa olevalla ryhmällä kuten halogeeniatomilla tai alkyylimerkapto-ryhmällä ja

sen jälkeen muunnetaan haluttaessa näin saatu yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa yksi ryhmistä R_1 , R_2 tai R_3 on aminoryhmä, vastaavasti diatsoniumsuolaksi muuntamisen jälkeen yleiskaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa yksi ryhmistä R_1 , R_2 tai R_3 on syanoryhmä, tai

näin saatu yleiskaavan I mukainen yhdiste muunnetaan happoadditiosuolakseen, erityisesti happoadditiosuolakseen fysiologisesti sopivan epäorgaanisen tai orgaanisen hapon kanssa.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av imidazoderivater med den allmänna formeln I.



där

en eller två av grupperna A, B, C eller D är en kväveatom,

någon annan av grupperna A, B, C eller D är en hydroximetin-grupp och

de övriga grupperna A, B, C eller D är metingrupper, varvid en av dessa metingrupper, såvida den är närliggande till en av kväveatomerna, kan vara ersatt med en hydroximetingrupp eller en med en alkylmerkaptogrupp substituerad metingrupp,

R₁ och R₂ tillsammans med de två mellanliggande kolatomerna i fenylringen avser en fenylring, som eventuellt är substituerad med en alkoxigrupp och

R₃ är en väteatom eller en alkoxigrupp eller

en av grupperna R₁, R₂ eller R₃ är hydroxi-, fenylalkoxi-, alkylmerkapto-, alkylsulfinyl-, amino-, alkylsulfonyloxi, sulfamyl-, alkylaminosulfonyl-, dialkylaminosulfonyl-, alkylsulfonamido-, N-alkylalkylsulfonamido-, cyano-, amino-karbonyl-, alkylaminokarbonyl- eller dialkylaminokarbonyl-grupp eller

då R₂ och R₃ icke samtidigt avser väteatomer eller

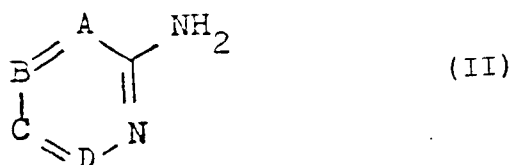
då A, B, C och D tillsammans med imidazolringen icke är

imidazo/1,2-b/pyridazin-6(5H)-on, imidazo/1,2-c/pyrimidin-5(6H)-on och 5-alkylmerkaptimidazo/1,2-c/pyrimidin-7(8H)-on, ävensom en alkoxi- eller alkylsulfonylgrupp,

någon annan av grupperna R_1 , R_2 eller R_3 är en väteatom, hydroxi- eller alkoxigrupp och

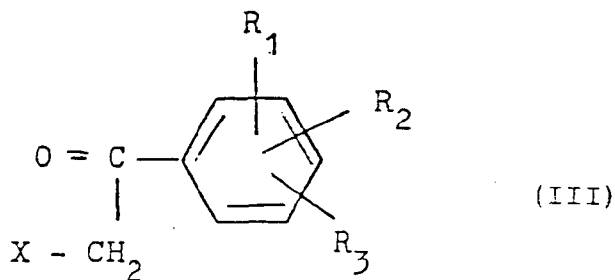
den sista av grupperna R_1 , R_2 eller R_3 är en väteatom eller en alkoxigrupp, varvid i alla ovannämnda grupper alkylidenen kan innehålla 1 eller 2 kolatomer, deras tautomerer och deras syra-additionssalter, k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) en förening med den allmänna formeln II



där

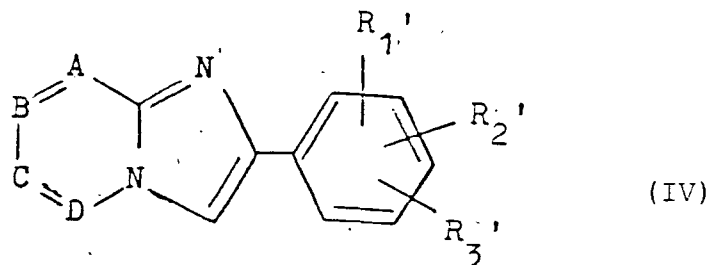
A, B, C och D avser samma som ovan, bringas att reagera med en förening med den allmänna formeln III



där

R_1 , R_2 och R_3 avser samma som ovan, och X är en nukleofil avgående grupp såsom en halogenatom, eller

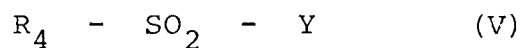
b) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, där åtminstone en av grupperna R_1 , R_2 eller R_3 är en alkylsulfonyloxi-, alkylsulfonamido- eller N-alkyl-alkylsulfonamido-grupp, bringas en förening med den allmänna formeln IV



där

A, B, C och D avser samma som ovan och

R_1' , R_2' och R_3' avser samma som R_1 , R_2 eller R_3 ovan, med undantag av alkylsulfonyloxi-, alkylsulfonamido- och N-alkyl-alkylsulfonamidogruppen, varvid dock en av grupperna R_1' , R_2' eller R_3' bör vara en hydroxi-, amino-, metylamino- eller etylaminogrupp, att reagera med en förening med den allmänna formeln (V)

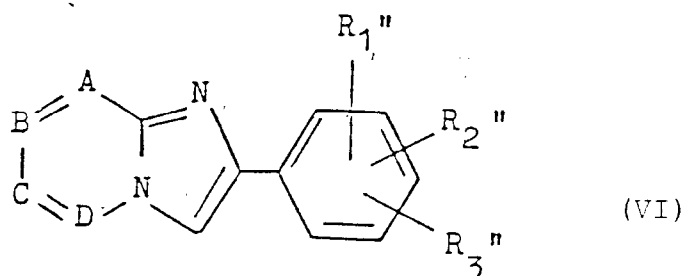


där

R_4 är en metyl- eller etylgrupp och

Y är en nukleofil avgående grupp såsom en halogenatom eller en alkoxigrupp, eller

c) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, där åtminstone en av grupperna R_1 , R_2 eller R_3 är en alkoxi-, fenylalkoxi- eller alkylmerkaptogrupp eller en av grupperna R_1 , R_2 eller R_3 är en N-alkyl-alkylsulfonamidogrupp, alkyleras en förening med den allmänna formeln VI



där

A, B, C och D avser samma som ovan och

R_1'' , R_2'' och R_3'' avser samma som R_1 , R_2 eller R_3 ovan, varvid dock åtminstone en av grupperna R_1'' , R_2'' eller R_3'' bör vara en hydroxi-, merkapto- eller alkylsulfonamidogrupp, med en förening med den allmänna formeln VII

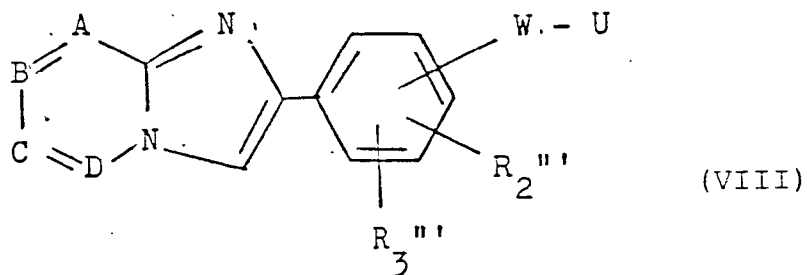


där

R_4 är en alkyl- eller fenylalkylgrupp med i respektive fall en eller två kolatomer i alkyliden, och

Z är en nukleofil avgående grupp såsom en halogenatom eller en sulfonyloxigrupp, eller

d) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, där en av grupperna R_1 , R_2 eller R_3 är en aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, dialkylaminokarbonyl, sulfamyl-, alkylaminosulfonyl- eller dialkylaminosulfonylgrupp, bringas en förening med den allmänna formeln VIII



där

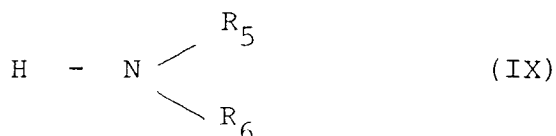
A, B, C och D avser samma som ovan,

R_2''' och R_3''' avser samma som R_1 , R_2 och R_3 ,

med undantag av aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, dialkylaminokarbonyl-, sulfamyl-, alkylaminosulfonyl- eller dialkylaminosulfonylgruppen,

W är en karbonyl- eller sulfonylgrupp och

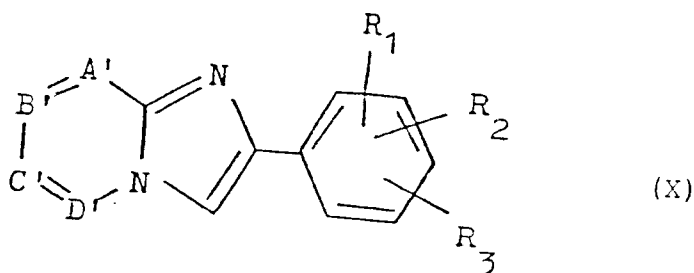
U är en nukleofil avgående grupp såsom en halogenatom eller en alkoxigrupp, att reagera med en amin med den allmänna formeln IX



där

R_5 och R_6 , som kan vara likadana eller olika, i respektive fall är en väteatom, metyl- eller etylgrupp, eller

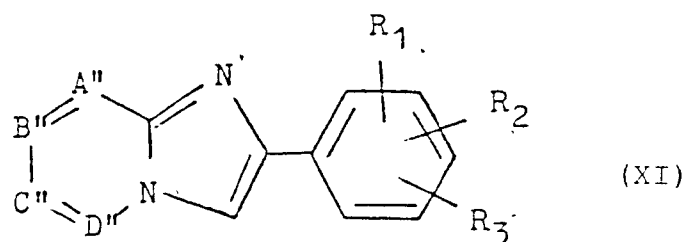
e) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, där A, B, C och D avser samma som ovan och en av grupperna R_1 , R_2 eller R_3 är en amino-, hydroxi- eller aminokarbonylgrupp, eller R_1 , R_2 och R_3 avser samma som ovan och åtminstone en av grupperna A, B, C eller D är en hydroximetingrupp, hydrolyseras en förening med den allmänna formeln X



där

R_1 , R_2 och R_3 avser samma som ovan och A' , B' , C' och D' avser samma som A, B, C och D ovan, varvid dock antingen en av ovannämnda metingrunder är substituerad med en hydrolytiskt avspjälkbar grupp såsom med en halogenatom, en alkoxi- eller alkylmerkaptogrupp eller bär en av grupperna R_1 , R_2 eller R_3 vara en alkanoylamino-, cyano- eller alkylsulfonylgrupp, eller

f) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, där åtminstone en eller två av grupperna A, B, C eller D är en kväveatom, någon annan av grupperna A, B, C eller D är en hydroximetin- eller alkylmerkaptometingrupp och de övriga av grupperna A, B, C eller D är metingrupper, avspjälkes reductivt från en förening med den allmänna formeln XI två grupper



i vilken formel

R_1 , R_2 och R_3 avser samma som ovan och grupperna A'', B'', C'' och D'' avser samma som A, B, C och D ovan, varvid dock åtminstone en av ovannämnda metingrupper bör vara substituerad med en reductivt avspjälkbar grupp såsom med en halogenatom eller en alkylmerkaptogrupp, och

därefter överföres vid behov en så erhållen förening med den allmänna formeln I, där en av grupperna R_1 , R_2 , eller R_3 är en aminogrupp, efter omvandling till motsvarande diazoniumsalt, till en förening med den allmänna formeln I, där en av grupperna R_1 , R_2 eller R_3 är en cyanogrupp, eller

en så erhållen förening med den allmänna formeln I överföres till sitt syraadditionssalt, speciellt till sitt syraadditionssalt med en fysiologiskt lämplig oorganisk eller organisk syra.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att den framställda föreningen med den allmänna formeln I är 2-(2-metoxi-4-metylsulfonyloxifenyl)-8H-imidazo/1,2-a/pyrimidin-7-on, dess tautomer eller dess syraadditionssalt.

3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t

därav, att den framställda föreningen med den allmänna formeln I är 2-(2-metoxi-4-cyanofenyl)-8H-imidazo/1,2-a/pyridimin-7-on, dess tautomer eller dess syraadditionssalt.

4. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att den framställda föreningen med den allmänna formeln I är 2-(2-metoxi-4-metylsulfonyloxifenyl)-7-imidazo/1,2-a/pyrazin-8-on, dess tautomer eller dess syraadditionssalt.

217

Hak.n:o

855081

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökninga

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

FI _____

CH _____

DE	H	2. 511. 316	6072	487/04
	H	2. 820. 938	6072	487/04

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

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

EP P 113.236 C07 D487/04
P 120.589 C07 D471/04

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

6/7-89 Pella Lahminen

Allekirjoitus