

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 910602 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 910602

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D233/84
C07D491/113
C07D401/12
C07D403/12
C07D417/12

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 07.02.1991

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 07.02.1991

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 11.08.1991

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

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

10.02.1990 DE 4004061

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Hoechst Aktiengesellschaft, 65926 Frankfurt am Main, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Graeve, Rolf, Germany, SAKSA, (DE)

2 • Okyayuz-Baklouti, Ismahan, BRD, SAKSA, (DE)

3 • Seiffge, Dirk, Germany, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Uudet imidatsolihdisteet, menetelmä niiden valmistamiseksi, lääkeaineet, joiden perustana nämä yhdisteet ovat sekä muutamat välituotteet

Nya imidazolföreningar, förfarande för deras framställning läkemedel baserade på dessa föreningar samt några mellanprodukter

Uudet imidatsolihydriidit, menetelmä niiden valmistamiseksi, lääkeaineet, joiden perustana nämä yhdisteet ovat sekä muutamat välituotteet

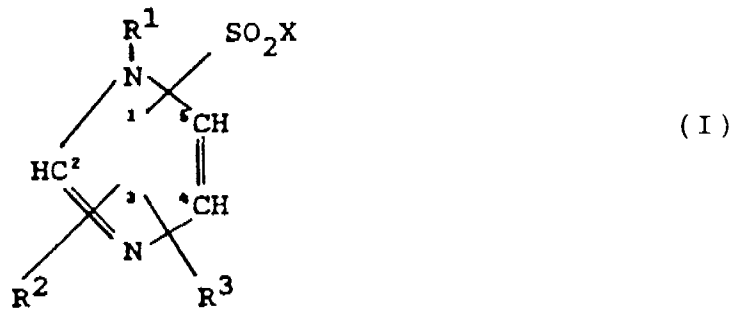
5 Verenkiertojärjestelmän sairauksien osuus kaikista kuolemantapauksista on viime vuosien aikana ollut suurin eli yli 50 %. Tähän ovat jälleen syynä pääasiallisesti tromboembooliset komplikaatiot. Vaikkakin maailmanlaajuisesti on ponnisteltu sairauden syiden selvittämiseksi, relevanttien riskitekijöiden karakterisoimiseksi ja havaitsemiseksi ja luotettavien hoitomenetelmien kehittämiseksi, 10 puuttuu yhä vielä tyydyttävä lääkehoito (L. Harker: Seminars in Thrombosis and Hemostasis, Vol. 12, no. 2, 134-155, 1986; de Gaetano et al.: Current issues in thrombosis prevention with antiplatelet drugs, 31, 517-549, 1986). 15 Verisuonitukoksia ehkäisevän ja anti-iskeemisen hoidon tavoitteena on häiriintyneiden elintoimintojen korjaaminen (esim. lihassuoritus katkokävelyssä (claudicatio intermittens)) ja täten elämän laadun parantaminen ehkäisemällä 20 varhainen invalidisoituminen ja viime kädessä kuolemaan johtavien tapausten estäminen.

Noin 5 % kaikista yli 50-vuotiaista ihmisistä kärsii ääreisverenkierron häiriöistä, ja näistä noin 10 % joutuu vaaraan kehittäessään raajojen kriittisen iskemian eli paikallisen verettömyyden (CLI = Critical limb ischemia). CLI:n esiintymistiheys on noin 500 - 1000/1 miljoona ihmistä/vuosi. Noin 60 % näistä potilaista saa korvaavan suonen, mutta noin 20 %:lle joudutaan tekemään primaari amputaatio. Vuoden kuluttua ainoastaan noin 55 %:lla potilaista on yhä molemmat alaraajat, ja noin 25 %:lle on jo tehty amputointi ja loput potilaat ovat kuolleet. Tämä 30 lyhyt esitys osoittaa vaikuttavalla tavalla, kuinka välttämätöntä perifeeristen verisuonia ahtauttavien sairauksien varhainen ja tehokas lääkehoito on.

Tähän mennessä tunnetuilla imidatsolisulfonamideilla on pääasiallisesti herbisidisiä ja biosidisiä ominaisuuksia (vrt. CA-A-1 222 752 vastaten patenttijulkaisua EP-A-96 003; EP-A-95 925, EP-A-O 298 196 ja EP-A-249 938), ne soveltuvat tekstiileissä käytettäviksi apuaineiksi tai muovien pehmittimiksi (US-A-3 932 444) tai vaikuttavat myös karboanhydraasin estäjinä (US-A-2 603 649).

Nyt todettiin, että useilla uusilla imidatsoliyhdisteillä (imidatsolisulfonihapolla ja imidatsolisulfonamideilla) on yllättäen hyvin arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, erityisesti sellaisia, jotka mahdollistavat verenkiertohäiriöiden ennaltaehkäisyyn ja hoidon, erityisesti mikroverenkierron eli pienten suonien verenkierron häiriöiden ja niistä johtuvien sairauksien ennaltaehkäisyyn ja hoidon. Kyseeseen tulevat seuraavan kaavan I mukaiset yhdisteet; nämä yhdisteet ja niiden fysiologisesti käytettävät suolat ovat tämän johdosta esillä olevan keksinnön kohteena.

Kaava I on



jossa

R^1 on $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyyli,

R^2 , R^3 ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät kulloinkin vetyä,

halogeenia, (F, Cl, Br, J), edullisesti klooria, tai $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -alkyyliä,

X on OH tai aminoryhmä, jolla on kaava II



jossa

R^4 on vety tai

$(C_1-C_7)-$, edullisesti $(C_1-C_4)-$ alkyyli, mahdollisesti substituoitu CN:llä, NH_2 :lla tai $COOH$:lla,

5 R^5 merkitsee $(C_1-C_8)-$, edullisesti $(C_1-C_5)-$ alkyyli-ryhmää, jossa, jos se sisältää enemmän kuin 1 C-atomin, voi olla 2 C-atomin välissä myös yksi fenyleeniryhmä ja sen (alifaattiset) C-atomit on substituoitu yhdellä tai useammalla seuraavista ryhmistä:

10 OH,

$(C_1-C_3)-$ alkoksi,

fenyyli, mahdollisesti substituoitu yhdellä - kolmella OH-ryhmällä, $(C_1-C_3)-$ alkoksiryhmillä, $(C_1-C_3)-$ alkoksi- $COOH$:lla, ja/tai $(C_1-C_3)-$ alkoksi- $COO(C_1-C_4)-$ alkyyllillä,

15 $COOH$,

$COO(C_1-C_3)-$ alkyyli,

$CONH_2$,

CN,

$(C_2-C_5)-$ alkinyyli,

20 NH_2 ,

NHR^6

$N(R^6)_2$

$N^{\oplus}(R^6)_3$

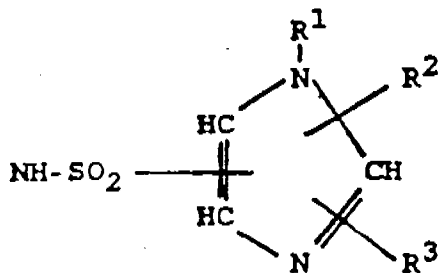
25

jossa R^6 merkitsee samanlaisia tai erilaisia seuraavia ryhmiä:

$(C_1-C_4)-$ alkyyli, $(C_2-C_6)-$ alkoksialkyyli ja fenyylialkyyli, jossa on 1-3 C-atomia alkyyliosassa,

$NH-CO-(C_1-C_6)-$ alkyyli,

30



($R^1:n$, $R^2:n$ ja $R^3:n$ merkitykset, kuten edellä)

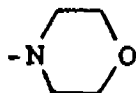
monosyklisiä 5-7-jäsenisiä, tyydyttyneitä tai tyydyttymättömiä - edullisesti tyydyttyneitä - heterosyklisiä ryhmiä, joissa on 1 N-atomi sekä mahdollisesti vielä yksi ylimääräinen N-, O- tai S-atomi renkaassa,

5 mahdollisesti substituoitu (C_1-C_3)-alkyyllillä, fenyylillä,

fenyylialkyyllillä, jossa on 1-3 C-atomia alkyyliosassa, OH:lla, ja/tai

10 oksolla (=O), mukaanlukien avoimet ja sykliset ketaalimuodot, joissa on 2-6 C-atomia ketaaliosassa, ja, jossa ren-
gas-S-atomi - jos sellainen esiintyy - voi myös olla hape-
tettu sulfoksidi(SO)- tai sulfoni(SO₂)-muodoksi, tai, jossa
R⁴ ja R⁵ muodostavat yhdessä amidi-N-atomin kanssa, johon
ne ovat liittyneet, - edullisesti tyydyttyneen - 5-7-jäse-
15 nisen heterosyklisen renkaan, joka voi sisältää amidi-N:n
lisäksi renkaassa vielä jonkin muun heteroatomin ryhmästä:
N, O ja S,
jolloin tosin substituoimaton morfoliini-rengas

20



on poissuljettu ja heterosyklinen rengas voi muutoin olla substituoitu seuraavilla ryhmillä:

(C_1-C_3)-alkoksi,

25 fenyylialkyyli, jossa on 1-4 C-atomia alkyyliosassa, fenyylili, mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla, edullisesti ainoastaan yhdellä seuraavista ryhmistä:

(C_1-C_3)-alkyyli,

OH,

30 (C_1-C_3)-alkoksi,

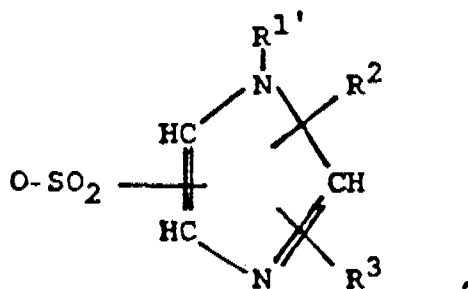
(C_1-C_3)-alkoksi-COOH,

(C_1-C_3)-alkoksi-COO(C_1-C_4)-alkyyli,

O-(C_1-C_4)-alkyyli,

35 O-SO₂-C₆H₅,

O-SO₂-C₆H₄CH₃,



jossa $R^{1'}$ merkitsee samaa kuin R^1 ja lisäksi se voi vielä merkitä vetyä, ja

10 R^2 :lla ja R^3 :lla on edellä mainittu merkitys, ja rengas-S-atomi - jos sellainen esiintyy - voi olla myös hapetettu sulfoksidi(SO)- tai sulfoni(SO₂)-muodoksi.

Edullisena pidettyjä kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset yhdisteet, joissa esiintyy vähintään yksi
15 seuraavista tunnusmerkeistä:

a) $R^1 = \text{CH}_3$ tai C_2H_5

b) R^2 , R^3 ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät kulloinkin vetyä, klooria tai CH_3 :a ja

c) $-\text{SO}_2\text{X}$ -ryhmä on imidatsolirenkaan 2- tai 4-asemas-
20 sa.

Edelleen kaavan I mukaisista yhdisteistä pidetään edullisina sulfonamideja; s.o. siis yhdisteitä, joissa



25 jolloin ryhmillä R^4 ja R^5 on edullisesti seuraava merkitys:

$R^4 = \text{H}$ ja

$R^5 = (\text{C}_2-\text{C}_5)$ -alkyyli-ryhmä, jossa on 2 C-atomin välissä fenyleeniryhmä ja sen (alifaattiset) C-atomit on
30 substituoitu yhteensä yhdellä tai kahdella, edullisesti ainoastaan yhdellä seuraavista ryhmistä:

hydroksifenyyli $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$,

CN,

(C_2-C_3) -alkinyyli,

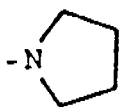
NH₂,
NHR⁶
N(R⁶)₂

5

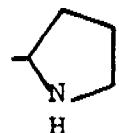
jossa R⁶ merkitsee samanlaisia tai erilaisia seuraavia ryhmiä:
(C₁-C₃)-alkyyli, (C₂-C₄)-alkoksiaalkyyli ja bentsyyli;

monosyklinen 5-6-jäseninen, tyydyttynyt heterosyklinen ryhmä seuraavasta ryhmästä:

10



15



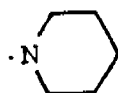
mahdollisesti substituoitu CH₃:lla tai oksolla (= O), jolloin oksoryhmä - jos se ei ole suoraan naapuri-asemassa renkaaseen N nähden - voi myös esiintyä syklisessä ke-
taalimuodossa

etyleeniglykolin

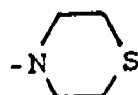
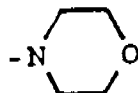


kanssa

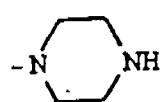
20



25



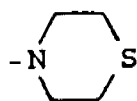
30



mahdollisesti substituoitu - edullisesti 2. N-atomissa substituoitu - CH₃:lla tai bentsyyllillä

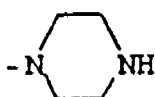
35

tai R⁴ ja R⁵ muodostavat yhdessä amidi-N-atomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, tyydyttyneen 6-jäsenisen, seuraavaa lajia olevan, heterosyklisen renkaan

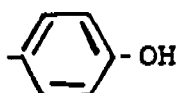


ja

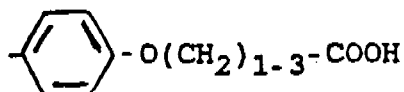
5



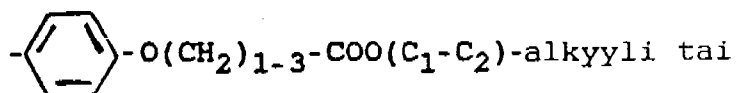
mahdollisesti substituoitu, edullisesti 2.
N-atomissa substituoitu jollakin seuraavista ryhmistä:



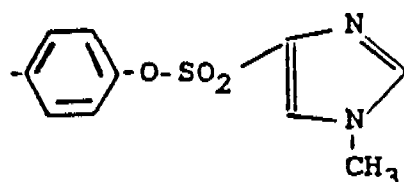
10



15



20



25

Sulfonamideista pidetään jälleen vähän edullisempina niitä yhdisteitä, jotka sisältävät erilliset ryhmät R^4 ja R^5 verrattuna niihin yhdisteisiin, joissa esiintyy yhdessä amidi-N:n kanssa renkaan muodostavat R^4+R^5 .

30

Erityisen edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat:

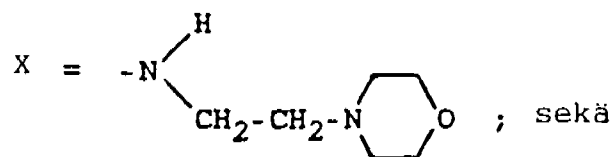
N-(2-morfolinoetyyli)-1-metyyli-2-imidatsolisulfonihappoamidi = kaavan I mukainen yhdiste, jossa

$R^1 = \text{CH}_3$,

$R^2 = R^3 = \text{H}$,

35

$-\text{SO}_2\text{X}$ -ryhmä on 2-asemassa ja

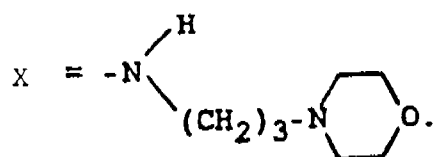


N-(3-morfolinopropyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisul-
fonihamppamidi = kaavan I mukainen yhdiste, jossa

$R^1 = \text{CH}_3$,

$R^2 = R^3 = \text{H}$,

$-\text{SO}_2\text{X}$ -ryhmä on 4-asemassa ja



Fysiologisesti käytettävinä suoloina tulevat kysee-
seen esimerkiksi:

jos kaavan I mukaisissa yhdisteissä esiintyy hap-
pamia ryhmiä (erityisesti, jos $X = \text{OH}$):

Na-, K-, NH_4 -suolat jne.;

jos kaavan I mukaisissa yhdisteissä esiintyy emäk-
sisiä ryhmiä: hydrokloridit, fysiologisesti käytettävien
orgaanisten happojen (etikkahapon, maleiinihapon, fumaari-
hapon jne.) kanssa muodostetut suolat jne.

Joitakin esimerkkejä keksinnönmukaisista, kaavan I
mukaisista yhdisteistä - sekä ei erityisemmin edullisista
että myös edullisena pidetyistä ovat:

1-metyyli-4-imidatsolisulfonihamppo,
1-etyyli-4-imidatsolisulfonihamppo,
1-metyyli-2-imidatsolisulfonihamppo,
5-kloori-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihamppo,
2-fluori-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihamppo,
4-kloori-1-metyyli-5-imidatsolisulfonihamppo,
1-metyyli-5-imidatsolisulfonihamppo,
1,2-dimetyyli-5-imidatsolisulfonihamppo,
N-(3-morfolinopropyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihampp-
amidi,

- N-(2-morfolinoetyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappo-
amidi,
- N-(4-morfolinobutyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappo-
amidi,
- 5 N-(5-morfolinopentyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihap-
poamidi,
- N-(3-morfolino-2-metyyli-1-propyyli)-1-metyyli-4-imidat-
solisulfonihappoamidi,
- N-(3-tiomorfolinopropyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisulfoni-
10 happoamidi,
- N-butyyli-N-(3-morfolino-1-propyyli)-1-metyyli-4-imidatso-
lisulfonihappoamidi,
- N-(2-piperidinoetyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappo-
amidi,
- 15 N-[3-(2-metyylipiperidino)-propyyli]-1-metyyli-4-imidatso-
lisulfonihappoamidi,
- N-(5-piperidinopentyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihap-
poamidi,
- N-[8-atsa-1,4-dioksa-spiro(4,5)dekyyli]-1-metyyli-4-imi-
20 datsolisulfonihappoamidi,
- N-(2-pyrrolidinoetyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihap-
poamidi,
- N-[2-((1-metyyli-2-pyrrolidinyyli)-etyyli)-1-metyyli-4-
imidatsolisulfonihappoamidi,
- 25 N<3[bis(2-metoksietyyli)-amino]-propyyli>-4-imidatsolisul-
fonihappoamidi,
- N-[4-(4-hydroksifenyyli)-piperatsino]-1-metyyli-4-imidat-
solisulfonihappoamidi,
- N-[3-(4-bentsyyli-1-piperatsinyyli)-propyyli]-1-metyyli-4-
30 imidatsolisulfonihappoamidi,
- N-[3-(4-metyylipiperatsino)-propyyli]-1-metyyli-4-imidats-
olisulfonihappoamidi,
- N-[3-(N-bentsyyli-N-metyyliamino)-1-propyyli]-1-metyyli-4-
imidatsolisulfonihappoamidi,

- N-(3-morfolinopropyyli)-1-metyyli-2-imidatsolisulfonihappoamidi,
 N-(2-morfolinoetyyli)-1-metyyli-2-imidatsolisulfonihappoamidi,
 5 N-(3-morfolinopropyyli)-4-kloori-1-metyyli-5-imidatsolisulfonihappoamidi,
 N-(3-morfolinopropyyli)-5-kloori-1-metyyli-5-imidatsolisulfonihappoamidi,
 N-(3-morfolinopropyyli)-1,2-dimetyyli-4-imidatsolisulfonihappoamidi,
 10 N-(5-morfolino-1-pentyyli)-5-kloori-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappoamidi,
 N-(3-morfolinopropyyli)-1-propyyli-4-imidatsolisulfonihappoamidi,
 15 N-(3-morfolinopropyyli)-1-propyyli-5-imidatsolisulfonihappoamidi,
 N-(3-morfolinopropyyli)-1-n-butyli-4-imidatsolisulfonihappoamidi,
 N-(3-morfolinopropyyli)-1-n-butyli-5-imidatsolisulfonihappoamidi,
 20 N-(3-morfolinopropyyli)-1-etyyli-4-imidatsolisulfonihappoamidi,
 N-(1,3-dimorfolino-2-propyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappoamidi,
 25 N-[4-(4-hydroksifenyyli)-piperatsino]-5-kloori-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappoamidi,
 1-(1-metyyli-5-kloori-4-imidatsolisulfonyyli)-4-[4-(1-metyyli-5-kloori-4-imidatsolisulfonyylioksi)-fenyyli]-piperatsiini,
 30 4-(1-metyyli-4-imidatsolisulfonyyli)-tetrahydro-4H-1,4-tiatsiini,
 1-[3-(1-metyyli-5-imidatsolisulfonyyli)-aminopropyyli]-2-pyrrolidinoni,
 N-(3-metoksipropyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappoamidi,
 35

- N-(4-hydroksifenetyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihap-
poamidi,
N-(4-hydroksifenetyyli)-5-kloori-1-metyyli-4-imidatsoli-
sulfonihappoamidi,
5 1,6-bis-(5-kloori-1-metyyli-4-imidatsolisulfonamido)-hek-
saani,
N-(2-syanoetyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappoamidi,
N-(5-syanopentyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappoami-
di,
10 N-(3-propargyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappoamidi,
4-[2-(1-metyyli-4-imidatsolisulfonyyli)-aminoetyyli]-fe-
noksi-etikkahappo,
4-[2-(5-kloori-1-metyyli-4-imidatsolisulfonyyli)-amino-
etyyli]-fenoksi-etikkahappo,
15 N-(3-morfolino-1-propyyli)-1-metyyli-5-imidatsolisulfoni-
happoamidi,
1,6-bis-(1-metyyli-4-imidatsolisulfonamido)-heksaani,
N-[3-(1-piperatsinyyli)-propyyli]-1-metyyli-4-imidatsoli-
sulfonihappoamidi,
20 4-metyyli-4-[3-(1-metyyli-4-imidatsolisulfamoyyli)-1-pro-
pyyli]-morfoliniumjodidi,
4-(1-metyyli-4-imidatsolisulfonyyli)-tetrahydro-4H-1,4-
tiatsiini-1,1-dioksidi,
4-[4-(5-kloori-1-metyyli-4-imidatsolisulfonyyli)-piperat-
sin-1-yyli]-fenoksietikkahappoetyyliesteri,
25 N-(6-aminoheksyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappoami-
di,
N-(3-aminopropyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappoami-
di,
30 N-(3-tiomorfolinopropyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisulfoni-
happoamidi-S-oksididi,
N-(3-metyyliamino-1-propyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisul-
fonihappoamidi,
N-[4-(morfolinometyyli)-bentsyyli]-1-metyyli-4-imidatsoli-
35 sulfonihappoamidi,

N-(3-dibentsyyliaminopropyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisul-
foni happoamidi,

N-(3-dimetyyliaminopropyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisulfo-
ni happoamidi,

5 N-(3-N-etyyli-N-isopropyyliaminopropyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisulfoni happoamidi,

N-[bis-(2-syanoetyyli)]-1-metyyli-4-imidatsolisulfoni hap-
poamidi,

10 N-[2-(2-pyridyyli)-etyyli]-1-metyyli-4-imidatsolisulfoni-
happoamidi,

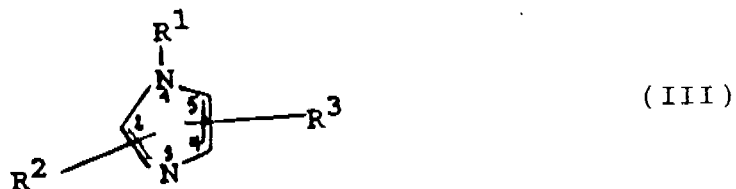
N-(5-karboksipentyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisulfoni happo-
amidi ja

N-(5-asetyylipentyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisulfoni happo-
amidi.

15 Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden fysiologi-
sesti käytettäviä suoloja voidaan valmistaa siten, että

a) imidatsolijohdannainen, jolla on yleinen kaava
III

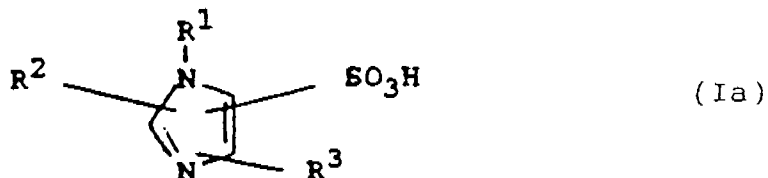
20



25

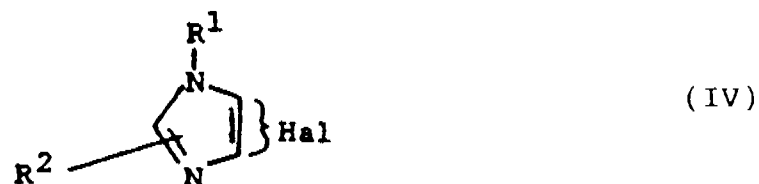
jossa R¹, R² ja R³ merkitsevät samaa kuin kaavassa I, ja
toinen asemista 4 tai 5 on substituoimaton, muutetaan sul-
foniomalla rikkihapon tai oleumin avulla, edullisesti noin
150 °C:n ja 180 °C:n välisessä lämpötilassa keksinnönmu-
kaisiksi yhdisteiksi, joilla on kaava Ia

30

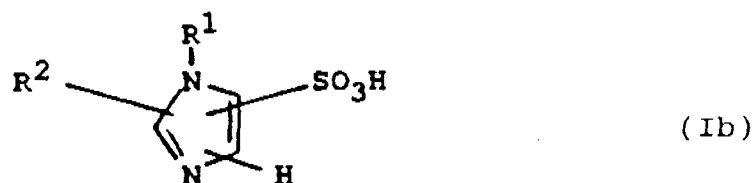


jossa R¹, R² ja R³ merkitsevät samoin samaa kuin kaavassa I,
tai siten, että

b) imidatsolijohdannainen, jolla on yleinen kaava



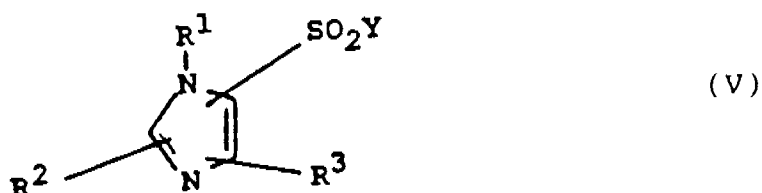
jossa R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin kaavassa I, ja toinen asemista 4 tai 5 sisältää halogeeniatomin (Cl, Br, J) ja toinen on substituoimaton, muutetaan sulfonoimalla ja lopuksi suorittamalla hydrogenolyttinen halogeenin poisto palladiumkatalysaattorien avulla, edullisesti noin 1-5 bar'in vetypaineessa polaarisisissä liuottimissa, kuten alkoholissa ja/tai vedessä ja huoneenlämpötilan ja noin 60 °C:n välisessä lämpötilassa yhdisteeksi, jolla on kaava Ib



(R^1 :n ja R^2 :n merkitys sama kuin kaavassa I)

4- tai 5-aseman väliaikainen suojaus estää siis tällöin sulfonoinnin tällä paikalla ja johtaa täten yhte-näisiin tuotteisiin, tai siten, että

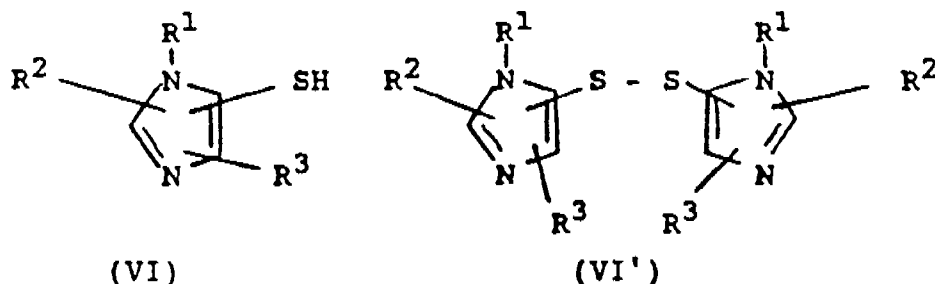
c) imidatsolijohdannainen, jolla on yleinen kaava V



jossa R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin kaavassa I, ja Y on halogeeni, edullisesti kloori, hydrolysoidaan - edullisesti veden avulla huoneenlämpötilassa - keksinnönmuukai-

siksi, kaavan Ia mukaisiksi sulfonihapoiksi, jolloin R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin kaavassa Ia, tai siten, että

d) imidatsolijohdannainen, jolla on yleinen kaava VI tai VI'

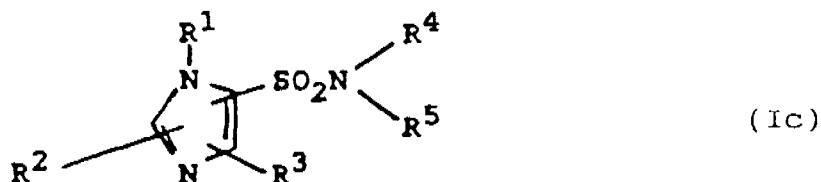


jossa R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin kaavassa I, hapetetaan vastaavaksi imidatsolisulfonihapoksi (kaava Ia), edullisesti siten, että hapetetaan kloorilla patenttijulkaisun EP-A-95 925 mukaisesti intermediääriseksi imidatsolisulfonihappokloridiksi ja lopuksi voidaan hydrolysoida suoraan vesipitoisessa väliaineessa, tai siten, että

e) yleisen kaavan V mukaisen imidatsolisulfonihappohalogeenidin (kts. vaihtoehto c) annetaan reagoida amiinin kanssa, jolla on kaava H-II



jossa R^4 ja R^5 merkitsevät samaa kuin kaavassa II, keksinnönmukaisiksi sulfonamideiksi, joilla on kaava Ic



jossa R^1 - R^5 merkitsevät samaa kuin kaavoissa I ja II.

Tämä reaktio voidaan suorittaa toisaalta ilman ylimääräisiä haponsitojia, jolloin di- ja poly-amiinien reaktiossa muodostuu vastaavia hydroklorideja, jotka voidaan joko eristää sellaisenaan tai ne voidaan muuttaa vapaiksi emäksiksi, jotka puolestaan voidaan eristää joko sellaise-

35

naan tai ne voidaan muuttaa toisiksi suoloiksi, esimerkiksi fumaarihapon suoloiksi.

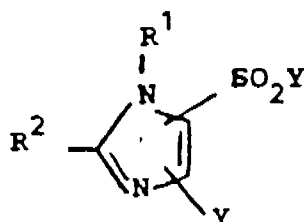
Toisaalta reaktio voi myös tapahtua haponsitojien läsnä ollessa, esimerkiksi ylimäärän reagoivaa amiinia $\text{H-N(R}^4\text{)R}^5$ (kaava H-II), alemman tertiäärisen amiinin, kuten trietyyliamiinin, tai epäorgaanisten emästen, kuten kaliumkarbonaatin läsnä ollessa.

Sulfonamidin muodostus voidaan suorittaa vedettömässä, reaktiopartnereihin nähden inertissä liuottimessa, edullisesti asetonitriilissä tai dikloorimetaanissa, sopivaa työskentelytapaa käyttäen, mutta kuitenkin myös proottisissa liuottimissa, esimerkiksi vedessä tai fenolissa, kulloinkin noin $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$:n ja käytetyn liuottimen kiehumislämpötilan välisessä lämpötilassa, edullisesti kuitenkin noin $0\text{ }^{\circ}\text{C}$:n ja $30\text{ }^{\circ}\text{C}$:n välisessä lämpötilassa.

Näissä menetelmävaihtoehtoisissa lähtöaineina käytetyt kaavan H-II mukaiset amiinit ovat suurimmaksi osaksi tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa kirjallisuudesta tunnettujen menetelmien mukaisesti, etupäässä hydraamalla tai pelkistämällä vastaavasti substituoidut nitriilit. Niissä tapauksissa, joissa ei voida käyttää hydrausta, voidaan esimerkiksi siirtyä ftaali-imidi-menetelmään. Niinpä mainittakoon esimerkkinä, että N-(3-bromipropyli)-ftaali-imidi reagoi tiomorfoliinin kanssa N-(3-tiomorfolinopropyli)-ftaali-imidiksi, joka voidaan muuttaa hydratsiinin vaikutuksella ja lopuksi antamalla suolahapon vaikuttaa N-(3-aminopropyli)-tiomorfoliinin hydrokloridiksi.

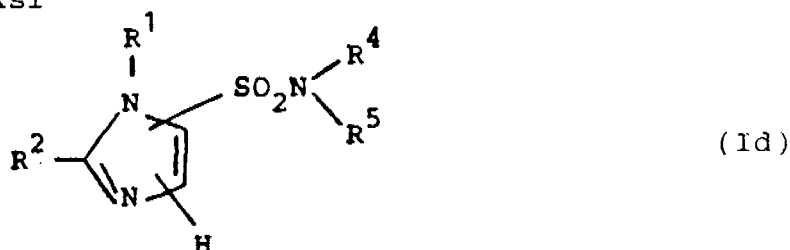
Edelleen kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden fysiologisesti käytettäviä suoloja valmistetaan keksinnön mukaisesti siten, että

f) imidatsolijohdannaisten, joilla on yleinen kaava VII



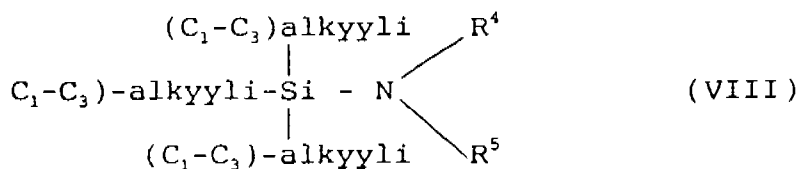
(VII)

jossa R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin kaavassa I on ilmoitettu ja Y merkitsee samoja tai eri halogeeniatomeja (Cl, Br, J), annetaan reagoida kaavan H-II mukaisten amiinien kanssa ja lopuksi suoritetaan hydrogenolyttinen halogeenin poisto, edullisesti käyttäen apuna jalometallikatalyysaattoreita, kuten palladiumia hiilen pinnalla, 4- tai 5- asemassa substituomattomien, kaavan Id mukaisten sulfonamidien saamiseksi



(R^1 , R^2 , R^4 ja R^5 merkitsevät samaa kuin kaavoissa I ja II).
tai siten, että

g) yleisen kaavan V mukaisen imidatsolisulfonyylihalogenidin (kts. vaihtoehto c) annetaan reagoida trialkyylisilyyliamiinin kanssa, jolla on kaava VIII



25 jossa R^4 ja R^5 merkitsevät samaa kuin kaavassa II ja edullisena pidetty (C_1-C_3)-alkyyli-ryhmä on metyyli-ryhmä, keksinnönmukaisten, kaavan Ic mukaisten sulfonamidien saamiseksi (katso vaihtoehto c).

30 Silyloituja amiineja voidaan käyttää joko puhtaina yhdisteinä tai juuri - esim. MSTFA:n (N-metyyli-N-trimeetyylisilyylitrifluoriasetamidin) avulla valmistettuina raakatuotteina. Reaktio kulloisenkin imidatsolisulfonyylihalogenidin V kanssa tapahtuu tavallisesti inerteissä liuottimissa, kuten dikloorimetaanissa tai asetonitriilissä
35 noin $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$:n ja noin $120\text{ }^{\circ}\text{C}$:n välisessä lämpötilassa,

edullisesti noin $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$:n ja liuottimen kiehumispisteen välisessä lämpötilassa. Tällä menetelmällä saadaan tulokseksi suoraan vapaa emäs ja se soveltuu sitä paitsi vähemmän reaktiokykyisille ja herkille yhdisteille.

5 h) Edelleen keksinnönmukaisia, kaavan I mukaisia yhdisteitä (joissa $X = -N(R^4)R^5$, jolloin R^4 sisältää vähintään yhden NH_2 -ryhmän ja/tai R^5 sisältää vähintään yhden primäärisen tai sekundäärisen amino-ryhmän) ja niiden fysiologisesti käytettäviä suoloja voidaan valmistaa siten, 10 että kaavan $\text{H}-N(R^4)R^5$ mukaisten amiinien, jotka sisältävät ryhmissään R^4 ja/tai R^5 vähintään yhden N-suojatun - edullisesti N-bentsyloidun - vastaavan amino-ryhmän, annetaan reagoida kaavan V mukaisten imidatsolisulfonyylihalogenidien kanssa (katso vaihtoehto c), kuten kohdassa e) on ku- 15 vattu, ja muodostuneista sulfonamideista poistetaan lopuksi suojaryhmä tai suojaryhmät, N-bentsyyli-suojaryhmän ollessa kyseessä edullisesti hydrogenolyysillä alhaisessa vetypaineessa (noin 1-5 bar), vähän kohotetussa lämpötilassa (huoneenlämpötila - noin $60\text{ }^{\circ}\text{C}$) ja etanolipitoisessa-vesipitoisessa ammoniakiliuoksessa käyttäen jalometal- 20 likatalysaattoreita kuten palladiumia hiilen pinnalla.

Suojaryhmistä, jotka soveltuvat toisen aminoryhmän suojaamiseen imidatsolisulfonyylihalogenidin vaikutukselta, ja, jotka voidaan lopuksi jälleen poistaa, korostet- 25 takoon jo mainitun edullisena pidetyn bentsyyli-ryhmän lisäksi vielä seuraavia:

Trifenyyylimetyyli-, trifluoriasetyyli-, bentsyyli-oksikarbonyyli-, tert.-butyylioksikarbonyyli-, ftalyyli-, formyyli- ja asetyyliryhmä.

30 i) Edelleen sellaisia, kaavan I mukaisia imidatsoli johdannaisia, joissa $X = -N(R^4)R^5$, jolloin vähintään toinen ryhmistä R^4 ja R^5 sisältää yhden tai useamman primäärisen aminoryhmän, voidaan valmistaa siten, että kaavan V mukaisten imidatsolisulfonyylihalogenidien (katso vaihto- 35 ehto c) annetaan reagoida vastaavien aminonitriilien kans-

a) vaihtoehdon e) menetelmätavan mukaisesti ja näin saatut imidatsolisulfonyyliaminonitriilit pelkistetään vastaaviksi aminoyhdisteiksi, edullisesti katalyyttisellä hydrauksella käyttäen jalometaalikatalyysaattoreita, kuten palladiumia hiilen pinnalla alkoholipitoisessa-ammoniakkipitoisessa liuoksessa kohotetussa vetypaineessa (noin 2-5 bar) huoneenlämpötilassa - vähän kohotetussa lämpötilassa (korkeintaan noin 60 °C).

j) Tämän lisäksi kaavan I mukaisia imidatsolijohdannaisia, joissa $X = -N(R^4)R^5$, jolloin R^5 on kvartäärisen aminoryhmän $-N^+(R^6)_3$ kantaja-aine, jolloin ryhmät R^6 voivat olla samanlaisia tai erilaisia, voidaan valmistaa seuraavasti:

Ne kaavan I mukaiset yhdisteet, jotka sisältävät tertiäärisiä aminoryhmiä $-N(R^6)_2$, R^5 :n substituenttina, kvaternoidaan alkylointiaineen, kuten alkyylihalogenidin, edullisesti jodimetaanin, rikkihappoesterin, edullisesti dimetyylisulfaatin tai aryylisulfonihappoesterin, edullisesti p-tolueenisulfonihappometyyliesterin avulla liuottimissa, kuten nitrometaanissa, asetonitriilissä, alkoholeissa tai vesipitoisissa-alkoholipitoisissa liuoksissa, edullisesti huoneenlämpötilan ja liuottimen kiehumislämpötilan välisessä lämpötilassa.

k) Muita keksinnönmukaisia aineita voidaan valmistaa siten, että yleisen kaavan I mukaiset imidatsolijohdannaiset, joissa $X = -N(R^4)R^5$, jolloin R^5 tai $R^4 + R^5$ ovat yhdessä vähintään yhden sulfidiryhmän kantaja-aine, edullisesti tiomorfoliinirenkaan muodossa, hapetetaan vastaaviksi sulfoksideiksi tai sulfoneiksi. Tarkoitukseen soveltuvia hapettimia ovat natriumjodaatti vesipitoisessa-metanolipitoisessa liuoksessa tai peroksidit, kuten m-klooriperoksidibentsoehappo, peretikkahappo tai vetyperoksidi liuottimissa, kuten kloroformissa tai etikkahapossa tai vedessä.

1) Kaavan I mukaisista yhdisteistä voidaan joitakin valmistaa siten, että yleisen kaavan I mukaiset imidatsoli johdannaiset, joissa $X = -N(R^4)R^5$, jolloin R^5 tai $R^4 + R^5$ sisältävät yhdessä vähintään yhden aryyli ryhmän, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla fenolisella hydroksyyli ryhmällä, alkyloidaan alkylointireagensseilla, edullisesti ω -halogeenirasvahappojohdannaisilla, vastaaviksi fenolieettereiksi emäksisten yhdisteiden, kuten natriumhydroksidin läsnä ollessa polaarisisä liuottimissa, kuten etanolissa noin 0 °C:n ja liuottimen kiehumispisteen välisellä lämpötila-alueella.

Jos tuotteet ovat ω -rasvahappoesterien johdannaisia, niille voidaan suorittaa edelleen vielä hapan tai alkalinen hydrolyysi standardiolosuhteissa tai aminolyysi ammoniakki liuoksilla tai alempien primäärinen tai sekundäärinen amiinien, edullisesti metyyliamiinin liuoksilla, jotta tulokseksi saadaan vastaavia karboksyyli happeja tai karboksyyli happeamideja.

m) Näiden kohdassa 1) mainittujen fenolisten imidatsoli johdannaisten voidaan myös antaa reagoida asylointireagenssien, kuten alkyylkarboksyyli happokloridien, edullisesti etikka-, propioni- tai voi happokloridien, aryyli sulfoni happokloridien, edullisesti bentseeni- tai tolueenisulfoni happokloridin kanssa, ja yleisen kaavan V mukaisten imidatsoli sulfoni happohalogenidien kanssa (katso vaihtoehto c), jolloin R^1 voi vielä lisäksi merkitä vetyä, vastaaviksi fenoliestereiksi. Tarkoituksen mukaisesti työskennellään tällöin emäksisissä, vedettömissä olosuhteissa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden fysiologisesti käytettävät suolat soveltuvat arvokkaiden farmakologisten ominaisuuksiensa johdosta erittäin hyvin käytettäväksi lääkeaineina.

Keksinnön kohteena ovat tämän johdosta myös lääkeaineet, jotka sisältävät vähintään yhtä kaavan I mukaista yhdistettä ja/tai vähintään yhtä tällaisen yhdisteen fysi-

ologisesti käytettävää suolaa. Lääkeaineet soveltuvat edullisesti verenkiertohäiriöiden, erityisesti pienten suonien verenkiertohäiriöiden sekä niistä johtuvien sairauksien ennaltaehkäisyyn ja hoitoon.

5 Verenkiertohäiriöistä, erityisesti pienten suonien verenkiertohäiriöistä johtuvia sairauksia ovat pääasiallisesti iskeemiset, luustoon kiinnittyneiden lihasten ja/tai sydänlihaksen sairaudet, erityisesti katkokävely (claudicatio intermittens, säärihaava (ulcus cruris) sekä synty-

10 tavaltaan erilaiset degeneratiiviset ja/tai tulehdukselliset lihassairaudet, joihin ei liity tai liittyy lihasten surkastumista, verisuonten tulehdus, johon liittyy tromboottisia tapahtumia, valtimoissa ja laskimoissa esiintyvä verihyytymä (esim. tromboosi eli veritulpan, verisuonitukoksen muodostuminen, shokki).

Keksinnönmukaisten yhdisteiden ja lääkeaineiden veren läpivirtausta edistävän vaikutuksen johdosta, erityisesti mikroalueella, yhdisteet ja lääkeaineet vaikuttavat myös arteriokleroosissa eli valtimonkovetustaudissa,

20 leikkauksen jälkeisessä hoidossa leikkauksen jälkeisten tromboosien ehkäisemiseksi, syövän jälkihoidossa tarkoituksena estää tai vähentää etäpesäkkeiden muodostumista, edelleen hoidettaessa potilaita, jotka on liitetty sydän-keuhkokoneeseen tai jotka saavat keinomunuaishoitoa ja

25 vielä lisäksi myös potilailla, joilla on ollut halvauskohaus tai sydäninfarkti, sekä edelleen haavojen parantamiseksi tapaturmien ja ulkoisten terveydelle vahingollisten tapahtumien jälkeen.

Keksinnönmukaisia lääkeaineita annostellaan yleensä

30 suun kautta tai parenteraalisesti, mutta myös rektaalinen eli peräsuolen kautta tapahtuva annostelu on periaatteessa mahdollista. Sopivia kiinteitä tai nestemäisiä galeenisia valmistemuotoja ovat esimerkiksi rakeet, jauheet, tabletit, lääkerakeet, (mikro)kapselit, puikot, siirapit, emulsiot,

35 suspensiot, aerosolit, tipat tai ampulleina olevat

injisoitavat liuokset sekä valmisteet, joissa vaikuttavan aineen vapautuminen on hidastunut, niiden valmistuksessa käytetään tavanomaisia kantaja-aineita ja lisäaineita ja/-tai apuaineita, kuten hajotus-, side-, päällystys-, turvotus-, liuku- tai voiteluaineita, makua parantavia aineita, makeutusaineita tai liukenemista edistäviä aineita. Usein käytettyinä kantaja- tai apuaineina mainittakoon esimerkiksi magnesiumkarbonaatti, titaanidioksidi, laktoosi, mannitoli ja muut sokerit, talkki, maidon valkuainen, gelatiinit, tärkkelys, vitamiinit, selluloosa ja sen johdannaiset, eläin- ja kasvikunnasta peräisin olevat öljyt, polyetyleeniglykolit ja liuottimet, kuten esim. steriili vesi, alkoholit, glyseroli ja useamman arvoiset alkoholit.

Farmaseuttiset valmisteet valmistetaan ja annostellaan edullisesti annostusyksikköinä, jolloin jokainen yksikkö sisältää aktiivisena aineosana määrätyn annoksen vähintään yhtä kaavan I mukaista yhdistettä ja/tai vähintään yhtä vastaavaa fysiologisesti käytettävää suolaa. Kiinteissä annostusyksiköissä, kuten tableteissa, kapseleissa ja peräpuikoissa tämä annos voi olla korkeintaan noin 500 mg, edullisesti kuitenkin noin 50 - 300 mg, ja ampullimuodossa olevissa injektiooliuksissa annos on korkeintaan noin 150 mg, edullisesti noin 10 - 100 mg. Kaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden suolojen välisissä annoksissa on ainoastaan vähäisiä eroja.

Aikuispotilaita hoidettaessa päivittäiset annokset ovat - kulloinkin aina kaavan I mukaisten yhdisteiden vaikutuksen mukaan ihmisellä - noin 20 - 500 mg vaikuttavaa ainetta, edullisesti noin 50 - 300 mg suun kautta tapahtuvassa annostelussa, ja noin 5 - 300 mg, edullisesti noin 10 - 100 mg intravenöösissä annostelussa. Tietyissä tapauksissa voi kuitenkin olla tarkoituksenmukaista käyttää myös suurempia tai pienempiä päivittäisiä annoksia. Päiväannoksen annostelu voi tapahtua sekä kerta-antona yhtenä ainoana annostusyksikkönä tai myös useampana pienempänä

annostusyksikkönä että myös määrätyn aikavälein annosteltavana useampana kerta-annoksena.

Keksinnönmukaisia lääkeaineita valmistetaan siten, että vähintään yksi kaavan I mukainen yhdiste ja/tai vähintään yksi tällaisen yhdisteen fysiologisesti käytettävä suola saatetaan tavanomaisten kantaja-aineiden sekä mahdollisesti lisä- ja/tai apuaineiden kanssa tarkoitukseen soveltuvaan annostelumuotoon.

Keksinnönmukaiset lääkeaineet voidaan formuloida edellä mainittujen galeenisten valmistemuotojen valmistuksessa myös yhdessä muiden vaikuttavien aineiden, esimerkiksi verisuonitukoksia ehkäisevien aineiden, hypolipideemisten eli seerumin kohonneita lipidiarvoja alentavien aineiden, kipua lievittävien aineiden, rauhoittavien aineiden, depressiolääkkeiden, antianginöosisten aineiden, sydämen jäntevyyttä lisäävien aineiden, sydämen rytmihäiriöitä estävien aineiden, virtsan erityystä edistävien aineiden, verenpainetta alentavien aineiden, mukaan lukien β -reseptoreja salpaavat aineet ja kalsiumin salpaajat, verenvuotoshokissa käytettävien veriplasmatilavuutta lisäävien aineiden ja muiden vasoterapeuttien kanssa.

Myös muutamat, kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistuksessa käytettävät esi- tai välituotteet ovat uusia ja täten samoin keksinnön kohteena; tällöin kyseeseen tulevat yhdisteet 1-metyyli-, 1,2-dimetyyli- ja 1-etyyli-4-imidatsolisulfonihappokloridi.

Näitä yhdisteitä valmistetaan edullisesti siten, että

a) 1-metyyli- tai 1,2-dimetyyli- tai 1-etyyli-imidatsolin annetaan reagoida kloorisulfonihapon ClSO_3H :n kanssa, mahdollisesti lisäten tämän jälkeen SOCl_2 :ta, tai siten, että

b) 1-metyyli- tai 1,2-dimetyyli- tai 1-etyyli-4-merkaptimidatsoli kloorataan hapettaen Cl_2 :lla.

Molempien menetelmävaihtoehtojen lähemmät selvityk-

a) Kloorisulfonihapon kanssa tapahtuva reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti kohotetussa lämpötilassa, edullisesti noin 130 °C:n ja 160 °C:n välisessä lämpötilassa, mahdollisesti muodostuvaa kloorivetyä imusuodattamalla.

Mahdollisesti lopuksi tapahtuva tionyylikloridin lisäys suoritetaan, jotta reaktiota voitaisiin kontrolloida paremmin, hieman kohotetussa lämpötilassa, edullisesti noin 60 °C:n ja 80 °C:n välisessä lämpötilassa, jossa reaktioseos on tullut hyvin sekoittuvaksi ja tionyylikloridin nopea reaktion loppuminen on taattu. Kaatamalla reaktioseos jää-vesi-seokseen voidaan näiden imidatsolijohdannaisien kohdalla saavuttaa, että melkein puhtaat 1-alkyyli-4-imidatsolisulfonihappokloridit erottuvat, kun taas muodostuneet 5-imidatsolisulfonihappokloridit pysyvät etupäässä liuoksessa ja hydrolysoituvat sulfonihapoiksi. Jotta voitaisiin välttää hydrolyysin aiheuttamat tappiot myös 4-imidatsolisulfonihappoklorideille, suositellaan nopeaa kuivausta kuivausaineilla, kuten natriumsulfaatilla, edullisesti liuottimissa, kuten dikloorimetaanissa.

b) 2-merkaptimidatsolit voidaan hapettaa kirjallisuudesta tunnettujen menetelmien mukaisesti kloorilla, mahdollisesti stökiometrisessä käytössä, 2-imidatsolisulfonyyliklorideiksi [R. G. Jones et al., J. Am. Chem. Soc. 71, 4000 (1949)]. 1-alkyyli- sekä 1,2-dialkyyli-4-merkaptimidatsolien kloorihapetuksessa käytettävät olosuhteet ovat vastaavat (kuten esim. -10 °C - +10 °C laimennetussa suolahapossa).

Seuraavilla (valmistus)esimerkeillä selvennetään lähemmin keksintöä.

Kaikkien seuraavassa kuvattujen yhdisteiden rakenteet varmistettiin alkuaineanalyysillä ja IR- sekä ¹H-NMR-spektreillä. Seuraavassa vakuumilla tarkoitetaan vesisuih-

kupumpun vakuumia. Ohutkerroskromatografiaan käytettiin silikageelilevyjä (Kieselgel 60F₂₅₄, erityisesti 0,25 mm, Riedel-de Haen AG, D-3016 Seelze).

Ilmoitetut saannot eivät ole optimoituja.

- 5 Valmistusesimerkkien jälkeen seuraa sitten vielä farmakologinen osa, josta selviää keksinnönmukaisten yhdisteiden vaikutus; farmakologinen osa sisältää vertailuarvot standarditerapeuttiin - pentoksifylliiniin (= 1-(5-oksoheksyyli)-3,7-dimetyyli-ksantiiniin) nähden.

10 (Valmistus)esimerkit

A) Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa X = OH

Esimerkki 1

5-kloori-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappo

- 33 g (0,28 moolia) 5-kloori-1-metyyli-imidatsolia
 15 kuumennetaan 200 ml:ssa savuavaa rikkihappoa 4 tunnin ajan 160-180 °C:ssa. Jäähdytymisen jälkeen reaktioseos asetetaan varovasti jäähän. Kylmästä vesipitoisesta liuoksesta (noin 1,5 l) kiteytyy tuote. Sen jälkeen kun on kiteytetty uudelleen kaksi kertaa vedestä otsikonyhdiste saadaan karkeina,
 20 keina, kellertävinä kiteinä, joiden sulamispiste on 309 - 310 °C.

Saanto: 34 g (46,9 % teoreettisesta määrästä).

Esimerkki 2

1-etyyli-4-imidatsolisulfonihappo

- 25 5,6 g (29 mmol) esimerkin C-2 1-etyyli-4-imidatsolisulfonihappokloridia suspensoidaan huoneenlämpötilassa 70 ml:aan vettä, kunnes on muodostunut kirkas liuos. Sen jälkeen kun on haihdutettu vakuumissa, jäännös kiteytetään uudelleen etanoli/vedestä, jotta tulokseksi saadaan otsikonyhdiste, jonka sulamispiste on 278 °C.

Saanto: 5 g (99 % teoreettisesta määrästä).

Esimerkki 3

1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappo

- Vastaavalla tavalla, kuten esimerkissä 2 kuvattiin
 35 saadaan esimerkin C-1 1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappo-

kloridista noin 70-%:isena saantona otsikonyhdiste, jonka sulamispiste on 288-289 °C, etanoli/metanolista uudelleen-

kiteytyksen jälkeen.

Esimerkki 4

5 1-metyyli-2-imidatsolisulfonihappo

Vastaavalla tavalla, kuten esimerkissä 2 kuvattiin saadaan 1-metyyli-2-imidatsolisulfonihappokloridista [R.O. Roblin, jr. und J.W. Clapp J.Am.Chem.Soc. 72, 4890 (1950)]
 10 noin 72-%:isena saantona otsikonyhdiste, jonka sulamispiste on 234-236 °C, etanoli/metanolista uudelleen-

kiteytyksen jälkeen.

Esimerkki 5

4-kloori-1-metyyli-5-imidatsolisulfonihappo

Vastaavalla tavalla, kuten esimerkissä 2 kuvattiin
 15 saadaan 4-kloori-1-metyyli-5-imidatsolisulfonihappokloridista [M.H. Fisher, W.H. Nicholson und R.S. Stuart, Can. J. Chem. 39, 1336 (1961)] noin 39-%:isena saantona otsi-

konyhdiste, jonka sulamispiste on 260-261 °C.

Esimerkki 6

20 1-metyyli-5-imidatsolisulfonihappo

Liuosta, jossa on 3,1 g (17 mmol) esimerkin 5 1-metyyli-4-kloori-5-imidatsolisulfonihappoa 100 ml:ssa vet-
 tä, hydrataan 0,6 g:n Pd/C-katalysaattoria läsnä ollessa
 ravistellen alkupaineen ollessa 3,45 bar'ia vetyä 25 °C:-
 25 ssa, kunnes saavutetaan painevakio. Sen jälkeen kun katalysaattori on suodatettu ja vesi on haihdutettu vakuumis-

sa, jää jäljelle kiteinen jäännös, joka kiteytetään uudelleen etanolista, jotta tulokseksi saadaan otsikonyhdiste, sulamispisteen ollessa 286-287 °C.

30 Saanto: 1,5 g (58,5 % teoreettisesta määrästä).

B) Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa $X = -N \begin{matrix} \nearrow R^4 \\ \searrow R^5 \end{matrix}$

Esimerkki 7

5 N-(3-morfolinopropyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisul-
fonihamppoamidi (hydrokloridi)

Liukokseen, jossa on 24 ml (0,17 moolia) 3-morfoli-
nopropropyyliamiini-1:tä 50 ml:ssa asetonitriiliä (tai di-
kloorimetaania) tiputetaan liuos, jossa on 30 g (0,17 moo-
10 lia) esimerkin C-1 1-metyyli-imidatsoli-4-sulfonihamppoklo-
ridia 150 ml:ssa asetonitriiliä. Reaktioseoksen lämpötila
pidetään huoneenlämpötilassa tai sen alapuolella jäähdyt-
tämällä ulkoisesti jäävedellä. Sekoitetaan edelleen 6 tun-
tia huoneenlämpötilassa. Muodostunut sakka imusuodatetaan
15 ja kiteytetään uudelleen asetonitriilistä, jotta saadaan
tulokseksi 46 g (85 % teoreettisesta määrästä) otsikonyh-
distettä (hydrokloridia) sulamispisteen ollessa 207 - 208
°C.

Vapaan emäksen muodostamiseksi hydrokloridi suspen-
20 soidaan dikloorimetaaniin ja ravistellaan ekvivalenttisen
määrän kanssa 1N-K₂CO₃-liuosta. Sen jälkeen, kun on erotet-
tu vesipitoisesta faasista, kuivattu ja poistettu liuotin
vakuumissa jää jäljelle jäännös, joka kiteytetään uudel-
leen asetonitriilistä. Vapaan emäksen sulamispiste on sit-
25 ten 138 - 139 °C.

Esimerkki 8

N-(3-morfolinopropyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisul-
fonihamppoamidi

16,7 g (46,5 mmol) esimerkin 32 5-kloori-N-(3-mor-
30 folino-1-propyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihamppoamidi
hydrokloridia hydrataan 3 g:n Pd/C-katalyysaattoria läsnä
ollessa 250 ml:ssa vettä 25 °C:ssa 3,45 bar'in paineessa.
Sen jälkeen kun on suodatettu ja haihdutettu vakuumissa,
jäljelle jää jäännös, joka muutetaan kyllästetyllä potas-
35 kaliuoksella vapaaksi emäkseksi, uutetaan dikloorimetaa-
nilla ja kiteytetään uudelleen dioksaani/di-isopropyyli-

eetteristä, jotta tulokseksi saadaan otsikonyhdiste, joka on identtinen esimerkin 7 otsikonyhdisteen kanssa.

Saanto: 6,3 g (43 % teoreettisesta määrästä).

Vastaavalla tavalla, kuten esimerkissä 7 saadaan
 5 1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappokloridista ja rivin b
 amiinista kukin rivin a otsikonyhdiste:

	Esim.	Nimitys	Sulamispiste °C (uudelleenkiteytyk- sessä käytetty liuotin)
10	9a:	N-(2-morfolinoetyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappoamidi	142 - 143 (EtOH)
15	b:	2-morfolinoetyyliamiini	
	10a:	N-(4-morfolinobutyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappoamidi hydrokloridi	175 - 176 (CH ₃ CN)
20	b:	4-morfolinobutyyliamiini	
	11a:	N-(5-morfolinopentyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappoamidi hydrokloridi	195 - 196 (EtOH)
	b:	5-morfolinopentyyliamiini	
25	12a:	N-(3-morfolino-2-metyyli)-1-propyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappoamidi hydrokloridi	164 - 196 (EtOH)
	b:	3-morfolino-2-metyyli-1-propyyliamiini	
30	13a:	N-(3-tiomorfolinopropyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappoamidi hydrokloridi	224 (EtOH/MeOH)

	Nimitys	Sulamispiste °C (uudelleenkiteytyk- sessä käytetty liuotin)
5	b: 3-tiomorfolinopropyyliamiini= N-(3-aminopropyyli)-tiomorfoliini Tämän lähtötuotteen valmistus:	
10	18 g (67 mmol) N-(3-bromipropyyli-ftaali-imidiä), 6,9 g (67 mmol) tiomorfoliinia ja 6,8 g (68 mmol) trietyyliamiinia liuotetaan 150 ml:aan absoluuttis- ta kloroformia ja kuumennetaan 3 tuntia argon-at- mosfäärissä paluujäähdyttäen. Sen jälkeen kun on haihdutettu vakuuissa, liuotetaan isopropanoliin.	
15	Jäähdytettäessä jäähauteella, muodostuu sakka, joka suodatetaan erilleen. Suodokseen lisätään vettä ja pH saatetaan 4N suolahapolla arvoon 4-5. Sen jäl- keen, kun tätä liuosta on ravisteltu dikloorimetaa- nin kanssa, vesipitoinen faasi neutraloidaan natri- umbikarbonaatilla ja haihdutetaan vakuuissa. Jäl-	
20	jelle jäävälle, ohutkerroskromatografisesti yhte- näiselle jäännökselle, ra'alle N-(3-tiomorfolino- propyyli)-ftaali-imidille suoritetaan suoraan hyd- ratsinolyysi. Tätä tarkoitusta varten 14 g (48 mmol) tätä raakatuotetta liuotetaan 70 ml:aan abso-	
25	luuttista etanolia ja 70 °C:ssa lisätään tipoittain 3 g (48 mmol) 80-%:ista hydratsiinihydraattia, min- kä jälkeen sakka (ftalatsiini) saostuu pian. Sen jälkeen, kun on kuumennettu 3 tunnin ajan paluu- jäähdyttäen, lisätään edelleen reaktion täydellis-	
30	tämiseksi 0,5 g (8 mmol) hydratsiinihydraattia ja kuumennetaan vielä 2 tunnin ajan paluujäähdyttäen. Tämän jälkeen reaktioseoksen pH saatetaan 5 ml:lla vettä ja 10 ml:lla konsentroitua suolahappoa noin arvoon 1. Sen jälkeen, kun on kuumennettu 1 tunti	
35	paluujäähdyttäen, muodostunut sakka suodatetaan	

erilleen ja pestään vedellä. Suodos neutraloidaan ja haihdutetaan vakuumissa kuivumiseen saakka. Etanolin lisäyksen jälkeen saostuvat suolat imusuodattetaan. Suodos haihdutetaan vakuumissa ja jäännökselle (9 g) suoritetaan kuulaputkitislauus. Otsikon-yhdiste tislautuu 180 °C:n ilmahaudelämpötilassa 0,1 torr'issa värittömänä öljynä.

Saanto: 2 g (20 % teoreettisesta määrästä).

10	Esim.	Nimitys	Sulamispiste °C
			(uudelleenkiteytyk- sessä käytetty liuotin)
15	14a:	N-[4-morfolinometyyli)- bentsyyli]-1-metyyli-4- imidatsolisulfonihappo- amidi hydrokloridi	272-273 (EtOH/MeOH)
	b:	4-(morfolinoetyyli)- bentsyyliamiini	
20	15a:	N-butyli-N-(3-morfolino- 1-propyyli)-1-metyyli-4- imidatsolisulfonihappo- amidi hydrokloridi	176 (CH ₃ CN)
	b:	N-butyli-N-(3-morfolino- 1-propyyli)-amiini	
25	16a:	N-(2-piperidinoetyyli)-1- metyyli-4-imidatsolisulfo- nihappoamidi hydrokloridi	188 - 189 (CH ₃ CN)
	b:	2-piperidinoetyyliamiini	
30	17a:	N-[3-(2-metyylipiperidino)- propyyli]-1-metyyli-4-im- idatsolisulfonihappoamidi hydrokloridi	186 - 187 (CH ₃ CN)
	b:	3-(2-metyylipiperidino)- propyyliamiini	

Esim.	Nimitys	Sulamispiste °C (uudelleenkiteytyk- sessä käytetty liuotin)
5	18a: N-(5-piperidinopentyyli)-1- 1-metyyli-4-imidatsolisul- fonihamppoamidi hydrokloridi	180-181 (i-PrOH)
	b: 5-piperidinopentyyliamiini	
10	19a: N-[8-atsa-1,4-dioksa-spiro- (4,5)-dekyyli]-1-metyyli-4- imidatsolisulfonihamppoamidi hydrokloridi	164-165 (i-PrOH/EtOH)
	b: 8-atsa-1,4-dioksaspiro-(4,5)-dekyyliamiini	
15	20a: N-(2-pyrrolidinoetyyli)-1- metyyli-4-imidatsolisulfo- nihamppoamidi hydrokloridi	149-150 (EtOH)
	b: 2-pyrrolidinoetyyliamiini	
20	21a: N-[2-(1-metyyli-2-pyrroli- dinyyli)-etyyli]-1-metyyli- 4-imidatsolisulfonihamppo- amidi hydrokloridi	163-164 (EtOH/i-PrOH)
	b: 2-(1-metyyli-pyrrolidinyyli- 1-etyyliamiini	
25	22a: N-(3-dimetyyliaminopro- pyyli)-1-metyyli-4-imidat- solisulfonihamppoamidi hyd- rokloridi	190-191 (EtOH/-i-PrOH)
	b: 3-dimetyyliaminopropyliamiini	
30	23a: N-<3-[bis-(2-metoksietyyli)- amino]-propyyli>-4-imidatsoli- sulfonihamppoamidi	öljy
	b: 3-[bis-(2-metoksietyyli-amino)- propyyliamiini	

Esim.	Nimitys	Sulamispiste °C (uudelleenkiteytyk- sessä käytetty liuotin)
5	24a: N-(3-dibentsyyliaminopro- pyyli)-1-metyyli-4-imidat- solisulfonihappoamidi b: dibentsyyliaminopropyyli- amiini	123-124 (EtOH/i-PrOH)
10	25a: N-[4-(4-hydroksifenyyli)- piperatsino]-1-metyyli-4- imidatsolisulfonihappoamidi b: 4-(4-hydroksifenyyli)-pipe- ratsiini	259-260 (EtOH/H ₂ O)
15	26a: N-[3-(4-bentsyyli-1-pipe- ratsinyyli)-propyyli]-1- metyyli-4-imidatsolisul- fonihappoamidi hydrokloridi b: 3-(4-bentsyyli-1-piperatsi- nyyli)-propyyliamiini.	179-180 (EtOH)
20		

Esimerkki 27

N-[3-(4-metyylipiperatsino)-propyyli]-1-metyyli-4-
imidatsolisulfonihappoamidi divetyfumaraatti

- 25 Vastaavalla tavalla, kuten esimerkissä 7 kuvattiin, saadaan 1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappokloridista ja 3-(4-metyylipiperatsino)-propyyliamiinista otsikonyhdisteen vapaa emäs. Sen jälkeen kun on lisätty kaksinkertainen molaarinen määrä etanolipitoista fumaarihappoa saadaan
- 30 42-%:isena saantona kiteytyvä divetyfumaaraatti, joka sulaa 209-210 °C:ssa.

Esimerkki 28

N-[3-(N-bentsyyli-M-metyyliamino)-1-propyyli]-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappoamidi vetyfumaraatti

Vastaavalla tavalla, kuten esimerkissä 7 kuvattiin, saadaan 1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappokloridista ja 3-(N-bentsyyli-N-metyyliamino)-propyyliamiinista otsikonyhdisteen vapaa emäs. Ekvimolaarisen määrän etanolipitoista fumaarihappoa lisäyksen jälkeen kiteytyvä vetyfumaaraatti sulaa 184-185 °C:ssa.

Saanto: 53,4 % teoreettisesta määrästä.

Vastaavalla tavalla, kuten esimerkissä 7 kuvattiin, saadaan

29) N-(3-morfolinopropyyli)-1-metyyli-2-imidatsolisulfonihappoamidi hydrokloridia, sp. 177-178 °C (etanolistasta) 1-metyyli-2-imidatsolisulfonihappokloridista ja 3-morfolinopropyyliamiinista.

30) N-(2-morfolinoetyyli)-1-metyyli-2-imidatsolisulfonihappoamidi hydrokloridia, sp. 197-198 °C (etanolistasta) 1-metyyli-2-imidatsolisulfonihappokloridista ja 2-morfolinoetyyliamiinista.

31) N-(3-morfolinopropyyli)-4-kloori-1-metyyli-5-imidatsolisulfonihappoamidia, sp. 113-114 °C (etanolistasta) 4-kloori-1-metyyli-5-imidatsolisulfonihappokloridista ja 3-morfolinopropyyliamiinista.

32) N-(3-morfolinopropyyli)-5-kloori-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappoamidi hydrokloridia, sp. 179-180 °C (metanoli/isopropanolista) 5-kloori-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappokloridista ja 3-morfolinopropyyliamiinista.

33) N-(3-morfolinopropyyli)-1,2-dimetyyli-4-imidatsolisulfonihappoamidi hydrokloridia, sp. 181-182 °C (etanolistasta) 1,2-dimetyyli-4-imidatsolisulfonihappokloridista ja 3-morfolinopropyyliamiinista.

34) N-(5-morfolino-1-pentyyli)-5-kloori-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappoamidi hydrokloridia, sp. 218-

119 °C (etanolista) 5-kloori-1-metyyli-4-imidatsolisulfonylhappokloridista ja 5-morfolinopentyyliamiinista.

35) N-(3-morfolinopropyyli)-1-propyyli-4-imidatsolisulfonylhappoamidia ja N-(3-morfolinopropyyli)-1-propyyli-5-imidatsolisulfonylhappoamidia 4,5-asemaisomeeriseoksena, jota saadaan esimerkin C-4 1-propyyli-4- ja 1-propyyli-5-imidatsolisulfonylhappokloridien isomeeriseoksesta ja N-(3-aminopropyyli)-morfoliinista suhteessa 20,4:79,5 %. Tämä seos voidaan eluoida erikseen HPLC:llä modifioidulla silikageelillä (RP 18, Merck) käyttäen seosta, jossa on vettä:etikkahappoa:asetonitriiliä (7,5:1,5:1).

36) N-(3-morfolinopropyyli)-1-n-butyli-4-imidatsolisulfonylhappoamidia ja N-(3-morfolinopropyyli)-1-n-butyli-5-imidatsolisulfonylhappoamidia 4,5-asemaisomeeriseoksena, jota saadaan esimerkin C-5 1-butyli-4- ja 1-butyli-5-imidatsolisulfonylhappokloridien isomeeriseoksesta ja N-(3-aminopropyyli)-morfoliinista suhteessa 68,1 % : 17,5 %. Tämä seos voidaan eluoida erikseen HPLC:llä modifioidulla silikageelillä (RP 18, Merck) käyttäen seosta, jossa on vettä:etikkahappoa:asetonitriiliä (7,5:1,5:1).

Esimerkki 37

N-(3-morfolinopropyyli)-1-etyyli-4-imidatsolisulfonylhappoamidi vetyfumaraatti

Vastaavasti, kuten esimerkissä 7, annetaan 10 g:n (51 mmol) esimerkin C-2 1-etyyli-4-imidatsolisulfonylhappokloridia reagoida 7,5 ml:n kanssa (51 mmol) 3-morfolinopropyyliamiinia 200 ml:ssa asetonitriiliä ja käsitellään edelleen vastaavasti. Näin saatu hydrokloridi liuotetaan metanoliin, ja muutetaan vapaaksi emäkseksi ekvivalenttiosuudella määrällä metanolipitoista natriummetylaattiliuosta. Vakuumissa haihduttamisen jälkeen jäljellejäävä öljy kiteytyy vetyfumaraattina sen jälkeen kun on lisätty ekvimolaarinen määrä etanolipitoista fumaarihappoa sulamispisteen ollessa 148-149 °C.

Esimerkki 38

N-(1,3-dimorfolino-2-propyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisulfoniamidi

4 g (17,5 mmol) 1,3-dimorfolino-2-propyyliamiinia
 5 ja 3,5 g (17,5 mmol) MSTFA:ta [N-metyyli-N-(trimetyylisilyyli)trifluoriasetamidia] yhdistetään argon-atmosfäärissä ja sekoitetaan 17 tuntia huoneenlämpötilassa. Sitten kir-
 kas liuos haihdutetaan vakuuissa 40 °C:ssa/0,1 torrin
 paineessa. Saatuun öljyyn lisätään 20 °C:ssa sekoittaen
 10 liuos, jossa on 3,16 g (17,5 mmol) 1-metyyli-4-imidatsoli-
 sulfonihappokloridia 20 ml:ssa absoluuttista dikloorime-
 taania. Sen jälkeen, kun on edelleen sekoitettu 6 tuntia
 20 °C:ssa, liuotin tislataan vakuuissa 20 °C:ssa/18 tor-
 rin paineessa. Jäljelle jäävä öljy kiteytyy isopropanolis-
 15 ta. Aktiivihillellä tapahtuneen värinpoiston jälkeen saa-
 daan tulokseksi metanoli/isopropanolista uudelleenkiteyt-
 tämällä otsikonyhdiste, jonka sulamispiste on 191-192 °C.
 Saanto: 3,9 g (60 % teoreettisesta määrästä).

Esimerkki 39

20 N-(3-N-etyyli-N-isopropyyliaminopropyyli)-1-metyy-
 li-4-imidatsolisulfonihappoamidi

Liuokseen, jossa on 13 g (0,06 moolia) 1-trimetyy-
 lisilyyliamino-N-etyyli-N-isopropyyli-3-propyyliamiinia
 100 ml:ssa asetonitriiliä tiputetaan huoneenlämpötilassa
 25 liuos, jossa on 10,8 g (0,06 moolia) esimerkin C-1 1-me-
 tyyli-4-imidatsolisulfonihappokloridia ja sitten sekoite-
 taan edelleen 6 tuntia. Vakuuissa haihduttamisen jälkeen
 jäljelle jäävä jäännös kiteytetään uudelleen isopropano-
 lista, jotta tulokseksi saadaan otsikonyhdiste, jonka su-
 30 lamispiste on 145 - 146 °C.
 Saanto: 5,7 g (29,2 % teoreettisesta määrästä).

Esimerkki 40

N-[4-(4-hydroksifenyyli)-piperatsino]-5-kloori-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappoamidi

- 16 g :aan (90 mmol) 4-(4-hydroksifenyyli)-piperatsiinia 250 ml:ssa kloroformia tiputetaan huoneenlämpötilassa liuos, jossa on 20 g (93 mmol) 5-kloori-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappokloridia 250 ml:ssa kloroformia. Tämän jälkeen tiputetaan hitaasti 41 ml (0,3 moolia) trietyyliamiinia. Sen jälkeen, kun 6 tunnin huoneenlämpötilassa sekoittamisen jälkeen ei enää ohutkerroskromatografi-
sesti esiinny happokloridia, suodatetaan muodostunut sakka, pestään useita kertoja vedellä, kuivataan ja uudelleenkiteytetään asetonitriilistä. Otsikonyhdiste sulaa 249-250 °C:ssa.
- 15 Saanto: 22 g (66,3 % teoreettisesta määrästä).

Esimerkki 41

1-(1-metyyli-5-kloori-4-imidatsolisulfonyyli)-4-[4-(1-metyyli-5-kloori-4-imidatsolisulfonyylioksi)-fenyyli]-piperatsiini

- 20 Esimerkin 40 emäliuokset haihdutetaan vakuumissa. Jäännös pestään vedellä ja kiteytetään uudelleen vesi/etanolistä. Näin saatu otsikonyhdiste sulaa 196-197 °C:ssa. Saanto: 3,5 g (21,1 % teoreettisesta määrästä).

Esimerkki 42

- 25 **4-(1-metyyli-4-imidatsolisulfonyyli)-tetrahydro-4-1,4-tiatsiini**

- Liuokseen, jossa on 1,51 ml (15 mmol) tiomorfoliinia 50 ml:ssa asetonitriiliä tiputetaan sekoittaen huoneenlämpötilassa 2 g (11 mmol) esimerkin C-1 1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappokloridia, liuotettuna 20 ml:aan asetonitriiliä. Reaktioseosta sekoitetaan edelleen 6 tunnin ajan, suodatetaan ja haihdutetaan vakuumissa. Jäljelle jäävä jäännös kiteytetään uudelleen isopropanolista, jotta saadaan otsikonyhdiste, jonka sulamispiste on 154-155 °C.
- 35 Saanto: 1,37 g (50 % teoreettisesta määrästä).

Esimerkissä 42 kuvatulla tavalla saadaan:

Esim.	Nimitys	Sulamispiste, °C (uudelleenkiteytyk- sää käytetty liuotin)
5		
43	1-[3-(1-metyyli-5-imidat- solisulfonyyli)-aminopro- pyyli]-2-pyrrolidinonia N-(3-aminopropyyli)-2- pyrrolidinonista ja 1-metyyli-4-imidatsoli- sulfonihappokloridista	125-126 (i-PrOH)
10		
44	N-(3-metoksipropyyli)-1- metyyli-4-imidatsoli- sulfonihappoamia 3-metoksipropyyliami- nista (2 moolia/moolia happokloridia kohti) ja 1-metyyli-4-imidatsoli- sulfonihappokloridista	95 - 96 (i-PrOH)
15		
45	N-(4-hydroksifenetyyli)-1- metyyli-4-imidatsolisulfo- nihappoamia tyramiinista ja 1-metyyli-4-imidatsoli- sulfonihappokloridista dikloorimetaanissa ase- tonitriilin sijasta	207 - 208 (H ₂ O)
20		
46	N-(4-hydroksifenetyyli)-5- kloori-1-metyyli-4-imidat- solisulfonihappoamia tyramiinista ja 5-kloori-1-metyyli-4-im- idatsolisulfonihappoklori- dista dikloorimetaanissa asetonitriilin sijasta	170 (H ₂ O)
30		
35		

Esim.	Nimitys	Sulamispiste, °C (uudelleenkiteytyksessä käytetty liuotin)
5	47 1,6-bis-(5-kloori-1-metyyli-4-imidatsolisulfonamido)-heksaania heksametyleenidiamiinista ja 5-kloori-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappokloridista	209-210 (H ₂ O/MeOH)
10	48 N-(2-syanoetyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappoamidia 3-aminopropionitriilistä ja 1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappokloridista	122 - 124 (EtOH)
15	49 N-(5-syanopentyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappoamidia 6-aminokaprotriilistä ja 1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappokloridista.	92 - 94 (H ₂ O)
20	Esimerkki 50	
25	N-(3-propargyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappoamidi	
30	-20 °C:seen jäädytettyyn liuokseen, jossa on 1,14 ml (16,6 mmol) propargyyliamiinia 30 ml:ssa dikloorimetaania tiputetaan edelleen jäädyttäen ja sekoittaen liuos, jossa on 3 g (16,6 mmol) esimerkin C-1 1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappokloridia 40 ml:ssa dikloorimetaania. Tämän jälkeen reaktioliuoksen annetaan lämmetä hitaasti huoneenlämpötilaan. Tällöin muodostuva sakka imusuodatetaan ja kiteytetään uudelleen isopropanolista, jotta muodostuisi otsikonyhdiste, jonka sulamispiste on 145 °C.	
35	Saanto: 1,5 g (45,3 % teoreettisesta määrästä).	

Esimerkki 51**4-[2-(1-metyyli-4-imidatsolisulfonyyli)-aminoetyyli]-fenoksietikkahappo**

6,3 g (32 mmol) 4-(2-aminoetyyli)-fenoksietikkahappoa lisätään liuokseen, jossa on 9,7 g (79 mmol) kaliumkarbonaattia 50 ml:ssa vettä ja sekoitetaan 5 min. ajan. Tähän suspensioon lisätään hitaasti suspensio, jossa on 5,8 g (32 mmol) esimerkin C-1 1-metyyli-4-imidatsolisulfonylihappokloridia 20 ml:ssa vettä. Lämmitetään 80 °C:seen ja tässä lämpötilassa sekoitetaan 2 tuntia. Sen jälkeen, kun on jäädytetty huoneenlämpötilaan, reaktioliuoksen pH saadaan 2N suolahapolla arvoon 4. Muodostunut sakka erotetaan, pestään useita kertoja vedellä ja kiteytetään uudelleen laimennetusta etikkahaposta, jotta tulokseksi saadaan otsikonyhdiste, jonka sulamispiste on 203 - 204 °C. Saanto: 6 g (55,2 % teoreettisesta määrästä).

Esimerkki 52**4-[2-(5-kloori-1-metyyli-4-imidatsolisulfonyyli)-aminoetyyli]-fenoksietikkahappo**

Vastaavalla tavalla, kuten esimerkissä 51 kuvattiin, saadaan 29-%:isena saantona otsikonyhdiste 5-kloori-1-metyyli-4-imidatsolisulfonylihappokloridista ja 4-(2-aminoetyyli)-fenoksietikkahaposta. Vedestä uudelleenkiteytetty yhdiste sulaa 174 - 175 °C:ssa.

Esimerkki 53**N-(3-morfolino-1-propyyli)-1-metyyli-5-imidatsolisulfonamidi hydrokloridi**

1 g (2,8 mmol) esimerkin 31 N-(3-morfolinopropyyli)-4-kloori-1-metyyli-5-imidatsolisulfonamidialiuotetaan 130 ml:aan 25-%:ista vesipitoista etanolia, lisätään 0,3 g Pd/C-katalysaattoria ja hydrataan ravistellen 3,45 bar'in alkupaineessa vedynoton päättymiseen saakka. Katalysaattori suodatetaan erilleen. Suodos haihdutetaan vakuumissa ja jäännös kiteytetään uudelleen etanolista. Saadaan otsi-

konyhdiste, jonka sulamispiste on 205 - 206 °C ja saanto on 0,8 g (88 % teoreettisesta määrästä).

Esimerkki 54

1,6-bis-(1-metyyli-4-imidatsolisulfonamido)-heksaani

5 13 g (27 mmol) esimerkin 47 1,6-bis-(5-kloori-1-metyyli-4-imidatsolisulfonamido)-heksaania hydrataan 250 ml:ssa 1N natronlipeätä 3 g:lla 10-%:ista Pd/C-katalysaattoria ravistellen 3,45 bar'in alkupaineessa vedynoton
10 päättymiseen saakka. Sen jälkeen, kun katalysaattori on erotettu, suodos haihdutetaan vakuuissa. Jäännös kiteytetään uudelleen vesi/metanolista, jotta tulokseksi saadaan otsikonyhdiste, jonka sulamispiste on 153 - 154 °C. Saanto 6,1 g (55 % teoreettisesta määrästä).

Esimerkki 55

N-[3-(1-piperatsinyyli)-propyyli]-1-metyyli-4-imidatsolisulfonamidi hydrokloridi

3 g (7,2 mmol) esimerkin 26 N-[3-(4-bentsyyli-1-piperatsinyyli)-1-propyyli]-1-metyyli-4-imidatsolisulfonamidi hydrokloridia hydrataan liuoksessa, jossa on 30 ml etanolia 130 ml:ssa 25-%:ista ammoniumhydroksidi-liuosta ravistellen 3,45 bar'in alkupaineessa ja huoneenlämpötilassa vedynoton päättymiseen saakka 1 g:n Pd/C-katalysaattoria läsnäollessa. Sen jälkeen, kun on haihdutettu alennetussa paineessa, jäännös kiteytetään uudelleen etanolista, jotta tulokseksi saadaan haluttu yhdiste, jonka sulamispiste on 174 - 175 °C.
25 Saanto: 1,4 g (59 % teoreettisesta määrästä).

Esimerkki 56

4-metyyli-4-[3-(1-metyyli-4-imidatsolisulfamoyyli)-1-propyyli]-morfoliniumjodidi

2 g (6,9 mmol) esimerkin 7 N-(3-morfolinopropyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisulfonamidia sekoitetaan 8 tunnin ajan huoneenlämpötilassa liuoksessa, jossa on 0,48 ml (7,6
35 mmol) jodimetaania 50 ml:ssa asetonitriiliä. Muodostunut

sakka erotetaan, pestään hyvin asetonitriilillä ja kuivataan, jotta tulokseksi saadaan otsikonyhdiste, jonka sulamispiste on 204 - 205 °C.

Saanto: 2,5 g (84 % teoreettisesta määrästä).

5 **Esimerkki 57**

4-(1-metyyli-4-imidatsolisulfonyyli)-tetrahydro-4H-1,4-tiatsiini-1,1-dioksidi

1 g (4 mmol) esimerkin 42 4-(1-metyyli-4-imidatsolisulfonyyli)-tetrahydro-4H-1,4-tiatsiinia liuotetaan 10 ml:aan kloroformia ja lisätään tipoittain 0-5 °C:ssa liuos, jossa on 1,39 g (8 mmol) m-klooriperoksisibentsoehappoa. Sen jälkeen kun on lämmitetty huoneenlämpötilaan, sekoitetaan edelleen 2 tunnin ajan, jolloin reaktiotuote saostuu, ja imusuodatetaan ja kiteytetään uudelleen vedestä. Näin
15 saatu otsikonyhdiste sulaa 179 - 180 °C:ssa.

Saanto: 0,3 g (26,6 % teoreettisesta määrästä).

Esimerkki 58

4-[4-(5-kloori-1-metyyli-4-imidatsolisulfonyyli)-piperatsinyyli]-fenoksietikkahappoetyyliesteri

20 2 g (5,6 mmol) esimerkin 40 N-[4-(4-hydroksifenyyli)-piperatsino]-5-kloori-1-metyyli-4-imidatsolisulfonyli-happoamidia liuotetaan 70 ml:aan etanolia, lisätään 0,22 g (5,5 mmol) natriumhydroksidia, sekoitetaan 30 minuuttia, ja lisätään tipoittain 0,86 g (6 mmol) bromietikkahappoetyyliesteriä. Jos reaktio on ohutkerroskromatografian mu-
25 kaan vielä epätäydellinen sen jälkeen, kun on sekoitettu 6 tuntia huoneenlämpötilassa, lisätään vielä kerran 0,42 g (2,5 mmol) bromietikkahappoetyyliesteriä ja 0,12 g (3mmol) natriumhydroksidia, kuumennetaan 50 °C:seen ja sekoitetaan
30 edelleen noin 10 tunnin ajan. Vakuumissa haihduttamisen jälkeen jäännös liuotetaan dikloorimetaaniin ja pestään 2 N NaOH:lla. Orgaaninen faasi haihdutetaan vakuumissa natriumsulfaatilla kuivauksen jälkeen. Kiteinen jäännös voidaan kiteyttää uudelleen isopropanolista. Näin saatu otsi-
35 konyhdiste sulaa 148 - 149 °C:ssa.

Saanto: 0,8 g (32 % teoreettisesta määrästä).

Esimerkki 59**N-(6-aminoheksyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappoamidi dihydrokloridi**

2,6 g (10 mmol) esimerkin 49 N-(5-syanopentyyliamino)-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappoamidia liuotetaan 50 ml:aan noin 5 N etanolipitoista ammoniakki-liuosta, lisätään 1 g Raney-nikkeliä ja hydrataan ravistellen 3,45 bar'in alkupaineessa vedyn oton päättymiseen saakka. Katalysaattori suodatetaan erilleen. Suodos haihdutetaan vakuumissa. Jäljelle jäävä öljy liuotetaan absoluuttiseen etanoliin. Etanolipitoista suolahappoa lisättäessä otsikonyhdiste saostuu kiteisenä suolana, jonka sulamispiste on erottamisen ja kuivauksen jälkeen 215 - 223 °C. Saanto: 2,3 g (69 % teoreettisesta määrästä).

Esimerkki 60**N-(3-aminopropyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappoamidi hydrokloridi**

Vastaavalla tavalla, kuten esimerkissä 59 kuvattiin, saadaan otsikonyhdiste esimerkin 48 N-(3-syanoetyyliamino)-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappoamidista sulamispisteen ollessa 168-169 °C ja saannon ollessa noin 55 %.

Esimerkki 61**N-(3-tiomorfolinopropyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappoamidi S-oksidi hydrokloridi**

Liuos, jossa on 3,5 g (10 mmol) esimerkin 13 N-(3-tiomorfolinopropyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappoamidi hydrokloridia 30 ml:ssa 50-%:ista vesipitoista metanolia, tiputetaan -5 °C:ssa liuokseen, jossa on 1,9 g (9 mmol) natriumjodaattia 25 ml:ssa vettä. Väliaikaisesti muodostunut sakka menee edelleen 20 minuutin kuluttua jälleen liuokseen. Sen jälkeen, kun on annettu seistä yön ajan, reaktioliuokseen lisätään ylimäärä natriumbikarbonaattia, haihdutetaan vakuumissa kuiviin ja puhdistetaan pylväskromatografisesti silikageelillä käyttäen dikloori-

metaani:metanolia 9:1-0:10. Eluoitu öljy muutetaan etanolipitoisella suolahapolla hydrokloridiksi ja näin saatu otsikonyhdiste kiteytetään uudelleen etanoli/metanolista, kunnes sulamispiste on 186 °C.

5 Saanto: 1,2 g (32 % teoreettisesta määrästä).

Esimerkki 62

N-(3-metyyliamino-1-propyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisulfonamidi hydrokloridi

15 g (41,7 mmol) esimerkin 28 N-[3-(N-bentsyyli-N-metyyliamino)-1-propyyli)-1-metyyli-4-imidatsolisulfonamidi hydrokloridia hydrataan liuoksessa, jossa on 100 ml 25-%:ista ammoniakkiliuosta ja 100 ml etanolia 2 g:n Pd/C-katalysaattoria läsnä ollessa. Sen jälkeen, kun vedyn otto on päättynyt ja on suodatettu erilleen katalysaattorista, 15 suodos haihdutetaan vakuuissa. Jäännös kiteytetään uudelleen etanolista, jotta tulokseksi saadaan otsikonyhdiste, jonka sulamispiste on 169 -170 °C.

Saanto: 2,3 g (20,5 % teoreettisesta määrästä).

C) Välituotteet (Imidatsolisulfonihappokloridit)

20 **Esimerkki 1**

1-metyyli-4-imidatsolisulfonihappokloridi

1-metyyli-imidatsoli (250 g, 3,05 moolia) lisätään tiptoittain klooririkkihappoon (600 ml, 9,03 moolia) siten, että 30 °C:n sisälämpötilaa ei ylitetä, ja, muodostunutta 25 kloorivetyä ei imusuodateta. Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitetaan 6 tuntia 150 °C:ssa. 60 °C:ssa lisätään tionyylikloridia (340 ml, 4,66 moolia) ja lopuksi kuumentetaan 6 tuntia 100 °C:n haudelämpötilassa. Sen jälkeen kun on jäähdytetty huoneenlämpötilaan, paksun nestemäinen 30 reaktioseos kaadetaan niin suureen määrään jäätä, että lopuksi noin 7,5 litraa vesi-jää-seosta on jäljellä. Muodostunut sakka imusuodatetaan ja imetään nopeasti kuivaksi ilmalla. Sitten kuivataan joko ohuena kerroksena vakuumi-kuivauskaapissa 50 °C:ssa ja 15 torrin paineessa, tai liu- 35 otetaan edullisesti dikloorimetaaniin, kuivataan natrium-

sulfaattilla ja liuotin poistetaan vakuuissa. Saanto: Saa-
tiin 176 g (32 % teoreettisesta määrästä) värittömiä ki-
kkeitä (sp.: 89-90 °C). Sivutuotteena muodostuneen isomee-
risen 5-imidatsolisulfonihapon poistamiseksi emäliuoksesta
tämä haihdutetaan rotaatiohaihduttimessa 15 torrin pai-
neessa vakuuissa. Etanolia lisättäessä kiteytyy imidatso-
lisulfonihapposeos, joka voidaan kiteyttää uudelleen eta-
nolista.

Esimerkki 2

10 1-etyyli-4-imidatsolisulfonihappokloridi

Vastaavalla tavalla, kuten esimerkissä C-1 kuvat-
tiin, saadaan otsikonyhdiste suunnilleen 24,7-%:isena
saantona, sulamispisteen ollessa 34-35 °C 1-etyyli-imidat-
solista kloorisulfonihapon ja tionyylikloridin avulla.

15 Esimerkki 3

1,2-dimetyyli-4-imidatsolisulfonihappokloridi

Vastaavalla tavalla, kuten esimerkissä C-1 kuvat-
tiin, saadaan otsikonyhdiste 30-%:isena saantona 1,2-dime-
tyyli-imidatsolista kloorisulfonihapon ja tionyylikloridin
20 avulla. Se voidaan kiteyttää uudelleen tolueeni/syklohek-
saanista, sulamispisteen ollessa sitten 90 - 91 °C

Esimerkki 4

1-propyyli-4-imidatsolisulfonihappokloridi 1-pro- pyyli-5-imidatsolisulfonihappokloridi

Vastaavalla tavalla, kuten esimerkissä C-1 kuvat-
tiin, saadaan noin 57 -%:sena saantona otsikonyhdisteiden
seos 1-propyyli-imidatsolista kloorisulfonihapon ja tio-
nyylikloridin avulla, jolloin seos voidaan erottaa tarkoi-
tuksenmukaisesti niiden johdannaisten muodossa.

30 Esimerkki 5

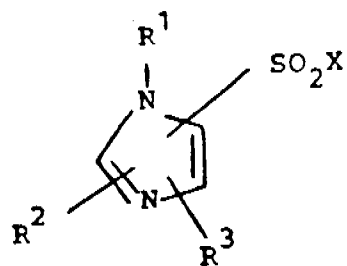
1-butyli-4-imidatsolisulfonihappokloridi 1-buty- li-5-imidatsolisulfonihappokloridi

Vastaavalla tavalla, kuten esimerkissä C-1 kuvat-
tiin, saadaan noin 17 -%:sena saantona otsikonyhdisteiden
35 seos 1-butyli-imidatsolista kloorisulfonihapon ja tionyy-

likloridin avulla, jolloin seos voidaan erottaa tarkoituksenmukaisesti niiden johdannaisten muodossa.

5 Kohdissa A ja B esitettyjen esimerkkien mukaiset kaavan I mukaiset yhdisteet ovat yhteenkoottuina seuraavassa taulukossa 1; jos esimerkeissä valmistettiin suoloina, on tämä otettu huomioon myös taulukossa. Taulukossa on ilmoitettu edelleen kaikki menetelmävaihtoehdot, joita on käytetty kyseessä olevien esimerkkien yhdisteiden valmistuksessa.

Taulukko 1



(I)

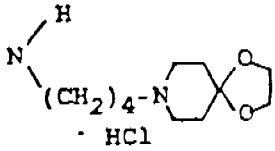
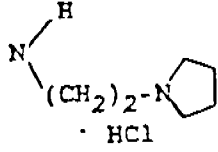
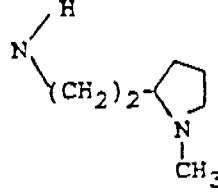
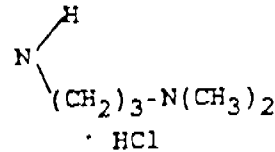
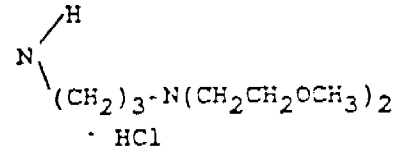
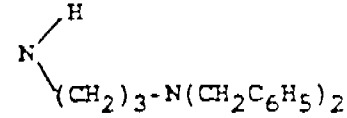
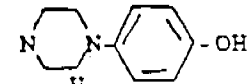
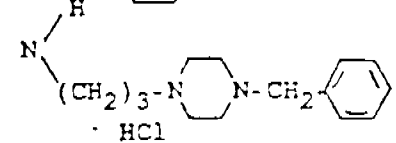
5

	Esim.	Menet.	R ¹	R ²	R ³	SO ₂ X-ryhmän asema	X
10		vaiht.					
	A)1	a	CH ₃	Cl	H	4	OH
				(5-asema)			
	2	c	C ₂ H ₅	H	"	"	"
15	3	c	CH ₃	"	"	"	"
	4	c, d	"	"	"	2	"
	5	c	"	Cl	"	5	"
				(4-asema)			
	6	b	"	H	"	"	"
20	B)7	e	"	"	"	4	
	8	f	"	"	"	"	"
25	9	e	"	"	"	"	
	10	e	"	"	"	"	
30							
	11	e	"	"	"	"	

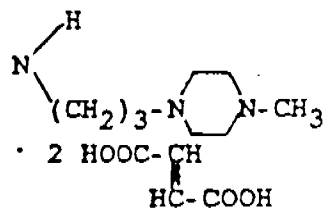
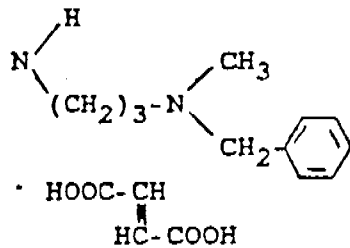
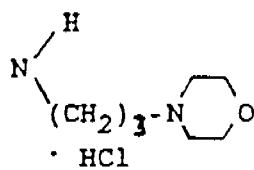
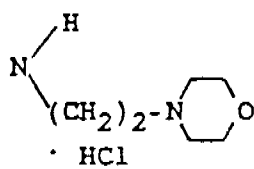
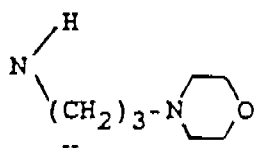
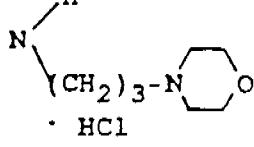
Taulukko 1 (jatkoa)

	Esim.	Menet. vaiht.	R ¹	R ²	R ³	SO ₂ X-ryhmän asema	X
5							
	12	e	CH ₃	H	H	4	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2 - \underset{\text{CH}_3}{\text{CH}} - \text{CH}_2 - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array} \\ \cdot \text{HCl} \end{array}$
10	13	e	"	"	"	"	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ (\text{CH}_2)_3 - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \end{array} \\ \cdot \text{HCl} \end{array}$
15	14	e	"	"	"	"	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2 - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array} \\ \cdot \text{HCl} \end{array}$
	15	e	"	"	"	"	$\begin{array}{c} \text{C}_4\text{H}_9 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ (\text{CH}_2)_3 - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array} \\ \cdot \text{HCl} \end{array}$
20	16	e	"	"	"	"	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ (\text{CH}_2)_2 - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array} \\ \cdot \text{HCl} \end{array}$
25	17	e	"	"	"	"	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ (\text{CH}_2)_3 - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array} \\ \cdot \text{HCl} \end{array}$
30	18	e	"	"	"	"	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ (\text{CH}_2)_5 - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array} \\ \cdot \text{HCl} \end{array}$

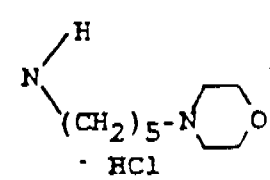
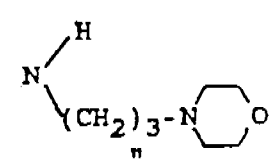
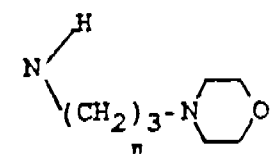
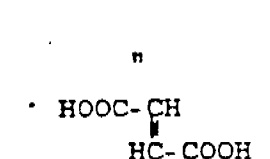
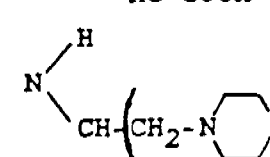
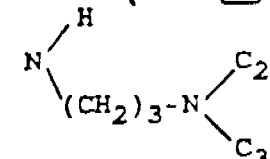
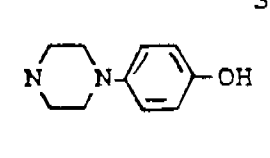
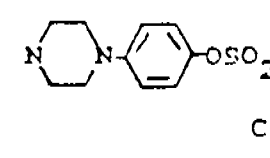
Taulukko 1 (jatkoa)

	Esim.	Menet. vaiht.	R ¹	R ²	R ³	SO ₂ X-ryhmän asema	X
5							
	19	e	CH ₃	H	H	4	 · HCl
10	20	e	"	"	"	"	 · HCl
15	21	e	"	"	"	"	 · HCl
20	22	e	"	"	"	"	 · HCl
	23	e	"	"	"	"	 · HCl
25	24	e	"	"	"	"	
	25	e	"	"	"	"	
30	26	e	"	"	"	"	 · HCl

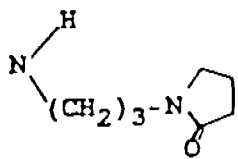
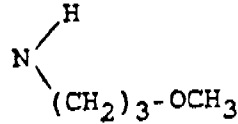
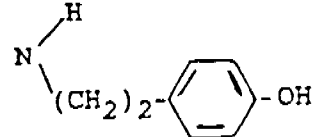
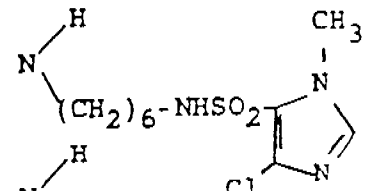
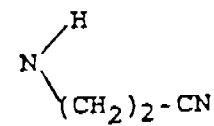
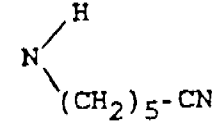
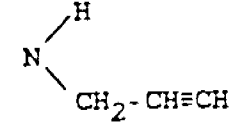
Taulukko 1 (jatkoa)

	Ennsm.	Menet.	R ¹	R ²	R ³	SO ₂ X-ryhmän asema	X
10	27	e	CH ₃	H	H	4	
15	28	e	"	"	"	"	
20	29	e	"	"	"	2	
	30	e	"	"	"	"	
25	31	e	"	Cl	"	5	
30	32	e	"	Cl	"	4	
	33	e	"	CH ₃	"	"	"

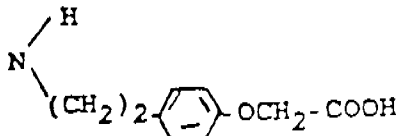
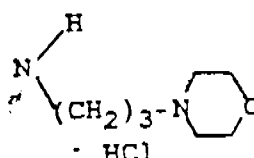
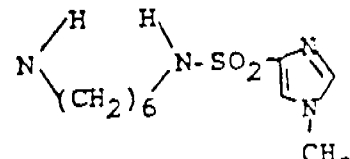
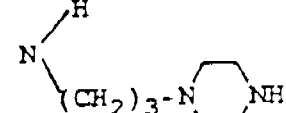
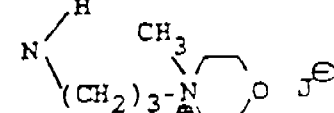
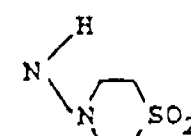
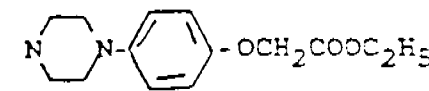
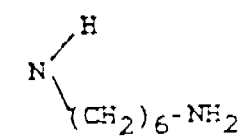
Taulukko 1 (jatkoa)

	Esim.	Menet.	R ¹	R ²	R ³	SO ₂ X-ryhmän asema	X
5							
10	34	e	CH ₃	Cl (5-asema)	H	4	
	35	e	C ₃ H ₇	H	"	"	
		+	"	"	"	5	"
15	36	e	C ₄ H ₉	"	"	4	
		+	"	"	"	5	"
20	37	e	C ₂ H ₅	"	"	4	
							
25	38	g	CH ₃	"	"	"	
	39	g	"	"	"	"	
30	40	e	"	"	"	"	
	41	m	"	Cl (5-asema)	"	"	

Taulukko 1 (jatkoa)

	Esim.	Menet.	R ¹	R ²	R ³	SO ₂ X-ryhmän asema	X
5							
	42	e	"	H	"	"	
10	43	e	"	"	"	5	
15	44	e	"	"	"	4	
	45	e	"	"	"	"	
20	46	e	"	Cl (5-asema)	"	"	"
	47	e	"	"	"	"	
25	48	e	"	H	"	"	
	49	e	"	"	"	"	
30	50	e	"	"	"	"	

Taulukko 1 (jatkoa)

	Esim.	Menet.	R ¹	R ²	R ³	SO ₂ X-ryhmän asema	X
5							
	51	e	"	"	"	"	
10	52	e	"	Cl	"	"	"
				(5- asema)			
	53	f	"	H	"	5	
15	54	f	"	"	"	4	
20	55	h	"	"	"	"	
	56	j	"	"	"	"	
25	57	k	"	"	"	"	
30	58	l	"	Cl	"	"	
	59	i	"	H	"	"	

Taulukko 1 (jatkoa)

	Esim.	Menet.	R ¹	R ²	R ³	SO ₂ X-ryhmän asema	X
5							
	60	i	"	"	"	"	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ (\text{CH}_2)_3\text{-NH}_2 \end{array}$
10	61	k	"	"	"	"	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ (\text{CH}_2)_3\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{SO} \end{array} \end{array}$
	62	h	"	"	"	"	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ (\text{CH}_2)_3\text{-NHCH}_3 \\ \cdot \text{HCl} \end{array}$

Farmakologinen tutkimus ja tulokset

1) Luustoon kiinnittyneen lihaksen supistuskyykyyn kohdistuva vaikutus kroonisen iskemian (eli paikallisen verenkierron pysähtymisen ja siitä johtuvan verettömyyden) jälkeen

Viime vuosina on alettu suhtautua eri tavalla kroonisen perifeerisen valtimoiden sairauden patofysiologiaan, tieteellisen kiinnostuksen siirryttyä yhä enemmän makroverenkierrosta eli suurissa suonissa tapahtuvasta verenkierrosta mikroverenkiertoon eli pienissä suonissa tapahtuvaan verenkiertoon. Pienten suonien verenkiertohäiriöt ilmenevät siis riittämättömänä ravinnon saantina ja siitä tuloksena olevana kudosiskemiana, mikä puolestaan johtaa kyseessä olevan raajan toiminnan huononemiseen. Tämän loogisena seurauksena on, että kohde-elin - luustoon kiinnittyvä lihas - siirtyy yhä enemmän etualalle. Tämä merkitsee, että kaiken lääkehoidon terapeuttisena tavoitteena on suorituskyvyn parantaminen - tai ihannetapauksessa normaalin suorituskyvyn palauttaminen. Kliininen vaikutus ihmisellä saadaan myös selville johdonmukaisesti käyttäen hyväksi juoksumatolla tapahtuvaa kivutonta kävelyä.

Keksinnönmukaisten yhdisteiden tutkiminen niiden toimintaa parantavan vaikutuksen suhteen tapahtui tämän johdosta mittaamalla iskeemisen, luuston kiinnittyvän lihaksen supistuskyykyä käyttäen seuraavassa kuvattua koejärjestelyä, jolloin standardilääkettä pentoksifyylliiniä käytettiin tutkimuksissa vertailuvalmisteena (kts. myös Okyayuz-Baklouti, I.: Muscle Ischaemia, Functional and Metabolic Aspects, eds. I. Okyayuz-Baklouti und O. Hudlicka, Dr. C. Wolf und Sohn, Munchen, p 103-126, 1988; Okyayuz-Baklouti, I., European J. of Pharmacology 166; 75-86, 1989).

Koe-eläiminä käytettiin Wistar-uross-rottia, joiden paino oli 380-410 g. Heksobarbitaalinarkoosissa (^(R)Evipan - natrium, 200 mg/kg painokilo annosteltuna i.p. eli intraperitoneaalisesti (vatsakalvon sisäisesti)) eläimille teh-

tiin nivustaipeen oikeaan reisivaltimeen suonen toispuolinen sidonta. Sen jälkeen kun oli sirotettu penisilliini - sulfonamidi-jauhetta haavan hoitamiseksi antibiooteilla, pieni leikkaushaava suljettiin ja eläimiä tarkkailtiin
 5 jatkuvasti aina täydelliseen heräämiseen saakka. Viikon kuluttua alkoi aineen annostelu suun kautta mahaletkun avulla (6 mg/kg painokilo, karboksimeetyyliselluloosa-natriumsuspensio) ja sitä jatkettiin edelleen 7 päivän ajan (annostelu kerran päivässä noin klo 7.30 - 8.30). Supistuskky mitattiin 24 tuntia aineen viimeisen annostelun
 10 jälkeen, jotta voitaisiin eliminoida akuutit vaikutukset, ja tämä tapahtui seuraavan koejärjestelyn mukaisesti:

Eläimet nukutettiin käyttäen ^(R)Nembutal'ia (Pentobarbital - natrium, 35 mg/kg painokilo intraperitoneaalisesti annosteltuna), kyseessä olevan raajan lihakset vapautettiin (Gastrocnemius - Plantaris - Soleus-ryhmä) ja jänne liitettiin supistuskvyn rekisteröintilaitteeseen (Rhema 26, Firma Rhema, Hofheim) rasituksen ollessa 50 g. Kuivumisen ja jäähtymisen välttämiseksi käytettiin superfuusiota, joka sisälsi fysiologista keittosuolaliuosta
 20 (37 °C). Keskimääräinen valtimopaine rekisteröitiin jatkuvasti Statham'illa (= verenpaineen mittaustilaite) päävaltimon kautta, johon oli johdettu kanyyli, eläinten fysiologisen tilan kontrolloimiseksi kokeen aikana. Kaikki
 25 eläimet hengittivät spontaanisti henkitorveen asetetun hengitysputken kautta.

Näiden esivalmistelujen jälkeen lihaksen annettiin supistua suoran sähköstimulaation (2,5 mA, 2 Hz) vaikutuksesta (Stimulaattori I, Firma Hugo Sachs, Bundesrepublik
 30 Deutschland). Valmistelujen vaikutuksen mittausparametrinä käytettiin absoluuttista supistuskkyä grammoissa eri aikoina stimulaatiota. Kroonisen - iskeemisen luustoon kiinnittyvän lihaksen alkuperäinen supistuskky eroaa tällöin ainoastaan epäoleellisesti normaalin lihaksen supistuskvystä (Kokeiden hajonta). Mutta koska huonosti ravittu
 35

lihas väsy nopeammin, supistuskky laskee tähän valitun 5 minuutin pituisen stimulaatiointervallin aikana merkitsevästi nopeammin ja voimakkaammin kuin normaalin ei-iskeemisen lihaksen supistuskky. Jos maksimaalinen supistuskky stimulaation alussa nyt jaetaan jäljelle jääneellä supistuskvyllä 5 minuutin pituisen väsyttävän stimulaation jälkeen, voidaan kyseessä olevalle lihakselle laskea "väsymysindeksi EI"; tällöin väsyminen on sitä suurempaa, mitä suurempi EI on numeerisesti. Tällöin EI liikkuu normaalin, ainoastaan välityksineellä käsitellyn lihaksen kohdalla aina kunkin kokeen mukaisesti alueella 1,78 - 3,29 (kts taulukko 2). Iskeemisen lihaksen väsyminen on 40 - 60 % suurempaa.

Taulukossa 2 verrattiin normaalin lihaksen EI-arvoa iskeemisen, käsitellyn lihaksen vastaavaan EI-arvoon, koska tämä peilaa selvimmin toiminnan mahdollista parantumista suuntana normalisoituminen. Tämä merkitsee, että mitä pienempi prosentuaalisen muutoksen numeerinen arvo on, sitä tehokkaampaa on kulloinenkin valmiste, s.o. prosentuaalinen muutos esim. negatiivisella etumerkillä merkitsee jopa alhaisempaa väsymystä ei-iskeemiseen, käsittelemättömään lihakseen verrattuna. Jokaista koevalmistetta kohti suoritettiin 4 - 6 yksittäistä koetta.

2) Antitromboottinen eli verisuonitukoksia ehkäisevä aktiviteetti

Perifeeristen valtimoita ahtauttavien sairauksien ja muiden tässä aineluokassa kyseeseen tulevien indikaatioiden syntyyn ja taudinkulkuun vaikuttavat keskeisenä tekijänä tromboottiset eli veritulppaan liittyvät tapahtumat. Niinpä keksinnön mukaisia yhdisteitä testattiin laserilla indusoidun tromboosin estymisen suhteen (vrt. Seiffge, D. und Kremer. E. Thromb. Res. 42, 331-341, 1986):

Nämä tutkimukset suoritettiin Sprague-Dawley-naarasrotilla, joiden paino oli noin 200 g. Eläimille annosteltiin esilääkkeenä 0,1 mg atropiinisulfaattia ruiskeena

ihon alle ja ne nukutettiin annostelemalla intraperitoneaalisesti 100 mg ketamiinihydrokloridia ja 4 mg ksylatsiinia/kg painokilo. Tutkimukseen käytettiin suolilieveen pieniä valtimoita ja pieniä laskimoita, joiden läpimitta oli 13 μm , ja, jotka oli peitetty parafiiniöljyllä, josta kaasua oli poistettu. 4W Argon-laserin säde (Firma Spectra-Physics, Darmstadt) suunnattiin sädeadaption ja säätölaitteen avulla koaksiaalisesti mikroskoopin invertoituun säderataan (ICM 405, LD ^(R)Epiplan 40/0.60, Zeiss, Oberkochen). Käytetty aallonpituus oli 514.5 nm 30 mW:n teholla objektiivin yläpuolella. Valotusaika kertasykäystä kohti oli 1/15 sekuntia. Kaikki mittaustapahtumat kuvattiin videokameralla (^(R)Trinicon - Röhre, Sony, Köln) ja rekistroidiin nauhurilla (^(R)Sony U-matics 3/4"). Testiaineet annosteltiin koe-eläimille eri annostuksina suun kautta 1 tunti ennen kokeen alkua, ja intravenöösissä annostelussa 10 min. ennen kokeen alkua; kontrollieläimet saivat saman määrän plaseboa. Aineiden annostelu tapahtui kerta-annoksena kerran päivässä tai kerran päivässä useamman päivän ajan. Tulkintaa varten laskettiin se lasersyikäysten lukumäärä, joka tarvitaan aiheuttamaan minimi-läpimitaltaan puolen suonen mittainen, seinänmyötäinen verisuonitukos. Tämä tarkoittaa, että mitä suurempi on lasersyikäysten lukumäärä, sitä tehokkaampia valmisteet ovat tässä testissä. Taulukossa 3 on ilmoitettu tromboosin prosentuaalinen esiintyminen.

3) Akuutti toksisuus

LD50-alueiden määrittäminen tapahtui standardin mukaisesti 7 päivän sisällä NMRI-hiirillä intravenöösissä (i.v.) tai intraperitoneaalisen (i.p.) kerta-annon jälkeen esiintyvän kuolleisuuden avulla. (NMRI = NIH Medical Research Institute). Arvot ovat samoin yhteenkoottuina taulukossa 3.

4) Erityiset lisäkokeet

Keksinnönmukaisten yhdisteiden selvä ylivoimaisuus erityisesti verrattuna useimmiten ääreisverenkierron häiriöiden hoitoon terapeuttisesti käytettyyn valmisteeseen, pentoksifylliiniin, voitiin osoittaa selvästi myös muilla erityiskokeilla.

Keksinnönmukaisten aineiden, esimerkiksi esimerkin 7 yhdisteen tärkeä etu on, että ne estävät tromboosin eli verisuonitukoksen muodostumisen hyperlipideemisillä, spontaanisti hypertonisilla ja täten halvauskohtauksiin taipuvaisilla rotilla ja ateroskleroottisilla kaniineilla. Niinpä esimerkin 7 aine estää laserilla indusoidun tromboosin 18 %:lla tai 32 %:lla, sen jälkeen kun ainetta on annosteltu päivittäin 10 tai 30 mg/kg 7 päivän ajan hyperlipideemisille rotille, joilla on korkea verenpaine ja ateroskleroottisilla kaniineilla 36 %:lla sen jälkeen, kun niille on annosteltu ainetta päivittäin 30 mg/kg 14 päivän ajan.

Edelleen keksinnönmukaiset aineet estävät ei ainoastaan laserilla indusoidun trombin eli veritulpan muodostuksen, vaan tämän lisäksi ne, erityisesti esimerkin 7 aine, estävät myös fotokemiallisesti indusoidun tromboosin. Tässä koemallissa rotat nukutettiin, kuten edellä kohdassa 2) kuvattiin. Tutkimukset suoritettiin suolilieveen pienissä valtimoissa, joiden läpimitta oli 11 - 50 µm. Tromboosin indusointi tapahtui modifioiden kirjallisuudesta tunnettua menetelmää (Herrmann, K.H. Microvasc. Res. 26, 238-249, 1983) ja perustuu singletin - hapen, joka johtaa paikallisesti endoteelivaurioon -, fotokemialliseen vapauttamiseen. Tutkittavat eläimet saivat ruiskeena laskimoon 0,3 ml 10-%:ista fluoresceiini-isotiosyanaatti-dekstraani 70-liuosta (FITC - Dextran 70 s, Firma Sigma, München). Pikku valtimot tutkittiin mikroskoopilla ja keskitettiin tarkkailukenttään. Tämän jälkeen FITC- dekstraani viritettiin verisuonessa erikoislampulla - ja suodatinlaitteella (viritys 490 nm, emissio 510 nm). Veritulpan

muodostumisen arvioimiseksi otettiin aika, joka kuluu viivitusajankohdasta aina ensimmäisen seinänmyötäisen veritulpan muodostumiseen. Jokaiselta eläimeltä tutkittiin tällä tavalla viisi verisuonta. Tällöin ilmeni, että esimerkin 7 yhdiste esti veritulpan muodostumisen annoksesta riippuen ja tilastollisesti merkitsevästi (1, 3, 10 mg/kg suun kautta annosteltuna; 69, 75, 130 %). Tähän verrattuna pentoksifylliini sai aikaan ainoastaan 29, 18, 68 %:n estymisen annoksilla 1, 3 ja 10 mg/kg suun kautta annosteltuna. Sen jälkeen, kun esimerkin 7 yhdistettä oli annosteltu ruiskeena laskimoon 3 tai 10 mg/kg estyi veritulpan muodostuminen 36 %:lla tai 56 %:lla; Annosteltaessa pentoksifylliiniä 3 tai 10 mg/kg ruiskeena laskimoon oli estyminen 3 % tai 38 %.

Laser - doppler - virtausmittarin (LDF) avulla voidaan mitata noninvasiivisella ja jatkuvalla tavalla veren punasolujen virtaus (lasersäteen alla virtaavien solujen lukumäärä x niiden nopeus) rotan luustoon kiinnittyvän lihaksen kapillaarialueella (Laser - doppler - Flowmeter Perimed PF2, Firma Perimed, Schweden). Tällä tekniikalla ei tosin saada veren läpivirtauksen absoluuttisia arvoja vaan kvalitatiiviset muutokset voltteina, jolloin saatu signaali kuitenkin korreloi lineaarisesti virtaukseen. Laite säädettiin seuraavasti: 12 kHz, gain 10, aikavakio 1,5 sek. 37 °C. 380 g:n - 430 g:n painoisten Wistar-urosrottien oikea reisivaltimo vapautettiin ja iho ja sidekudos preparoitiin esille pienen lihasalueen yläpuolelta (tibialis anterior (sääriluun etupuolelta)). Noin 1 mm tämän alueen yläpuolelle sijoitettiin sondi. Heti kun käyrä oli vakiintunut, reisivaltimo suljettiin puristimen avulla, minkä jälkeen LD - käyrä laski nopeasti lihaksessa, josta tämä suoni oli huolehtinut, ja sitten kohosi jälleen vähän rinnakkaissuonien spontaanisti avautuessa ja lopuksi siirtyi lähtöarvoon verrattuna voimakkaasti alentuneelle tasolle (akuutisti iskeemisen lihaksen jäännösläpivirtaus

noin 25 %). Tällöin testiaineet annosteltiin infuusiona laskimoon vesipitoisena liuoksena (0,03 ja 0,6 mg/kg/min). Aineen vaikutuksen mittausparametrinä käytettiin veren punasolujen virtauksen maksimaalista prosentuaalista kohoamista aineen annon jälkeen suonen sulkemisen aikana (katso myös Okyayuz-Baklouti, I., European J. of Pharmacology, 166: 75-86, 1989). Tällöin ilmeni, että pienissä verisuonissa tapahtuva veren virtaus kohosi voimakkaasti ja annoksesta riippuen esimerkin 7 yhdisteen ruiskuttamisen jälkeen (+53,3 % pienellä annostuksella ja +80,6 % suuremmalla annostuksella). Tähän verrattuna pentoksifylliini sai aikaan 24,6 %:n nousun pienellä annostuksella ja 33,1 %:n nousun suuremmalla annostuksella. Kutakin valmistetta ja annosta kohti käytettiin 3 - 7 eläintä.

Akuutisti iskeemisen lihaksen supistuskkyä mitattiin käyttäen vastaavaa koejärjestelyä, kuin kohdassa 1) kuvattiin. Ensiksi lihaksen, jonka verenkierto oli normaali, annettiin supistua isometrisesti suoran sähköstimulaation (1,2 Hz, 2,5 mA) vaikutuksesta. Tämän jälkeen oikea reisivaltimo suljettiin puristimella 5 minuutin ajaksi. Supistuskky aleni tällöin merkitsevästi riittämättömän ravinnonsaannin johdosta (välitysaineen infuusio). Sitten suoni avattiin jälleen ja saavutettiin ennen ensimmäistä suonen sulkemista mitattu lähtösupistuskky.

Nyt seuraavan toisen suonen sulkemisen aikana testattavia valmisteita annosteltiin ruiskeena laskimoon vesipitoisena liuoksena kaulalaskimon kautta. Valmistetta ja annosta kohti käytettiin kulloinkin 4 - 8 eläintä. Supistuskyyvyn alenemista suonen sulkemisen aikana verrattiin ilman aineen antoa ja aineen annostelun jälkeen ja prosentuaalista muutosta käytettiin apuna aineen vaikutuksen arvioinnissa. Myös tässä testissä keksinnönmukaisilla aineilla, esimerkiksi esimerkin 7 yhdisteellä, todettiin erinomaiset vaikutukset. Supistuskky oli parantunut, sen jälkeen kun oli käytetty annosta: 0,03 mg/kg/min. +17,2 %, ja annoksella:

0,3 mg/kg/min. +25,2 %, kun taas pentoksifyylliinillä havaittiin tässä toimintatestissä ainoastaan marginaalinen vaikutus.

- 5 Näin ollen keksinnönmukaisilla yhdisteillä todettiin erinomainen vaikutus iskeemisen lihaksen suorituskykyyn sekä kroonisen että myös akuutin vähentyneen veren virtauksen aikana, sekä edullinen vaikutus kapillaariverenkiertoon; lisäksi ne estävät erinomaisen hyvin suonensisäisen veritulpan muodostuksen.

Taulukko 2: VÄSYMYSINDEKSI (EI) ROTAN LUUSTOON KIINNITTYVÄ LIHAS

	Yhdiste esimer- kistä	EI normaali käsittelmä- tön lihas	EI iskeeminen käsitelty lihas	Prosentuaali- muutos
5	1	2,23	2,26	+1,3
	3	2,11	2,26	+7,1
10	7/8	2,78	2,79	+0,3
	9	2,24	2,47	+10,3
	10	2,27	2,19	-3,6
	11	2,05	2,52	+22,9
	13	3,29	2,95	-10,1
	14	2,27	2,57	+13,4
	15	1,77	1,96	+10,9
	17	2,38	2,04	-14,3
	19	1,98	2,20	+11,1
	20	2,08	2,56	+23,1
20	21	1,96	2,34	+19,4
	23	1,77	2,18	+23,1
	25	1,98	2,11	+6,6
	26	1,98	2,49	+25,7
	27	1,96	2,6	+32,6
25	28	1,98	2,27	+14,6
	29	1,98	2,74	+38,4
	30	3,29	2,82	-14,2
	32	2,36	2,51	+6,4
	33	2,05	2,30	+12,2
30	34	1,98	1,98	+0,0
	37	2,27	2,09	-7,9
	38	1,98	2,18	+10,1
	40	2,36	3,18	+34,7
	41	1,84	2,18	+18,5
35	42	2,28	2,84	+24,6
	43	1,77	2,29	+29,4
	45	1,84	2,14	+16,3
	46	2,19	2,05	-6,4
	47	2,32	2,46	+6,0
40	51	2,36	2,92	+23,7
	52	1,84	2,16	+17,4
	53	3,29	3,18	-3,3
	54	1,85	2,55	+37,8
	58	2,11	2,07	-1,9
45	62	1,96	2,5	+27,8
	pentoksi- fylliini	2,23	3,20	+43,5

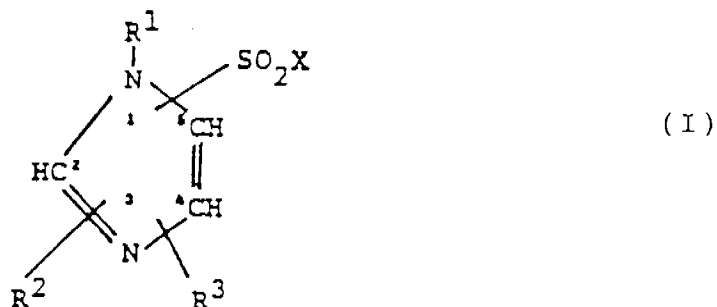
Kaikkia valmisteita annosteltiin suun kautta 6 mg/kg 7 päivän ajan, n = 4 - 6.

Taulukko 3: LASERILLA INDUSOIDUN TROMBOOSIN ESTYMINEN
ROTAN SUOLILIEPEEN PIENISSÄ VALTIMOISSA JA
TOKSISUUS

5	Yhdiste	Annos (mg/kg p.o.)	Prosentuaalinen estymisen kont- rolliin verrattuna	Toksisuus (LD ₅₀ -alue) mg/kg
10	1	10	13	> 200 i.v.
	3	20	23	
	7/8	10	36	> 100 i.v.
	10	10	38	> 100 i.v.
	12	20	24	> 100 i.v.
15	13	20	14	
	14	20	13	> 100 i.v.
	21	20	24	
	25	10	22	> 300 i.p.
	26	10	24	
20	27	20	23	> 100 i.v.
	29	10	21	> 100 i.v.
	30	10	45	> 100 i.v.
	32	10	21	> 200 i.v.
	33	10	18	
25	34	10	15	> 100 i.v.
	38	10	21	
	40	10	17	>1200 i.p.
	43	20	15	
	46	10	29	>1200 i.p.
30	46	30	29	
	53	10	18	> 100 i.v.
	54	10	17	>1200 i.p.
	56	10	24	> 100 i.v.
	57	10	19	

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä kaavan I mukaisten imidatsolihydriidien valmistamiseksi



R¹ on (C₁-C₆)-alkyyli,

R², R³ ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät kulloinkin vetyä,

15 halogeenia, (F, Cl, Br, J), edullisesti klooria, tai (C₁-C₃)-alkyyliä,

X on OH tai aminoryhmä, jolla on kaava II



jossa

25 R⁴ on vety tai (C₁-C₇)-, edullisesti (C₁-C₄)-alkyyli, mahdollisesti substituoitu CN:llä, NH₂:lla tai COOH:lla,

R⁵ merkitsee (C₁-C₈)-, edullisesti (C₁-C₅)-alkyyli-ryhmää, jossa, jos se sisältää enemmän kuin 1 C-atomin, voi olla 2 C-atomin välissä myös yksi fenyleeniryhmä ja sen (alifaattiset) C-atomit on substituoitu yhdellä tai useammalla seuraavista ryhmistä:

OH,

(C₁-C₃)-alkoksi,

35 fenyyli, mahdollisesti substituoitu yhdellä - kolmella OH-ryhmällä, (C₁-C₃)-alkyyli-ryhmillä, (C₁-C₃)-alkoksi-COOH:lla, ja/tai (C₁-C₃)-alkoksi-COO(C₁-C₄)-alkyyllillä,

COOH,

COO(C₁-C₃)-alkyyli,

CONH₂,

CN,

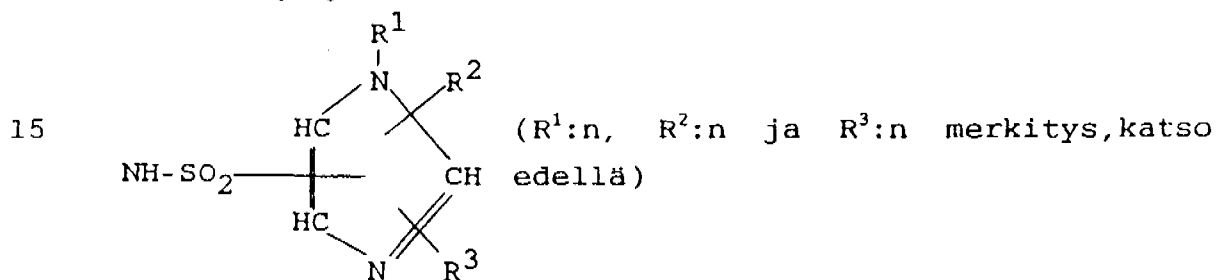
5 (C₂-C₅)-alkinyyli,

NH₂,

NHR⁶ jossa R⁶ merkitsee samanlaisia tai erilai-
 N(R⁶)₂ sia seuraavia ryhmiä:

N[⊕](R⁶)₃ (C₁-C₄)-alkyyli, (C₂-C₆)-alkoksiaalkyyli ja
 10 fenyylialkyyli, jossa on 1-3 C-atomia al-
 kyyliosassa,

NH-CO-(C₁-C₆)-alkyyli,



20 monosyklisiä 5-7-jäsenisiä, tyydyttyneitä tai tyydyttymät-
 tömiä - edullisesti tyydyttyneitä - heterosyklisiä ryhmiä,
 joissa on 1 N-atomi sekä mahdollisesti vielä lisäksi yksi
 ylimääräinen N-, O- tai S-atomi renkaassa,
 mahdollisesti substituoitu (C₁-C₃)-alkyyllillä,

25 fenyyllillä,

fenyylialkyyllillä, jossa on 1-3 C-atomia alkyyliosassa,
 OH:lla, ja/tai

oksolla (=O), mukaanlukien avoimet ja sykliset ketaalimuo-
 dot, joissa on 2-6 C-atomia ketaaliosassa, ja, jossa ren-
 30 gas-S-atomi - jos sellainen esiintyy - voi myös olla
 hapetettu sulfoksidi(SO)- tai sulfoni(SO₂)-muodoksi, tai,
 jossa

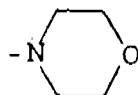
R⁴ ja R⁵ muodostavat yhdessä amidi-N-atomin kanssa, johon
 ne ovat liittyneet, - edullisesti tyydyttyneen - 5-7-jäse-
 35 nisen heterosyklisen renkaan, joka voi sisältää amidi-N:n

lisäksi renkaassa vielä jonkin muun heteroatomin ryhmästä:

N, O ja S,

jolloin tosin substituoimaton morfoliininirengas

5



on poissuljettu ja heterosyklinen rengas voi muutoin olla substituoitu seuraavilla ryhmillä:

(C₁-C₃)-alkoksi,

10 fenyylialkyyli, jossa on 1-4 C-atomia alkyyliosassa, fenyyli, mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla, edullisesti ainoastaan yhdellä seuraavista ryhmistä:

(C₁-C₃)-alkyyli,

OH,

15 (C₁-C₃)-alkoksi,

(C₁-C₃)-alkoksi-COOH,

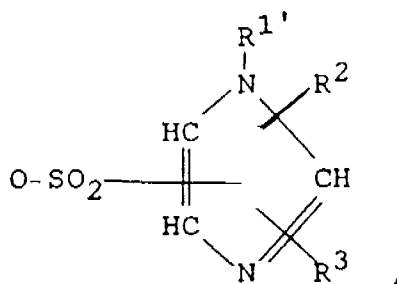
(C₁-C₃)-alkoksi-COO(C₁-C₄)-alkyyli,

O
||
O-C-(C₁-C₄)-alkyyli,

20 O-SO₂-C₆H₅,

O-SO₂-C₆H₄CH₃,

25



jossa R^{1'} merkitsee samaa kuin R¹ ja lisäksi se voi vielä
30 merkitä vetyä, ja

R²:lla ja R³:lla on edellä mainittu merkitys,

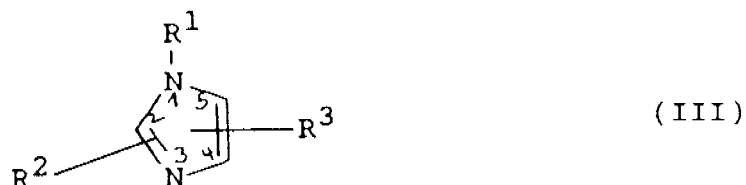
ja rengas-S-atomi - jos sellainen esiintyy - voi myös olla hapetettu sulfoksidi(SO)- tai sulfoni(SO₂)-muodoksi

sekä niiden fysiologisesti käytettävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

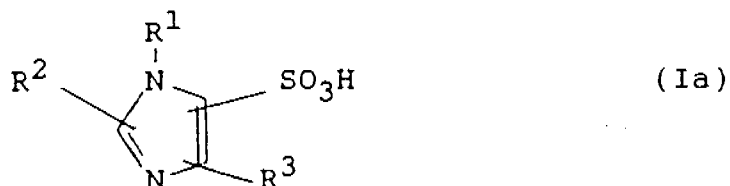
35

a) imidatsolijohdannainen, jolla on yleinen kaava

III



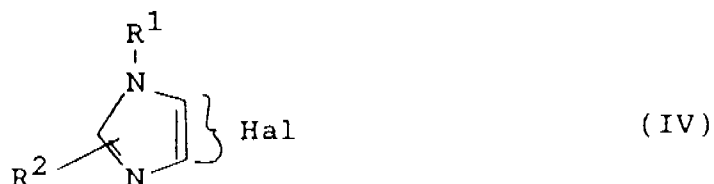
jossa R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin kaavassa I, ja toinen asemista 4 ja 5 on substituoimaton, muutetaan sulfonoimalla yhdisteiksi, joilla on kaava Ia



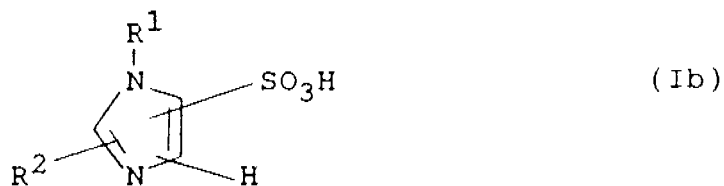
jossa R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät samoin samaa kuin kaavassa I, tai siten, että

b) imidatsolijohdannainen, jolla on yleinen kaava

IV



jossa R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin kaavassa I, ja toinen asemista 4 ja 5 sisältää halogeenisubstituentin (Cl, Br, J) ja toinen on substituoimaton, muutetaan sulfonoimalla ja lopuksi suorittamalla hydrogenolyttinen halogeenin poisto kaavan Ib mukaiseksi yhdisteeksi

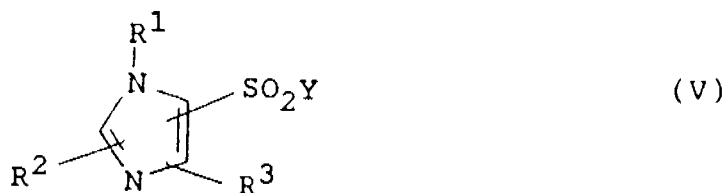


(R^1 :n ja R^2 :n merkitys sama kuin kaavassa I)

tai siten, että

c) imidatsolijohdannainen, jolla on yleinen kaava V

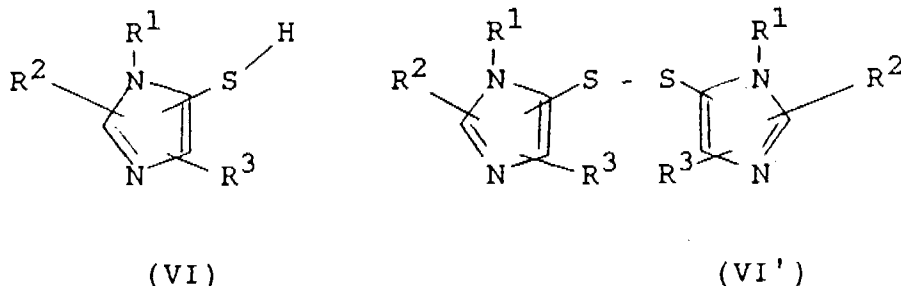
5



jossa R¹, R² ja R³ merkitsevät samaa kuin kaavassa I ja Y on halogeeni, edullisesti kloori, hydrolysoidaan kaavan Ia mukaisiksi imidatsolisulfonihapoiksi, jolloin R¹, R² ja R³ merkitsevät samaa kuin kaavassa Ia, tai siten, että

d) imidatsolijohdannainen, jolla on yleinen kaava VI tai VI'

15



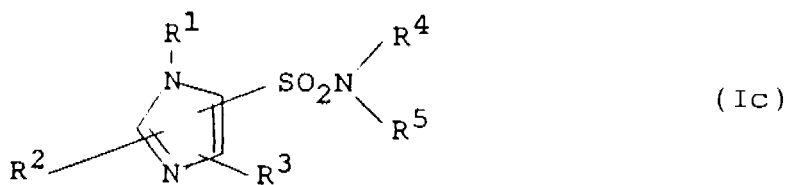
20 jossa R¹, R² ja R³ merkitsevät samaa kuin kaavassa I, hape-
tetaan vastaavaksi imidatsolisulfonihapoksi (kaava Ia),
tai siten, että

25 e) yleisen kaavan V mukaisen imidatsolisulfonihap-
pohalogenidin (kts. vaihtoehto c) annetaan reagoida amii-
nin kanssa, jolla on kaava H-II



30 jossa R⁴ ja R⁵ merkitsevät samaa kuin kaavassa II,
sulfonamideiksi, joilla on kaava Ic

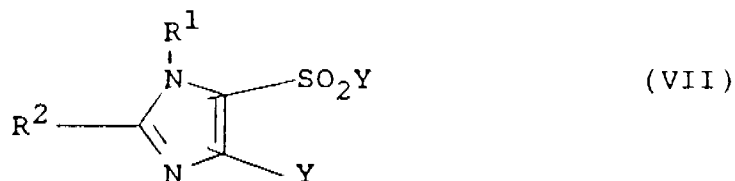
35



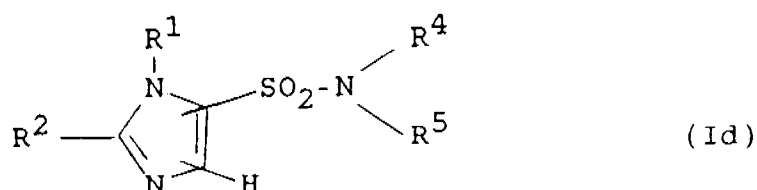
jossa R^1 - R^5 merkitsevät samaa kuin kaavoissa I ja II,
tai siten, että

f) imidatsolijohdannaisten, joilla on yleinen kaava

III

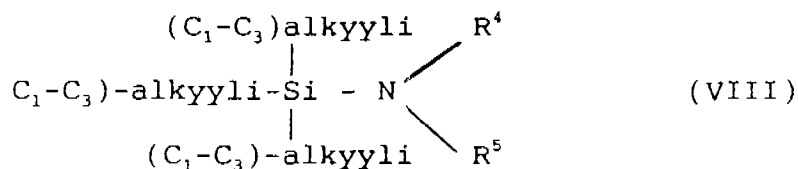


jossa R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin kaavassa I ja Y mer-
kitsee samoja tai eri halogeeniatomeja (Cl, Br, J), an-
geen reagoida kaavan H-II mukaisten amiinien kanssa ja
lopuksi suoritetaan hydrogenolyttinen halogeenin poisto,
4-tai 5-asemassa substituoimattomien, kaavan Id mukaisten
sulfonamidien saamiseksi, jolloin R^1 ja R^2 merkitsevät sa-
maa kuin patenttivaatimuksessa 1 R^1 :n ja R^2 :n kohdalla on
ilmoitettu



(R^1 , R^2 , R^4 ja R^5 merkitsevät samaa kuin kaavoissa I ja II).
tai siten, että

g) yleisen kaavan V mukaisen imidatsolisulfonyyli-
halogenidin (kts. vaihtoehto c) annetaan reagoida trial-
kyylisilyyliamiinin kanssa, jolla on kaava VIII

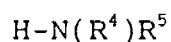


jolloin R^4 ja R^5 merkitsevät samaa kuin kaavassa II ja
edullisena pidetty (C_1-C_3) -alkyyli-ryhmä on metyyli-ryhmä,

kaavan Ic mukaisten sulfonamidien saamiseksi (katso vaihtoehto c),

tai siten, että

h) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jolloin $X = -N(R^4)R^5$ (kaava II) ja R^4 sisältää vähintään yhden NH_2 -ryhmän ja/tai R^5 sisältää vähintään yhden primäärisen tai sekundäärisen amino-ryhmän, amiinien, joilla on kaava



10

ja, jotka sisältävät ryhmissään R^4 ja/tai R^5 vähintään yhden N-suojatun - edullisesti N-bentsyloidun - vastaavan amino-ryhmän, annetaan reagoida kaavan V mukaisten imidatsolisulfonyylihalogenidien kanssa (katso vaihtoehto c), ja muodostuneista sulfonamideista poistetaan lopuksi suoja-

15 tai siten, että

i) yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jolloin $X = -N(R^4)R^5$ (kaava II) ja vähintään toinen ryhmistä R^4 ja R^5 sisältää vähintään 1 primäärisen aminoryhmän, kaavan V mukaisten imidatsolisulfonyylihalogenidien (katso vaihtoehto c) annetaan reagoida vastaavien aminonitriilien kanssa ja näin saadut sulfonyyliaminonitriilit pelkistetään vastaaviksi aminoyhdisteiksi,

25 tai siten, että

j) yleisen kaavan I mukaisten imidatsolijohdannaisten valmistamiseksi, jolloin $X = -N(R^4)R^5$ ja R^5 sisältää vähintään yhden kvartäärisen aminoryhmän $-N^{\oplus}(R^6)_3$, jossa ryhmät R^6 voivat olla samanlaisia tai erilaisia, kaavan I mukainen imidatsoliyhdiste, jossa $X = -N(R^4)R^5$ ja R^5 sisältää vähintään yhden tertiäärisen aminoryhmän $-N(R^6)_2$, alkyloidaan alkylointiaineella,

35 k) yleisen kaavan I mukaisten imidatsoliyhdisteiden valmistamiseksi, jolloin $X = -N(R^4)R^5$ ja R^5 tai R^4 ja R^5 yh-

dessä sisältävät yhden tai useamman sulfoksidi- tai sulfo-
niryhmän, hapetetaan yleisen kaavan I mukaiset imidatsoli-
yhdisteet, joissa $X = -N(R^4)R^5$ ja R^5 tai $R^4 + R^5$ yhdessä
sisältävät yhden tai useamman sulfidiryhmän, vastaaviksi
5 sulfoksideiksi tai sulfoneiksi,
tai siten, että

1) kaavan I mukaisten imidatsolilyhdisteiden valmis-
tamiseksi, jolloin $X = -N(R^4)R^5$ ja R^5 tai R^4 ja R^5 yhdessä
sisältävät fenolieetteriryhmän, yleisen kaavan I mukaiset
10 imidatsolilyhdisteet, joissa $X = -N(R^4)R^5$ ja R^5 tai $R^4 + R^5$
yhdessä sisältävät vähintään yhden - yhdellä tai useammal-
la fenolisella hydroksiryhmällä substituoidun - aryyli-
ryhmän, alkyloidaan alkylointireagensseilla, edullisesti
 ω -halogeenirasvahappojohdannaisilla, vastaaviksi fenoli-
eettereiksi, joille ω -rasvahappoesterien tapauksessa voi-
15 daan edelleen suorittaa vielä hydrolyysi tai aminolyysi
vastaaviksi karboksyylihapoiksi tai karboksyylihappoami-
deiksi, tai siten, että

m) kaavan I mukaisten imidatsolilyhdisteiden valmis-
20 tamiseksi, jolloin $X = -N(R^4)R^5$ ja R^5 tai $R^4 + R^5$ yhdessä
sisältävät yhden fenoliesteriryhmän, annetaan samojen läh-
tö-imidatsolilyhdisteiden kuin vaihtoehdossa 1 reagoida
asylointiaineiden - edullisesti (C_1-C_4) -alkyylikarboksyyli-
happokloridien, bentseeni- ja tolueenisulfonihappokloridi-
25 en sekä yleisen kaavan V mukaisten imidatsolisulfonihap-
pohalogenidien kanssa (katso vaihtoehto c), jolloin R^1 , R^2
ja R^3 merkitsevät samaa kuin kaavassa I ja R^1 voi vielä
lisäksi merkitä vetyä, vastaaviksi fenoliestereiksi, ja
kaikissa menetelmävaihtoehdoissa muodostuneet kaavan I
30 mukaiset yhdisteet - mikäli ne eivät jo ole muodostuneet

fysiologisesti käytettävänä suoloina - muutetaan mahdollisesti vielä tällaisiksi suoloiksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jolla on vähintään yksi seuraavista tunnusmerkeistä:

a) $R^1 = CH_3$ tai C_2H_5 ,

b) R^2 , R^3 ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät kulloinkin H:ta, Cl:ää tai CH_3 :a ja

c) $-SO_2X$ -ryhmä on imidatsolirenkaan 2- tai 4-asemassa.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa ryhmä



jolloin

$R^4 = H$ ja

$R^5 = (C_2-C_5)$ -alkyyli-ryhmä, jossa on mahdollisesti 2 C-atomin välissä fenyleeniryhmä ja sen (alifaattiset) C-atomit on substituoitu yhteensä yhdellä tai kahdella, edullisesti ainoastaan yhdellä seuraavista ryhmistä:

hydroksifenyyli C_6H_4OH ,

CN,

(C_2-C_3) -alkinyyli,

NH_2 ,

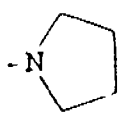
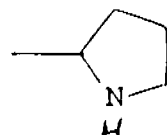
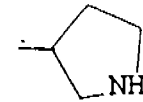
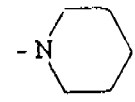
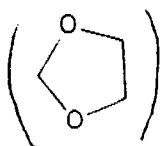
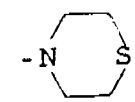
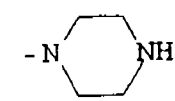
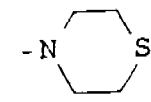
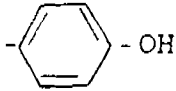
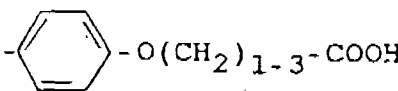
NHR^6

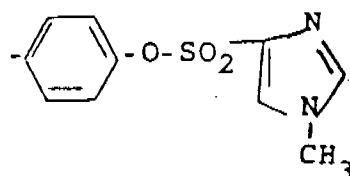
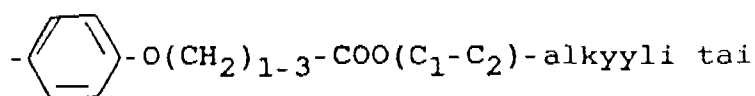
$N(R^6)_2$

jossa R^6 merkitsee samanlaisia tai erilaisia seuraavia ryhmiä:

(C_1-C_3) -alkyyli, (C_2-C_4) -alkoksiaalkyyli ja bentsyyli;

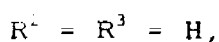
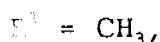
monosyklinen 5-6-jäseninen, tyydyttynyt heterosyklinen ryhmä seuraavasta ryhmästä:

- 5  mahdollisesti substituoitu CH_3 :lla tai oksolla ($= \text{O}$),
jolloin oksoryhmä - jos se ei ole suoraan naapuriasemassa renkaaseen N nähden - voi myös esiintyä syklisessä ketaalimuodossa
- 10 

- 15  etyleeniglykolin  kanssa
- 20 

- 25 mahdollisesti substituoitu, - edullisesti 2. N-atomissa, - CH_3 :lla tai bentsyyllillä; tai R^4 ja R^5 muodostavat yhdessä amidi-N-atomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, tyydyttyneen 6-jäsenisen, seuraavaa lajia olevan, heterosyklisen renkaan
- 30  ja
- 35 mahdollisesti substituoitu, - edullisesti 2. N-atomissa, - jollakin seuraavista ryhmistä:
-  -OH
-  - $\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{COOH}$



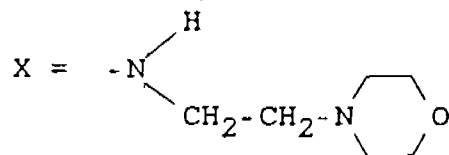
sekä niiden fysiologisesti käytettäviä suoloja.

10 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
tunnettu siitä, että valmistetaan patenttivaati-
muksessa 1 määritellyn kaavan I mukainen yhdiste, jossa



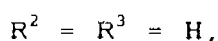
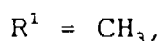
-SO₂X-ryhmä on 2-asemassa ja

15



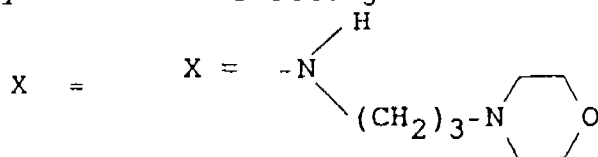
sekä niiden fysiologisesti käytettäviä suoloja.

20 5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
tunnettu siitä, että valmistetaan patenttivaati-
muksessa 1 määritellyn kaavan I mukainen yhdiste, jossa



-SO₂X-ryhmä on 4-asemassa ja

25



sekä niiden fysiologisesti käytettäviä suoloja.

30 6. Yhden tai useamman patenttivaatimuksien 1 - 5
mukaan saatujen kaavan I mukaisten yhdisteiden sekä niiden
fysiologisesti käytettävien suolojen käyttö lääkeaineina.

7. Vähintään yhden kaavan I mukaisen yhdisteen,
saatu yhdessä tai useammassa patenttivaatimuksista 1 - 5
esitetyn määritelmän mukaisesti ja/tai vähintään yhden

tällaisen yhdisteen fysiologisesti käytettävän suolan käyttö lääkeaineiden valmistamiseksi.

8. Vähintään yhden kaavan I mukaisen yhdisteen, saatu yhden tai useamman patenttivaatimuksista 1 - 5 mukaan ja/tai vähintään yhden tällaisen yhdisteen fysiologisesti käytettävän suolan käyttö verenkiertohäiriöiden, erityisesti pienten suonien verenkiertohäiriöiden, sekä niistä johtuvien sairauksien ennaltaehkäisyssä ja/tai hoidossa käytettävien lääkeaineiden valmistamiseksi.

9. Menetelmä patenttivaatimuksen 7 tai 8 mukaisen lääkeaineen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että vähintään yksi kaavan I mukainen yhdiste, saatu yhdessä tai useammassa patenttivaatimuksista 1 - 5 esitetyn määritelmän mukaisesti ja/tai vähintään yksi tällaisen yhdisteen fysiologisesti käytettävä suola saatetaan tavanomais-
ten kantaja-aineiden sekä mahdollisesti lisä- ja apuaineiden kanssa tarkoitukseen soveltuvaan annostelumuotoon.

10. Yhdessä tai useammassa patenttivaatimuksista 1 - 5 esitetyn määritelmän mukaisesti saatujen kaavan I mukaisten yhdisteiden käyttö verenkiertohäiriöiden, erityisesti pienten suonien verenkiertohäiriöiden, sekä niistä johtuvien sairauksien ennaltaehkäisyssä ja/tai hoidossa.

11. Menetelmä 1-metyyli-, 1,2-dimetyyli- ja 1-etyyli-4-imidatsolisulfonihappokloridin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) 1-metyyli- tai 1,2-dimetyyli- tai 1-etyyli-imidatsolin annetaan reagoida kloorisulfonihapon ClSO_3H :n kanssa, mahdollisesti lisäten tämän jälkeen SOCl_2 :ta, tai siitä, että

b) 1-metyyli- tai 1,2-dimetyyli- tai 1-etyyli-4-merkaptimidatsoli kloorataan hapettaen Cl_2 :lla.