

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 803508 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 803508

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 10.11.1980

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 10.11.1980

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 13.05.1981

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

12.11.1979 JP 146728/1979

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Takeda Chemical Industries, Ltd., 27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka, Japan, JAPANI, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Furukawa, Yoshiyasu, Japan, JAPANI, (JP)

2 • Kishimoto, Shoji, TOWN UNKNOWN, JAPANI, (JP)

3 • Nishikawa, Kohei, Kyoto 610-11, JAPANI, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Boco IP Oy Ab, Itämerenkatu 5, 00180 Helsinki

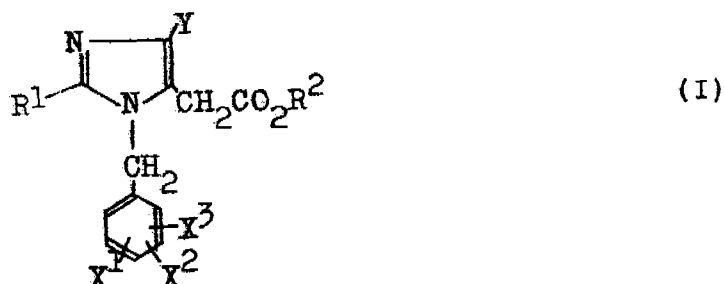
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä imidatsoli-5- etikkahappojohdannaisten valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av imidazol-5- ättiksyrederivat.

Metode för framställning av nya 1-bensyl-2-
 Menetelmä uusien 1-bentsyyli-2-substituoitu-4-halogeeni-
 imidatsoli-5-etikkahappojohdannaisten valmistamiseksi.
 Förfarande för framställning av nya 1-bensyl-2-
 substituerad-4-halogenimidazol-5-ättiksyra derivat.

- 5 Keksinnön kohteena on menetelmä uusien lääkinällisesti
 käyttökelpoisten 1-bentsyyli-2-substituoitu-4-halogeeni-
 imidatsoli-5-etikkahappojohdannaisten valmistamiseksi,
 joilla on kaava



- jossa kaavassa R^1 on alempi alkyyli, syklo-(alempi alkyy-
 10 li) tai fenyyli, joka voi olla substituoitu 1...3 halo-
 geeni-, nitro-, amino-, mono-(alempi alkyyli)-amino-,
 di-(alempi alkyyli)-amino-, alemmalla alkyyli-, alemmalla
 alkoksi-, bentsyylioksi- ja/tai hydroksiryhmällä, x^1 , x^2
 ja x^3 kaikki tarkoittavat vetyä, halogeenia, nitroa, ami-
 15 noa, alempaa alkyyliä, alempaa alkoksia, bentsyylioksia
 tai hydroksia, Y on halogeeni ja R^2 on vety tai alempi
 alkyyli, edellyttäen, että x^1 on halogeeni, alempi alkyy-
 li, alempi alkoksi, bentsyylioksi tai hydroksi, kun R^1 on
 substituoimaton fenyyli tai ainoastaan yhdellä halogee-
 20 ni-, di-(alempi alkyyli)-amino-, alemmalla alkyyli-, tai
 alemmalla alkoksiryhmällä substituoitu fenyyli sekä nii-
 den suolojen valmistamiseksi. Nämä yhdisteet vastustavat
 tuotteen "angiotensin (II)" vaikutusta ja vaikuttavat
 jännitystä alentavasti niin, että niitä voidaan käyttää

jännitystä alentavina lääkkeinä. Aikaisemmin ei ole tunnettu näin alhaisen molekyyliarakenteen omaavia yhdisteitä, joilla on angiotensiiniä II vastustavia vaikutuksia. GB- patenttijulkaisusta 1535566 tunnetaan yhdisteitä (I) kemialliselta rakenteeltaan läheisiä yhdisteitä, mutta niillä ei ole ilmoitettu olevan vastaavaa lääkinällistä tehoa.

Kaavan (I) alempi alkyylili R^1 voi olla joko suoraketjuinen tai haaraketjuinen alkyylili, joista esimerkkeinä mainittakoon metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, t-butyyli, pentyyli, isopentyyli, heksyyli ja heptyyli, jolloin erikoisesti käytetään niitä yhdisteitä, joissa on 1...6 hiiliatomia, symbolin R^1 sykloalkyylinä voi olla syklopropyyli, syklobutyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli, jne., varsinkin ne yhdisteet, joissa on 4...6 hiiliatomia, symbolin R^1 fenyylin substituutenttina voi sen valinnaisissa asemissa olla 1...3 joko samaa tai erilaisista halogeeni-, nitro-, amino-, mono-(alempi alkyylili)-amino-, di-(alempi alkyylili)-amino-, alempi alkyylili-, alempi alkoksi-, bentsyylioksi- tai hydroksisubstituuttia. Halogeenisubstituuttina on edullisesti kloori tai bromi, kun taas alempana alkyylinä on mono-(alempi alkyylili)-amino-, di-(alempi alkyylili)-amino-, alempi alkyylili- ja alempi alkoksiryhmissä samat alkyylit kuin edellä on esimerkkeinä mainittu symbolin R^1 alempina alkyyleinä.

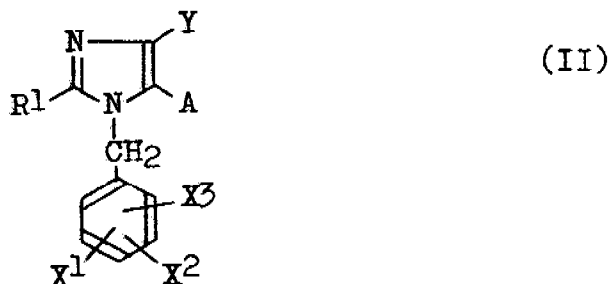
Symbolien x^1 , x^2 ja x^3 halogeenina on edullisesti kloori tai bromi, kun taas alempana alkyylinä ja alemman alkoksina alempana alkyylinä voi olla joko suoraketjuinen tai haaraketjuinen alkyylili, jossa edullisesti on 1...4 hiiliatomia.

Symbolin Y halogeenina on edullisesti kloori tai bromi, joista erikoisesti käytetään klooria.

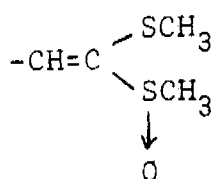
Ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa X^1 on halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkoksi, bentsyylioksi tai hydroksi, kun R^1 on substituoimaton, tai fenyyli, joka on substituoitu ainoastaan yhdellä halogeeni-, di-(alempi alkyyli)-amino-, alemmalla alkyyli- tai alemmalla alkoksiryhmällä, on selitetty EP-patenttijulkaisussa 0005528, joka on tullut julkiseksi 28.11.1979.

Kaavan (I) mukaisista yhdisteistä käytetään erikoisesti niitä, joissa R^1 tarkoittaa alempaa alkyyliä, jossa on 1...6 hiilitomia, fenyyliä, jossa on ainoastaan yksi nitro-, amino- tai hydroksiryhmä, tai fenyyliä, jossa on 2...3 halogeeni-, alempaa alkyyli-, alempaa alkoksi-, mono-(alempi alkyyli)-amino, di-(alempi alkyyli)-amino-, amino-, nitro-, bentsyylioksi- ja/tai hydroksiryhmää.

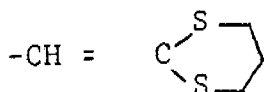
Kaavan (I) mukainen yhdiste voidaan edullisesti valmistaa esim. solvolyysoimalla seuraavan kaavan (II) mukainen yhdiste



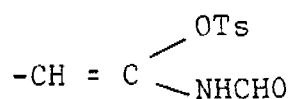
jossa kaavassa R^1 , X^1 , X^2 , X^3 ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty, ja A on syanometyyli tai β,β -disubstituoitu vinyyli, joka voidaan kuvata jollain seuraavalla kaavalla (IIIa), (IIIb) tai (IIIc):



(IIIa)



(IIIb)



Ts: tosyyl

(IIIc)

Solvolyysinä voi olla joko hydrolyysi tai alkoholyysi.

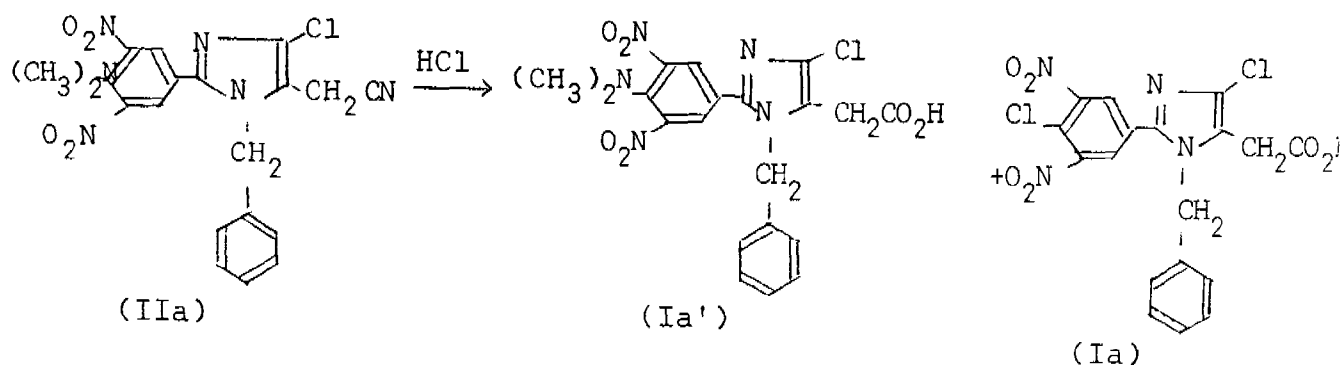
Hydrolyysin avulla saadaan yhdiste (I), jossa R^2 on vety, kun taas alkoholysoimalla saadaan yhdiste, jossa R^2 on alempi alkyyl.

- 5 Kaavan (II) mukainen yhdiste, jossa A on syanometyyli, hydrolysoidaan normaalisti hapon tai emäksen ollessa läsnä. Hap-
pojen edullisina esimerkkeinä mainittakoon mineraalihapot,
esim. rikkihappo ja kloorivetyhappo. Näiden mineraalihap-
pojen konsentraatio reaktiojärjestelmässä on rikkihappoa käytet-
10 täessä edullisesti noin 40...60%, ja kloorivetyhappoa käytet-
täessä noin 10...30%. Sellaisissa tapauksissa, joissa yhdis-
te (I) liukenee heikosti näihin happoihin, voi läsnä edulli-
sesti myös olla 30...50% etikkahappoa. Alkalin edullisina
esimerkkeinä mainittakoon alkalimetallihydroksidit, kuten
15 natriumhydroksidi ja kaliumhydroksidi, ja liuottimena käyte-
tään edullisesti esim. metanolin tai etanolin vesiliuosta,
jne. Hydrolyysireaktio suoritetaan lämmittäen, edullisesti
noin 50...160 °C:ssa 2...12 tuntia. Yhdiste (I), jossa R^2
on vety, ja joka saadaan tällä tavoin, voidaan esteröimällä
20 muuttaa yhdisteeksi (I), jossa R^2 on alempi alkyyl. Este-
röiminen suoritetaan esim. lämmittämällä yhdiste (I), jossa
 R^2 on vety, liuottimessa, joka sisältää alkoholia, joka vas-
taa haluttua alkyylä, jolloin läsnä on hapanta katalysaatto-
ria (esim. rikkihappoa, kloorivetyhappoa, metaanisulfonyihappoa
25 jne.).

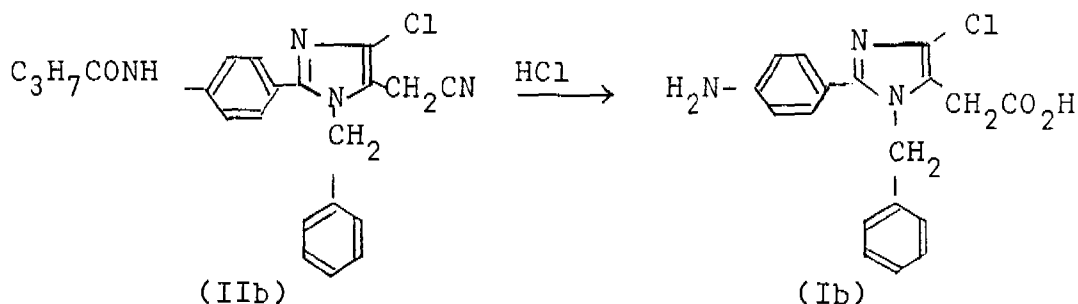
- Yhdisteen (II) alkoholyysi siinä tapauksessa, että A on syano-
metyyli, suoritetaan normaalisti lämmittämällä sitä absoluut-
tisessa alkoholissa tai alkoholin vesiliuoksessa, jolloin
alkoholi vastaa symbolin R^2 tarkoittamaa alempaa alkyylä, ja
30 lisätään happoa, tai hydrolysoidaan edelleen tarpeen vaatiessa

väliyhdisteenä muodostunut iminoeetteri. Näiden happojen edullisina esimerkkeinä mainittakoon epäorgaaniset hapot, esim. kloorivety ja bromivety, ja orgaaniset hapot, esim. p-tolueenisulfonihappo, jolloin näitä happoja edullisesti käytetään noin 1...10 kertaissa moolosuhteessa yhdisteeseen (II) nähden. Reaktio suoritetaan edullisesti lämmittämällä noin 50...100 °C:ssa 1...10 tuntia. Muodostunut yhdiste (I), jossa R^2 on alempi alkyyli, voidaan myös hydrolysoimalla muuttaa yhdisteeksi (I), jossa R^2 on vety. Hydrolyysi tehdään edullisesti lämmittämällä 20...100 °C:ssa 5...20 tuntia ja käyttämällä alkalia, esim. natriumhydroksidia tai kaliumhydroksidia liuottimessa, esim. metanolin tai etanolin vesiliuoksessa. Yhdiste (II), jossa A on β,β -disubstituoitu vinyyli, voidaan solvolysoida joko hydrolysoimalla tai alkoholysoimalla. Hydrolysoitaessa käytetään noin 10...40% kloorivetyhappoa tai rikkihappoa tai p-tolueenisulfonihappoa noin 0,5...10-kertaissa moolisuhteessa yhdisteeseen (III) nähden. Tapauksissa, joissa yhdiste (II) liukenee heikosti näihin liuottimiin, käytetään lisäksi noin 30...50% etikkahappoa tai 1,2 dimetoksietaania. Alkoholyysi suoritetaan tavallisesti helposti saattamalla kloorivety virtaamaan yhdisteen (II) läpi noin 0...30 °C:ssa alkoholissa, joka vastaa symbolin R^2 tarkoittamaa alempaa alkyyyliryhmää.

Yhdisteitä (II) solvolysoidaessa voivat R^1 :n tarkoittaman substituoidun fenyylin substituentit eräissä tapauksissa muuttua. Hydrolysoitaessa esim. yhdistettä (II) kloorivetyhapossa siinä tapauksessa, että R^1 on 4-dimetyyliamino-3,5-dinitrofenyyli, saadaan tulokseksi yhdiste (Ia), jossa nitriili on muuttunut karboksyyliksi ja dimetyyliamino on muuttunut klooriksi



Käyttämällä reaktiossa lähtöyhdisteenä sellaista yhdistettä (IIb), jossa R^1 on 4-asyyliaminofenyyli, saadaan yhdiste (Ib), jossa on 4-aminofenyyli, hydrolysoimalla kloorivetyhapon avulla, kuten edellä mainittiin:



5 Saadusta yhdisteestä (I), jossa nitro- ja/tai bentsyylioksi-ryhmä ovat läsnä symbolin R^1 tarkoittamassa fenyyliissä ja/tai symboleissa X^1 , X^2 , X^3 , voidaan nämä ryhmät pelkistämällä valmistaa yhdiste (I), jossa on amino- ja/tai hydroksyyli-ryhmä. Pelkistysreaktion esimerkkeinä mainittakoon menetelmät, joita normaalisti käytetään, kuten tina-kloorivety-

10 happo, rauta-kloorivetyhappo, sinkki-etikkahappo ja katalyyttiset pelkistykset, jolloin tämän katalyyttisen pelkistyksen katalysaattorina edullisesti käytetään 5...10% palladiumhiiltä, Raney-nikkeliä, platinaa, jne.

15 Muodostuneesta, kaavan (I) mukaisesta yhdisteestä, jossa bentsyylioksi- tai alempi alkoksiryhmä esiintyy symbolin R^1 tarkoittamassa fenyyliissä ja/tai symboleissa X^1 , X^2 , X^3 , voidaan nämä ryhmät hydrolysoimalla valmistaa yhdiste (I), jossa on hydroksyyli-ryhmä. Hydrolyysin edullisena esimerkkinä mainittakoon keittäminen 2 tuntia palautustislausta soveltaen

20 kloorivetyhapolla kyllästetyssä etanolissa tai 30...50-prosenttisessä bromivetyhapossa.

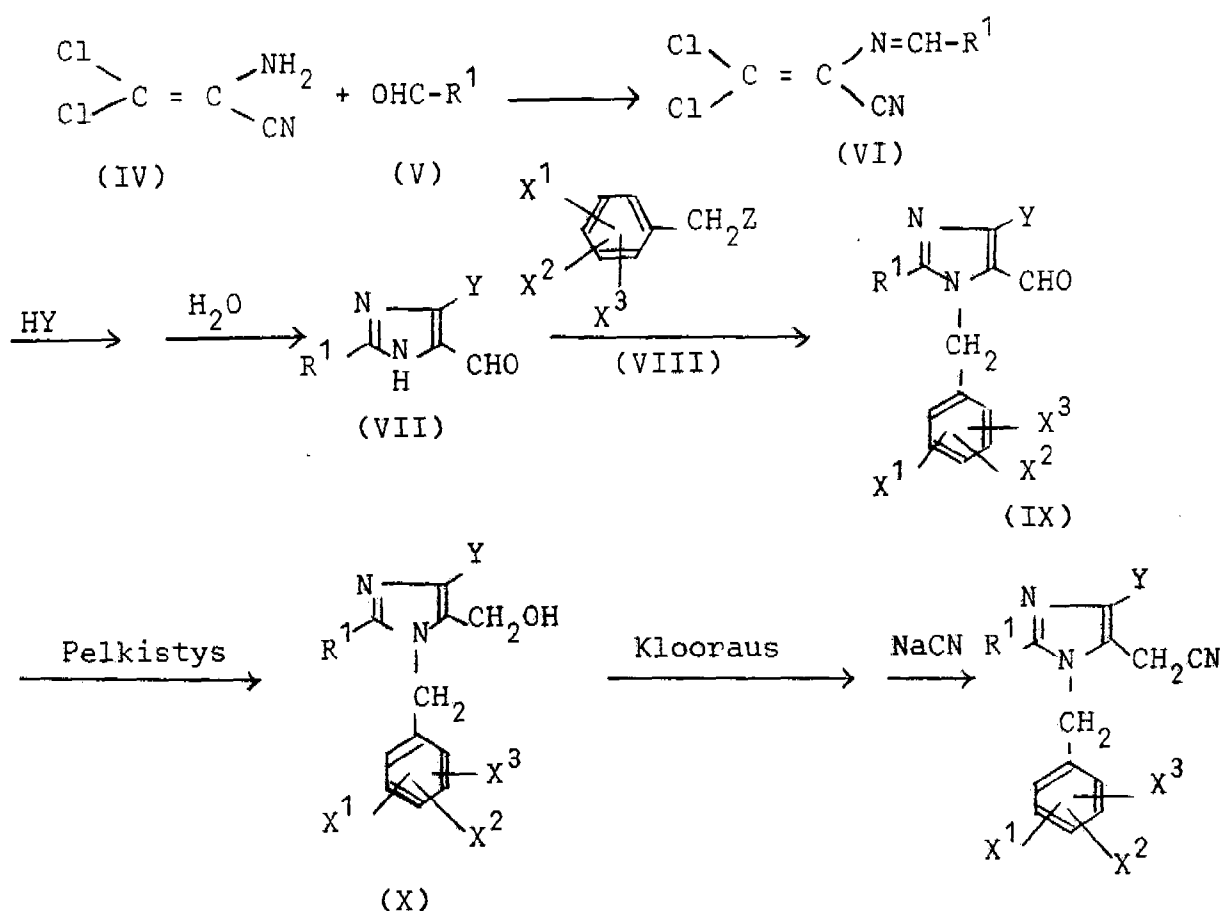
Tällä tavoin valmistettu yhdiste (I) voidaan helposti eristää reaktioseoksesta soveltamalla tavanomaisia erottamis- ja

25 puhdistusmenetelmiä, kuten laimentamista vedellä, uuttamista, konsentroimista, neutralointia ja uudelleen kiteyttämistä. Nämä yhdisteet (I) voidaan sinänsä tunnettujen menetelmien avulla saada happojen tai emästen kanssa fysiologisesti hyväksyttävänä suoloina. Näiden suolojen esimerkkeinä mainittakoon happoadditiosuolat, jotka on valmistettu epäorgaanisten happo-

jen avulla (esim. kloorivetyhapon, bromivetyhapon, rikkihapon, jne., avulla) ja orgaanisten happojen avulla (esim. etikkahapon, propionihapon, maleiinihapon, meripihkahapon, omenahapon, jne.) avulla, ja edelleen suolat emästen kanssa, 5 esim. ammoniumsuolat, ja suolat, jotka on muodostettu alkali-metalli- tai maa-alkalimetallien esim. natriumin, kaliumin, kalsiumin, jne. avulla.

Tällä tavoin valmistettujen yhdisteiden (I) samoin kuin niiden suolojen myrkyllisyys on pieni, ja ne kumoavat tuotteen "angiotensin (II)" verisuonia supistavia ja verenpainetta korottavia vaikutuksia, minkä lisäksi niillä on erinomaisen jännitystä alentava vaikutus eläimiin, varsinkin imettäväisiin (koiriin, kaniineihin, rottiin, ihmisiin, jne.), joten ne ovat arvokkaita lääkkeinä liikajännityksen hoidossa. Käytettäessä jotain näistä yhdisteistä sellaisenaan jännitystä 15 alentavana lääkkeenä, voidaan yhdiste (I) tai sen suolat, kuten edellä mainittiin, antaa suun kautta tai parenteraalisesti, joko sellaisinaan tai jauheena, rakeina, tabletteina, kapsелеina, ruiskeina, jne., jotka on valmistettu sekoittamalla tehollinen komponentti sopivaan farmaseuttisesti hyväksyttävään kantimeen tai laimentimeen. Vaikka annettavan yhdisteen määrä riippuu hoidettavan sairauden tyypistä, oireista, potilaista ja antotavasta, annetaan sitä edullisesti suun kautta 10...100 mg suuruisena päivittäisenä annoksena, 20 tai 5...50 mg suuruisena annoksena laskimonsisäisesti ruiskutettaessa, 2...3 kertaa päivässä täyskasvuiselle potilaalle lääkkeenä huomattavaa liikajännitystä vastaan.

Tämän keksinnön mukaan käytettävät lähtöyhdisteet (II), jossa A on syanometyyli, voidaan valmistaa esim. soveltamalla menetelmää, joka on selitetty JP-patenttihakemuksessa no 057912/ 30 78 (US-patentti 4.207.324), soveltamalla seuraavaa reaktio-järjestystä:



joissa kaavoissa R^1 , X^1 , X^2 , X^3 ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty ja Z on halogeeni.

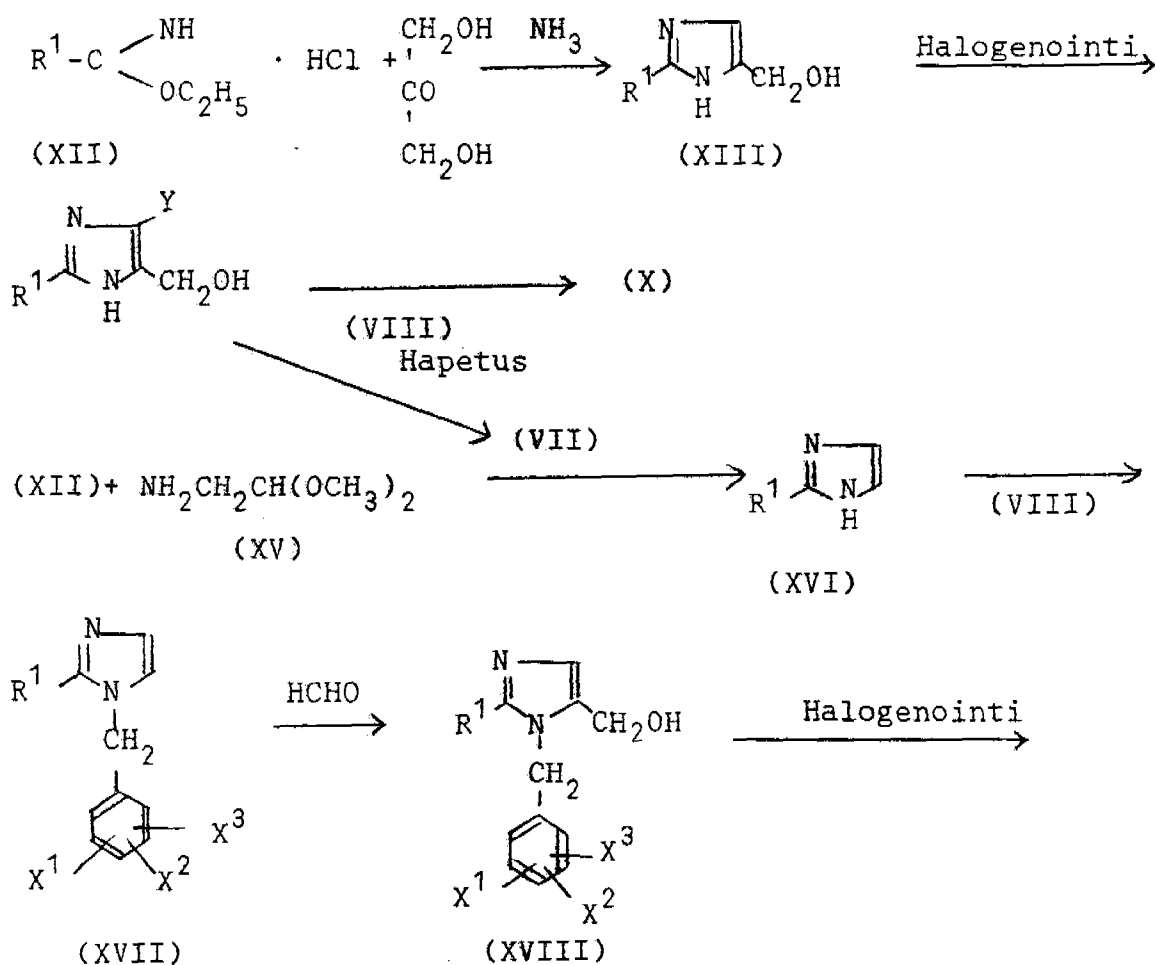
Toisaalta voidaan kaavan (II) mukaisia lähtöyhdisteitä, joissa A on β, β -disubstituoitu vinyyli, valmistaa vastaavasta aldehydista (IX) käyttämällä seuraavassa lueteltua menetelmää:

- | | |
|----------------------------------|---|
| Yhdiste (II), jossa A on (III) | formaldehydi-dimetyylitio-
: asetaatin S-oksidia soveltamalla
FAMSO-menetelmää
(Tetrahedron Letters, 1383(1972)) |
| Yhdiste (II), jossa A on (IIIb): | 1,3-ditiaania, soveltamalla ditiaanimenetelmää (J. Med. Chem. 15, 1297 (1972)) |

Yhdiste (II), jossa A
on (IIIc):

p-tolueenisulfonyyli-metyyli-
isosyanidia, soveltamalla
TOSMIC-menetelmää (Ang. Chem.
Int. Ed., 11, 311 (1972))

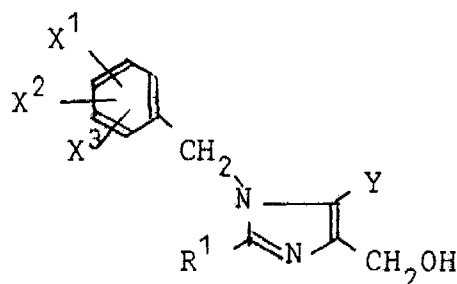
- 5 Lisäksi voidaan väliyhdiste (X) myös valmistaa seuraavien reaktioiden avulla:



joissa kaikki kaavoissa esitetyt symbolit tarkoittavat
samaa kuin edellä on määritelty.

- 10 Yhdistettä (XIII) valmistetaan esim. soveltamalla menetelmää,
joka on selitetty julkaisussa "Archiv der Pharmazie", 307,
470 (1974). Yhdisteen (XIII) halogenointi tehdään edulli-
sesti saattamalla se reagoimaan noin 40...100 °C:ssa 1...10
tuntia N-halogeeni-sukkinimidin 1...2 ekvivalentin kanssa
liuottimessa, esim. dioksaanissa ja metyyliisellosoolvissa.
15 Tällä tavoin bentsyylihalogenidin avulla saadun yhdisteen

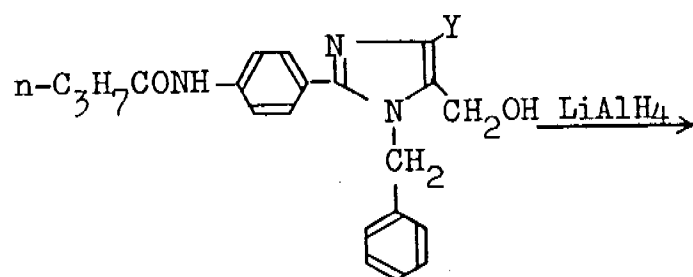
(XIV) reaktio suoritetaan liuottimessa happoa sitovan yhdisteen ollessa läsnä, joista yhdisteistä mainittakoon kaliumkarbonaatti, natriumkarbonaatti, natriumhydridi, natriummetylaatti ja natriumetylaatti. Viimeksi mainittua kolmea yhdistettä käytettäessä suoritetaan ensin reaktio yhdisteellä (XIV) natriumsuolan muodostamiseksi. Liuottimien edullisina esimerkkeinä mainittakoon dimetyyliformamidi ja dimetyylisulfoksidi. Reaktio suoritetaan edullisesti sekoittamalla noin 20...100 °C:ssa 1...10 tuntia. Reaktiossa muodostuu tavallisesti yhdisteen (X) lisäksi isomeeri, joka on merkitty (X'):



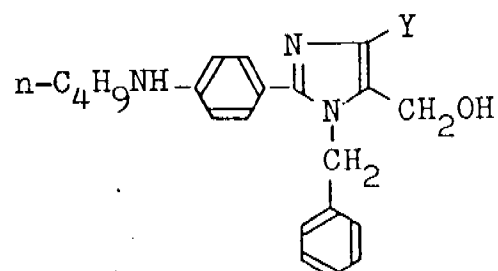
(X')

Yhdisteet (X) ja (X') erotetaan soveltamalla tavanomaisia kemiallisia menetelmiä, esim. uudelleen kiteyttämällä ja kromatografoimalla. Yhdiste (XIV) hapetetaan yhdisteeksi (VII) tetrahydrofuraanissa käyttämällä vedetöntä kromihappopiihappogeeliä. Yhdiste (XVI) voidaan valmistaa esim. soveltamalla menetelmää, joka on selitetty julkaisussa "The Journal of Chemical Society", 4225 (1957), kun taas yhdiste (XVIII) voidaan valmistaa soveltamalla menetelmää, joka on selitetty julkaisussa "Recueil", 91, 1385 (1972). Tällä tavoin saatu yhdiste (XVIII) voidaan muuttaa yhdisteeksi (X) soveltamalla samankaltaista menetelmää kuin yhdisteen (XIII) halogenointireaktio.

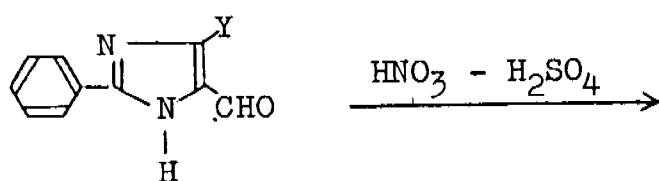
Eri synteessimenetelmiä sovellettaessa eivät R¹, X¹, X² ja X³ välttämättä pysy muuttumattomina lähtöyhdisteestä alkaen lopulliseen valmistettavaan yhdisteeseen asti, kuten edellä mainittiin, mutta ne voidaan muuttaa sopiviksi soveltamalla välivaiheissa tunnettuja reaktioita. Nämä on esimerkkeinä esitetty seuraavassa:



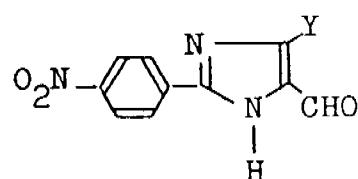
(XIX)



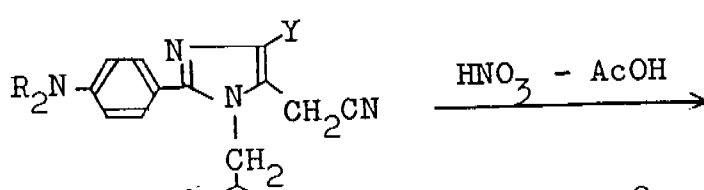
(XX)



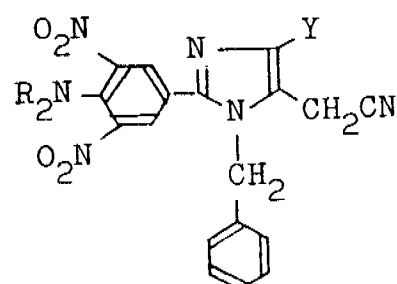
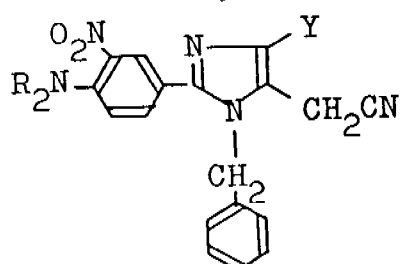
(XXI)



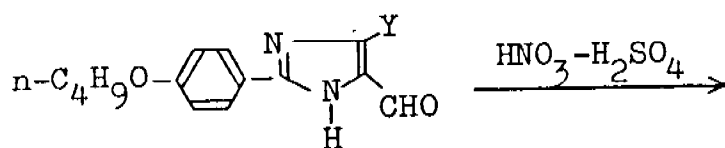
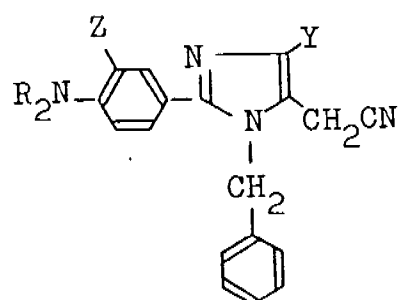
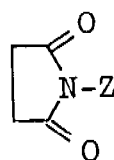
(XXII)



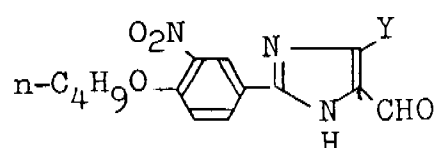
(XXIII)


 $\text{HNO}_3 - \text{AcOH}$


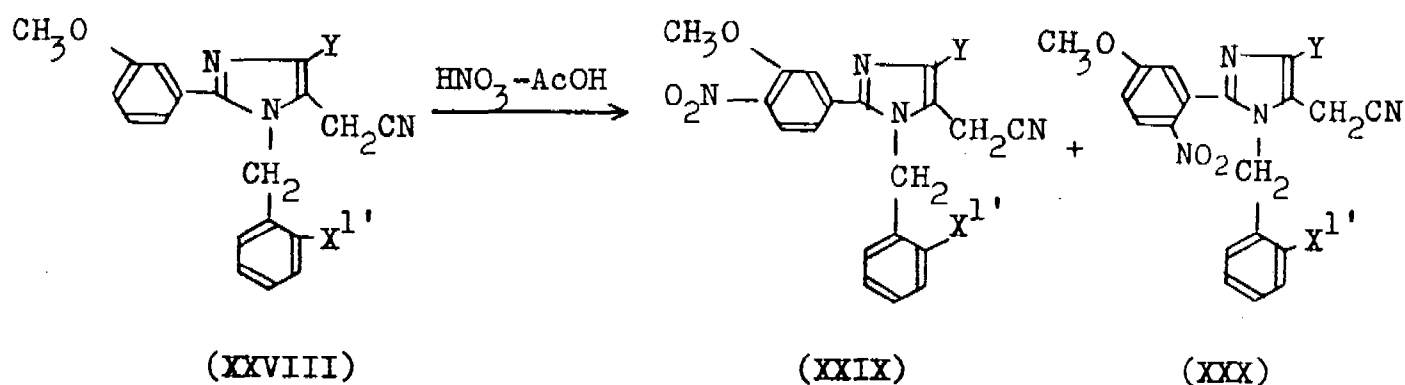
(XXIV)



(XXVI)



(XXVII)



joissa kaavoissa Y tarkoittaa samaa kuin edellä on määritetty, R on alempi alkyyli, $\text{X}^{1'}$ on halogeeni tai nitro.

Seuraavat esimerkit, koe-esimerkit ja vertailuesimerkit havainnollistavat lähemmin keksintöä.

5 Esimerkki 1

1-bentsyyli-4-kloori-2-(4-nitrofenyyli)-imidatsoli-5-etikkahappo

Keitettiin 7 g 1-bentsyyli-4-kloori-5-syanometyyli-2-(4-nitrofenyyli)-imidatsolia 4 h 60 ml:ssa 6 N kloorivetyhappoa. Reaktioliuos laimennettiin 150 ml:lla vettä, ja laskeutunut sakka liuotettiin lämmittämällä 50 ml:ssa 90% etanolia. Vettä lisättiin pienin erin, kunnes liuos sameni, minkä jälkeen liuoksen annettiin jäähtyä. Täten saatiin 5,6 g 1-bentsyyli-4-kloori-2-(4-nitrofenyyli)-imidatsoli-5-etikkahappoa, joka laskeutui keltaisina prismamaisina kiteinä, sp. 180...183 °C.

Yhdisteen $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl}$ alkuaineanalyysi

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
Laskettu	58,15	3,79	11,30	9,54
Todettu	58,29	3,77	11,11	9,77

Esimerkki 2

1-(2-kloori-5-nitrobentsyyli)-4-kloori-2-fenyyli-imidatsoli-5-etikkahappo

5 Keitettiin 1,9 g 1-(2-kloori-5-nitrobentsyyli)-4-kloori-5-syanometyyli-2-fenyyli-imidatsolia 3 tuntia sekaliuoksessa, jossa oli 12 ml konsentroitua kloorivetyhappoa ja 12 ml jää-etikkahappoa. Reaktioliuos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa, ja jäännös lisättiin 50 ml:aan vettä, jolloin muodostui väritöntä jauhetta. Jäännös liuotettiin 30 ml:aan
10 lämmitettyä etanolia, ja lisättiin 30 ml vettä. Reaktio-seoksen jäähdyttyä saatiin 1,7 g 1-(2-kloori-5-nitrobentsyyli)-4-kloori-2-fenyyli-imidatsoli-5-etikkahappoa värittöminä, prismamaisina kiteinä, sp. 200...205 °C.

Yhdisteen $C_{18}H_{13}N_3O_4Cl_2$ alkuaineanalyysi

15		C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
	Laskettu	53,22	3,23	10,34	17,44
	Todettu	53,32	3,03	10,44	17,44

Esimerkki 3

20 1-(2,4-diklooribentsyyli)-4-kloori-2-fenyyli-imidatsoli-1-etikkahappo-hydrokloridi

Keitettiin 3,8 g 1-(2,4-diklooribentsyyli)-4-kloori-2-fenyyli-5-syanometyyli-imidatsolia 11 h 40 ml:ssa 6 N kloorivetyhappoa. Reaktioseoksen jäähdyttyä liuoksesta laskeutuneet kiteet kiteytettiin uudelleen asetonitriilistä, jolloin saatiin 3,5 g 1-(2,4-diklooribentsyyli)-4-kloori-2-fenyyli-imidatsoli-1-etikkahappo-hydrokloridia värittöminä
25 neulamaisina kiteinä, sp. 209...211 °C.

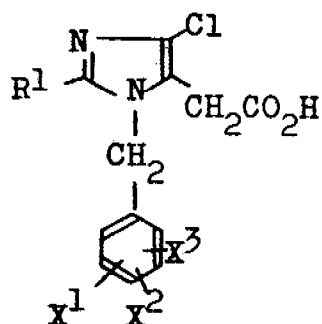
Yhdisteen $C_{18}H_{13}N_2O_2Cl_3 \cdot HCl \cdot H_2O$ alkuaineanalyysi

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
Laskettu	48,02	3,58	6,22	31,50
Todettu	48,14	3,50	6,29	31,26

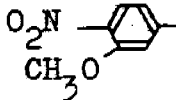
Esimerkit 4...35

Soveltamalla esimerkeissä 1,2 ja 3 selitettyjä menetelmiä valmistettiin seuraavat yhdisteet:

Taulukko 1



Esimerkki No.	R ¹	X ¹	X ²	X ³	s.p. (°C)
4		4-CH ₃	H	H	100-105
5		2-CH ₃	H	H	211-212
6		4-Cl	H	H	203-205 (hajoa)
7		2-Cl	H	H	198-200 (hajoa)
8		2-Cl	H	6-Cl	185-186
9		2-Cl	H	6-F	210-214
10		2-Cl	5-NH ₂	H	210-215 (hajoa)
11		2-Br	H	H	229-230 (hajoa)
12		H	H	H	131-135
13		H	H	H	207-210 (hydrokloridi)
14		H	H	H	175-177
15		H	H	H	187-190
16		H	H	H	190-192
17		H	H	H	165-170
18		H	H	H	202-204
19		H	H	H	205-207
20		2-Cl	H	H	147-148
21		2-NO ₂	H	H	240-243 (hajoa) (kaliumsuola)

Esimerkki No.	R ¹	X ¹	X ²	X ³	s.p. (°C)
22		2-NO ₂	H	H	102-105
23	CH ₃	H	H	H	189-191
24	C ₂ H ₅ -	H	H	H	197-199
25	i-C ₃ H ₇ -	H	H	H	181-182
26	n-C ₄ H ₉ -	H	H	H	151-152
27	n-C ₄ H ₉ -	2-Cl	H	H	172-173
28	n-C ₄ H ₉ -	2-NO ₂	H	H	188-190
29	n-C ₃ H ₇ -	H	H	H	189-191
30	t-C ₄ H ₉ -	H	H	H	202-204
31	n-C ₅ H ₁₁ -	H	H	H	110-112
32	n-C ₅ H ₁₁	2-Cl	H	H	137-139
33	n-C ₆ H ₁₃ -	2-Cl	H	H	157-159
34		H	H	H	164-165
35		H	H	H	117-119

Esimerkki 36

4-kloori-1-(3-metoksibentsyyli)-2-fenyyli-imidatsoli-
5-etikkahappo

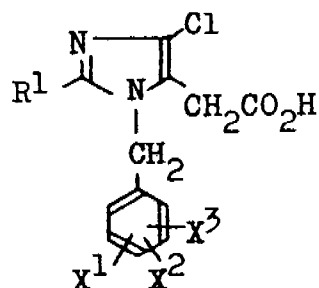
- 5 Keitettiin 1,7 g 4-kloori-1-(3-metoksibentsyyli)-2-fenyyli-
5-syanometyyli-imidatsolia 10 h sekaliuoksessa, jossa oli
20 ml etanolia ja 10 ml 1 N natriumhydroksidia. Reaktio-
liuos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa, ja jäännös
liuotettiin 50 ml:aan vettä.. Liuos pestiin 50 ml:lla kloro-
formia, minkä jälkeen vesikerrokseen lisättiin 10 ml 1 N
10 kloorivetyhappoa, jolloin laskeutui sakka. Sakka liuotet-
tiin 20 ml:aan 90% etanolia, ja vettä lisättiin vähin erin,
jolloin saatiin 1,3 g 4-kloori-1-(3-metoksibentsyyli)-2-
fenyyli-imidatsoli-5-etikkahappoa värittöminä, neulamaisina
kiteinä, sp. 135...138 °C.
15 Yhdisteen $C_{19}H_{17}N_2O_3Cl$ alkuaineanalyysi

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
Laskettu	63,95	4,80	7,85	9,93
Todettu	64,22	4,72	7,89	9,91

Esimerkit 37...49

Soveltamalla esimerkin 36 mukaista menetelmää valmistettiin
seuraavat yhdisteet:

Taulukko 2



Esimerkki No.	R ¹	X ¹	X ²	X ³	s.p. (°C)
37		2-CH ₃ O	H	H	189-190
38		4-CH ₃ O	H	H	205-210 (hajoa)
39		4-C ₂ H ₅ O	H	H	210-212
40		4-n-C ₄ H ₉ O	H	H	153-156
41		4-C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	H	209-211
42		3-CH ₃ O	H	4-CH ₃ O	207-208 (hajoa)
43		3-CH ₃	H	4-CH ₃ O	199-200 (hajoa)
44		H	H	H	230-232
45		H	H	H	199-200
46		H	H	H	203-205
47		3-CH ₃ O	4-CH ₃ O	5-CH ₃ O	161-162
48	n-C ₄ H ₉ -	H	4-n-C ₄ H ₉ O	H	102-103
49		H	H	H	159-161

Esimerkki 50

Metyyli-4-kloori-1-(4-metyylibentsyyli)-2-fenyyli-imidatsoli-5-asetaat

100 ml:aan metanolia liuotettiin 1,8 g 4-kloori-1-(4-metyyli-
 5 bentsyyli)-2-fenyyli-imidatsoli-5-etikkahappoa ja liuokseen
 lisättiin 0,5 ml konsentroitua rikkihappoa, minkä jälkeen
 keitettiin 2 tuntia. Reaktioliuos haihdutettiin kuiviin
 alennetussa paineessa, ja jäännökseen lisättiin 50 ml etyyli-
 asetaattia ja sama määrä natriumbikarbonaatin 10-prosenttista
 10 vesiliuosta, minkä jälkeen sekoitettiin. Etyyliasetaat-
 ti-kerros pestiin vedellä ja haihdutettiin kuiviin alennetussa
 paineessa. Jäännös liuotettiin pieneen määrään metanolia,
 minkä jälkeen reaktioseoksen annettiin seistä, jolloin saa-
 tiin 1,5 g metyyli-4-kloori-1-(4-metyylibentsyyli)-2-fenyyli-
 15 imidatsoli-5-asetaatia värittöminä, prismamaisina kiteinä,
 sp. 92...95 °C.

Yhdisteen $C_{20}H_{19}N_2O_2Cl$ alkuaineanalyysi

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
Laskettu	67,70	5,39	7,89	9,99
20 Todettu	67,34	5,56	7,71	9,61

Esimerkki 51

Etyyli-1-bentsyyli-2-n-butyli-4-kloori-imidatsoli-5-asetat-
 tihydrokloridi

1 g 1-bentsyyli-2-n-butyli-4-kloori-5-syanometyyli-imidatso-
 25 lia keitettiin 20 ml:ssa etanolia, jossa oli 1 g kloorivetyä,
 2 tuntia 100 °C:ssa suljetussa putkessa. Reaktioluokseen
 lisättiin 0,5 ml vettä, minkä jälkeen keitettiin tunnin ajan
 ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös
 liuotettiin 50 ml:aan etyyliasetaatia, liuos pestiin natrium-
 30 bikarbonaatin vesiliuoksella, minkä jälkeen etyyliasetaat-
 ti-kerros haihdutettiin kuiviin ja kromatografoitiin kolonnissa,
 jossa oli 30 g piihappogeeliä. Kolonni eluoitiin bentseenin
 ja etyyliasetaatin seoksella 4:1, ja pääfraktiot haihdutet-
 tiin kuiviin. Jäännös liuotettiin 1 ml:aan etanolia, joka
 35 oli kyllästetty kloorivedyllä, ja kiteytettiin lisäämällä
 petrolieetteriä. Sen jälkeen, kun oli vielä lisätty etyyli-

asettaattia täydellisen kiteytymisen aikaansaamiseksi, saatiin 300 mg etyyli-1-bentsyyli-2-n-butyli-4-kloori-imidatsoli-5-asetattihiydrokloridia, sp. 101...103 °C.

Yhdisteen $C_{18}H_{23}N_2O_2Cl \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ alkuaineanalyysi

5		C (%)	H (%)	N (%)
	Laskettu	56,85	6,62	7,36
	Todettu	57,02	6,42	7,40

Esimerkki 52

10 4-kloori-1-(2-fluoribentsyyli)-2-fenyli-imidatsoli-5-etikkahappo

5 ml:aan tetrahydrofuraania liuotettiin 1,5 g 4-kloori-1-(2-fluoribentsyyli)-2-fenyli-5-formyyli-imidatsolia, minkä jälkeen liuosta sekoitettiin ja keitettiin palautustislausta soveltaen. 3 ml:aan tetrahydrofuraania liuotettiin 1 ml
 15 formaldehydi-dimetyylitioasetaalín S-oksidia ja 1 ml bentsyyli-trimetyyli-ammoniumhydroksidin 35-prosenttista metanoli-liuosta, ja täten saatu liuos lisättiin tiputtaen 2 tunnin kuluessa edellä mainittuun liuokseen. Lisäyksen päätyttyä reaktioliuosta keitettiin vielä 5 tuntia, minkä jälkeen se
 20 haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. 50 ml kloroformia ja sama määrä vettä lisättiin jäännökseen ja sekoitettiin seosta, minkä jälkeen kloroformikerros haihdutettiin kuiviin, jolloin jäännöksenä saatiin 1-metyylisulfinyyli-1-metyylitio-2-/4-kloori-1-(2-fluoribentsyyli)-2-fenyli-imidatsoli-5-
 25 yyli-7-etyleenä. Tähän yhdisteeseen lisättiin 5 ml konsentroitua kloorivetyhappoa ja 5 ml jääetikkahappoa, minkä jälkeen keitettiin 5 tuntia 100 °C:ssa. Reaktioliuos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa, ja jäännökseen lisättiin sekoittaen 50 ml kloroformia ja sama määrä natriumkarbonaatin 10-prosenttista vesiliuosta. Vesikerros tehtiin
 30 happameksi lisäämällä konsentroitua kloorivetyhappoa, minkä jälkeen uutettiin 50 ml:lla kloroformia. Kloroformikerros haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa, minkä jälkeen kiteytettiin uudelleen etanolin vesiliuoksesta, jolloin
 35 saatiin 410 mg 4-kloori-1-(2-fluoribentsyyli)-2-fenyli-imidatsoli-5-etikkahappoa värittöminä, prismamaisina kiteinä,

s.p. 144...146 °C.

Yhdisteen $C_{18}H_{14}N_2O_2ClF$ alkuaineanalyysi

	C (%)	H (%)	N (%)
Laskettu	62,71	4,09	8,12
5 Todettu	62,74	4,33	7,87

Esimerkki 53

metyyli-4-kloori-1-(2-metyyllibentsyyli)-2-fenyli-
imidatsoli-5-asetaat

30 ml:aan tetrahydrofuraania liuotettiin 4,5 g 4-kloori-1-
10 (2-metyyllibentsyyli)-2-fenyli-5-formyyli-imidatsolia ja
liuosta sekoitettiin ja keitettiin palautustislausta sovel-
taen. 30 ml:aan tetrahydrofuraania liuotettiin 6 ml formal-
dehydi-dimetyyllitioasetaalien S-oksidiä ja 6 ml bentsyyli-
metyyli-ammoniumhydroksidin 35% metanoliliuosta, ja täten
15 saatu liuos lisättiin 12 tunnin kuluessa tiputtaen edellä
mainittuun liuokseen. Lisäyksen päätyttyä liuosta keitet-
tiin vielä 18 tuntia, minkä jälkeen se haihdutettiin kui-
viin alennetussa paineessa. Jäännökseen lisättiin 200 ml
kloroformia ja sama määrä vettä, ja ravistettiin reaktio-
20 seoksen sekoittamiseksi, minkä jälkeen kloroformikerros
haihdutettiin kuiviin, jolloin hartsimaisena yhdisteenä
saatiin 1-metyylisulfinyyli-1-metyyllitio-2-(4-kloori-1-
(2-metyyllibentsyyli)-2-fenyli-imidatsol-5-yyli-7-etyleenä.
Tämä yhdiste liuotettiin 100 ml:aan etanolia, joka oli kylläs-
25 tetty kloorivedyllä, ja reaktioseoksen annettiin olla huoneen-
lämmössä 40 tuntia. Tämän jälkeen reaktioseos haihdutettiin
kuiviin alennetussa paineessa, ja jäännös kromatografoitiin
kolonnissa, jossa oli 80 g piihappogeeliä, minkä jälkeen
eluoitiin kloroformilla. Pääfraktiot otettiin talteen ja
30 haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös kitey-
tettiin uudelleen metanolista, jolloin saatiin 1,5 g metyyli-
4-kloori-1-(2-metyyllibentsyyli)-2-fenyli-imidatsoli-5-
asetaatia, sp. 102...105 °C.

Yhdisteen $C_{20}H_{19}N_2O_2Cl$ alkuaineanalyysi

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
35 Laskettu	67,70	5,39	7,89	9,99
Todettu	67,29	5,71	7,52	9,58

Esimerkki 54

1-bentsyyli-4-kloori-2-(4-kloori-3,5-dinitrofenyyli)-imidatsoli-5-etikkahappo

1,4 g 1-bentsyyli-4-kloori-2-(4-dimetyyliamino-3,5-dinitrofenyyli)-5-syanometyyli-imidatsolia sekoitettiin 40 tuntia 30 ml:ssa konsentroitua kloorivetyhappoa 70 °C:ssa. Muodostuneet keltaiset kiteet otettiin talteen suodattamalla, pestiin kahdesti konsentroidulla kloorivetyhapolla ja riittävällä vesimäärällä, ja kiteytettiin uudelleen kahdesti 70-prosenttisesta etanolista, jolloin saatiin 0,9 g 1-bentsyyli-4-kloori-2-(4-kloori-3,5-dinitrofenyyli)-imidatsoli-5-etikkahappoa keltaisenoranssinvärisinä neulamaisina kiteinä, sp. 100...105 °C.

Yhdisteen $C_{18}H_{12}N_4O_6Cl_2 \cdot C_2H_5OH$

15		C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
	Laskettu	48,25	3,65	11,26	14,24
	Todettu	48,28	3,56	11,36	14,15

Esimerkki 55

1-bentsyyli-4-kloori-2-(4-aminofenyyli)-imidatsoli-5-etikkahappo

1,7 g 1-bentsyyli-4-kloori-2-(4-n-butyryyliaminofenyyli)-5-syanometyyli-imidatsolia sekoitettiin 5 tuntia 120 °C:ssa liuoksessa, jossa oli 9 ml konsentroitua kloorivetyhappoa, sama määrä vettä ja sama määrä jääetikkahappoa. Reaktioliuos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa, ja jäännös liuotettiin 20 ml:aan vettä, minkä jälkeen pH säädettiin arvoon 4 natriumbikarbonaatilla. Muodostunut sakka kiteytettiin uudelleen 80-prosenttisesta etanolista, jolloin saatiin 1,3 g 1-bentsyyli-4-kloori-2-(4-aminofenyyli)-imidatsoli-5-etikkahappoa värittöminä neulamaisina kiteinä, sp. 120...122 °C.

Yhdisteen $C_{18}H_{16}N_3O_2Cl \cdot H_2O$ alkuaineanalyysi

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
Laskettu	60,09	5,04	11,66	9,85
Todettu	60,00	5,05	11,76	9,66

Esimerkki 56

1-bentsyyli-4-kloori-2-(2-aminofenyyli)-imidatsoli-
5-etikkahappohydrokloridi

- 100 ml:aan 80-prosenttista etanolia liuotettiin 1,8 g 1-
5 bentsyyli-4-kloori-2-(2-nitrofenyyli)-imidatsoli-5-etikka-
happoa, minkä jälkeen hydrattiin, jolloin läsnä oli 0,3 g
10% palladiumhiiltä. Katalysaattori poistettiin suodatta-
malla, suodokseen lisättiin 5 ml 1 N kloorivetyhappoa,
minkä jälkeen haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa,
10 jolloin saatiin 1,3 g 1-bentsyyli-4-kloori-2-(2-amino-
fenyyli)-imidatsoli-5-etikkahappohydrokloridia värittömänä
jauheena, sp. 115...120 °C.

Yhdisteen $C_{18}H_{16}N_3O_2Cl \cdot HCl$ alkuaineanalyysi

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
15 Laskettu	57,15	4,53	11,11	18,74
Todettu	56,85	4,66	10,97	18,66

Esimerkki 57

1-bentsyyli-4-kloori-2-(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)-
imidatsoli-5-etikkahappo

- 20 2,8 g 1-bentsyyli-4-kloori-2-(4-bentsyylioksi-3-metoksi-
fenyyli)-5-syanometyyli-imidatsolia keitettiin 3,5 h liuok-
sessä, jossa oli 45 ml 6 N kloorivetyhappoa ja 10 ml jää-
etikkahappoa. Reaktioliuos haihdutettiin kuiviin alenne-
tussa paineessa, ja jäännös liuotettiin 30 ml:aan vettä.
25 Liuoksen pH säädettiin arvoon 3 natriumbikarbonaatilla,
jolloin saostui 2 g 1-bentsyyli-4-kloori-2-(4-hydroksi-3-
metoksifenyyli)-imidatsoli-5-etikkahappoa värittöminä,
prismamaisina kiteinä, jotka otettiin talteen suodattamal-
la, sp. 179...181 °C.

- 30 Yhdisteen $C_{19}H_{17}N_2O_4Cl$ alkuaineanalyysi

	C (%)	H (%)	N (%)
Laskettu	61,21	4,60	7,51
Todettu	61,06	4,51	7,56

Esimerkki 58

1-bentsyyli-4-kloori-2-(4-hydroksifenyyli)-
imidatsoli-5-etikkahappo

- 5 1 g 1-bentsyyli-4-kloori-2-(4-n-butoksifenyyli)-imidatsoli-
5-etikkahappoa keitettiin 2 h 14 ml:ssa 48% bromivetyhappoa
ja lisättiin 15 ml vettä, minkä jälkeen liuoksen annettiin
seistä, jolloin muodostui kiteitä. Kiteyttämällä nämä kiteet
uudelleen etanolin vesiliuoksesta saatiin 0,5 g 1-bentsyyli-
4-kloori-2-(4-hydroksifenyyli)-imidatsoli-5-etikkahappoa,
10 värittöminä, prismamaisina kiteinä, sp. 140...145 °C.
Yhdisteen $C_{18}H_{15}N_2O_3Cl$ alkuaineanalyysi

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
Laskettu	63,10	4,38	8,17	10,34
Todettu	62,76	4,61	8,01	9,77

15 Esimerkki 59

1-bentsyyli-4-kloori-2-(3-hydroksifenyyli)-imidatsoli-
5-etikkahappo

- 1 g 1-bentsyyli-4-kloori-2-(3-metoksifenyyli)-imidatsoli-
5-etikkahappoa keitettiin 2 h 14 ml:ssa 48% bromivetyhappoa.
20 Reaktioliuos haihdutettiin kuiviin, jäännökseen lisättiin
vettä, jolloin erottui valkoista jauhetta. Tämä jauhe liuo-
tettiin 10 ml:aan kuumaa etanolia, ja liuokseen lisättiin
vettä, kunnes liuos sameni. Reaktioseoksen annettiin seistä,
jolloin saatiin 0,8 g 1-bentsyyli-4-kloori-2-(3-hydroksi-
25 fenyyli)-imidatsoli-5-etikkahappoa värittöminä, prismamaisina
kiteinä, sp. 220...222 °C.

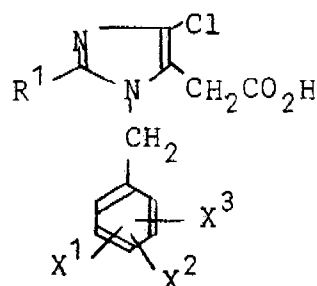
Yhdisteen $C_{18}H_{15}N_2O_3Cl$ alkuaineanalyysi

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
Laskettu	63,10	4,38	8,17	10,34
Todettu	63,19	4,20	8,04	10,18

Esimerkit 60...62

Soveltamalla esimerkeissä 58 ja 59 selitettyjä menetelmiä,
valmistettiin seuraavat yhdisteet:

Taulukko 3



Esim.	R ¹	X ¹	X ²	X ³	s.p. (°C)
60		H	H	H	175...178
61		H	H	H	153...155
62		H	H	H	197...199

5 Esimerkki 63

1-(4-hydroksibentsyyli)-4-kloori-2-fenyyli-imidatsoli-5-etikkahappo

- 1,3 g 1-(4-bentsyylioksibentsyyli)-4-kloori-2-fenyyli-imidatsoli-5-etikkahappoa keitettiin 7 h 50 ml:ssa etanolia, joka oli kyllästetty kloorivedyllä. Reaktioliuos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa, ja jäännökseen lisättiin 50 ml natriumkarbonaatin 5% vesiliuosta ja sama määrä etyyliasettaattia, minkä jälkeen sekoitettiin. Etyyliasettaattikerros pestiin ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös kiteytettiin uudelleen 10 ml:sta asetonitriiliä, jolloin saatiin 140 mg 1-(4-hydroksibentsyyli)-4-kloori-2-fenyyli-imidatsoli-5-etikkahappoa värittöminä kiteinä, sp. 196...199 °C.

Yhdisteen C₂₀H₁₉N₂O₃Cl alkuaineanalyysi

20		C (%)	N (%)	N (%)
	Laskettu	64,77	5,16	7,56
	Todettu	64,95	5,28	7,31

Esimerkki 64

50 ml:aan etanolia liuotettiin 680 mg 4-kloori-2-fenyyli-1-

(4-metyyli-bentsyyli)-imidatsoli-5-etikkahappoa, ja liuokseen lisättiin liuos, jossa oli 80 mg natriumhydroksidia 1 ml:ssa vettä. Sekoitettu liuos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa, ja jäännös liuotettiin 5 ml:aan etanolia. Liuokseen lisättiin 30 ml eetteriä, jolloin saatiin 0,5 g edellä mainitun yhdisteen natriumsuolaa värittömänä kiteisenä jauheena, sp. 287...290 °C.

Esimerkki 65

1-bentsyyli-4-kloori-2-(4-nitrofenyyli)-imidatsoli-5-etikkahappo

Liuokseen, jossa oli 6 g 1,3-ditiaania 66 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin tiputtaen 15 minuutin kuluessa liuos, jossa oli 1,6 M n-butyylilitiumia 30 ml:ssa heksaania tyyppäsuojakaasuna käyttäen ja -25 °C:een jäähdyttäen. Tämän jälkeen reaktioseosta sekoitettiin 2 h -15 °C:ssa ja lisättiin tunnin kuluessa jäällä jäähdyttäen 13,6 g 1-bentsyyli-4-kloori-5-formyyli-2-(4-nitrofenyyli)-imidatsolia 215 ml:ssa tetrahydrofuraania, minkä jälkeen sekoitettiin 20 h jäällä jäähdyttäen. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa, ja saatuaan jäännökseen lisättiin 200 ml kloroformia, minkä jälkeen pestiin 5% kloorivetyhapolla, vedellä ja natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella tässä järjestyksessä. Liuos kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa, ja jäännös liuotettiin 200 ml:aan bentseeniä, lisättiin 1,6 g p-tolueenisulfonihappoa, ja keitettiin palautustislausta soveltaen 30 minuuttia, jolloin käytettiin vesiloukkua muodostuneen veden erottamiseksi. Reaktioseos pestiin natriumbikarbonaatin 5% vesiliuoksella, vedellä ja natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella tässä järjestyksessä, minkä jälkeen haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännöksenä saatiin 20 g 2-(1-bentsyyli-4-kloori-2-(4-nitrofenyyli)-imidatsol-5-yyli-metylideeni-7-1,3-ditiaania, jota keitettiin 2 h 200 ml:ssa etikkahappoanhydridiä ja 70 ml:ssa konsentroitua kloorivetyhapoa palautustislausta soveltaen, minkä jälkeen haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin 200 ml:aan kloroformia ja pestiin vedellä, minkä

jälkeen uutettiin kahdesti kulloinkin 200 ml:lla 1 N NaOH-liuosta.

Yhdistetyt uutokset pestiin kloroformilla, pH säädettiin arvoon 2 kloorivetyhapolla, ja uutettiin kahdesti kulloinkin 100 ml:lla kloroformia. Kloroformikerros pestiin vedellä ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös kiteytettiin uudelleen kahdesti 80% etanolista, jolloin saatiin 1,2 g 1-bentsyyli-4-kloori-2-(4-nitrofenyyli)-imidatsoli-5-etikkahappoa keltaisina, prismamaisina kiteinä, sp. 180...183 °C.

Esimerkki 66

1-(4-klooribentsyyli)-4-kloori-2-fenyyli-imidatsoli-5-etikkahappo

35 ml:aan t-butanolia liuotettiin 975 mg kaliumia, minkä jälkeen liuos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin 25 ml:aan DMSO:a ja 0,5 ml:aan t-butanolia. Tämä liuos lisättiin DMSO-liuokseen, jossa oli 2,92 g p-tolueenisulfonyylimetyyli-isosyanidia ja 1,7 g 1-(4-klooribentsyyli)-4-kloori-5-formyyli-2-fenyyli-imidatsolia jäähdyttämällä jäähdyttämällä, minkä jälkeen sekoitettiin tunnin ajan edelleen jäähdyttämällä ja sitten 18 h huoneenlämmössä. Reaktioseos kaadettiin 150 ml:aan vettä ja uutettiin kolmasti kulloinkin 100 ml:lla eetteriä. Yhdistetyt eetterikerrokset pestiin vedellä ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa, ja jäännös kromatografoitiin käyttämällä 60 g piihappogeeliä ja eluenttina kloroformia. Pääfraktio haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa, jolloin jäännöksenä saatiin 0,3 g 1-formyyliamino-1-p-tolueenisulfonyyli-2-1-(4-klooribentsyyli)-4-kloori-2-fenyyli-imidatsol-5-yyli₇etyleeniiä, joka keitettiin 2 h 2 ml:ssa jääetikkahappoa ja samassa määrässä konsentroitu kloorivetyhappoa. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa, ja jäännös kiteytettiin uudelleen 5 ml:sta 60% etanolista, jolloin saatiin 0,2 g 1-(4-klooribentsyyli)-4-kloori-2-fenyyli-imidatsoli-5-etikkahappoa värittöminä neulasina, sp. 203...205 °C.

Esimerkki 67

3,8 g 4-kloori-1-(3-metyyli-4-metoksibentsyyli)-2-fenyyli-imidatsoli-5-etikkahappoa liuotettiin lämmittäen 10,8 ml:aan 1 N natriumhydroksidiliuosta, ja täten saatu liuos
 5 haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Saatu jäänös liuotettiin 20 ml:aan asetonia ja trituroitiin eetterillä, jolloin saostui 4 g edellä mainitun yhdisteen natriumsuolaa värittöminä neulasina, sp. 272...274 °C (hajosi).

Yhdisteen $C_{20}H_{18}N_2O_3ClNa$ alkuaineanalyysi

10

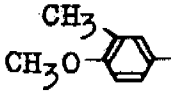
	C (%)	H (%)	N (%)
Laskettu	61,15	4,62	7,13
Todettu	60,87	4,84	7,25

Esimerkit 68...74

15

Soveltamalla esimerkkien 1...67 mukaisia menetelmiä valmistettiin seuraavat yhdisteet:

Taulukko 3-II

Esim. No.	R ¹	X ¹	X ²	X ³	s.p. (°C)
68		2-C ₂ H ₅ O	H	H	188-189
69		4-C ₂ H ₅ O	3-CH ₃	H	188-189
70	n-C ₄ H ₉ -	4-CH ₃ O	3-CH ₃	H	142-143
71	n-C ₄ H ₉ -	2-C ₂ H ₅ O	H	H	160-162
72	n-C ₆ H ₁₃ -	4-n-C ₄ H ₉ O	H	H	137-139
73	n-C ₆ H ₁₃ -	4-CH ₃ O	3-CH ₃	H	98-101 (ammoniumsuola)
74		4-CH ₃ O	3-CH ₃	H	220-222

Seuraavassa on esitetty esimerkkejä lähtöaineiden valmistuksesta.

Vertailuesimerkki 1

2-fenyyli-4-kloori-5-hydroksimetyyli-imidatsoli

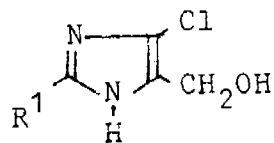
- 5 5,2 g 2-fenyyli-5-hydroksimetyyli-imidatsolia ja 4,43 g N-kloorisukkinimidiä sekoitettiin 50 °C:ssa 8 tuntia seoksessa, jossa oli 40 ml metyyliisellosoivia ja 60 ml dioksaania. Reaktioliuokseen lisättiin 50 ml eetteriä, ja muodostuneet kiteet kiteytettiin uudelleen 100 ml:sta etanolia, jolloin saatiin
- 10 4,6 g 2-fenyyli-4-kloori-5-hydroksimetyyli-imidatsolia värittöminä, prismamaisina kiteinä, sp. 190...195 °C (hajosi).
Yhdisteen $C_{10}H_9N_2OCl$ alkuaineanalyysi

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
Laskettu	57,52	4,35	13,42	16,98
Todettu	57,89	4,30	13,39	16,98

Vertailuesimerkit 2...9

- 15 Soveltamalla vertailuesimerkin 1 mukaista menetelmää valmistettiin seuraavat yhdisteet:

Taulukko 4



Vertailu- esimerkki No	R¹	s.p. (°C)
2	n-C₄H₉-	147-148
3	n-C₄H₉O- 	190-191
4	CH₃- 	209-211
5	CH₃O- 	191-193
6	Cl- 	209-211
7	t-C₄H₉-	170-174
8	n-C₃H₇-	172-175
9		185-186

Vertailuesimerkki 10

2-fenyyli-4-kloori-5-hydroksimetyyli-1-(4-metyylibentsyyli)-imidatsoli

5 1 g 2-fenyyli-4-kloori-5-hydroksimetyyli-imidatsolia, 0,7 ml p-metyyli-bentsyylibromidia ja 3 g kaliumkarbonaattia sekoitettiin 10 ml:ssa dimetyyliformamia 30 °C:ssa 2 vuorokautta. Reaktioliuos kaadettiin 100 ml:aan vettä, ja muodostunut sakka kromatografoitiin kolonnissa, jossa oli 30 g piihappogeeliä,

minkä jälkeen eluoitiin kloroformilla. Aluksi eluloitu fraktio otettiin talteen ja kiteytettiin uudelleen metanolin vesiliuoksesta, jolloin saatiin 0,5 g 2-fenyyl-4-kloori-5-hydroksimetyyli-1-(4-metyyllibentsyyli)-imidatsolia värittöminä, neulamaisina kiteinä, sp. 173...175 °C.

Vertailuesimerkki 11

2-syklopentyyli-4-kloori-5-hydroksimetyyli-1-bentsyyli-imidatsoli

0,7 g natriumia liuotettiin 15 ml:aan metanolia, ja tämä liuos kaadettiin sekoittaen liuokseen, jossa oli 5,6 g 2-syklopentyyli-4-kloori-5-hydroksimetyyli-imidatsolia 30 ml:ssa metanolia. Täten saatu liuos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa, ja jäännös liuotettiin 20 ml:aan dimetyyli-formamidia, minkä jälkeen lisättiin 3,9 g bentsyylikloridia ja sekoitettiin 3 h 40...45 °C:ssa. Reaktioliuos kaadettiin 300 ml:aan vettä ja uutettiin kahdesti kulloinkin 100 ml:lla etyyliasetaattia. Etyyliasetaattikerros haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa, ja jäännös kromatografoitiin kolonnissa, jossa oli 200 g piihappogeeliä ja eluoitiin etyyliasetaatin ja bentseenin seoksella 1:3. Aluksi eluoitu fraktio otettiin talteen ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin eetteriin, jolloin erottui kiteitä. Lisättiin petrolieetteriä, minkä jälkeen kiteet otettiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 2 g 2-syklopentyyli-4-kloori-5-hydroksimetyyli-1-bentsyyli-imidatsolia kellertävinä, prismamaisina kiteinä, sp. 102...103 °C.

Yhdisteen $C_{16}H_{19}N_2OCl$ alkuaineanalyysi

	C (%)	H (%)	N (%)
Laskettu	66,09	6,59	9,63
Todettu	66,37	6,55	9,59

Vertailuesimerkki 12

1-bentsyyli-4-kloori-2-sykloheksyyli-5-hydroksimetyyli-imidatsoli

5,8 g 1-bentsyyli-2-sykloheksyyli-5-hydroksimetyyli-imidatsolia ja 3,2 g N-kloorisukkinimidia sekoitettiin 40 °C:ssa

tunnin ajan 58 ml:ssa metyyliisellosoivia. Reaktioliuos kaadettiin 500 ml:aan vettä ja uutettiin kahdesti kulloinkin 200 ml:lla eetteriä. Eetterikerros haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa, ja jäännös kromatografoitiin kolonnissa, jossa oli 200 g piihappogeeliä, ja eluoitiin etyyliasetaatin ja bentseenin seoksella 1:4. Sopivat fraktiot koottiin ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös kiteytettiin uudelleen eetteristä, jolloin saatiin 1-bentsyyli-4-kloori-2-sykloheksyyli-5-hydroksimetyyli-imidatsolia 1,6 g värittöminä, neulamaisina kiteinä, sp. 160...161 °C.

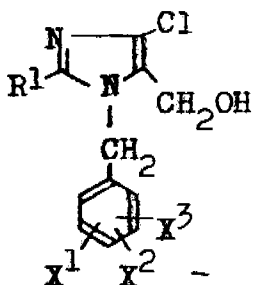
Yhdisteen $C_{17}H_{21}N_2OCl$ alkuaineanalyysi.

	C (%)	H (%)	N (%)
Laskettu	66,99	6,95	9,19
15 Todettu	66,90	6,87	9,25

Vertailuesimerkit 13...23

Soveltamalla vertailuesimerkeissä 10, 11 ja 12 selitettyjä menetelmiä valmistettiin seuraavat yhdisteet:

Taulukko 5



Vertailuesimerkki no	R^1	X^1	X^2	X^3	s.p. (°C)
13	$t-C_4H_9$	H	H	H	160-163
14	$n-C_3H_7$	H	H	H	105-106
15	$n-C_4H_9$	H	H	H	65-67
16	$n-C_4H_9$	2-Cl	H	H	101-103
17	$n-C_4H_9$	2-NO ₂	H	H	107-108
18	$i-C_3H_7$	H	H	H	80-82
19	$n-C_5H_{11}$	H	H	H	69-70
20	CH ₃	H	H	H	167-168
21	C ₂ H ₅	H	H	H	95-97
22	$n-C_5H_{11}$	2-Cl	H	H	112-114
23	$n-C_6H_{13}$	2-Cl	H	H	96-98

Vertailuesimerkki 24

1-bentsyyli-2-(4-n-butyyliminofenyyli)-4-kloori-5-hydroksimetyyli-imidatsoli

5 50 ml:aan tetrahydrofuraania liuotettiin 2,1 g 1-bentsyyli-2-(4-n-butyryyliminofenyyli)-4-kloori-5-hydroksimetyyli-imidatsolia. Liuokseen lisättiin 300 mg litiumalumiinihydridiä, minkä jälkeen keitettiin 4 tuntia. Tämä käsitte-
ly toistettiin kahdesti. Reaktioliuokseen lisättiin 1 ml vettä ja 1,8 ml 6 N kloorivetyhappoa, sekoitettiin perusteel-
10 lisesti, ja suodatettiin liukenematon sakka. Suodos haihdu-
tettiin kuiviin alennetussa paineessa, ja jäännös liuotettiin 20 ml:aan metanolia ja lisättiin vettä vähin erin. Täten
saatiin 1,5 g 1-bentsyyli-2-(4-n-butyyliminofenyyli)-4-kloori-5-hydroksimetyyli-imidatsolia värittöminä, neulamaisi-
15 na kiteinä, sp. 161...163 °C.

Yhdisteen $C_{21}H_{24}N_3OCl$ alkuaineanalyysi

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
Laskettu	68,75	6,59	11,44	9,67
Todettu	68,45	6,50	11,26	9,32

20 Vertailuesimerkki 25

4-kloori-5-formyyli-2-(4-nitrofenyyli)-imidatsoli

10 g 4-kloori-5-formyyli-2-fenyyli-imidatsolia lisättiin vähin erin seokseen, jossa oli 25 ml savuavaa typpihappoa (tiheys 1,52) ja yhtä paljon konsentroitua rikkihappoa. Lisäyksen
25 päätyttyä seosta sekoitettiin huoneenlämmössä tunnin ajan, minkä jälkeen se kaadettiin 400 ml:aan jäävettä. Kiteyttä-
mällä uudelleen muodostunut sakka 100 ml:sta dimetyyliforma-
midia saatiin 9 g 4-kloori-5-formyyli-2-(4-nitrofenyyli)-imidatsolia hiukan kellertävinä, neulamaisina kiteinä, sp.
30 vähintään 300 °C.

Yhdisteen $C_{10}H_6N_3O_3Cl$ alkuaineanalyysi

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
Laskettu	47,73	2,40	16,70	14,08
Todettu	47,44	2,57	16,90	13,91

Vertailuesimerkki 26

1-bentsyyli-4-kloori-5-syanometyyli-2-(4-dimetyyliamino-3,5-dinitrofenyyli)-imidatsoli

35 ml:aan jääetikkahappoa liuotettiin 3,5 g 1-bentsyyli-4-kloori-5-syanometyyli-2-(4-dimetyyliaminofenyyli)-imidatsolia, ja liuokseen tiputettiin vedellä jäähdyttäen 1 ml savuaavaa typpihappoa (tiheys 1,52). Seosta sekoitettiin huoneenlämmössä tunnin ajan, minkä jälkeen se kaadettiin 500 ml:aan jäävettä. Muodostunut sakka kromatografoitiin kolonnissa, jossa oli 60 g piihappogeeliä, minkä jälkeen eluoitiin kloroformilla. Halutut fraktiot koottiin ja konsentroitiin noin 5 ml tilavuuteen. Lisättiin 10 ml etanolia, jolloin saatiin 1,7 g 1-bentsyyli-4-kloori-5-syanometyyli-2-(4-dimetyyliamino-3,5-dinitrofenyyli)-imidatsolia keltaisina, prismamaisina kiteinä, sp. 173...175 °C.

Yhdisteen $C_{20}H_{17}N_6O_4Cl$ alkuaineanalyysi

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
Laskettu	54,45	3,89	19,04	8,05
Todettu	54,17	3,87	19,31	8,25

20 Vertailuesimerkki 27

1-bentsyyli-4-kloori-5-syanometyyli-2-(4-dimetyyliamino-3-kloorifenyyli)-imidatsoli

2 g 1-bentsyyli-4-kloori-5-syanometyyli-2-(4-dimetyyliaminofenyyli)-imidatsolia ja 1 g N-kloorisukkinimidia sekoitettiin 2 h 30 ml:ssa dioksaania 50 °C:ssa. Reaktioliuos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa, ja jäännös liuotettiin 100 ml:aan kloroformia, minkä jälkeen pestiin kahdesti vedellä ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös kiteytettiin uudelleen kahdesti 20ml:sta metanolia, jolloin saatiin 1,4 g 1-bentsyyli-4-kloori-5-syanometyyli-2-(4-dimetyyliamino-3-kloorifenyyli)-imidatsolia hiukan kellertävinä neulamaisina kiteinä, sp. 142...143 °C.

Yhdisteen $C_{20}H_{19}N_3O_2Cl_2$

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
Laskettu	59,42	4,73	10,38	17,54
Todettu	59,64	4,61	10,37	17,43

Vertailuesimerkki 28

1-bentsyyli-4-kloori-2-(4-nitrofenyyli)-5-syanometyyli-imidatsoli

40 ml:aan kloroformia suspendoitiin 8,2 g 1-bentsyyli-4-kloori-2-(4-nitrofenyyli)-5-hydroksimetyyli-imidatsolia, ja suspensioon lisättiin tiputtaen 3,7 ml tionyylikloridia. Reaktioseoksen annettiin olla huoneenlämmössä 2 tuntia, minkä jälkeen liuos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännökseen lisättiin 50 ml tolueenia, minkä jälkeen jälleen haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin 80 ml:aan kloroformia ja jäädytettiin jäällä. 7 g natriumsyanidia ja 0,8 g tetrabutyyliammoniumbromidia liuotettiin 25 ml:aan jäävettä, ja tämä liuos lisättiin edellä mainittuun kloroformiliuokseen, minkä jälkeen sekoitettiin voimakkaasti 2 h 0 °C:ssa ja tämän jälkeen 5 h huoneenlämmössä. Kloroformikerros pestiin 50 ml:lla vettä ja kromatografoitiin kolonnissa, jossa oli 80 g piihappogeeliä, ja eluoitiin kloroformilla. Haluttua yhdistettä sisältävät fraktiot otettiin talteen ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa, minkä jälkeen jäännös liuotettiin 50 ml:aan metanolia ja annettiin jäähtyä. Täten saatiin 7 g 1-bentsyyli-4-kloori-2-(4-nitrofenyyli)-5-syanometyyli-imidatsolia hiukan kellertävinä, neulamaisina kiteinä, sp. 125...128 °C.

25 Yhdisteen $C_{18}H_{13}N_4O_2Cl$ alkuaineanalyysi

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
Laskettu	61,29	3,71	15,87	10,05
Todettu	61,14	3,65	15,74	9,95

Vertailuesimerkki 29

30 1-bentsyyli-4-kloori-2-syklopentyyli-5-syanometyyli-imidatsolohydrokloridi

18 ml:aan kloroformia liuotettiin 1,8 g 1-bentsyyli-4-kloori-2-syklopentyyli-5-hydroksimetyyli-imidatsolia, ja liuokseen lisättiin tiputtaen 2,2 ml tionyylikloridia, minkä jälkeen tunnin ajan sekoitettiin huoneenlämmössä. Tämän jälkeen reaktioliuos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa, ja

jäännökseen lisättiin 20 ml bentseeniä liuottimen poistis-
laamiseksi. Tämä käsittely toistettiin kahdesti. Jäännös
liuotettiin 10 ml:aan dimetyylisulfoksidia, ja täten saatu
liuos lisättiin tiputtaen suspensioon, jossa oli 1,8 g kui-
vattua natriumsyanidia 10 ml:ssa dimetyylisulfoksidia hu-
neenlämmössä sekoittaen. Lisäyksen päätyttyä liuosta sekoit-
ettiin voimakkaasti tunnin ajan huoneenlämmössä, minkä jäl-
keen se kaadettiin 200 ml:aan vettä ja uutettiin kahdesti
kulloinkin 100 ml:lla etyyliasetaattia. Etyyliasetaatiker-
ros haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa, ja jäännös
kromatografoitiin kolonnissa, jossa oli 70 g piihappogeeliä,
ja eluoitiin bentseenin ja asetonin seoksella 20:1. Halut-
tua yhdistettä sisältävät fraktiot koottiin ja haihdutet-
tiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin
50 ml:aan eetteriä, ja liuokseen lisättiin 1,5 ml kloorive-
dyn 20% etanoliliuosta. Täten saatiin 1,5 g 1-bentsyyli-4-
kloori-2-syklopentyyli-5-syanometyyli-imidatsolihydrokloridia
värittöminä, hiutalemaisina kiteinä, sp. 124...132 °C.

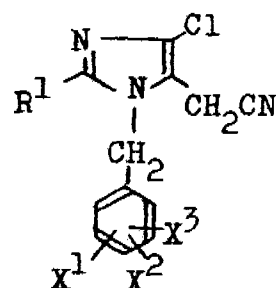
Yhdisteen $C_{17}H_{18}N_3Cl \cdot HCl$ alkuaineanalyysi

	C (%)	H (%)	N (%)
Laskettu	60,72	5,69	12,50
Todettu	60,67	5,70	12,35

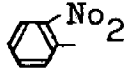
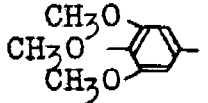
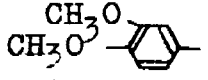
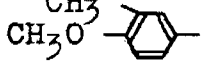
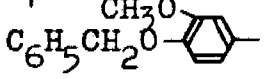
Vertailuesimerkit 30...65

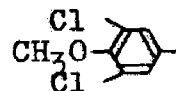
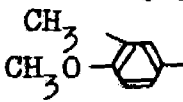
Soveltamalla vertailuesimerkkien 28 ja 29 mukaisia menetel-
miä valmistettiin seuraavat yhdisteet:

Taulukko 6



Vertailuesi- merkki no	R ¹	X ¹	X ²	X ³	s.p.(°C)
30		2-Cl	H	5-NO ₂	150-151
31		4-CH ₂	H	H	146-148
32		2'-CH ₃ O	H	H	112-113

Vertailu- esim. no	R ¹	X ¹	X ²	X ³	s.p. (°C)
33		3-CH ₃ O	H	H	65-70
34		4-CH ₃ O	H	H	89-90
35		4-C ₂ H ₅ O	H	H	108-110
36		4-n-C ₄ H ₉ O	H	H	80-81
37		4-C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	H	152-155
38		3-CH ₃ O	H	4-CH ₃ O	113-114
39		3-CH ₃	H	4-CH ₃ O	137-138
40		3-CH ₃ O	4-CH ₃ O	5-CH ₃ O	124-125
41		4-Cl	H	H	155-156
42		2-Cl	H	H	163-164
43		2-Cl	4-Cl	H	172-173
44		2-Cl	6-Cl	H	189-190
45		2-Br	H	H	153
46		H	H	H	157-159
47		H	H	H	100-101
48		H	H	H	147-149
49		H	H	H	110-112
50		H	H	H	94-96
51	CH ₃	H	H	H	114-115
52	C ₂ H ₅	H	H	H	70-71
53	i-C ₃ H ₇	H	H	H	130-131

Vertailuesi- merkki no	R ¹	X ¹	X ²	X ³	s .p. (°C)
54	n-C ₄ H ₉	H	H	H	122-123 (hydrokloridi)
55	n-C ₄ H ₉	2-Cl	H	H	117-118 (hydrokloridi)
56	n-C ₄ H ₉	2-NO ₂	H	H	82-84
57	n-C ₃ H ₇	H	H	H	129-133 (hydrokloridi)
58	t-C ₄ H ₉	H	H	H	140-145 (hydrokloridi)
59	n-C ₅ H ₁₁	H	H	H	120-123 (hydrokloridi)
60	n-C ₅ H ₁₁	2-Cl	H	H	118-120
61	n-C ₆ H ₁₃	2-Cl	H	H	126-128
62		H	H	H	117-118
63	n-C ₃ H ₇ CONH- 	H	H	H	152-154
64		H	H	H	188-190
65	n-C ₄ H ₉	4-n-C ₄ H ₉ O	H	H	120-122 (hydrokloridi)
66		2-C ₂ H ₅ O	H	H	110-112
67		4-C ₂ H ₅ O	3-CH ₃	H	117-119
68	n-C ₄ H ₉ -	4-CH ₃ O	3-CH ₃	H	81jy IR(Nujol): 2240cm ⁻¹ (CN)
69	n-C ₄ H ₉ -	2-C ₂ H ₅ O	H	H	81iv IR(Nujol): 2240cm ⁻¹ (CN)
70	n-C ₆ H ₁₃ -	4-n-C ₄ H ₉ O	H	H	105-110 (hydrokloridi)
71	n-C ₆ H ₁₃ -	4-CH ₃ O	3-CH ₃	H	126-127 (hydrokloridi)
72		4-CH ₃ O	3-CH ₃	H	85-90

Koe-esimerkki 1

5 Keksinnön kaavan (I) mukaisen yhdisteen antagonistinen vaikutus tuotteen "Angiotensin II" vaikutukseen, (josta seuraavassa käytetään lyhennettä "A II") käyttämällä kaninien aortaverisuonta.

10 Verisuonet käsiteltiin ja reaktio suoritettiin soveltamalla menetelmää, joka on selitetty julkaisussa "European Journal of Pharmacology", 18, 316, 1972. Tuotetta "A II" käytettiin 4×10^{-9} M konsentraationa, ja estovaikutus laskettiin seuraavasta yhtälöstä, jossa on esitetty verisuonen muutos, joka on aiheutettu tuotteella "A II" ja joka on todettu sen jälkeen, kun 15 minuuttia on käsitelty kokeiltavalla lääkeainella.

$$\text{Estokyky (\%)} = \frac{T_1 - T_2}{T_1} \times 100$$

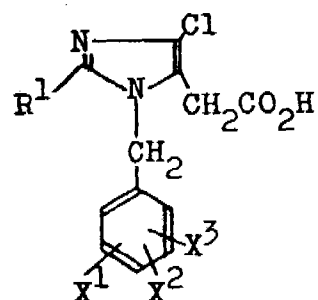
jossa kaavassa

T_1 = verisuonen isometrisen jännityksen muuttuminen, joka on aiheutettu tuotteella "A II" ilman kokeiltavaa lääkeainetta (g)

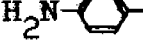
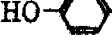
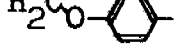
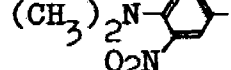
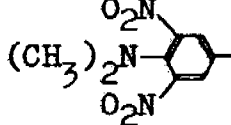
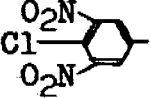
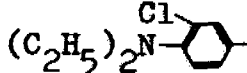
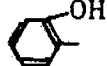
T_2 = jännityksen muutos sen jälkeen, kun on käsitelty kokeiltavalla lääkeaineella (g)

Tulokset on esitetty taulukossa 7.

Taulukko 7



Yhdiste				Lääkeaineen konsentr. (M)	Estokyky (%)
R^1	X^1	X^2	X^3		
	4-CH ₃	H	H	10^{-5}	80
	2-CH ₃	H	H	10^{-5}	58
	4-Cl	H	H	10^{-5}	25

Yhdiste					Lääkeaineen konsentr. (M)	Estokvkv (%)
R ¹	X ¹	X ²	X ³			
5		2-Cl	H	H	10 ⁻⁵	90
		2-Cl	4-Cl	H	10 ⁻⁵	30
		2-Cl	H	6-Cl	10 ⁻⁶	34
		2-Cl	H	6-F	10 ⁻⁶	64
10		2-Cl	5-NO ₂	H	10 ⁻⁶	34
		2-Br	H	H	10 ⁻⁶	60
		2-F	H	H	10 ⁻⁶	23
15		H	H	H	10 ⁻⁵	63
		H	H	H	10 ⁻⁵	35
		H	H	H	10 ⁻⁵	50
		H	H	H	10 ⁻⁵	30
20		H	H	H	10 ⁻⁵	32
		H	H	H	10 ⁻⁵	18
		H	H	H	10 ⁻⁵	51
		H	H	H	10 ⁻⁵	73
30		H	H	H	10 ⁻⁵	86
		H	H	H	10 ⁻⁶	82
		H	H	H	10 ⁻⁶	25
35		H	H	H	10 ⁻⁵	55

Yhdiste				Lääkeaineen konsentr. (M)	Estokkyky (%)
R ¹	X ¹	X ²	X ³		
	H	H	H	10 ⁻⁶	33
	H	H	H	10 ⁻⁶	18
	H	H	H	10 ⁻⁶	34
	2-Cl	H	H	10 ⁻⁶	23
	H	H	H	10 ⁻⁶	16
	2-CH ₃ O	H	H	10 ⁻⁶	42
	3-CH ₃ O	H	H	10 ⁻⁵	73
	4-CH ₃ O	H	H	10 ⁻⁵	61
	4-C ₂ H ₅ O	H	H	10 ⁻⁶	43
	2-C ₂ H ₅ O	H	H	10 ⁻⁶	41
	4-C ₄ H ₉ O	H	H	10 ⁻⁶	56
	4-C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	H	10 ⁻⁵	19
	3-CH ₃ O	H	4-CH ₃ O	10 ⁻⁶	38
	3-CH ₃	H	4-CH ₃ O	10 ⁻⁶	80
	3-CH ₃	H	4-C ₂ H ₅ O	10 ⁻⁶	81
	H	H	H	10 ⁻⁶	18
	H	H	H	10 ⁻⁶	32
	3-CH ₃	4-CH ₃ O	H	10 ⁻⁶	54
	H	H	H	10 ⁻⁶	18
	H	H	H	10 ⁻⁵	38
	H	H	H	10 ⁻⁶	36
	H	H	H	10 ⁻⁶	41

Yhdiste				Lääkeaineen konsentr. (M)	Estokvkv (%)
R ¹	X ¹	X ²	X ³		
5	n-C ₄ H ₉ -	H	H	10 ⁻⁶	55
	n-C ₄ H ₉ -	2-Cl	H	10 ⁻⁷	75
	n-C ₄ H ₉ -	2-NO ₂	H	10 ⁻⁸	30
	n-C ₄ H ₉ -	3-CH ₃	4-CH ₃ O	10 ⁻⁶	99
10	n-C ₄ H ₉ -	2-C ₂ H ₅ O	H	10 ⁻⁶	53
	n-C ₃ H ₇ -	H	H	10 ⁻⁶	22
	t-C ₄ H ₉ -	H	H	10 ⁻⁶	10
15	n-C ₅ H ₁₁ -	H	H	10 ⁻⁶	65
	n-C ₅ H ₁₁ -	2-Cl	H	10 ⁻⁷	57
	n-C ₆ H ₁₃ -	2-Cl	H	10 ⁻⁷	84
	n-C ₆ H ₁₃ -	4-n-C ₄ H ₉ O	H	10 ⁻⁶	100
20	n-C ₆ H ₁₃	3-CH ₃	4-CH ₃ O	10 ⁻⁶	100
		H	H	10 ⁻⁶	34
		H	H	10 ⁻⁶	18
	n-C ₄ H ₉ -	4-n-C ₄ H ₉ O	H	10 ⁻⁶	85
Hydroklooritiatsoli *				10 ⁻⁴	0
Furosemidi *				10 ⁻⁴	0

* Hydroklooritiatsoli ja Furosemidi ovat kaksi tunnettua verenpainetta alentavaa lääkettä. Niiden vertailutulosten perusteella voidaan todeta, että keksinnön mukaan valmistettujen yhdisteiden vaikutus on yllättävän arvokas.

Koe-esimerkki 2

Keksinnön kaavan (I) mukaisen yhdisteen estävä vaikutus rotan verenpaineen kohoamiseen, joka on aiheutettu tuotteella "A II".

- 5 Koiraspuoliset SD-rotat, joiden paino oli 250...350 g, jotka oli nukutettu natriumpentobarbitaalilla (50 mg/kg intraperitoniaalisesti), leikattiin siten, että putket sijoitettiin henkitorveen, kaulavaltimoon ja reisivaltimoon. Nukutuksen ylläpitämiseksi rotille annettiin jatkuvasti laskimonsisäisesti infusoimalla pentobarbitaalia, 10 joka oli liuotettu fysiologiseen suolaliuokseen (350 µg/kg/min). Noin tunnin kuluttua leikkauksesta, jolloin verenpaine oli stabiloitunut, annettiin tuotetta "A II" jatkuvasti laskimonsisäisesti infusoimalla 20 µg/kg/min. 15 30...60 minuuttia myöhemmin verenpaine oli stabiloitunut. Verenpaineen kohoaminen tuotteen "A II" infuusion jälkeen oli verrattuna paineeseen ennen infuusiota $45,5 \pm 2,1$ mm Hg 875 tapauksessa). Tämän jälkeen annettiin kokeiltavaa lääkeainetta, joka oli liuotettu 500 µl:aan fysiologista 20 suolaliuosta/100 g ruumiin painoa, laskimonsisäisesti, ja verenpaine mitattiin 10, 30 ja 90 minuutin kuluttua. Lääkeaineen estokyky laskettiin seuraavasta yhtälöstä:

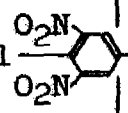
$$\text{Estokyky (\%)} = \frac{P_f}{P_e} \times 100$$

jossa kaavassa

- 25 P_f = verenpaineen aleneminen sen jälkeen, kun oli annettu lääkeainetta (mm Hg)
 P_e = tuotteen "A II" aiheuttama verenpaineen kohoaminen (mm Hg).

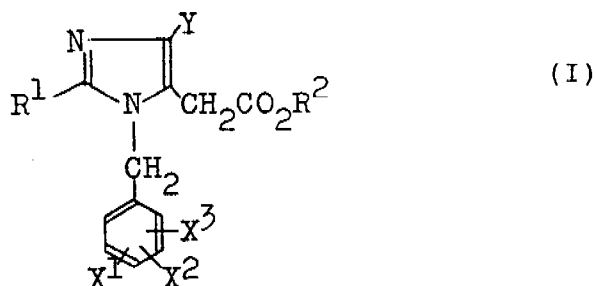
Tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa 8.

Taulukko 8

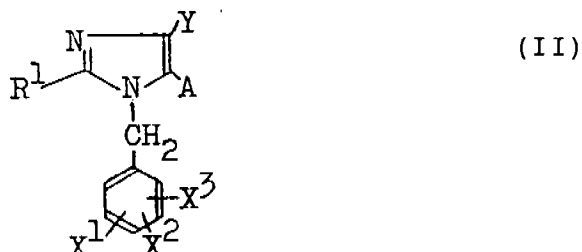
Yhdiste				Annokset		Estovaikutus %		
R ¹	X ¹	X ²	X ³	(mg/kg) tapauks.		10 min.kul.	30 min.kul.	90 min.kul.
HO- 	H	H	H	0.3	3	10.7±1.8	24.3±2.3	11.7±6.0
				0.5	4	14.8±1.8	36.0±3.0	35.0±3.9
H ₂ N- 	H	H	H	0.5	3	17.7±1.2	45.3±2.4	37.0±8.6
	2-Cl	H	H	1.0	4	11.8±1.8	36.5±4.5	32.3±7.0
n-C ₄ H ₉	H	H	H	0.1	3	19.6±1.5	64.3±15.3	60.0±21.5
				0.3	1	25	94	94
Cl- 	H	H	H	0.1	4	22.5±3.2	55±7.5	55±7.5
				0.3	2	18	72	72
	4-n-C ₄ H ₉ O	H	H	3.0	1	20	40	0
n-C ₄ H ₉	2-Cl	H	H	0.03	2	17	46.5	40
				0.1	1	38	100	86
	3-CH ₃	4-CH ₃ O	H	0.5	4	33±15	60±18	62±7

Patenttivaatimus

Menetelmä lääkinällisesti käyttökelpoisten 1-bent-
syyli-2-substituoitu-4-halogeeni-imidatsoli-5-etikkahappo-
johdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava

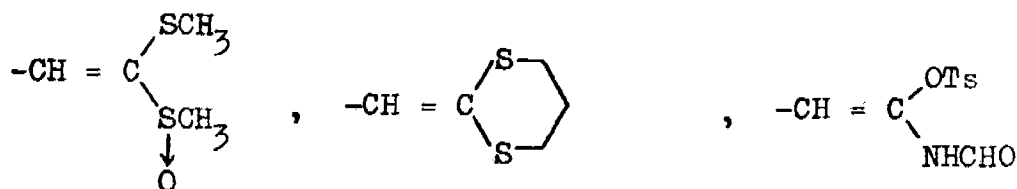


jossa kaavassa R¹ on alempi alkyyli, syklo-(alempi alkyyli)
tai fenyyli, joka voi olla substituoitu 1...3 halogeeni-,
nitro-, amino-, mono-(alempi alkyyli)-amino-, di-(alempi
alkyyli)-amino-, alemmalla alkyyli-, alemmalla alkoksi-, bent-
syylioksi- ja/tai hydroksiryhmällä, x¹, x² ja x³ kaikki tar-
koittavat vetyä, halogeenia, nitroa, aminoa, alempaa alkyyliä,
alempaa alkoksia, bentsyylioksia tai hydroksia, Y on halogeeni
ja R² on vety tai alempi alkyyli, edellyttäen, että x¹ on
halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkoksi, bentsyylioksi tai
hydroksi, kun R¹ on substituoimaton fenyyli tai ainoastaan
yhdellä halogeeni-, di-(alempi alkyyli)-amino-, alemmalla
alkyyli-, tai alemmalla alkoksiryhmällä substituoitu fenyyli
sekä niiden suolojen valmistamiseksi,
t u n n e t t u siitä, että solvolysoidaan seuraavan kaavan
mukainen yhdiste



jossa kaavassa R¹, x¹, x², x³ ja Y tarkoittavat samaa kuin

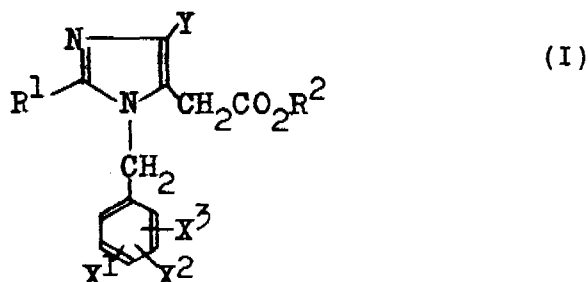
edellä on määritelty, ja A on syanometyyli tai β,β -disubstituoitu vinyyli, jolla on jokin seuraavista kaavoista



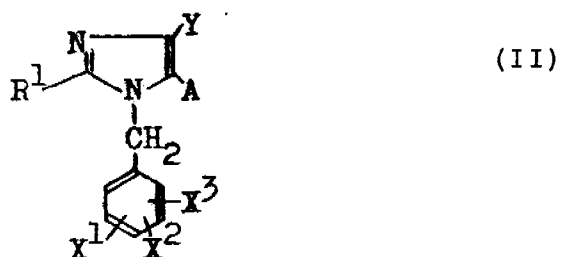
minkä jälkeen tarvittaessa näin saatu tuote muutetaan suolaksi.

Patentkrav

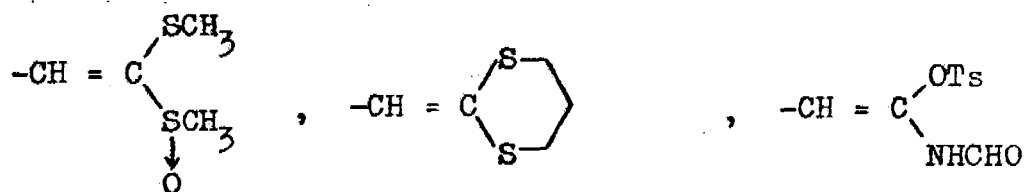
Förfarande för framställning av medicinskt användbara 1-bensyl-2-substituerad-4-halogenimidazol-5-ättiksyra derivat med formeln



i vilken formel R^1 är lägre alkyl, cyklo-(lägre alkyl) eller fenyl, som kan vara substituerad med 1...3 halogen-, nitro-, amino-, mono-(lägre alkyl)-amino, di-(lägre alkyl)-amino-, lägre alkyl-, lägre alkoxi-, bensyloxi och/eller hydroxigrupper, X^1 , X^2 och X^3 samtliga betecknar väte, halogen, nitro, amino, lägre alkyl, lägre alkoxi, bensyloxi eller hydroxi, Y är halogen och R^2 är väte eller lägre alkyl, under förutsättning att X^1 är halogen, lägre alkyl, lägre alkoxi, bensyloxi eller hydroxi, då R^1 är osubstituerad eller substituerad fenyl med endast en halogen-, di-(lägre alkyl)-amino-, lägre alkyl- eller lägre alkoxigrupp, samt deras salter, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man solvolyserar en förening med formeln



i vilken formel R^1 , X^1 , X^2 , X^3 och Y betecknar detsamma som ovan definierats och A är cyanometyl eller β, β -disubstituerad vinyl med någon av följande formler



varefter man vid behov omvandlar den erhållna produkten till ett salt.