

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 871981 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 871981

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁵)
C07D409/06
C07D405/06

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 05.05.1987

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 05.05.1987

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 07.11.1987

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

06.05.1986 US 860263

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., 2110 East Galbraith Road, Cincinnati, OH 45215-6300, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Matthews, Donald P., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •McCarthy, James R., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 •Whitten, Jeffrey P., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

4 •Broersma, Jr., Robert J., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

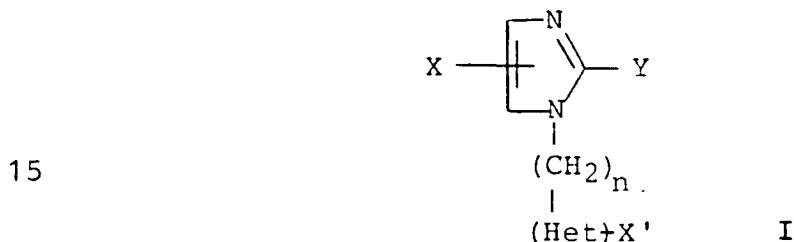
Uudet dopamiini -hydroksylaasi-inhibiittorit.

Nya dopamin- -hydroxylas-inhibitorer.

Uudet dopamiini- β -hydroksylaasi-inhibiittorit

Tämä keksintö koskee uusia 1-substituoitujen imidatsolien johdannaisia, niiden valmistuksessa hyödyllisiä menetelmiä ja välituotteita, mainittuja imidatsoleja
 5 sisältäviä farmaseuttisia valmisteita, niiden dopamiini- β -hydroksylaasia inhiboivia farmakologisia vaikutuksia sekä niiden käyttöä verenpaineen hoidossa.

Tarkemmin tämä keksintö koskee uusia 1-imidatsoli-
 10 johdannaisia, joiden kaava on



mukaanlukien niiden 2-tionitautomeerit ja niiden myrkyttömät farmaseuttisesti kelvolliset suolat, joissa n on nolla
 20 tai 1 - 4, X on vety, syano, C_{1-6} alempi alkyyli, kloori, bromi, fenyyli tai bentsyyli, Z-substituoitu fenyyli ja bentsyyli, jossa Z on C_{1-6} alempi alkyyli tai halogeeni, Y on vety, aminometyyli, amido, alfa-ketohappo ja niiden C_{1-6} esteri, tioamido, amidiino, aminoetyylitio tai
 25 sulfhydryyli, sillä varauksella, että kun Y on sulfhydryyli tai aminoetyylitio niin X on vety, (Het)-X' on heterosykli ryhmästä joka koostuu tienyylistä, furyylistä, pyratsolyylistä, pyrimidinyylisestä, pyrrolyylisestä, tiatsolyylistä ja imidatsoli-2-yylistä, mahdollisesti substituoituina joko
 30 halogeenillä tai C_{1-6} alemmalla alkyyllillä, joilla yhdisteillä on dopamiinibetahydroksylaasia inhiboiva ominaisuus ja jotka ovat hyödyllisiä korkean verenpaineen hoidossa.

Tässä käytettynä termi "alempi alkyyli" sisältää suorat, haarautuneet tai sykliset hydrokarbyyliradikaalit,
 35 joissa on korkeintaan kuusi hiiliatomia, edullisimmin

metyyli, etyyli ja propyyli; halogeeni sisältää edullisimmin kloorin, fluorin tai bromin, Z-substituoitu fenyyli tai bentsyyli sisältää nuo substituentit orto- tai meta-asemissa, mutta ne sijaitsivat edullisimmin para-asemassa.

- 5 "Aminometyyli" sisältää nuo osat, joiden kaava on $-\text{CH}_2\text{NR}_1\text{R}_2$, "amido" sisältää nuo osat, joiden kaava on $-\text{CONHR}_1$, tioamido sisältää nuo osat, joiden rakenne on $-\text{CSNHR}_1$, "amidiino" sisältää nuo osat, joiden kaava on $\text{R}_3\text{N}=\text{C}-\text{NR}_1\text{R}_2$, jossa R_3 on H tai OH, "sulfhydryyli" sisältää $-\text{SR}_1$, alfa-ketohappo ja esterit sisältävät $-\text{COCOOR}_1$,
 10 "aminometyylitio" sisältää nuo osat joiden kaava on $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{R}_1\text{R}_2$, joissa, kaikissa edellisissä tapauksissa, R_1 ja R_2 toisistaan riippumatta edustavat vetyä tai C_{1-6} alempaa alkyylia. Termit, joita kuvaa "Het" kaavassa I,
 15 sisältävät ne, joita kutsutaan heterosyklisiksi, jossa "tienyyli" sisältää 2- ja 3-asemaisomeerinsä, "furyyli" sisältää 2- ja 3-asemaisomeerinsä, pyrimidinyyli sisältää 2-, 4- ja 5-asemaisomeerinsä, "pyrrolyyli" sisältää 2- ja 3-asemaisomeerinsä ja niiden 2,5-dihydro 1H-pyrrolyyli-analogiat, "pyrazolyyli" sisältää 3-, 4- ja 5-isomeerinsä
 20 ja 4,5-dihydroanalogiansa. Heterosykliset osat voivat myös sisältää halogeeni- tai alempi alkyylisubstituentteja missä tahansa vapaissa asemissaan, eli X' on vety, halogeeni tai C_{1-6} alempi alkyylisubstituentti. Niissä tapauksissa, joissa
 25 n on nolla heterosyklinen osa on kiinnittynyt suoraan imidatsoliosan typpiin, muuten se on erottunut alkyyleenisiltaosalla, jossa on korkeintaan neljä hiiliatomia, edullisimmin 1 - 3, eli metyleeni tai propyleeni.

- Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia
 30 vapaina ja, niitä tapauksia lukuunottamatta, joissa Y on SH, happoadditiosuoloinaan; molemmat tapaukset kuuluvat tämän keksinnön piiriin. Happoadditiosuolat ovat vain käytännöllisempiä käyttää ja suolan käyttö on yhtä tehokasta kuin vapaan yhdisteen käyttö. Hapot, joita voidaan
 35 käyttää, sisältävät ne, jotka muodostavat vapaaseen

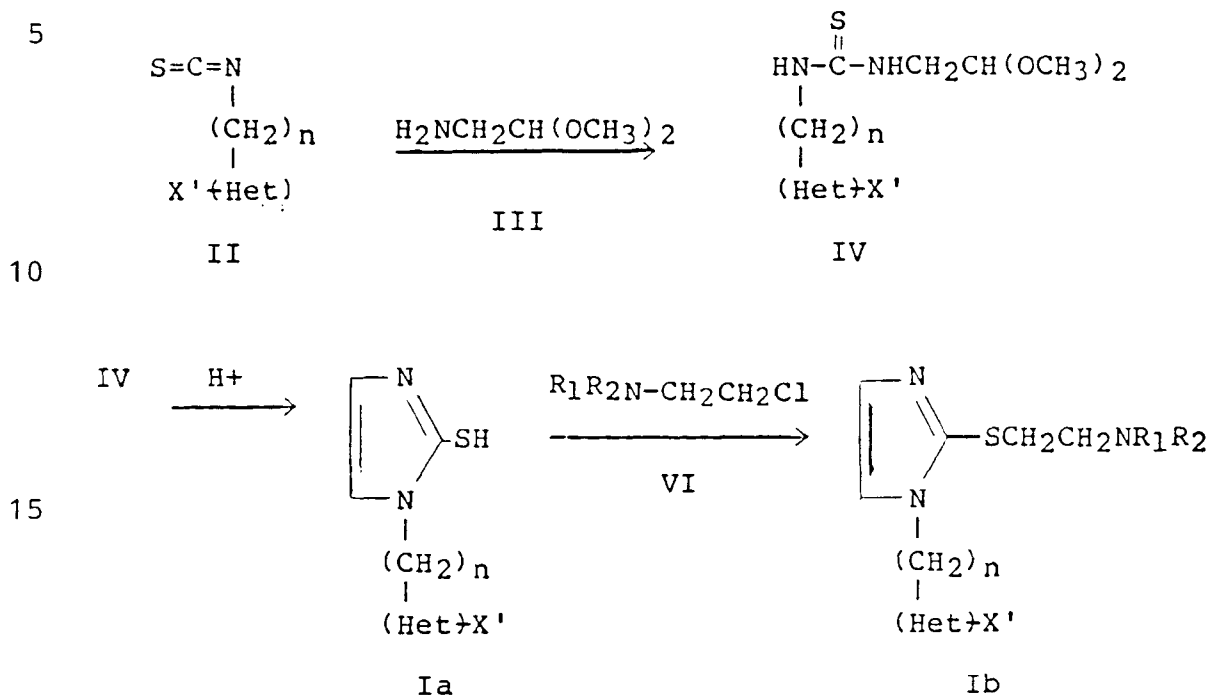
yhdisteeseen lisättynä farmaseuttisesti kelvollisia suoloja, eli suoloja joiden anionit ovat suhteellisen haitattomia eläinorganismille suolojen farmaseuttisilla annostuksilla. Käytännössä on kätevää muodostaa sulfaatteja, fosfaatteja, metaanisulfonaatteja tai laktaatteja. Muita ovat ne joita saadaan mineraalihapoista (esim. suolahaposta), ja orgaanisista hapoista, kuten etikkahaposta, sitruunahaposta, viinihaposta, etaanisulfonihaposta, bentseenisulfonihaposta, p-tolueenisulfonihaposta ja muista vastaavista. Happosuolat valmistetaan standardimenetelmillä, kuten liuottamalla vapaa yhdiste veteen tai vesipitoiseen alkoholiin tai muuhun sopivaan liuottimeen, joka sisältää sopivaa happoa, ja erottamalla se haihduttamalla liuos, tai antamalla vapaan yhdisteen reagoida orgaanisessa liuottimessa, jossa tapauksessa suola erottuu heti tai se voidaan muodostaa konsentroimalla liuosta.

Tämän keksinnön yhdisteiden valmistuksessa on ilmeistä, että se, mitä yhdistettä halutaan, vaikuttaa käytettävään valmistusmenetelmään. Sellaiset asiat kuin X, X', Z ja Y -substituentit, alkyleenisillan olemassaolo imidatsoliosan ja siihen kiinnittyneen heterosyklin välillä, ja lähtöaineiden saatavuus vaikuttavat kaikki siihen, mikä menetelmä valitaan tämän keksinnön yhdisteiden valmistukseen. Nämä tekijät voi normaalit alan tiedot hallitseva helposti määrätä. Yleensä kuitenkin tämän keksinnön yhdisteet voidaan valmistaa standardimenetelmillä, jotka ovat analogisesti sinänsä tunnettuja.

Niissä tapauksissa, kun yhdisteet, joita halutaan valmistaa sisältävät sulfhydryylisubstituentin imidatsolirengasosassa ja n on joko nolla tai alkyleenisilta, on käytännöllistä antaa isotiosyanaattijohdannaisen (I) reagoida sopivan asetaalin (III) kanssa, jolloin muodostuu reaktiotuote (IV), jolle aiheutetaan rengastusreaktio, jolloin muodostuu imidatsolirengas, jossa on sulfhydryylisubstituentti (Ia). Sulfhydryylisubstituentti voidaan

helposti muuntaa aminoetyylitiojohdannaiseen (Ib) antamalla sen reagoida aminoetyylikloridin kanssa. Nämä reaktiot kuvataan reaktiokaavassa A.

Reaktiokaava A:



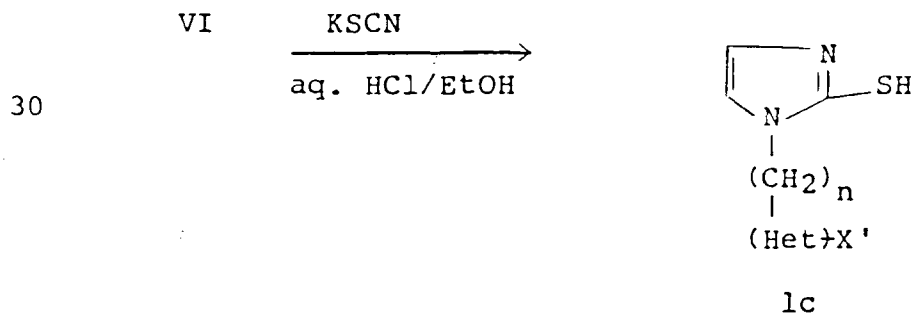
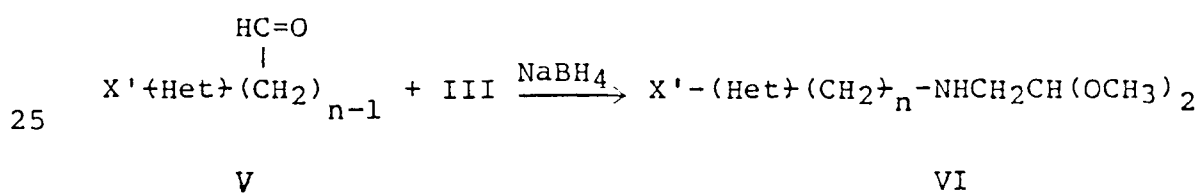
jossa Het, n, X, X', R₁ ja R₂ ovat kuten kuvattiin kaavassa I.

Tietysti niissä tapauksissa, kun haluttu tuote sisältää muun X-substituentin kuin halogeenin, asetaali (III) sisältää tuon substituentin. Niissä tapauksissa, kun halutaan valmistaa halogenoitu johdannainen, eli X on halogeeni, tioni (Ia) suojataan ja halogenoidaan asianmukaisesti sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti.

Isotiosyanaattijohdannaisten (II) reaktio asetaalin (III) kanssa on yksinkertainen kondensaatioreaktio, joka edullisimmin saadaan aikaan kuumentamalla reagensseja palautusjäähdyttämällä käyttäen inerttejä liuottimia, esim. tolueenia tai DMF:ää 80 °C:ssa, jolloin muodostuu tiourea (IV) välituotteita. Nämä välituotteet saadaan renkaiksi happokäsittelyllä, edullisimmin palautusjäähdyttämällä niitä vesipitoisella suolahapolla etanolissa, jolloin muodostuu

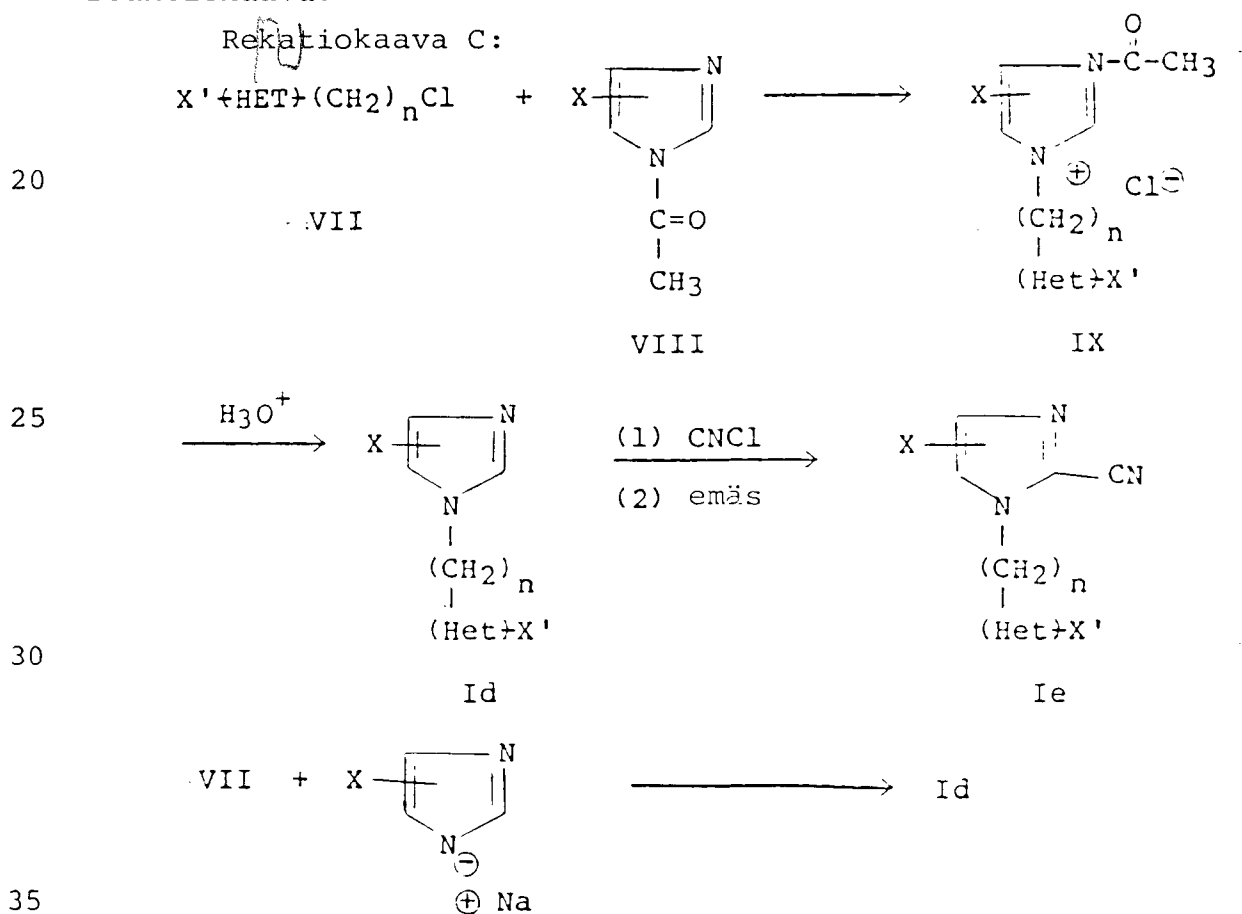
haluttu 1-substituoitu-2-imidatsoli, jossa on sulfhydryyli-substituentti (Ia). Yhdisteiden sulfhydryyliosa voidaan muuntaa aminoetyylianalogiakseen (Ib) käsittelemällä sitä sopivalla aminoetyylihalidilla vetyhalogenidisuoloinaan, edullisimmin lisäämällä huoneenlämmössä liuottimen läsnäollessa. Vaihtoehtoisesti sulfhydryyliosa voidaan poistaa kemiallisesti katalyyttireduktiolla, edullisimmin käyttäen raney-nikkeliä tai laimeaa typpihappoa 80 °C - 90 °C tai muulla vastaavasti toimivalla menetelmällä. Tässä tapauksessa kemiallisesti pelkistynyt tuote voidaan muuttaa 2-syanoimidatsolijohdannaisekseen käsittelemällä peräkkäin syanogeenikloridilla ja emäksellä sinänsä tunnettujen standardimenetelmien mukaisesti.

Vaihtoehtoisesti, niissä tapauksissa, joissa n on muu kuin nolla, 1-hetero-2-imidatsoleja (Ic) voidaan valmistaa käsittelemällä heteroaldehydrijohdannaista (V) aiemmin mainituilla asetaateilla (III), jolloin muodostuu Schiff-emäs, joka pelkistetään välituotteen (VI) muodostamiseksi, joka saadaan renkaaksi käsittelemällä vesipitoisella HCl:lla etanolissa alkalimetalli-isotiosyanaatin, edullisimmin KSCN:n, läsnäollessa. Nämä reaktiot kuvaa seuraava reaktiokaava.



jossa (Het)-X' on kuten edellä on määritelty ja n on muu kuin nolla.

Vielä yksi vaihtoehtoinen menetelmä kaavan I yhdis-
teiden valmistamiseksi on antaa sopivan heterosyklin halo-
geenijohdannaisen reagoida X-substituoidun imidatsolin
5 substituoitu-imidatsoli. Tämän tyyppin reaktion yhdessä ku-
vauksessa imidatsoli ensin asyloidaan ja sitten N-asyloitua
imidatsolia käsitellään sopivan heterosyklin halogeenijohdan-
naisella, jolloin saadaan välituote N'-asyloitu-N³-imi-
datsoliumkationi, joka hydrolysoidaan, jolloin muodostuu
10 Id:n sopivasti X-substituoidut analogiat. Toisessa kuvauk-
sessa X-substituoidun imidatsolin alkalimetallijohdannaisten
voidaan antaa reagoida sopivan heterosyklin halogeenijohdan-
naisen kanssa jolloin muodostuu haluttu 1-(2-heterosykli)-X-
substituoitu imidatsoli, joka reaktio saadaan aikaan sinänsä
15 tunnetuissa olosuhteissa. Näitä reaktioita kuvaa seuraava
reaktiokaava.



jossa X', X ja n -osat on aiemmin määriteltä.

Hyödyllisiä lähteitä joillekin edelläkuvatuista reaktioista ovat J. Med. Chem. 28, 1405 - 1413 (1985); J. Med. Chem. 10, 1409 (1985); J. Med. Chem. 18, 833 (1975) ja Chem. Rev. 390 (1944).

- 5 Edellä kuvattujen reaktiokaavojen mukaan valmistetut yhdisteet voidaan helposti muuntaa halutuksi 2-Y'-X-substituoitu-imidatsoliksi (jossa Y' on kuten kuvattu Y, paitsi -SR₁ ja SCH₂CH₂R₁R₂-osat puuttuvat) tavanomaisin tunnetuin menetelmin. Näitä muunnoksia tehtäessä on käy-
10 tännöllistä käyttää kaavan Id imidatsolien 2-syanojohdannaisia lähtöaineina muunnosten alkamiseksi.

- Syanojohdannaisia voidaan helposti valmistaa antamalla imidatsolin (Id) reagoida syanogeenikloridin kanssa typpi-ilmakehässä, liuottimeissa joka on edullisimmin ase-
15 tonitriili tai tolueeni, huoneenlämmössä, ja sitten käsittelemällä reaktiotuotetta emäksellä, edullisimmin trietyyliamiinilla alle 0 °C lämpötiloissa. Nämä menetelmät ovat tavanomaisia ja sinänsä tunnettuja.

- Syano-osa voidaan helposti muuntaa aminometyyli-
20 johdannaisikseen tavanomaisilla pelkistysmenetelmillä (eli LiAlH₄, H₂/PtO₂, tai H₂/Pd/C/HCl) tunnettuja pelkistimiä tähän muunnokseen. Aminometyyliosan (-CH₂NH₂) alkylaatio voidaan saada aikaan Borsch-pelkistyksellä sopivan aldehydin läsnäollessa (eli antamalla RCHO/NaCNBH₃:n
25 reagoida etanolissa huoneenlämmössä pH:ssa 4,0 - 5,0). Imidaattiesteri (Y on HN=C-OR)* valmistetaan antamalla sopivan alkoholin reagoida syanojohdannaisen kanssa. Imidaattiesteri (HN=C-OR)* muuttuu helposti amidiino-
johdannaisekseen (Y on HN=C-NR₁R₂) reaktiolla sopivan
30 amiinin kanssa hapossa, ja hydroksiamidiinikseen (Y on HON=C-NH₂) reaktiolla hydroksyyliamiinin kanssa 1 happoekvivalentin kanssa alkoholiliuottimeissa. Tämä johdannainen voidaan muuttaa alkyloiduksi johdannaisekseen (eli Y on
HO-N=C-NR₁R₂) käsittelemällä amiinilla yhden happoekviva-
35 lentin läsnäollessa. Amidiinin (Y on HN=C-NR₁ tai

HN=C-NR₁R₂) käsittely H₂S:llä pyridiinissä (lämmittäen) tuottaa vastaavia tioamideja (Y on S=C-NH₂ tai S=C-NR₁R₂). Vaihtoehtoisesti syano-osaa voidaan käsitellä H₂S:llä pyridiinissä, jolloin saadaan haluttu tioamidi (Y on S=CNH₂). Nitriilin happokatalyyysi tuottaa amidin (Y on -CONH₂).

Seuraavat esimerkit pelkästään valaisevat tämän keksinnön yhdisteiden valmistuksessa käytettyjä eri tekniikoita ja menetelmiä; on selvää, että niitä ei ole tarkoitettu rajoittamaan tällä keksinnöllä määriteltujen yhdisteiden piiriä.

Esimerkki 1

1,3-dihydro-1-(2-tienyyylimetyyli)-2H-imidatsoli-2-tioni

Seos, jossa on 33,6 g (0,3 mol) tiofeeni-2-karboksialdehydiä, 39,9 g (0,3 mol) aminoasetaldehydidietyyliasetalia, 0,3 g TsOH ja 200 ml etanolia pannaan 500 ml pulloon ja kuumennetaan palautusjäähdyttäen. 2 tunnin kuluttua reaktio konsentroidaan ja jäämä liuotetaan 250 ml:aan etanolia. Kiinteää NaBH₄ (12,5 g, 0,33 mol) lisätään pieninä erinä. Reaktiota palautusjäähdytetään 1 - 1/2 tuntia, jäähdytetään huoneenlämpöön ja kaadetaan kylmään veteen. Tuote uutetaan CH₂CL₂:een (2 x 250 ml). Kuivauksen (Na₂SO₄) ja konsentroinnin jälkeen saadaan 66,7 g raakaa tuotetta vaaleankeltaisena öljynä. 22,9 g (0,1 mol) raakaa amiinia pannaan 500 ml pulloon, jossa on 11,7 g (0,12 mol) KSCN, 150 ml etanolia, 40 ml vettä ja 15 ml konsentroitua suolahappoa. Viiden tunnin palautusjäähdytyksen jälkeen reaktio kaadetaan 1 litraan jäävettä. Valkoiset kiteet kerätään ja kuivataan, jolloin saadaan 12,0 g (61 %) tuotetta, sulamispiste 128 - 130 °C (EtOH).

Esimerkki 2

1,3-dihydro-1-(1-metyylipyrroli-2-yylimetyyli)-2H-imidatsoli-2-tioni

Menetelmä: Palautusjäähdytä seosta, jossa on 10,9 g
 5 (0,1 mol) 1-metyyli-2-pyrrolikarboksialdehydiä, 13,1 g
 (0,1 mol) aminoasetaldehydidietyyliasetaalialia, 0,1 g
 TsOH·H₂O ja 200 ml etanolia 2 tuntia. Jäähdytä ja konsent-
 roi syntyvä seos, jolloin saat ruskeaa öljyä. Liuota jäämä
 200 ml:aan etanolia ja lisää hitaasti 4,2 g (0,11 mol)
 10 kiinteää NaBH₄. Kun lisäys on valmis, palautusjäähdytä
 reaktioseosta 2 tuntia. Kaada jäähtynyt reaktioseos 1 litraan
 vettä. Uuta tuote CH₂Cl₂:een (2 x 200 ml), kuivaa (Na₂SO₄)
 ja konsentroi, jolloin saat 24,2 g raakaa asetaalijohdan-
 naista. Sekoita asetaalijohdannainen (22,6 g) (0,01 mol)
 15 11,6 g:aan (0,12 mol) KSCN, 150 ml:aan etanolia, 40 ml:aan
 H₂O ja 15 ml:aan konsentroitua suolahappoa, palautusjääh-
 dytä seosta 6 tuntia ja kaada syntyväseos 1 litraan jäävettä.
 Kerää ja kuivaa syntyvät kiteet.

Esimerkki 3

20 1,3-dihydro-1-(4-pyratsolyylimetyyli)-2H-imidatsoli-
 2-tioni

Kuumenna palautusjäähdyttäen seosta, jossa on 9 g
 (0,14 mol) 4-pyratsolylikarboksialdehydiä, 0,1 g TsOH,
 18,6 g (0,14 mol) aminoasetaldehydidietyyliasetaalialia ja
 25 150 ml etanolia 1 - 1/2 tuntia. Jäähdytä ja konsentroi
 reaktioseos, liuota jäämä uudelleen 200 ml:aan etanolia.
 Lisää hitaasti 5,7 g (0,15 mol) kiinteää NaBH₄ ja palau-
 tusjäähdytä syntyvää seosta 3 tuntia, kaada seos veteen. Uuta
 aminoasetaalijohdannaisvälituote CH₂Cl₂:een (2 x 150 ml).
 30 Kuivaa (Na₂SO₄) ja konsentroi syntyvä seos, jolloin saat
 32,1 g ruskeaa jäämää. Liuota koko jäämä 150 ml:aan
 etanolia ja lisää vielä 15,5 g (0,16 mol) KSCN, 40 ml H₂O
 ja 15 ml konsentroitua HCl. Palautusjäähdytä seosta 5 tuntia,
 anna seoksen jäähtyä ja kaada 1 litraan jäävettä ja
 35 neutraloi laimealla NaOH:lla. Kerää ja kuivaa syntyvät
 kiteet.

Esimerkki 4

1,3-dihydro-1-(4-pyrimidinyylimetyyli)-2H-imidatsoli-2-tioni

Seos, jossa on 10,8 g (0,1 mol) 4-pyrimidiini-
 5 karboksialdehydiä, 13,1 g (0,1 mol) aminoasetaldehydi-
 dietyliasettaalia, 0,1 g TsOH ja 300 ml etanolia, pannaan
 500 ml pyöreäpohjaiseen pulloon. Reaktiota palautusjääh-
 dytetään 2 tuntia ja konsentroidaan, jolloin saadaan raaka
 imiini. Imiini liuotetaan 250 ml:aan etanolia ja 3,8 g
 10 (0,1 mol) kiinteää NaBH_4 lisätään hitaasti. Kun lisäys
 on valmis, seosta palautusjäähdytetään 2 tuntia. Reaktio
 laimennetaan H_2O :lla kokonaistilavuuteen 1 l ja amiini-
 johdannainen uutetaan CH_2Cl_2 :een (2 x 250 ml). Kuivauk-
 sen (Na_2SO_4) ja konsentroinnin jälkeen saadaan amiinia
 15 oranssina öljynä. Ilman enempää puhdistusta amiini liuote-
 taan 200 ml:aan etanolia ja 11,6 g:aan (0,12 mol) KSCN
 ja lisätään 40 ml vettä ja 15 ml konsentroitua suolahappoa.
 Reaktiota palautusjäähdytetään hiljaa 6 tuntia, se jääh-
 dytetään ja kaadetaan jään päälle. Haluttu tuote kiteise-
 20 nä kiinteänä aineena kerätään ja kuivataan tyhjiöuunissa.

Esimerkki 5

1,3-dihydro-1-(2-(5-metyyli-imidatsolyyli)metyyli-
 2H-imidatsoli-2-tioni

Seosta, jossa on 11,0 g (0,1 mol) 4(5)-metyyli-2-
 25 imidatsolikarboksialdehydiä, 13,3 g (0,1 mol) amino-
 asetaldehydidietyliasettaalia, 0,2 g TsOH ja 200 ml
 etanolia, kuumennetaan palautusjäähdyttäen. Yhden tunnin
 kuluttua reaktio jäähdytetään ja konsentroidaan. Jäämä
 liuotetetaan 200 ml:aan etanolia ja 3,0 g (0,1 mol) kiin-
 30 teää NaBH_4 lisätään pieninä erinä. Reaktiota palautus-
 jäähdytetään 2 tuntia, kaadetaan 1,2 litraan H_2O ja
 tuote uutetaan CH_2Cl_2 :een (2 x 200 ml). CH_2Cl_2 -liuos kui-
 vataan (Na_2SO_4) ja konsentroidaan, jolloin saadaan ruskea
 öljy. Öljy liuotetaan 200 ml:aan etanolia ja 11,6 g
 35 (0,12 mol) KSCN, 40 ml H_2O ja 15 ml konsentroitua suola-
 happoa lisätään. Reaktiota palautusjäähdytetään 6 tuntia.

Jäähdytyksen jälkeen reaktio kaadetaan 1 l:aan jäätä.
Tuote, ruskeat kiteet, kerätään tyhjiösuodatuksella ja
kuivataan.

Esimerkki 6

- 5 1,3-dihydro-1-(2-furanyylimetyyli-2H-imidatsoli-2-
tioni
- 500 ml pulloon pannaan 38,4 g (0,4 mol) furaani-2-
karboksialdehydiä, 53,2 g (0,4 mol) aminoasetaldehydidi-
etyyliasetaalialia ja 100 ml etanolia. Liuosta palautusjääh-
10 dytetään 1 - 1/2 tuntia ja konsentroidaan tyhjiössä,
jolloin saadaan oranssi öljy. Tämä öljy liuotetaan
150 ml:aan etanolia ja lisätään hitaasti 17 g (0,45 mol)
NaBH₄. Tätä seosta palautusjäähdytetään 1 - 1/2 tuntia,
jäähdytetään ja laimennetaan vedellä. Lisätään hiukan
15 jääetikkaa liian NaBH₄ tuhoamiseksi. Tuote uutetaan
EtOAc:hen (2 x 300 ml). Kuivauksen (Na₂SO₄) ja konsent-
roinnin jälkeen saadaan 70,3 g aminojohdannaista;
21,3 (0,1 mol) aminojohdannaista pannaan 500 ml pulloon
ja lisätään 11,7 g (0,12 mol) KSCN, 150 ml etanolia, 40 ml
20 vettä ja 15 ml konsentroitua suolahappoa. Reaktiota pa-
lautusjäähdytetään 5 tuntia. Jäähdytetty reaktio laimen-
netaan vedellä ja tuote uutetaan EtOAc:hen. Kuivaus
(Na₂SO₄) ja konsentrinti tuottaa 14,7 g raakatuotetta.
Puhdistus flash-kromatografisesti (4 % MeOH/CH₂Cl₂) tuot-
25 taa 4,75 (26 %) haluttua tuotetta, sulamispiste 105,5 -
108 °C (EtOAc).

Esimerkki 7

- 1,3-dihydro-1-(tienyylimetyyli-2H-imidatsoli-2-
tioni
- 30 Typpikerroksen alla lisätään 11,3 g (0,1 mol) 2-
aminometyylitiofeeniä 19,6 g:aan (0,11 mol) 1,1'-tiokarbo-
nyylidiimidatsoliin 200 ml:ssa vedetöntä tolueenia 0 °C:ssa.
Reaktiota pidetään 0 °C:ssa 4 tuntia. Sitten lisätään 10,5 g
(0,1 mol) aminoasetaldehydidimetyyliasetaalialia ja reaktiota
35 lämmitetään 80 °C:ssa 2 tuntia. Tolueeni poistetaan ja

jäämä liuotetaan 100 ml:aan etanolia, 15 ml:aan vettä ja 15 ml:aan konsentroitua HCl. Seosta palautusjäähdytetään 5 tuntia, jäähdytetään ja kaadetaan 1 litraan jäätä. Uudelleenkiteytyksen (1/1 EtOH/H₂O) jälkeen saadaan
 5 haluttu tuote valkeina hohtavina kiteinä, sulamispiste 128 - 130 °C.

Esimerkki 8

1,3-dihydro-1-(4-pyridyyli)-2H-imidatsoli-2-tioni

Typpikerroksen alla lisätään 14,1 g (0,15 mol)

10 4-aminopyridiiniä 28,5 g:aan (0,16 mol) 1,1-tiokarbonyyli-di-imidatsoliin 300 ml:ssa vedetöntä DMF 0 °C:ssa. Reaktiota pidetään 0 °C:ssa 4 tuntia. Muodostuneeseen 4-isotiosyanatopyridiiniin lisätään 15,8 g (0,15 mol) aminoasetaldehydidimetyyliasetaalaa ja reaktiota lämmitetään 80 °C:ssa 24 tuntia. Reaktio kaadetaan veteen ja
 15 uutetaan etyyliasetaatilla, jolloin saadaan haihduttaessa tumma jäämä. Tämä aine liuotetaan 200 ml:aan etanolia, 20 ml:aan vettä ja 20 ml:aan konsentroitua HCl. Seosta palautusjäähdytetään 5 tuntia, jäähdytetään ja
 20 kaadetaan 1 litraan jäätä. Puhdistuksen jälkeen saadaan kiteinen tuote ruskeana kiinteänä aineena.

Esimerkki 9

1,3-dihydro-1-(2-tienyyli)-2H-imidatsoli-2-tioni

Seosta, jossa on 2-isotiosyanaattitiofeeniä (16,9 g, 0,12 mol), aminoasetaldehydidimetyyliasetaalaa (12,6 g, 0,12 mol) 200 ml:ssa tolueenia, palautusjäähdytetään 2 tuntia. Tolueenin poiston jälkeen jäämä liuotetaan 200 ml:aan etanolia ja 45 ml konsentroitua HCl lisätään. Kun reaktiota on palautusjäähdytetty 5 tuntia se kaadetaan jään
 30 päälle. Tuote kerätään ja puhdistetaan uudelleenkiteytyksellä.

Samaan tapaan, seuraamalla reaktiokaavoihin A - C liittyviä yleisiä ohjeita ja suunnilleen seuraamalla edellä olevien esimerkkien menetelmiä, voidaan valmistaa
 35 seuraavat 1,3-dihydro-2H-imidatsoli-2-tionit:

- 5-kloori-1-(2-tienyyylimetyyli)-1,3-dihydro-2H-imidatsoli-
2-tionit,
5-bromi-1-(2-tienyyylimetyyli)-1,3-dihydro-2H-imidatsoli-
2-tionit,
5 5-metyyli-1-(2-tienyyylimetyyli)-1,3-dihydro-2H-imidatso-
li-2-tionit,
4-fenyyli-1-(2-tienyyylimetyyli)-1,3-dihydro-2H-imidatso-
li-2-tionit,
5-bentsyyli-1-(2-tienyyylimetyyli)-1,3-dihydro-2H-imidat-
10 soli-2-tionit,
5-syano-1-(2-tienyyylimetyyli)-1,3-dihydro-2H-imidatsoli-
2-tionit,
5-fluori-1-(2-tienyyylimetyyli)-1,3-dihydro-2H-imidatsoli-
2-tionit,
15 ja niiden 1-(2-tienyylietyyli)-, 1-(2-tienyylipropyy-
li)-, 1-(2-tienyylibutyli)- ja 1-(2-tienyyli)-homologit,
kuten
1,3-dihydro-1-[2-(2-tienyyli)etyyli]-2H-imidatsoli-2-tio-
ni, sulamispiste noin 131 - 134 °C ja
20 1,3-dihydro-1-[3-(2-tienyyli)propyyli]-2H-imidatsoli-2-
tioni, sulamispiste noin 94 - 96,5 °C.

Samaan tapaan voidaan valmistaa edellämainittujen
vastaavat analogiat vastaaville 1-asemassa pyratsolyy-
li-, furyyli-, pyrimidinyyli-, pyrrolyyli- ja imidatso-
25 lyyli-substituoiduille 1,3-dihydro-2H-imidatsoli-2-tio-
neille.

Esimerkki 10

1-(2-tienyyli)imidatsoli

- Typen alla lisätään kiinteää imidatsolia (34 g,
30 0,5 mol) varovasti lietteeseen, jossa on 20,9 g (0,55
mol) 50 % NaH-dispersiota 500 ml:ssa kuivaa DMF. Kun ve-
dyn syntyminen lakkaa, lisätään 115 g (0,55 mol) 2-jodi-
tiofeenia 100 ml:ssa DMF. Reaktiota kuumennetaan 150
°C:ssa 18 tuntia. Jäähdytyksen jälkeen reaktio laimenne-
35 taan 2 litralla vettä ja tuote uutetaan EtOAc:hen (3 x
400 ml). Kuivauksen (Na_2SO_4) jälkeen liuotin poistetaan,

jolloin saadaan raakaa 1-(2-tienyyli)imidatsolia. Tuote puhdistetaan tyhjiösuodatuksella.

Esimerkki 11

1-(3-tienyyliimetyyli)imidatsoli

- 5 Menetelmä: Palautusjäähdytä 3-kaulaisessa pyöreäpohjaisessa pullossa seosta, jossa on 11,6 g (0,17 mol) imidatsolia, 30 g (0,17 mol) 3-bromimetyyllitiofeenia, 46 g (0,33 mol) K_2CO_3 ja 400 ml kuivaa asetonia. 4 tuntia palautusjäähdytyksen jälkeen suodata reaktioseos ja pese
- 10 epäorgaaniset kiinteät aineet asetonilla. Poista asetoni tyhjiössä ja jaa jäämä $H_2O/EtOAc$ välille. Pese $EtOAc$ -kerros useita kertoja H_2O :lla, kuivaa (Na_2SO_4) ja konsentroi pesty aine, jolloin saat vaaleankeltaista öljyä.

Esimerkki 12

- 15 2-syano-1-(3-tienyyliimetyyli)imidatsoli 250 ml 4-kaulaiseen pulloon, joka on varustettu typpikuplijalla, kaasunsyöttöputkella, lämpömittarilla ja septumilla, lisää 100 ml asetonitriiliä ja anna syanogeenikloridin (15 g, 0,24 mol) kuplia asetonitriiliin. Jäähdytä liuos
- 20 jäähähteessä ja lisää 8,2 (0,05 mol) 1-(3-metyyllitienyyli)-2H-imidatsolia. Kun väritön liuos on muuttunut kellanoranssiksi ja noin 1 tunti sen jälkeen kun on muodostunut oranssi sakka, jäähdytä oranssi sakka $-20^{\circ}C$:seen, lisää hitaasti 42 ml (0,3 mol) trietyyliamiinia pitäen
- 25 lämpötilan alle $0^{\circ}C$. Yhden tunnin jälkeen huoneenlämmössä kaada reaktio 600 ml:aan kyllästettyä $NaHCO_3$ ja uuta eetterillä (3 x 150 ml). Kuivaa ja yhdistä orgaaniset kerrokset, jolloin saat ruskeaa öljyä. Öljy puhdistetaan Kugelrohr-tislauksella, jolloin saadaan väritön öljy.
- 30 Samaan tapaan, käsittelemällä esimerkin 13 1-substituoituja-4X(tai 5X)-1,3-dihydroimidatsoleja tämän esimerkin mukaan, voidaan valmistaa vastaavia 2-syanojohdannaisia.

Esimerkki 13

- 35 1-(4-pyridyyli)imidatsoli

5,9 g (0,028 mol) esimerkissä 8 valmistettua 1,3-dihydro-1-(4-pyridyyli)-2H-imidatsoli-2-tionia etanoli-

liuoksena käsitellään 23,0 g:lla raney-nikkeliä ja 10 ml:lla konsentroitua ammoniumhydroksidia. Mustaa lietettä palautusjäähdytetään 2 tuntia, suodatetaan nikkelikatalyytin poistamiseksi. Etanoli poistetaan tyhjiössä ja tuote uutetaan CH_2Cl_2 :een (2 x 100 ml). Kuivaus (Na_2SO_4) ja konsentrointi tuottaa 1-(4-pyridyyli)imidatsolia.

Samaan tapaan esimerkkien 1 - 9 menetelmien mukaan valmistettavat 2-tionit voidaan muuttaa vastaaviksi pelkistetyiksi tuotteikseen tämän esimerkin menetelmän mukaan.

Esimerkki 14

Metyyli-2-[1-(2-tienyyylimetyyli)-imidatsoli]oksa-laatti

Liuos, jossa on 1-(2-tienyyylimetyyli)imidatsolia (4 g, 0,024 mol) 100 ml:ssa CH_3CN käsiteltiin 3,0 g:lla metyylioksalyylikloridia. Liuosta sekoitettiin 1 tunti ja sitten lisättiin 4,1 ml (0,03 mol) Et_3N . Väri muuttui ja muodostui valkoista sakkaa. (TLC (60 % EtOAc/hex) osoitti pääosin yhtä pistettä.) Seos laimennettiin H_2O :lla ja tuote uutettiin EtOAc:hen (2 x 150 ml). Kuivauksen (Na_2SO_4) ja konsentroinnin jälkeen saatiin 6,7 g ruskeaa öljyä. Flash-kromatografia (60 % etyyliasetaatti/heksaani) tuottaa 6,2 g haluttua tuotetta oranssinkeltaisena öljynä, sulamispiste noin 50 - 53 °C.

Samaan tapaan, käsittelemällä esimerkin 13 1-substituoituja-4X(tai 5X)-1,3-dihydroimidatsoleja, voidaan valmistaa analogisia α -ketoestereitä, jotka voidaan myös muuttaa analogiksiksi α -ketohapoiksi standardimenetelmillä.

Esimerkki 15

1-(2-tienyyylimetyyli)-2-(dimetyyliaminoetyylitio)-imidatsoli

Sekoita seosta, jossa on 8 g (0,041 mol) 1,3-dihydro-1-(2-tienyyylimetyyli)-2H-imidatsoli-2-tionia, 5,9 g (0,041 mol) 2-dimetyyliaminoetyylikloridivetykloridia, 200 ml etanolia ja 17 ml 5N NaOH ympäristön lämpötilassa 18 tuntia. Poista etanoli tyhjiössä ja uuta tuote

Et₂O:hon. Valmista vetykloridisuola lisäämällä eetteristä HCl. Kerää ja kuivaa hygroskooppinen valkea kiinteä aine.

Samaan tapaan, korvaamalla reagenssit sopivilla 2-tioneilla ja sopivassa määrin seuraamalla tämän esimerkin menetelmää, voidaan valmistaa:

5

1-(2-tienyylipropyyli)-2-(dimetyyliaminoetyyllitio)-imidatsoli

1-(3-tienyyliimetyyli)-2-(dimetyyliaminoetyyllitio)-imidatsoli

10

1-(4-pyratsolyylimetyyli)-2-(dimetyyliaminoetyyllitio)-imidatsoli

1-(1-metyyli pyrroli-2-ylimetyyli)-2-(dimetyyliaminoetyyllitio)imidatsoli

1-(2-tiatsolyylimetyyli)-2-(dimetyyliaminoetyyllitio)-imidatsoli

15

1-(2-pyrimidinyylimetyyli)-2-(dimetyyliaminoetyyllitio)-imidatsoli

1-(5-metyyli-imidatsoli-2-ylimetyyli)-2-(dimetyyliaminoetyyllitio)imidatsoli

20

1-(2-furanyylimetyyli)-2-(dimetyyliaminoetyyllitio)-imidatsoli

1-(4-pyratsolyylimetyyli)-2-(dimetyyliaminoetyyllitio)-imidatsoli

1-(2-tienyyli)-2-(dimetyyliaminoetyyllitio)-imidatsoli

25

1-(3-tienyyli)-2-(dimetyyliaminoetyyllitio)-imidatsoli

1-(4-pyratsolyyli)-2-(dimetyyliaminoetyyllitio)-imidatsoli

1-(1-metyyli-2-pyrrolyyli)-2-(dimetyyliaminoetyyllitio)-imidatsoli

1-(4-pyrimidinyyli)-2-(dimetyyliaminoetyyllitio)-imidatsoli

30

1-(2-furanyyli)-2-(dimetyyliaminoetyyllitio)-imidatsoli

1-(4-pyratsolyyli)-2-(dimetyyliaminoetyyllitio)-imidatsoli

samoin kuin edellämainittujen des-alkyloidut aminometyyllitioanalogiat.

35

Esimerkki 16

2-aminometyyli-1-(3-furyylimetyyli)imidatsoli

Pane 4,0 g (0,021 mol) 2-syano-1-(3-furanyylimetyyli)-2H-imidatsolia, 20 ml etanolista HCl, 20 ml etano-

lia ja 1 g 10 % Pd/C Parr-hydrogeneraattoriin lähtöpaineessa 52 psi. 18 tunnin kuluttua poista reaktioseos Parr-hydrogeneraattorista, lisää 20 ml H₂O, poista katalyytti suodattamalla, konstruoi suodos, jolloin saat valkeahkoa kiinteää ainetta joka kiteytetään uudelleen etanolista, jossa on vähän konsentroitua HCl, mistä saadaan haluttu tuote valkeana kiinteänä aineena.

Samaan tapaan esimerkin 12 menetelmien mukaan tuotetut 2-syaanijohdannaiset voidaan muuttaa 2-aminometyylijohtannaisiksi seuraamalla tämän esimerkin menetelmää, 1-(2-tienyyylimetyyli)-1H-imidatsoli-2-metaaniamiini-mono-(4-metyyllibentseenisulfonaatin) sulamispiste on noin 129 - 131 °C.

Esimerkki 17

Etyyli-2-([1-(3-furyylimetyyli)-imidatsoli]metaani-imidaatti

Sekoita mekaanisesti typpivaipan alla liuosta, jossa on 2-syano-1-3-(tienyyylimetyyli)imidatsolia (10 g, 0,052 mol), absoluuttista etanolia (2,4 g, 0,052 mol) ja 500 ml kloroformia jäähdytetään -10 °C:seen. Vedetöntä HCl suihkutetaan reaktioon 1 tunnin ajan ja lämpötila pidetään alle 0 °C:ssa. Sekoita reaktiota 1 tunti 0 °C:ssa kuivan typen alla. Vetykloridiylimäärä poistetaan antamalla kuivan typen kuplia reaktion läpi. Ravista kloroformiliuosta kylmän kyllästetyn natriumbikarbonaatin kanssa. Kuivauksen (Na₂SO₄) ja konsentroinnin jälkeen saadaan imidaattia värittömänä öljynä, joka nopeasti kiteytyy.

Samaan tapaan esimerkin 12 menetelmien mukaan tuotetut 2-syanojohdannaiset voidaan muuttaa analogisiksi iminoestereikseen seuraamalla tämän esimerkin menetelmää.

Esimerkki 18

1-(3-tienyyylimetyyli)-2-tioamidoimidatsoli

Vetysulfidia suihkutetaan liuokseen, jossa on 3,0 g (0,015 mol) esimerkin 21 amidiinia 20 ml:ssa pyridiiniä, 5 minuutin ajan. Reaktiota lämmitetään 50 °C:ssa 8 tuntia. Jäähdytyksen jälkeen pääosa pyridiinistä pois-

tetaan tyhjiössä. Jäämä sekoitetaan 200 ml:aan kylmää vettä. Keltainen kiinteä aine kerätään ja kuivataan.

Vastaavan 2-tienyyylimetyyli-isomeerin sulamispiste on noin 152 - 153 °C.

5 Esimerkki 19

1-(3-tienyyylimetyyli)-2-amidoimidatsoli

Seos, jossa on 5,0 g (0,026 mol) esimerkin 12 nitriiliä ja 120 ml konsentroitua suolahappoa pannaan 500 ml pyöreäpohjaiseen pulloon. Pieni määrä etanolia lisätään auttamaan nitriilin liukoisuutta. Reaktiota palautusjäähdytetään 8 tuntia ja sitten etanoli tislataan pois. Valkeat kiteet kerätään ja kuivataan.

Vastaavan 2-tienyyylimetyyli-isomeerin sulamispiste on noin 152 - 154 °C.

15 Samaan tapaan esimerkin 12 menetelmien mukaan tuotetut 2-syanojohdannaiset voidaan muuttaa analogisiksi 2-amidojohdannaisikseen seuraamalla tämän esimerkin menetelmiä.

Esimerkki 20

20 1,3-dihydro-1-(2-tiatsolyylimetyyli)-2H-imidatsoli-2-tioni

500 ml pyöreäpohjaiseen pulloon pannaan 6 g (0,053 mol) 2-tiatsolikarboksialdehydiä, 7,0 g (0,053 mol) aminoasetaldehydiä, dietyyliasetalia, 0,1 g TsOH ja 150 ml etanolia. Reaktiota palautusjäähdytetään 2 tuntia, jäähdytetään ja konsentroidaan. Jäämä liuotetaan uudelleen 200 ml:aan etanolia ja 2,3 g (0,06 mol) NaBH₄:ää lisätään. Reaktiota palautusjäähdytetään 4 tuntia ja kaadetaan 500 ml:aan vettä. Aminojohdannainen uutetaan CH₂Cl₂:een (2 x 100 ml), kuivataan (Na₂SO₄) ja konsentroidaan, jolloin saadaan oranssia öljyä. Koko tuote liuotetaan 200 ml:aan etanolia ja lisätään 5,1 g (0,053 mol) KSCN, 30 ml vettä ja 8 ml konsentroitua HCl. Reaktiota palautusjäähdytetään 6 tuntia, jäähdytetään ja kaadetaan 1 litraan jäävettä. Ruskea kiinteä aine kerätään ja kuivataan.

Esimerkki 21

1-(3-tienyyylimetyyli)imidatsolimetaani-imidamidivetykloridi

Etanoliliuosta, jossa on 12 g (0,051 mol) esimerkin 17 iminoesteriä käsitellään 4,0 g:lla (0,074 mol) NH_4Cl 20 ml:ssa etanolia. Liuosta sekoitettiin huoneenlämmössä 7 tuntia ja konsentroitiin jolloin saatiin valkeaa kiinteää aine. Uudelleenkiteytys (etanoli) tuottaa amidiinivetykloridisuolaa värittöminä kiteinä.

Em. yhdisteen isomeerin, ts. 1-(2-tienyyylimetyyli)-1H-imidatsoli-2-karboksimidamididihydrokloridin sulamispiste on noin 245 - 248 °C.

Samaan tapaan esimerkin 17 menetelmien mukaan tuotetut 2-iminoesterit (tai niiden N-alkyylijohdannaiset) voidaan muuttaa analogisiksi amidiinijohdannaisikseen seuraamalla tämän esimerkin menetelmää.

Esimerkki 22

1-(2-tienyyylimetyyli)-2-imidatsolimetaani-imidhydroksiamidivetykloridi

Seosta, jossa on 2 g (0,0085 mol) esimerkin 17 imidaattiesteriä ja 0,63 g (0,009 mol) hydrokssyyliaminiivetykloridia, sekoitetaan 100 ml:ssa etanolia 24 tuntia. Reaktio laimennetaan vedellä ja haluttu tuote valkoisena kiteisenä tuotteena kerätään ja kuivataan.

Samaan tapaan esimerkin 17 menetelmien mukaan tuotetut imidaattiesterit voidaan muuttaa vastaaviksi hydroksyyliamidiineiksi seuraamalla tämän esimerkin menetelmää.

Tämän keksinnön yhdisteillä on arvokkaita in vitro ja in vivo -farmakologisia vaikutuksia, koska ne ovat dopamiini- β -hydroksylaasi-(DBF)-inhibiittoreita ja niiden odotetaan siten olevan arvokkaita terapeuttisia aineita korkean verenpaineen hoidossa.

Tämän keksinnön yhdisteiden DBF-inhiboivat ominaisuudet on helppo määrittää in vitro tavanomaisilla tunnetuilla menetelmillä, joilla mitataan tyramiinin muuttumista oktopamiiniksi dopamiini- β -hydroksylaasin läsnäol-

lessa. DBH:n entsyymaattien hapettuminen määritetään vesiliuoksessa molekyylisen hapen, elektroninluovuttajan kuten askorbaatin ja entsyymien tarvitsemien kofaktorien läsnäollessa pH:ssa 5 ja lämpötilassa 20 - 40 °C, edullisimmin 37 °C. Testiyhdistettä lisätään halutussa konsentraatiossa ja systeemiä inkuboidaan. Aktiivisuus mitataan mittaamalla hapenotto käyttäen polarografista elektrodia ja happimonitoria S. Mayn et al., J. Biol. Chem. 256, 2258 (1981) menetelmän mukaan. Inhibitio ilmaistaan yhdisteen moolikonsentraationa, jossa DBH-aktiivisuus puolittui (IC_{50}), kun testiyhdisteet testattiin yllä kuvatun menetelmän mukaisesti. Joidenkin tämän keksinnön IC_{50} -tiedot (ilmaistuna mikromoleina) ovat taulukossa I.

Tämän keksinnön yhdisteet voidaan myöskin testata in vivo -DBH-inhiboivien ominaisuuksiensa suhteen menetelmällä Felice, Felice ja Kessinger, J. Neurochem., 31, 1461 - 1465 (1978), jossa määritetään vaikutukset perifeeraaliseen dopamiini- ja norepinefriinitasoon. Tässä testissä spontaanisti korkeaverenpaineisille rotille annetaan (i.p.) 50 mg lääkettä ruumiinpainon kilogrammaa kohden ja ne tapetaan 3 tuntia myöhemmin. Keskimääräiset tulokset mikrogrammoina dopamiinia (DA) grammaa sydänkudosta kohden määritetään, jolloin ero käsiteltyjen ja verrannerottien välillä on testiyhdisteen in vivo (DBH)-inhibitiovaikutus. Tuloksia joistakin tämän keksinnön yhdisteistä on taulukossa I.

Tämän keksinnön yhdisteiden kyky alentaa verenpainetta voidaan määrittää in vivo käyttäen spontaanisti korkeaverenpaineisia rottia (SHR) tavanomaisten ja tunnettujen menetelmien mukaisesti. Testiyhdistettä ahnetaan intraperitonaalisesti (ip) rotille ja verenpainetta tarkkaillaan jatkuvasti. Koska DBH on tärkeä entsyymi katekolamiinisynteesissä, olisi odotettavissa, että inhibiittorin läsnäolo alentaisi tuotettujen katekolamiinien määrää ja siten aiheuttaisi verenpaineen alenemista. Tuloksia tämän verenpainetta alentavan vaikutuksen mittauksista on taulukossa I.

TAULUKKO I

DBH-inhibitio in vitro ja in vivo annostuksella
50 mg/kg, IP, 3 tuntia annoksen jälkeen SHR:ssa*

	Yhdiste	IC ₅₀ (μ M)	Sydämen DA (μ g/g)	Maksimimuutos MBP (mmHg)
5	1	5,4	kontrolli .024 $\pm$.003 käsitelty .066 $\pm$.005***	-30 $\pm$ 21 ^a (18%)
10	2	1,6	kontrolli .024 $\pm$.003 käsitelty .066 $\pm$.012***	-21 $\pm$ 27 (12%)
	3	1,0	kontrolli .024 $\pm$.003 käsitelty .079 $\pm$.004***	--
15	4	8,1	kontrolli .021 $\pm$.002 käsitelty .046 $\pm$.009***	-22 $\pm$ 5 (13%)
	5	6,0	kontrolli .021 $\pm$.002 käsitelty .048 $\pm$.004***	-37 $\pm$ 19 (10%)
20	6	2,9	kontrolli .025 $\pm$.007 käsitelty .045 $\pm$.005***	-42 $\pm$ 17 (25%)
25	Yhdiste 1: 1,3-dihydro-1-(2-tienyyylimetyyli)-2H-imidatsoli-2-tioni			
	Yhdiste 2: 1,3-dihydro-1-(3-tienyyylimetyyli)-2H-imidatsoli-2-tioni			
	Yhdiste 3: 1-(2-furanyylimetyyli)-1,3-dihydro-2H-imidatsoli-2-tioni			
30	Yhdiste 4: 1- $\underline{\text{[5-kloori-2-tienyyli]}}$ -1,3-dihydro-2H-imidatsoli-2-tioni			
	Yhdiste 5: 1,3-dihydro-1- $\underline{\text{[5-metyyli-2-tienyyli]}}$ -2H-imidatsoli-2-tioni			
35	Yhdiste 6: 1- $\underline{\text{[fluori-2-tienyyli]}}$ -1,3-dihydro-2H-imidatsoli-2-tioni			

* Spontaanisti korkeaverenpaineisia rottia *** p<0,001.

a Keskimääräinen ero $\pm$ keskihajonta

Perustuen edellä oleviin testituloksiin ja vertailuun vastaaviin testituloksiin hyödyllisiksi tiedetyistä yhdisteistä, tämän keksinnön yhdisteillä on DBH:ta inhiboiva vaikutus (eli IC_{50} vaikutus) konsentraatioina

5 1 - 100 umoolia ja niillä odotetaan olevan käytössä verenpainetta alentava vaikutus annoksilla noin 10 - 100 mg/kilogramma ruumiinpainoa.

Kuten useimmilla suurilla kemoterapeuttiseen käyttöön sopivilla yhdisteluokilla, tietyt luokan sisäiset

10 ryhmät ja tietyt spesifiset yhdisteet ovat sopivampia kuin koko luokka. Tässä tapauksessa odotetaan, että ne kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa X on vety tai alempi alkyyli, erityisesti metyyli tai etyyli ovat edullisia, yhdisteet, joissa Y on -SH tai $-SCH_2CH_2NH_2$, $-CH_2NH_2$ tai amidiini ovat

15 myös edullisia, yhdisteet joissa n on 1 tai 3 ovat edullisia ja yhdisteet joissa heterosykli on 2- tai 3-tiofeeni tai furaani ovat edullisia erityisesti kun näissä heterosykleissä on halogeeni- tai alempi alkyyli -funktio renkaassa. Erityisen edullisia yhdisteitä ovat

20 1- $\overline{1}$ -(2-tienyyylimetyyli)-imidatsoyyli $\overline{1}$ oksyalaatti;
 2-aminometyyli-1-(3-tienyyylimetyyli)imidatsoli;
 1-(3-tienyyylimetyyli)imidatsolimetaani-imidamidivetykloridi;
 1,3-dihydro-1-(2-tiatsolyylimetyyli)-2H-imidatsoli-2-tioni;
 25 1,3-dihydro-1-(2-tienyyylimetyyli)-2H-imidatsoli-2-tioni;
 1,3-dihydro-1-(2-furanyylimetyyli)-2H-imidatsoli-2-tioni;
 1-(2-tienyyylimetyyli)-2-imidatsolimetaani-imidihydroksi-amidivetykloridi;
 1,3-dihydro-1-(3-tienyyylimetyyli)-2H-imidatsoli-2-tioni;
 30 1,3-dihydro-1-(4-pyratsolyylimetyyli)-2H-imidatsoli-2-tioni.

Kuten yllä on mainittu, tämän keksinnön yhdisteet ovat hyödyllisiä korkean verenpaineen hoidossa. Verenpaineen hoidossa tämän keksinnön yhdisteitä voidaan käyttää sellaisina valmisteina kuin tabletit, kapselit tai eliksiirit suullisesti annettavaksi, peräpuikkoina rektaali-

35

sesti annettavaksi, steriileinä liuoksina tai suspensioina parenteraalisesti tai lihaksensisäisesti annettavaksi, ja muina vastaavina. Tämän keksinnön yhdisteitä voidaan antaa potilaille (eläimille ja ihmisille), jotka sellaista hoitoa
5 tarvitsevat, annoksina joilla on optimaalinen farmaseuttinen teho. Vaikka annos vaihtelee potilaasta toiseen, riippuen taudin laadusta ja vaikeudesta, potilaan painosta, potilaan erikoisdieeteistä, samanaikaisesta lääkityksestä ja muista tekijöistä, jotka alaa hallitsevat tuntevat,
10 annostus vaihtelee yleensä 10 ja 100 mg välillä potilaan ruumiinpainokilogrammaa kohden päivässä, ja se voidaan antaa yhtenä tai useampana annoksena. Luonnollisesti tätä annostelua voidaan säätää tarpeen mukaan jaetun päivittäisen annostuksen aikaansaamiseksi, ja, kuten yllä on mainittu,
15 annos vaihtelee riippuen taudin laadusta ja vaikeudesta, potilaan painosta, erikoisdieeteistä ja muista tekijöistä.

Nämä yhdistelmät voidaan tyypillisesti muotoilla farmaseuttisiin valmistuksiin tavanomaisten sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti.
20

Noin 1 - 100 mg kaavan I mukaista yhdistettä tai yhdisteseosta tai fysiologisesti kelvollista suolaa yhdistetään fysiologisesti kelvolliseen kantajaan, täyteaineeseen, sitojaan, säilöntäaineeseen, stabilointiaineeseen,
25 se, makuaineeseen yms. yksikköannosmuotoon, jota tarvitaan hyväksyttävään farmaseuttiseen käytäntöön. Aktiivisen aineen määrä näissä valmisteissa on sellainen, että saadaan sopiva annos mainitulla alueella.

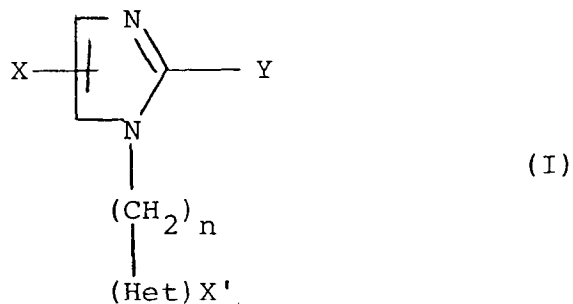
Esimerkkejä adjuvanteista, joita voidaan käyttää
30 tableteissa, kapsелеissa ja muissa vastaavissa ovat seuraavat: sitoja, kuten kumi tai tragacanth, akaasia, maissitärkkelys tai gelatiini; täyteaine, kuten mikrokiteinen selluloosa; hajoava aine, kuten maissitärkkelys, esigelatinoitu tärkkelys, algeenihappo tms.; voiteluaine, kuten
35 magnesiumstearaatti; makeutusaine, kuten sakkaroosi,

laktoosi tai sakariini; makuaine, kuten piparminttu, gaulteria- tai kirsikkaöljy. Kun annosmuoto on kapseli, se voi sisältää yllä olevan tyyppisten aineiden lisäksi nestemäistä kantajaa, kuten öljyä. Erilaisia muita materiaaleja voi olla läsnä päällysteinä tai muuten muuttamaan annoksen fyysistä muotoa. Tabletit voidaan esimerkiksi kuorruttaa sellakalla, sokerilla tai molemmilla. Siirappi tai eliksiiri voi sisältää aktiivisen aineen, sakkaroosia makeutusaineena, metyyli- ja propyyliparabeeneja säilöntäaineina, väriä ja makuainetta, kuten kirsikan- tai appelsiininmakua.

Steriilejä valmisteita injektioita varten voidaan valmistaa tavanomaisen farmaseuttisen käytännön mukaan liuottamalla tai suspensioimalla aktiivinen aine kantajaan, kuten veteen, injektiota varten, luomolliseen kasvisöljyyn, kuten seesamöljyyn, kookosöljyyn, maapähkinäöljyyn, pellavaöljyyn, yms. tai synteettiseen öljyiseen kantajaan, kuten etyylioleaattiin tai vastaavaan. Pusku-reita, säilöntäaineita, antioksidantteja ja muita sellaisia voidaan käyttää tarpeen mukaan.

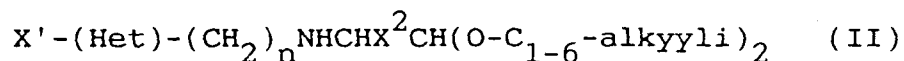
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä farmaseuttisesti käyttökelpoisten 1-imidatsolijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I

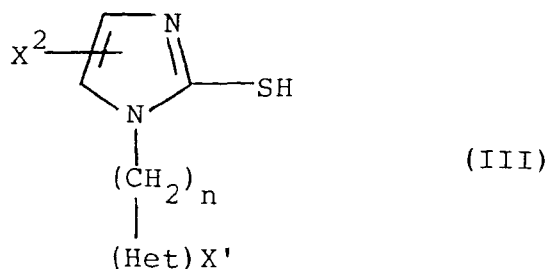


mukaanlukien niiden 2-tionitautomeerit ja niiden myrkyttömät farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, jossa kaavassa n on nolla tai 1 - 4; X on vety, syaani, C₁₋₆-alempialkyyli, kloori, bromi, fenyyli tai bentsyyli tai Z-substituoitu fenyyli tai bentsyyli, jolloin Z on C₁₋₆-alempialkyyli tai halogeeni; Y on aminometyyli, amido, alfa-ketohappo tai sen C₁₋₆-esteri, tioamido, amidino, aminoetyylitio tai sulfhydriyli, sillä edellytyksellä, että kun Y on sulfhydriyli tai aminoetyylitio, niin X on vety; (Het) on tienyyli, furyyli, pyratsolyyli, pyrimidinyyli, pyrrolyyli tai imidatsol-2-yyli ja X' on vety, halogeeni tai C₁₋₆-alempialkyyli, sillä edellyksellä, että kun Y on sulfhydriyli ja Het on 2-tienyyli, niin n ei ole 1, t u n n e t t u siitä, että

a) syklisoidaan kaavan II



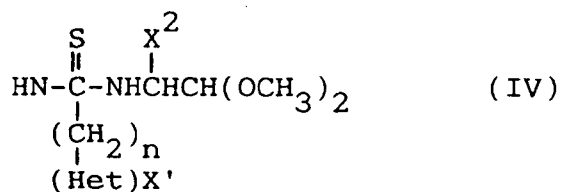
mukainen Schiff'in emäs käsittelemällä sitä vesipitoisella hapolla alkalimetalli-isotiosyanaatin läsnäollessa yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava III



5

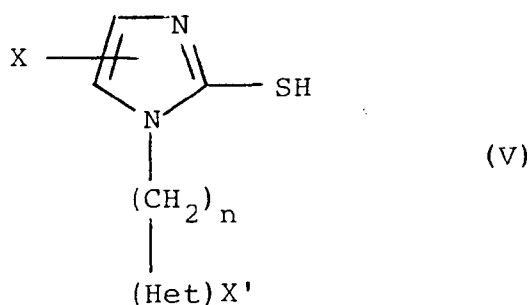
jossa n ei ole nolla, X^2 on vety, syaani, C_{1-6} -alkyyli,
 10 fenyyli tai bentsyyli, joissa fenyyylissä ja bentsyyylissä
 voi molemmissa olla C_{1-6} -alkyyli substituentti,
 b) syklisoidaan kaavan IV

15



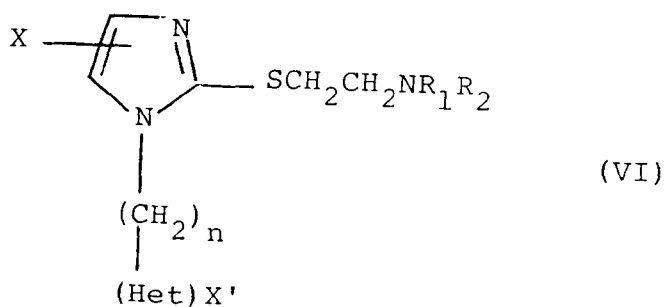
mukainen yhdiste käsittelemällä sitä vesipitoisella ha-
 20 polla, jolloin muodostuu yhdiste, jolla on kaava V

25

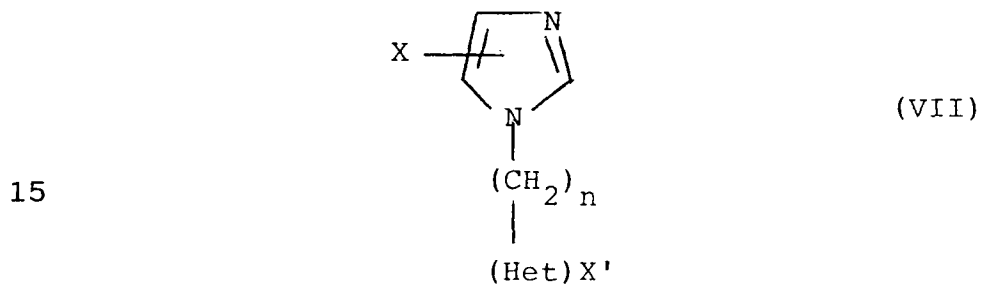


c) alkyloidaan kaavan V mukainen yhdiste saatta-
 30 malla se kosketukseen kaavan $\text{R}_1\text{R}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ -halidi mukaisen
 aminoetyylihalidin kanssa ympäristön lämpötiloissa, emäk-
 sen läsnäollessa, yhdisteen valmistamiseksi, jolla on
 kaava VI

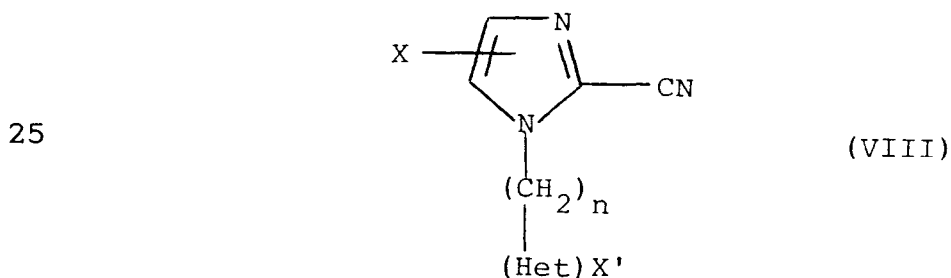
35



10 d) syanoidaan yhdiste, jolla on kaava VII



20 käsittelemällä sitä syaanihalidilla inertissä ilmakehässä huoneen lämpötilassa, mitä seuraa näin saadun in situ-tuotteen käsittely emäksellä alle 0 °C:n lämpötilassa yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava VIII



30 e) kaavan VIII mukaisen yhdisteen syaaniosa muutetaan

1) aminometyylijohtannaisekseen kemiallisilla pelkistysmenetelmillä ja haluttaessa mainittu aminometyyli-substituentti muutetaan vastaaviksi N-alkyylijohtannaisikseen reaktiolla sopivan aldehydin kanssa Borsch-pelkistysolosuhteissa,

35

2) imidaattiesterijohdannaisekseen ($\text{HN}=\underset{|}{\text{C}}-\text{OR}$) reaktiolla sopivan alkoholin kanssa, jota seuraa

(a) haluttaessa $\text{NH}=\underset{|}{\text{C}}-\text{OR}$ -osan muuttaminen vastaaviksi amidinohdannaisiksi ($\text{HN}=\underset{|}{\text{C}}-\text{NH}_2$ tai $\text{HN}=\underset{|}{\text{C}}-\text{NR}_1\text{R}_2$) reaktiolla sopivan amiinin kanssa happamassa väliaineessa ja haluttaessa mainittujen amidinohdannaisien muuttaminen vastaaviksi tioamidinohdannaisiksi ($\text{S}=\underset{|}{\text{C}}-\text{NH}_2$ tai $\text{S}=\underset{|}{\text{C}}-\text{NR}_1\text{R}_2$) reaktiolla H_2S :n kanssa pyridiinissä, tai

(b) $\text{HN}=\underset{|}{\text{C}}-\text{OR}$ -osan muuttaminen hydroksiamidinohdannaisekseen ($\text{HON}=\underset{|}{\text{C}}-\text{NH}_2$), joka johdannainen haluttaessa muutetaan alkyloiduksi johdannaisekseen ($\text{HON}=\underset{|}{\text{C}}-\text{NR}_1\text{R}_2$) käsittelemällä sitä sopivalla amiinilla yhden happoekvivalentin läsnäollessa,

3) tioamidinohdannaisekseen ($\text{S}=\underset{|}{\text{C}}-\text{NH}_2$) reaktiolla H_2S :n kanssa pyridiinissä, tai

4) amidikseen (CONH_2) happokatalyyysillä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan 2-[1-(2-tienyyylimetyyli)imidatsoyyli]oksyalaatti.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan 2-aminometyyli-1-(3-tienyyylimetyyli)imidatsoli.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan 1-(3-tienyyylimetyyli)imidatsolimetaani-imidiamidi-hydrokloridi.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan 1,3-dihydro-1-(2-furanyylimetyyli)-2H-imidatsoli-2-tioni.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan 1-(2-tienyyylimetyyli)-2-imidatsolimetaani-imidihydroksiamidi-hydrokloridi.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan 1,3-dihydro-1-(3-tienyyylimetyyli)-2H-imidatsoli-2-tioni.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1,3-dihydro-1-
(4-pyratsolyylimetyyli)-2H-imidatsoli-2-tioni.

214

Hak.n:o 871981

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI P 77858 muokka CO7D 233/64

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US P 3,354,173 muokka U 260-309

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

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

22/4-94 Pekka Sahunen

Allekirjoitus