



FI000093104B

**(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT**

93104

C (15) Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 233/64, 403/06

S U O M I - F I N L A N D**(FI)****Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	881900
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	22.04.88
(24) Alkuperäisyys - Löpdag	22.04.88
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	25.10.88
(44) Nähtävöksiannettuna ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.11.94
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
	24.04.87 US 042181 P

(71) Hakija - Sökande

1. Syntex Pharmaceuticals Ltd., Syntex House, St. Ives Road, Maidenhead, Berkshire SL6 1RD, United Kingdom, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Pascal, Jean-Claude, 23-25 Allée des Hautes Bruyères, 94230 Cachan, France, (FR)
2. Lee, Chi-Ho, 3758 La Donna Street, Palo Alto, Cal. 94306, USA, (US)
3. Alps, Brian James, 2 St. Ninians Avenue, Linlithgow, Scotland, United Kingdom, (GB)
4. Pinhas, Henri, 39, rue Truffaut, 75017 Paris, France, (FR)
5. Whiting, Roger L., 1848 Fallenleaf Lane, Los Altos, Cal. 94022, USA, (US)
6. Beranger, Serge, 12 Allée Des Cedres, 91120 Bretigny-sur-Orge, France, (FR)

(74) Asiamies - Ombud: Öy Kolster Ab

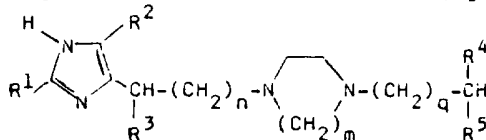
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Analogiamenetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten substituoitujen imidatsolyylialkyyli-piperatsiini- ja -diatsepiini johdannaisten valmistamiseksi
Analogiförfarande för framställning av terapeutiskt användbara substituerade imidazolylalkylpiperazin- och -diazepinderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee substituoitujen imidatsolyylialkyyli-piperatsiini- ja -diatsepiini johdannaisten valmistusta, joiden kaava on A

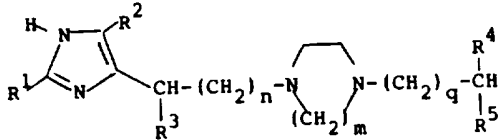


kaava A

jossa: R¹ on aryyli-ryhmä; R² on aryyli- tai alempi alkyyli-ryhmä tai vetyatomi; R³ on alempi alkyyli- tai hydroksyyli-ryhmä tai vetyatomi; R⁴ on aryyli-ryhmä; R⁵ on aryyli-ryhmä; m on kaksi tai kolme; n on nolla, yksi tai kaksi sillä edellytyksellä, että kun R³ on hydroksyyli-ryhmä, n on yksi tai kaksi; ja q on nolla, yksi, kaksi tai kolme; ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävistä suolojen valmistusta, jotka yhdisteet ovat käyttökelpoisia nisäkkäiden hoitamiseen, joilla on erilaisia sairaustiloja, kuten aivohalvaus, epilepsia tai epileptisiä psykoosioireita, kohonnut verenpaine, angina pectoris, migreeni, arytmia, tromboosi, embolia, akuutti sydänkohtaus, ärtyvä suolisto -oireisto, hermoston rappeutumissairauksia, kuten Alzheimerin tai Huntingtonin tauti, virtsanerityshäiriö, iskemia, kuten paikallinen ja yleisiskemia

tai kokainin väärinkäytön aiheuttama aivoverisuoni-iskemia, sekä myös selkäydinvammojen hoitoon.

Uppfinningen avser fraställningen av substituerade imidazolylalkyl-piperazin- och -diazepinderivat med formeln A

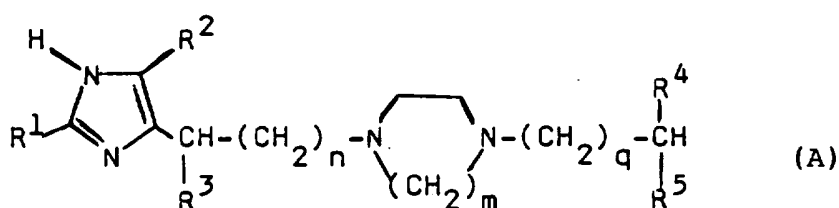


vari R¹ är en arylgrupp, R² är en aryl- eller lägre alkylgrupp eller väteatom; R³ är en lägre alkyl- eller hydroxi-grupp eller väteatom; R⁴ är en arylgrupp; R⁵ är en arylgrupp; m är två eller tre; n är noll, ett eller två, förutsatt, att då R³ är en hydroxi-grupp, är n ett eller två; och q är noll, ett, två eller tre; och farmaceutiskt godtagbara salter därav, varvid föreningarna är användbara för behandling av olika sjukdomstillstånd hos däggdjur, såsom hjärnslag, epilepsi eller epileptiskt psykotiska symptom, högt blodtryck, angina pectoris, migrän, arrytmi, trombosis, embolism, akut hjärtslag, irriterande inälvssyndrom, neurodegenerativa sjukdomar såsom Alzheimer- eller Huntingtons sjukdom, urinavsöndringsstörningar, ischemia såsom lokal eller allmän ischemia eller av kokainmissbruk förorsakad ischemia i hjärnblodådror och även av ryggmärgsskador.

Analogiamenetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten substituotujen imidatsolyylialkyyli-piperatsiini- ja -diatsepiini-johdannaisten valmistamiseksi

5 Tämä keksintö koskee analogiamenetelmää terapeuttisesti käyttökelpoisten substituotujen imidatsolyylialkyyli-piperatsiini- ja diatsepiini-johdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava A

10



15

jossa

R^1 on fenyyli-ryhmä, joka mahdollisesti on substituoitu 1 tai 2 halogeeniatomilla, C_{1-4} -alkyyli-ryhmällä, C_{1-4} -alkoksiryhmällä tai trifluorimetyyli-ryhmällä;

R^2 on C_{1-4} -alkyyli-ryhmä tai vetyatomi;

R^3 on C_{1-4} -alkyyli-ryhmä, hydroksyyli-ryhmä tai vetyatomi;

R^4 on fenyyli-ryhmä, joka mahdollisesti on substituoitu halogeenilla;

25 R^5 on fenyyli-ryhmä, joka mahdollisesti on substituoitu halogeenilla;

m on 2 tai 3;

n on 0, 1 tai 2, sillä edellytyksellä, että kun

R^3 on hydroksyyli-ryhmä, n on 1 tai 2; ja

30 q on 0, 1, 2 tai 3;

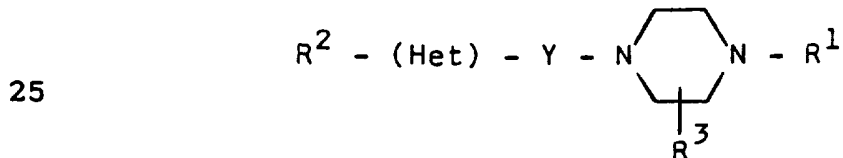
ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.

Tämän keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet ovat kalsiumin soluun pääsyä salpaavia aineita, jotka
35 vaikuttavat selektiivisesti aivoverisuoniin, ja niillä on suojaava vaikutus joitakin aivoiskemian aiheuttamia tu-

hoisia vaikutuksia vastaan. Tämän keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet ovat siten käyttökelpoisia nisäk-
 käiden hoitoon, joilla on erilaisia sairaustiloja, kuten
 5 aivohalvaus, epilepsia tai epileptisiä psykoottisia orei-
 ta, korkea verenpaine, sepelvaltimotauti, migreeni, aryt-
 mia, tromboosi, embolia, akuutti sydänkohtaus, ärtyvä
 suolisto -oireisto, hermoja rappeuttavia sairauksia, ku-
 ten Alzheimerin tai Huntingtonin tauti, virtsanerityshäi-
 riö, iskemia, kuten paikallinen ja yleisiskemia tai ko-
 10 kainen väärinkäytön aiheuttama aivoverisuoni-iskemia,
 sekä myös selkädinvarmujen hoitoon.

Substituoiduilla piperatsiineilla on kuvattu ole-
 van erilaisia farmaseuttisia vaikutuksia.

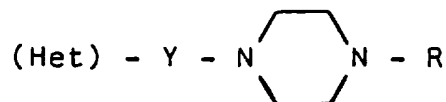
Esimerkiksi US-patenttijulkaisujen 3 362 956 ja
 15 3 491 098 mukaan joukko substituoituja piperatsiineja on
 käyttökelpoisia rauhoittavina aineina, sedatiiveina, ad-
 renolyyttisinä aineina, hypotermisinä aineina, kouristus-
 ten vastaisina aineina, verenpainetta alentavina aineina
 ja sydän-verisuonilääkkeinä. US-patenttijulkaisussa
 20 3 362 956 esimerkiksi julkistetaan yhdisteitä, joilla on
 kaava



jossa R^1 on alempi alkyyli-, alempi hydroksialkyyli-, fe-
 30 nyyli- tai substituoitu fenyyli-, fenyyli(alempi alkyy-
 li)- tai (substituoitu fenyyli)(alempi alkyyli)-, bents-
 hydryyli- tai substituoitu bentshydryyli-, fenyyli(alempi
 alkenyyli)- tai (substituoitu fenyyli)(alempi alkenyy-
 li)- tai pyridyyliryhmä; R^2 on vety tai yksi tai kaksi
 35 alempaa alkyyli-ryhmää; Y on alempi alkyleeniryhmä, jossa
 on 1-6 hiiliatomia; ja Het on heterosyklinen ryhmä, joka
 on bisyklinen aromaattinen typpiheterosyklinen ryhmä, jo-

ka koostuu fuusioituneista 5- ja 6-renkaista ja sisältää 2-3 rengastyyppiä, jotka voivat olla kyseisten kahden renkaan missä tahansa asemissa, esimerkiksi indatsolista johdettu ryhmä (esimerkiksi 2-atsaindoli-, 4-atsaindoli-, 5-atsaindoli-, 6-atsaindoli- tai 7-atsaindoli- tai pyrrolo[2,3-d]pyrimidiinistä, bentsimidatsolista tai pyrido[2,1-c]-s-triatsolista johdettu ryhmä; bents[g]-3-indolyyliryhmä; 4(5)-imidatsolyyliryhmä; 3-tianaftenyyli-ryhmä; 3-kinolyyliryhmä; 3,4-dihydro-1-isokinolyyliryhmä; tai 1,2,3,4-tetrahydro-1-isokinolyyliryhmä tai tällainen heterosyklinen ryhmä, jossa on missä tahansa käytettävissä olevissa asemissa substituentteina 1-3 ryhmää, jotka ovat jäljempänä määriteltäviä ryhmiä R², esimerkiksi metyyli-, etyyli-, propyyli- tai isobutyyliryhmä; alempi alkoksyyli-ryhmä, esimerkiksi metoksyyli-, etoksyyli-, propoksyyli- tai butoksyyli-ryhmä; halogeeniatomi, fluori, kloori, bromi ja jodi; alempi alkyylimerkaptoryhmä, esimerkiksi metyylimerkapto-, etyylimerkapto-, propyylimerkapto-, tai isobutyylimerkaptoryhmä; alempi alkyylisulfinyyli-ryhmä, esimerkiksi metyylisulfinyyli-, etyylisulfinyyli-, propyylisulfinyyli- tai isobutyylisulfinyyli-ryhmä; alempi alkyylisulfonyyli-ryhmä, esimerkiksi metyylisulfonyyli-, etyylisulfonyyli-, propyylisulfonyyli- tai isopropyylisulfonyyli-ryhmä; trifluorimetyyli-ryhmä; hydroksyyli-ryhmä; metyleenidioksiryhmä; tai etyleenidioksiryhmä, jolloin mainittujen substituenttien alempi alkyyli-osa sisältää 1-4 hiiliatomeja.

US-patenttijulkaisussa 3 491 098 julkistetaan yhdisteitä, joilla on kaava



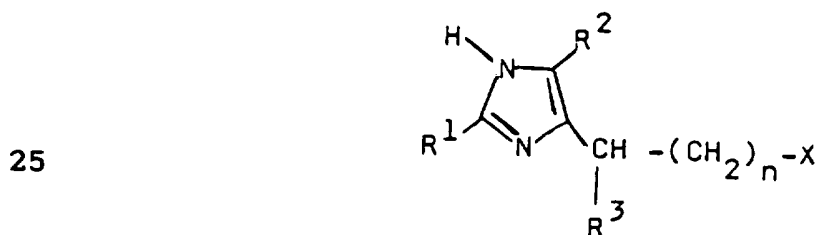
jossa R on vety, alempi alkyyliryhmä, alempi hydroksialkyyliryhmä, fenyyli-, fenyyli(alempi alkyyl)-, bentshydryyli-, fenyyli(alempi alkenyyli)-, sykloalkyyli(alempi

alkyyli)- tai pyridyyliryhmä; Y on alempi alkyleeniryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia; ja Het on 4(5)-imidatsolyyli-ryhmä.

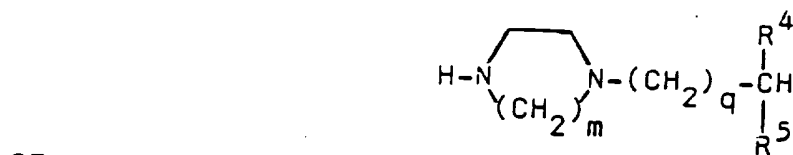
5 Alan kirjallisuudessa ei kuvata tämän keksinnön mukaisesti saatavia kaavan A mukaisia 4(5)-imidatsolyyli-substituoituja piperatsiini- tai diatsepiinijohdannaisia ja niiden suoloja, jotka ovat käyttökelpoisia nisäkkäiden hoitoon, joilla on erilaisia sairaustiloja, kuten aivo-
10 halvaus, epilepsia tai epileptisiä psykoottisia oireita, kohonnut verenpaine, angina pectoris, migreeni, arytmia, tromboosi, embolia, akuutti sydänkohtaus, ärtyvä suolisto-oireisto, hermostoa rappeuttavia sairauksia, kuten
15 Alzheimerin tai Huntingtonin tauti, virtsanerityshäiriöitä, iskemia, kuten paikallinen tai yleisiskemia tai kokonaisen väärinkäytön aiheuttama aivoverisuoni-iskemia, sekä myös selkäydinvammojen hoitoon.

Keksinnön mukaiselle analogiamenetelmälle kaavan A mukaisten yhdisteiden ja niiden suolojen valmistamiseksi on tunnusomaista, että

20 a) kondensoidaan yhdiste, jolla on kaava

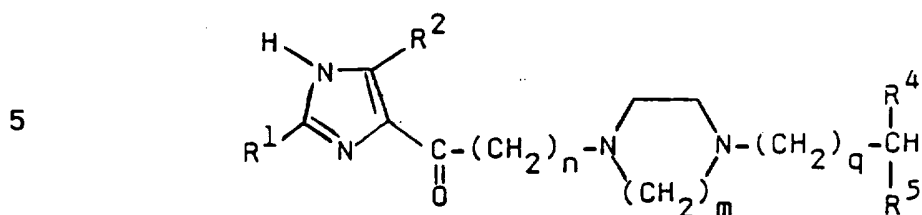


30 jossa n, R¹ ja R² merkitsevät samaa kuin edellä, R³ on vetäytömi tai C₁₋₄-alkyyliiryhmä ja X on halogeeniatomi, yhdisteen kanssa, jolla on kaava



jossa m, q, R⁴ ja R⁵ merkitsevät samaa kuin edellä; tai

b) pelkistetään yhdiste, jolla on kaava

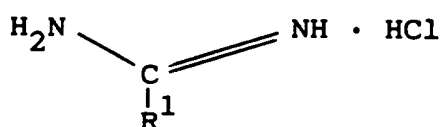


10 jossa R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , m ja q merkitsevät samaa kuin edellä ja

n on 1 tai 2,

jolloin muodostuu yhdiste, jolla on kaava A, jossa R^3 on hydroksyyliiryhmä; tai

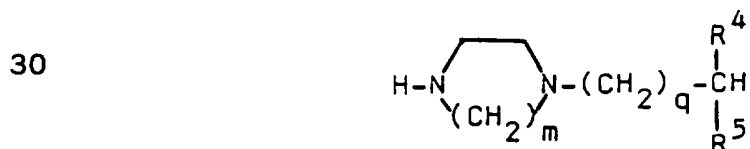
15 c) saatetaan yhdiste, jolla on kaava



20 jossa R^1 merkitsee samaa kuin edellä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava



jossa n ja R^2 merkitsevät samaa kuin edellä, ja yhdisteen kanssa, jolla on kaava



35 jossa m , q , R^4 ja R^5 merkitsevät samaa kuin edellä, jolloin muodostuu yhdiste, jolla on kaava A, jossa R^3 on vetyatomi; ja

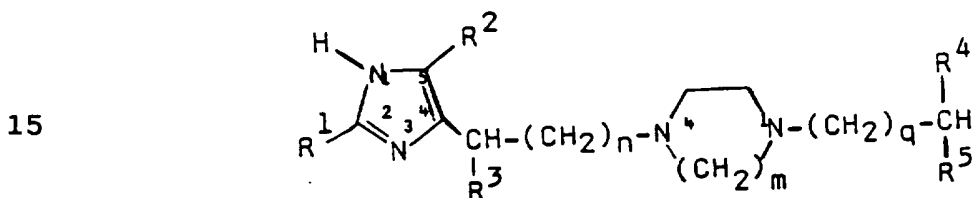
haluttaessa

i) muutetaan kaavan A mukainen vapaa emäs happoaditiosuolakseen; tai

ii) muutetaan kaavan A mukaisen yhdisteen happoaditiosuola kaavan A mukaiseksi vapaaksi emäkseksi; tai

iii) muutetaan kaavan A mukaisen yhdisteen happoaditiosuola toiseksi kaavan A mukaisen yhdisteen happoaditiosuolaksi.

Kaavan A mukaisten piperatsiinien ja diatsepiinien yhteydessä noudatetaan seuraavaa numerointia:



20 Kaavan A mukaisten yhdisteiden ja niiden suolojen nimet edellä esitettyä numerointijärjestelmää käytettäessä ovat muotoa 1-diaryyli-alkyyli-4-[(2- ja/tai 5-substituoitu imidatsolyyli) - mahdollisesti substituoitu alkyyli]piperatsiinit ja -diatsepiinit. Seuraavassa esitetään esimerkkejä joidenkin tyyppillisten yhdisteiden nimeämisestä:

25 Kaavan A mukaisen yhdisteen, jossa R¹ on 4-metyylifenyyli, R² on metyyli, R³ on vety, R⁴ on fenyyli, R⁵ on fenyyli, m on 2, n on 0 ja q on 0, nimi on "1-difenyyli-metyyli-4-[(2-(4-metyylifenyyli)-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)metyyli]piperatsiini";

30 kaavan A mukaisen yhdisteen, jossa R¹ on 4-metyylifenyyli, R² on vety, R³ on vety, R⁴ on fenyyli, R⁵ on fenyyli, m on 2, n on 0 ja q on 0, nimi on "1-difenyyli-metyyli-4-[(2-(4-metyylifenyyli)-1H-imidatsol-4-yyli)metyyli]piperatsiini";

35

5 kaavan A mukaisen yhdisteen, jossa R^1 on fenyyli, R^2 on metyyli, R^3 on metyyli, R^4 on fenyyli, R^5 on fenyyli, m on 2, n on 0 ja q on 0, nimi on "1-difenyyylimetyyli-4- $\sqrt{1}$ -(2-fenyyli-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)etyyli $\sqrt{7}$ -piperatsiini";

10 kaavan A mukaisen yhdisteen, jossa R^1 on fenyyli, R^2 on metyyli, R^3 on hydroksyyli, R^4 on fenyyli, R^5 on fenyyli, m on 2, n on 1 ja q on 0, nimi on "1-difenyyli-metyyli-4- $\sqrt{2}$ -(2-fenyyli-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)-2-hydroksietyyli $\sqrt{7}$ piperatsiini";

15 kaavan A mukaisen yhdisteen, jossa R^1 on fenyyli, R^2 on metyyli, R^3 on vety, R^4 on 4-fluorifenyyli, R^5 on 4-fluorifenyyli, m on 2, n on 0 ja q on 3, nimi on "1- $\sqrt{4}$,4-di-(4-fluorifenyyli)-butyyli $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{1}$ (2-fenyyli-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)-metyyli $\sqrt{7}$ piperatsiini"; ja

20 kaavan A mukaisen yhdisteen, jossa R^1 on 2,4-dihydroksifenyyli, R^2 on metyyli, R^3 on vety, R^4 on fenyyli, R^5 on fenyyli, m on 3, n on 0 ja q on 0, nimi on "1-difenyylimetyyli-4- $\sqrt{1}$ (2-(2,4-dihydroksifenyyli)-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)-metyyli $\sqrt{7}$ diatsepiini".

25 Keksinnön mukaisesti saatavilla yhdisteillä, joissa R^3 on C_{1-4} -alkyyli tai hydroksyyli ja/tai joissa R^4 ja R^5 ovat eri ryhmiä, on yksi tai kaksi kiraalista keskusta, ja ne voivat olla optisesti aktiivisia. Optiset isomeerit voidaan erottaa käyttämällä tavanomaisia menetelmiä. Tämän keksinnön yhteydessä mahdolliseen optisesti aktiiviseen yhdisteeseen sisältyvät kukin yksittäinen isomeeri samoin kuin niiden seokset.

30 Termi " C_{1-4} -alkyyli" merkitsee tässä käytettynä hajoittunutta tai suoraketjuista tyydyttynyttä hiilivetyryhmää, jossa on 1-4 hiiliatomia. Esimerkkejä ovat metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli ja t-butyli.

Termi "C₁₋₄-alkoksi" merkitsee tässä käytettynä ryhmää -OR, jossa R on edellä määritelty C₁₋₄-alkyyli. Esimerkkejä ovat metoksi, etoksi, n-propoksi, isopropoksi, n-butoksi ja t-butoksi.

5

Termi "halogeeni" merkitsee tässä käytettynä fluoria, klooria, bromia ja/tai jodia.

Termillä "hoito" tai "hoitaminen" tarkoitetaan tässä käytettynä nisäkkään sairauden mitä tahansa hoitoa, ja sen piiriin kuuluvat:

10

i) sairauden ehkäiseminen, ts. sairauden kliinisten oireiden kehittymisen estäminen;

ii) sairauden inhibointi, ts. kliinisten oireiden kehittymisen pysäyttäminen; ja/tai

15

iii) sairauden lievittäminen, ts. kliinisten oireiden vähentäminen.

Termi "farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat" tarkoittaa tässä käytettynä suoloja, joissa neutraalien kantayhdisteiden biologinen vaikutus ja ominaisuudet säilyvät ja jotka eivät ole biologisesti eivätkä muutenkaan epätoivottavia. Farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoaditiosuoloja voidaan muodostaa epäorgaanisten happojen, kuten vetykloridi-, vetybromidi-, rikki-, typpi-, fosfori- tms. happojen kanssa, ja orgaanisten happojen, kuten etikka-, propioni-, glykoli-, palorypäle-, oksaali-, omena-, maloni-, meripihka-, maleiini-, fumaari-, viini-, sitruuna-, maito-, bentsoe-, kaneli-, manteli-, metaanisulfony-, etaanisulfony-, para-tolueenisulfony-, sali-

20

25

syyli- tms. happojen kanssa. Suolat voivat olla yhden tai usemman anionin mono- tai polysuoloja, esimerkiksi edellä kuvatuista hapoista muodostettuja di- tai trisuoloja.

Edullisia kaavan A mukaisia yhdisteitä ovat ne yhdisteet, joissa m on 2, q on 0, n on 0, R² on metyyli ja R³ on vety. Näiden yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, erityisesti mono-, di- ja trihydrokloridit, -fumaraatit ja -laktaatit, ovat myös edullisia.

Erityisen edullisia kaavan A mukaisia yhdisteitä ovat yhdisteet, joissa R¹ on 4-metyylifenyyli tai fenyyli ja R⁴ ja R⁵ ovat samoja ryhmiä, esimerkiksi molemmat fenyylejä, ts. 1-difenyyylimetyyli-4-[(2-(4-metyylifenyyli)-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)metyyli]-piperatsiini ja 1-difenyyylimetyyli-4-[(2-fenyyli-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)metyyli]piperatsiini ja sen trihydrokloridi- tai trilaktaattisuolat.

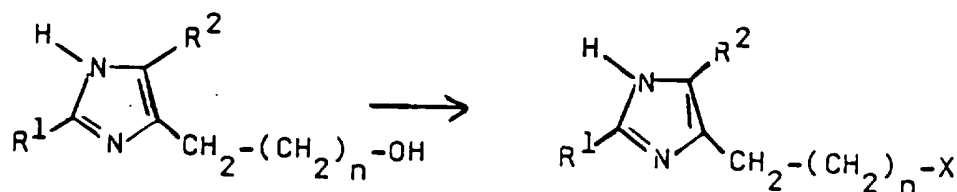
Muihin edullisiin kaavan A mukaisiin yhdisteisiin kuuluvat ne yhdisteet, joissa R³ on C₁₋₄-alkyyli, erityisesti metyyli tai isopropyyli, m on 2, q on 0, n on 0, ja R¹, R⁴ ja R⁵ ovat kaikki fenyylejä.

Muihin edullisiin kaavan A mukaisiin yhdisteisiin kuuluvat yhdisteet, joissa q on 3, n on 0, R¹ on fenyyli, R³ on vety ja R⁴ ja R⁵ ovat molemmat 4-fluorifenyylejä.

Eräs edullinen kaavan A mukainen yhdiste on yhdiste, jossa m on 3, q on 0, n on 0, R¹ on fenyyli, R² on metyyli, R³ on vety ja R⁴ ja R⁵ ovat molemmat fenyylejä.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet, ts. kaavan A mukaiset yhdisteet ja niiden suolat, voidaan siten valmistaa reaktiokaavioissa I-VI esitetyllä tavalla, jolloin R¹, R², R³, R⁴ ja R⁵ ovat edellä määritetyjä ja X on halogeeni.

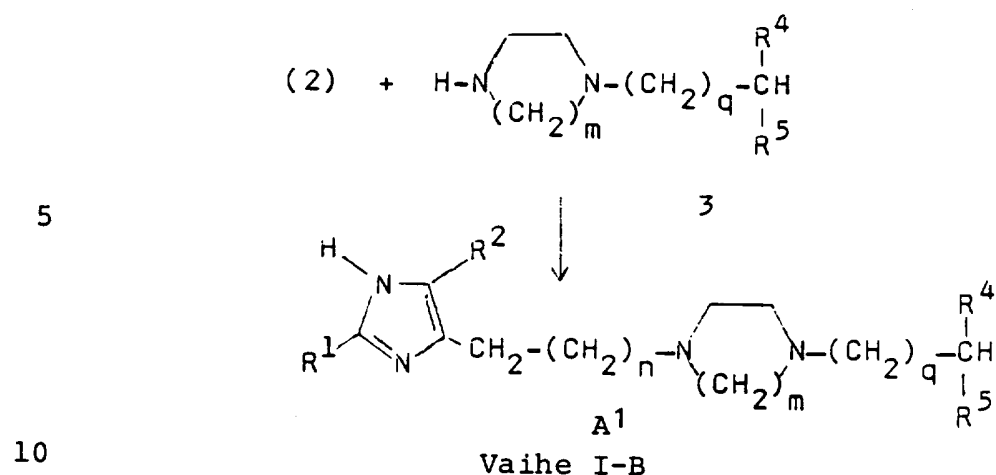
Reaktiokaavio I



1

Vaihe I-A

2



I. Kaavan A, jossa R³ on vety, mukaisen yhdisteen valmistus

Viitataksemme reaktiokaavioon I, vaiheessa I-A kaavan 1 mukaisen yhdisteen seosta inertin hiilivetyliuottimen (esimerkiksi bentseenin, tolueenin, kloroformin tms.) kanssa refluksoidaan pienen ylimäärän kanssa halogenointiainetta, esimerkiksi tionyylihalogenidia (kuten tionyylikloridia), jolloin saadaan vastaava alkyylialoqenidijohdannainen, kaavan 2 mukainen yhdiste.

Kaavan 1 mukaisia yhdisteitä valmistetaan saattamalla asianmukainen amidiini reagoimaan asianmukaisen dionin kanssa käyttämällä Dziuronin ja Schunakin [*Arch. Pharm.* 306 (1973) 347 ja *Arch. Pharm.* 307 (1973) 46], Imbachin et al. [*Bull. Soc. Chim. France* 3 (1971) 1059], Cornforthin ja Huangin [*J. Chem. Soc.* (1948) 731 - 735], Ewinsin [*J. Chem. Soc.* 99 (1911) 2052] tai US-patenttijulkaisun 4 107 307 mukaisia menetelmiä. Reaktio tehdään suunnitteen lämpötilassa 0°C - liuottimen refluksoitumislämpötila, mutta edullisesti suunnilleen lämpötilassa 40-65°C.

Vaiheessa I-B kaavan 2 mukainen yhdiste kondensoidaan kaavan 3 mukaisen yhdisteen kanssa esimerkiksi suunnitteen lämpötilassa 25-80°C, edullisesti käytettävän liuottinjärjestelmän refluksoitumislämpötilassa.

Kaavan 3 mukaiset 1-substituoidut piperatsiinit ovat kaupallisesti saatavissa, tai ne voidaan valmistaa

Hamlinin et al. [J. Am. Chem. Soc. 71 (1949) 2731] tai
Cheesemanin [J. Chem. Soc. (1975) 115-123] menetelmillä.
Diatsepiinianalogeja (ts. yhdisteitä, joissa m on 3)
5 voidaan valmistaa tällä menetelmällä käyttämällä piperat-
siinin sijasta diatsepiinia lähtöaineena. Valmistetaan
emäksinen liuos liuottamalla kaavan 3 mukaista yhdistettä
polaariseen liuottimeen (esimerkiksi metanoliin, etano-
liin tai seokseen, kuten etanolin ja veden, metanolin
10 ja veden, asetonin ja veden, dimetyyliformamidin ja ve-
den, isopropanolin ja veden tai tetrahydrofuraanin ja
veden seokseen suunnilleen suhteessa 10:90 - 90:10, edul-
lisesti noin 60:40) ja lisäämällä emästä (kuten natrium-
hydroksidia, kaliumhydroksidia, natriumkarbonaattia,
natriumvetykarbonaattia, kaliumkarbonaattia, kaliumvety-
15 karbonaattia tms.). Emäksinen liuos kuumennetaan kiehu-
mispisteeseen.

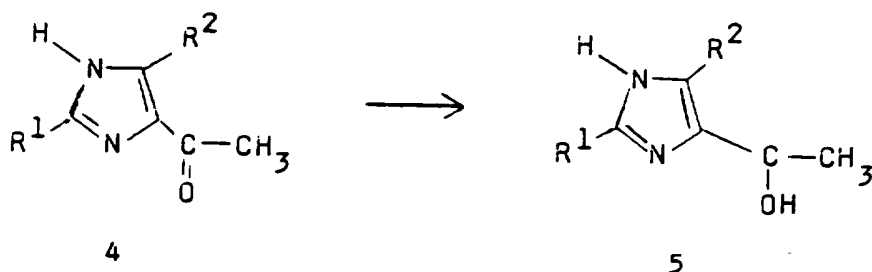
Kaavan 2 mukainen yhdiste liuotetaan samaan polaa-
riseen liuottimeen, ja lisätään liuos pisaroittain kaa-
van 3 mukaisen yhdisteen kiehuvaan liuokseen. Noin 1-24,
20 edullisesti noin 2-5 tunnin kuluttua kaavan A¹ mukainen
kondensaatiotuote erotetaan reaktioseoksesta joko saos-
tamalla tai haihduttamalla alipaineessa. Reaktioseoksen
annetaan seistä huoneen lämpötilassa esimerkiksi noin
8-24 tuntia, edullisesti yön yli. Jos tuotetta on saos-
25 tunnut, tuloksena olevat kiteet erotetaan suodattamalla
ja uudelleenkiteytetään alkoholista, edullisesta meta-
nolista tai etanolista, jolloin saadaan kaavan A1 mukai-
nen vapaa emäs. Jos tuote on öljymäinen, öljy pestään
vedellä ja liuotetaan dietyylieetteriin. Lisätään hap-
30 poa, ja tuote saostetaan happoadditiosuolana käyttä-
mällä etanolia.

Vapaa emäs voidaan muuttaa suolaksi liuottamalla
se sopivaan orgaaniseen liuottimeen, kuten etanoliin
tai eetteriin, ja uuttamalla happamalla vesiliuoksella.
35 Vapaan emäksen liuottaminen voi vaatia lämmitystä vali-
tusta haposta riippuen.

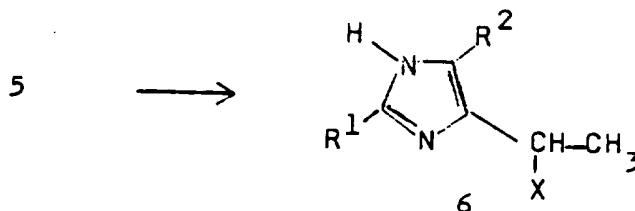
Suola voidaan muuttaa takaisin vapaaksi emäksiseksi suspendoimalla se esimerkiksi eetteriin ja lisäämällä ylimäärin laimeata emäksen, kuten kaliumkarbonaatin, vesiliuosta, kunnes suola liukenee. Orgaaninen kerros erotetaan, pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan vapaa emäs.

Kaavan A mukaisen yhdisteen suola voidaan muuttaa toiseksi suolaksi alalla tunnetuin menetelmin suolojen muuttamiseksi toisiksi suoloiksi.

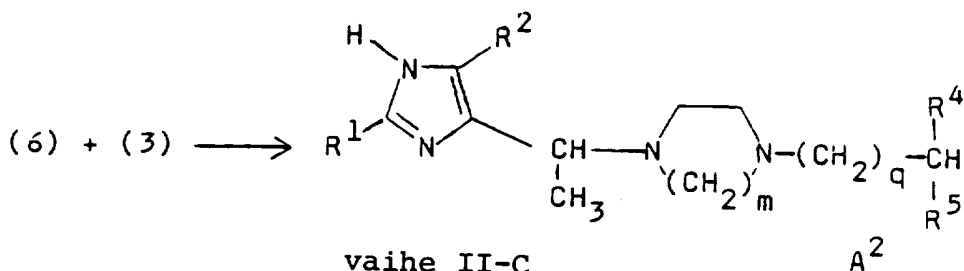
Reaktiokaavio II



Vaihe II-A



Vaihe II-B



II. Kaavan A, jossa R³ on metyyli ja n on 0, mukaisen yhdisteen valmistaminen

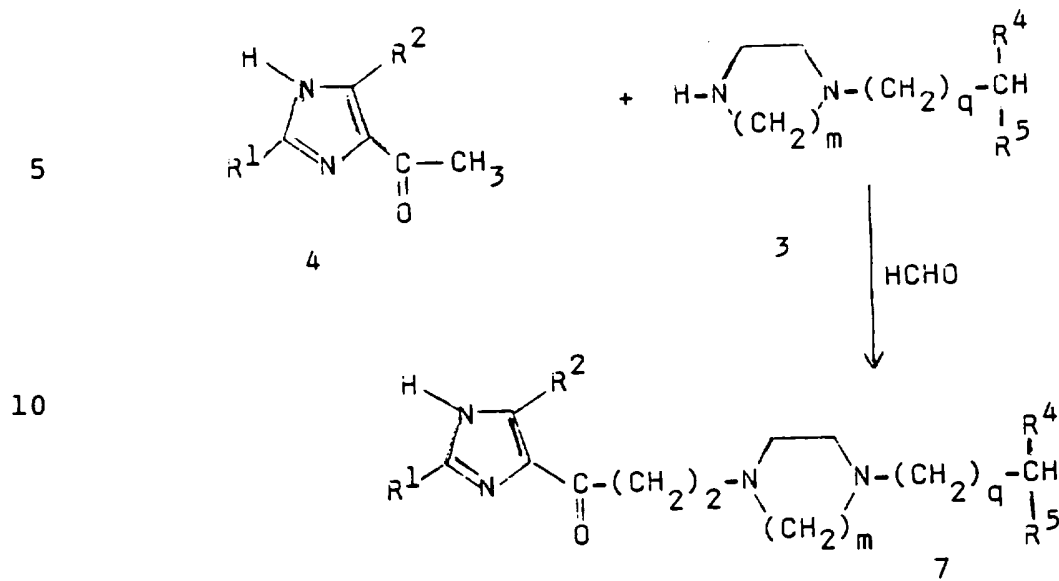
Viitataksemme reaktiokaavioon II, vaiheessa II-A kaavan 4 mukainen yhdiste valmistetaan käyttämällä

Vecchion et al., Chim. Ind. (Milan) 58(6) (1976) 451,
tai Harukin et al., Nippon Kagaku Zasshi 86(9) (1965)
942-946, menetelmää⁷ pelkistetään saattamalla se kos-
ketukseen pelkistimen, kuten hydridin (esimerkiksi kalium-
5 boorihydridin tai litiumalumiinihydridin) kanssa alkoholi-
liliuoksessa (esimerkiksi metanolissa, etanolissa, iso-
propanolissa tms.). Liuosta sekoitetaan noin 2-16 tuntia,
esimerkiksi yön yli, ja tuloksena oleva kiinteä aine,
10 joka vastaa kaavaa 5, poistetaan suodattamalla (käyt-
tään tarvittaessa alipainetta), pestään, kuivataan ja
käytetään seuraavassa vaiheessa ilman lisäpuhdistusta.

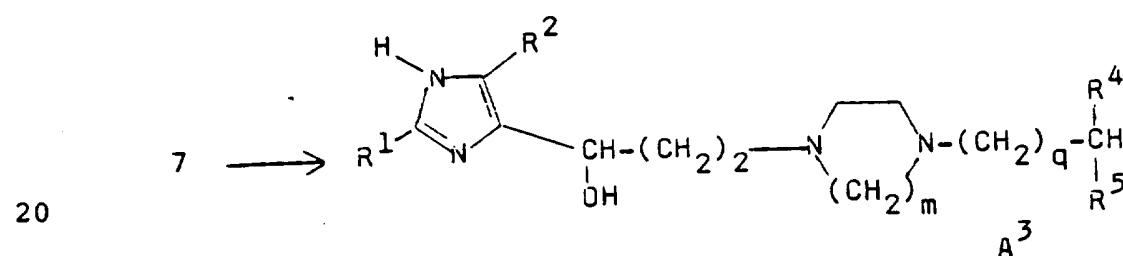
Vaiheessa II-B kaavan 5 mukainen epäpuhdas yhdis-
te liuotetaan inerttiin liuottimeen (esimerkiksi kloro-
formiin, dikloorimetaaniin, bentseeniin, tolueeniin tms.).
15 Liuokseen lisätään halogenointiainetta, kuten tionyyli-
kloridia, ja tuloksena olevaa seosta refluksoidaan 1-10
tuntia, edullisesti noin 4-6 tuntia. Jäähdytyksen jäl-
keen liuotin poistetaan alipaineessa, ja jäännöstä tri-
turoidaan asetonissa, jolloin saadaan kaavan 6 mukainen
20 yhdiste.

Vaiheessa II-C kaavan 6 mukainen yhdiste ja kaa-
van 3 mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan keskenään
vaiheessa I-B kuvatuissa olosuhteissa, jolloin saadaan
kaavan A² mukainen yhdiste. Öljymäinen tuote voidaan
25 erottaa, liuottaa eetteriin ja tehdä happamaksi tuot-
teen saostamiseksi. Reaktioaika on noin 1-24 tuntia,
edullisesti noin 4-5 tuntia.

Reaktiokaavio III



Vaihe IIIA



Vaihe IIIB

III. Kaavan A, jossa R³ on hydroksyyli ja n on 2, mukaisen yhdisteen valmistaminen

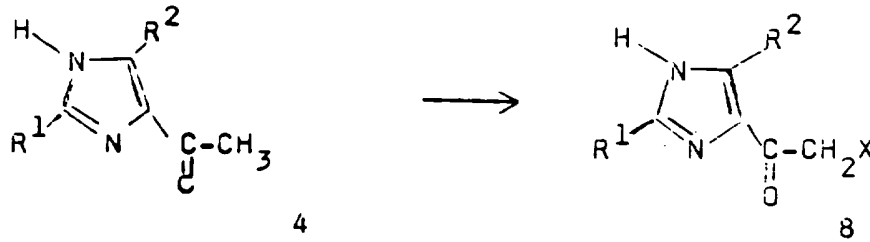
25 Viitataksemme reaktiokaavioon III, vaiheessa III-A saatetaan metyyliketoni, kuten kaavan 4 mukainen yhdiste, amiini, kuten kaavan 3 mukainen yhdiste, ja formaldehydi reagoimaan keskenään olosuhteissa, joita käytetään tyypillisesti Mannich-reaktion yhteydessä, jolloin

30 saadaan kaavan 7 mukainen yhdiste. Niinpä kaavan 7 mukainen ketoni liuotetaan liuottimeen, kuten veteen, metanoliin, etanoliin tai etikkahappoon, ja lisätään formaldehydiä. Tarvittaessa voidaan lisätä pieni määrä happoa, kuten suolahappoa, sen varmistamiseksi, ettei reaktioseos ole emäksinen.

Vaiheessa III-B kaavan 7 mukainen pelkistetään vaiheessa II-A kuvatun kaltaisissa olosuhteissa, jolloin saadaan kaavan A³ mukainen yhdiste.

Reaktiokaavio IV

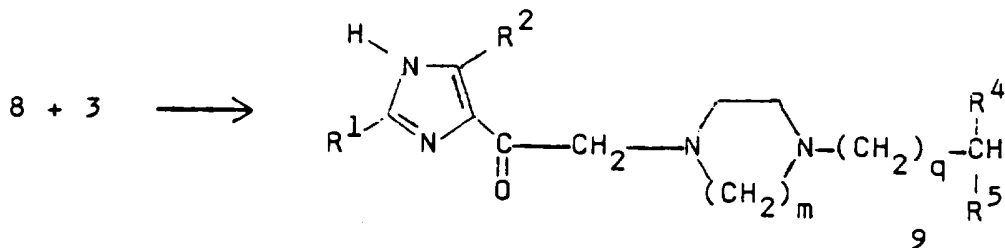
5



10

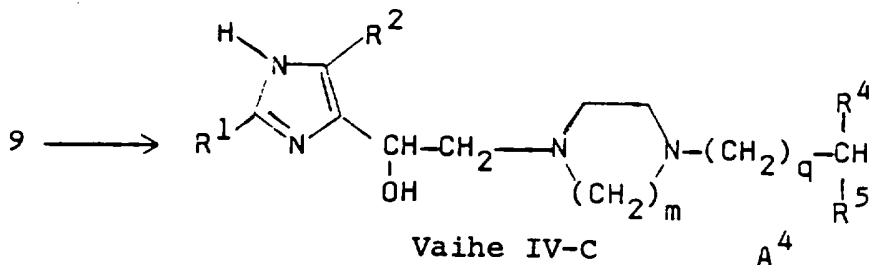
Vaihe IV-A

15



Vaihe IV-B

20



Vaihe IV-C

25

IV. Kaavan A, jossa R³ on hydroksyyli ja n on 1, mukaisen yhdisteen valmistaminen

30

Viitataksemme reaktiokaavioon IV, vaiheessa IV-A kaavan 4 mukainen yhdiste halogenoidaan saattamalla se kosketukseen halogenointiaineen, esimerkiksi tionyylihalogenidin, kanssa olosuhteissa, jotka ovat samankaltaiset kuin vaiheessa I-A kuvatut, jolloin saadaan kaavan 8 mukainen yhdiste.

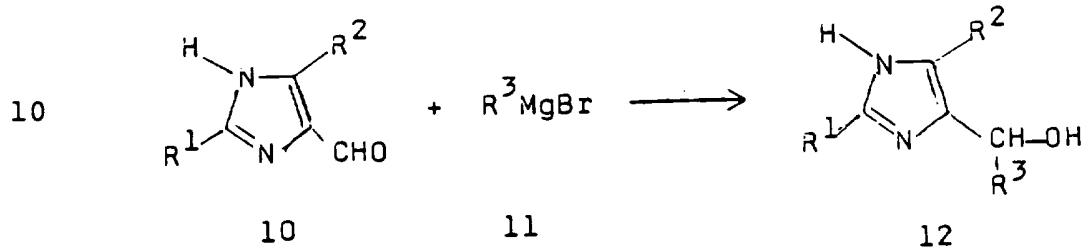
35

Vaiheessa IV-B kaavan 8 mukainen yhdiste ja kaavan 3 mukainen yhdiste kondensoidaan saattamalla ne kosketukseen keskenään vaiheessa I-B kuvatun kaltaisissa

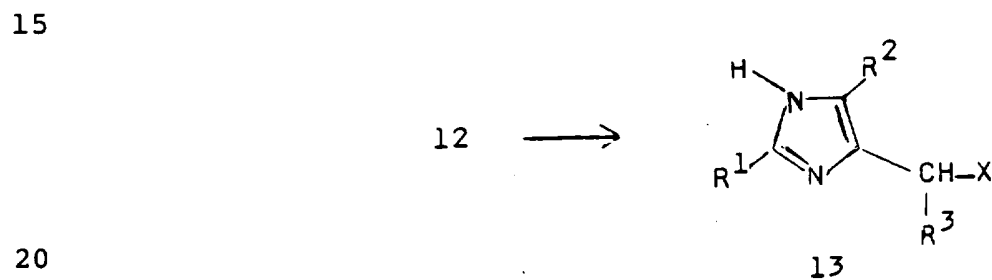
olosuhteissa, jolloin saadaan kaavan 9 mukainen yhdiste.

Vaiheessa IV-C kaavan 9 mukainen yhdiste pelkistetään saattamalla se kostukseen pelkistimen kanssa vaiheessa II-A kuvatun kaltaisissa olosuhteissa, jolloin saadaan kaavan A⁴ mukainen yhdiste.

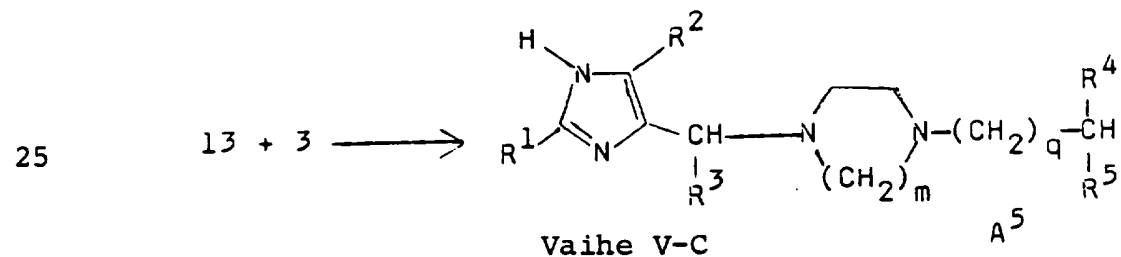
Reaktiokaavio V



Vaihe V-A



Vaihe V-B



V. Kaavan A, jossa R³ on alempi alkyyli, mukaisen yhdisteen valmistaminen

30 Viitataksemme reaktiokaavioon V, vaiheessa alemman alkyylihalogenidin Grignard-reagenssi, kaavan 11 mukainen yhdiste, saatetaan kosketukseen kaavan 10 mukaisen imidatsolijohdteen kanssa [valmistetaan Cornforthin ja Huangin menetelmällä, J. Chem. Soc. (1948) 731-735] neutraalissa liuotuksessa (esimerkiksi dietyylieetterissä, tetrahydrofuraanissa, tetrahydropyranissa tms.) ja ref-

35

Kaavan 15 mukainen yhdiste lisätään hitaasti ja sekoittaen alkoholiin, edullisesti metanoliin, joka kyllästetään ammoniakilla. Yhdisteen liuettua seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 1-24 tuntia, edullisesti yön yli. Liuoksen tilavuus pienennetään kolmasosaan alipaineessa, ja laimennetaan sitten kolminkertaisella tilavuudella isopropyliasetaattia. Muodostunut sakka (kaavan 16 mukainen yhdiste) suodatetaan ja kuivataan.

Sitten kaavan 16 mukainen yhdiste liuotetaan alkoholiin, edullisesti metanoliin tai etanoliin, edullisemmin 99-%:seen etanoliin. Kaavan 17 mukainen yhdiste lisätään pisaroittain, ja reaktioseosta refluksoidaan 1-40 tuntia, edullisesti 15-25 tuntia, edullisemmin noin 20 tuntia. Sitten seos jäähdytetään lämpötilaan 15-40°C, edullisesti noin 30°C, ja lisätään kaavan 3 mukainen yhdiste ja sitten vettä, emästä (kuten natriumhydroksidia, kaliumhydroksidia, natriumkarbonaattia, natriumvetykarbonaattia, kaliumkarbonaattia, kaliumvetykarbonaattia tms., edullisesti natriumhydroksidia) ja metallihalogenidia (kuten litiumbromidia tai kaliumbromidia, edullisesti litiumbromidia). Mahdollinen liukene-maton materiaali poistetaan suodattamalla, ja liuosta refluksoidaan 1-10 tuntia, edullisesti 4-6 tuntia. Reaktioseos jäähdytetään ja sitä sekoitetaan huoneen lämpötilassa 1-24 tuntia, edullisesti yön yli. Sakka erotetaan suodattamalla ja kaadetaan sitten alkoholin ja veden seokseen (kuten metanolin ja veden, etanolin ja veden tai isopropanolin ja veden seokseen suhteessa 10:90 - noin 90:10, edullisesti 60:40). Liuos lämmitetään lämpötilaan 50-80°C, edullisesti noin 70°C ja pidetään tässä lämpötilassa 15 min - 4 tuntia, edullisesti noin 1 tunti, minkä jälkeen se jäähdytetään, erotetaan sakka suodattamalla ja kuivataan se, jolloin saadaan kaavan A mukainen yhdiste.

Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa minkä tahansa seuraavien viimeisten vaiheiden mukaisesti, joiden yhteydessä ei viitata substituentteihin, jotka eivät ole oleellisia ja jotka käyvät ilmi edellä esitetyistä reaktiokaavioista:

5

4-halogeenialkyyli-1H-imidatsoli (tai sen suola) kondensoidaan substituoidun 4-piperatsiinin kanssa, jolloin saadaan kaavan A, jossa m on 2, mukainen yhdiste;

10

4-halogeenialkyyli-1H-imidatsoli (tai sen suola) kondensoidaan substituoidun 4-diatsepiinin kanssa, jolloin saadaan kaavan A, jossa m on 3, mukainen yhdiste;

15

4-(1-halogeeni- C_{2-4} -alkyyli)-1H-imidatsoli (tai sen suola) kondensoidaan substituoidun 4-piperatsiinin kanssa, jolloin saadaan kaavan A, jossa m on 2 ja R^3 on C_{1-4} -alkyyli, mukainen yhdiste;

20

4-(1-halogeeni- C_{2-4} -alkyyli)-1H-imidatsoli (tai sen suola) kondensoidaan substituoidun 4-diatsepiinin kanssa, jolloin saadaan kaavan A, jossa m on 3 ja R^3 on C_{1-4} -alkyyli, mukainen yhdiste;

25

1-substituoitu 4-[(1H-imidatsol-4-yyli)-1-oksoalkyyli]piperatsiini pelkistetään, jolloin saadaan vastaava kaavan A, jossa m on 2 ja R^3 on hydroksyyli, mukainen yhdiste;

1-substituoitu 4-[(1H-imidatsol-4-yyli)-1-oksoalkyyli]diatsepiini pelkistetään, jolloin saadaan vastaava kaavan A, jossa m on 3 ja R^3 on hydroksyyli, mukainen yhdiste;

30

2-fenyyli-4-(ω -halogeenialkyyli)-5-alkyyli-1H-imidatsoli (tai sen suola) kondensoidaan diafenyylialkyyli-4-piperatsiinin kanssa, jolloin saadaan kaavan A, jossa R^1 on fenyyli, R^2 on C_{1-4} -alkyyli, R^3 on vety, R^4 ja R^5 ovat fenyylijä, m on 2, n on 0-2 ja q on 0-3, mukainen yhdiste;

35

substituoitu amidiini saatetaan reagoimaan substituoidun dionin ja substituoidun 4-piperatsiinin tai subs-

tituoidun 4-diatsepiinin kanssa, jolloin saadaan kaavan A mukainen yhdiste;

farmaseuttisesti hyväksyttävä happo saatetaan reagoimaan kaavan A mukaisen yhdisteen kanssa, jolloin muodostuu vastaava kaavan A mukainen happoadditiosuola;

farmaseuttisesti hyväksyttävä kaavan A mukainen happoadditiosuola muutetaan toiseksi farmaseuttisesti hyväksyttäväksi kaavan A mukaiseksi happoadditiosuolaksi; tai

kaavan A mukainen happoadditiosuola saatetaan reagoimaan emäksen kanssa, jolloin muodostuu vastaava kaavan A mukainen vapaa emäs.

Tämän keksinnön mukaisesti saatavat yhdisteet ovat käyttökelpoisia nisäkkäiden hoitoon, joilla on erilaisia verisuonisairaustiloja, ja niillä on suojaava vaikutus aivoiskemian aiheuttamia joitakin tuhoisia vaikutuksia vastaan. Sairaustiloihin, joita voidaan hoitaa, kuuluvat aivohalvaus, migreeni, epilepsia tai epileptiset psykoottiset oireet, kohonnut verenpaine, angina pectoris, arytmia, tromboosi, embolia, akuutti sydänkohtaus, ärtyvä oireisto, hermostoa rappeuttavat sairaudet, kuten Alzheimerin tai Huntingtonin tauti, virtsanerityshäiriöt, iskemiamia, kuten paikallinen tai yleisiskemia tai kokaiinin väärinkäytön aiheuttama aivoverisuoni-iskemia. Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat myös käyttökelpoisia selkäydinvammojen hoitoon ja erityisen käyttökelpoisia aivoverisuonisairaustilojen, esimerkiksi aivohalvauksen hoitoon.

Verisuonisairaustiloja esiintyy yleisesti ottaen nisäkkäillä mukaan luettuina hyötyeläimet, kuten hevoset, nautakarja, lampaat ja siat; kotieläimet, kuten koirat, kissat tms.; ja erityisesti ihmiset.

Aktiivisuuden testaaminen aivohalvauksen, migreenin, epilepsian tai epileptisten psykoosioireiden, kohonneen verenpaineen, angina pectoriksen, arytmia, tromboo-

sin, embolian, akuutin sydänkohtauksen, ärtyvä suolisto-
-oireiston, hermoston rappeutumissairauksien, kuten
Alzheimerin tai Huntingtonin taudin, virtsanerityshäi-
riöiden, iskemian, kuten paikallisen ja yleisiskemian,
5 kokaiinin väärinkäytön aiheuttaman verisuoni-iskemian tai
selkä-ydinvammojen hoitoa silmälläpitäen voidaan tehdä in
vitro ja/tai in vivo käyttämällä kirjallisuudesta tunnet-
tujen määritysmenettelyjä. Seuraavassa annetaan esimerk-
kejä tällaisista määritysmenettelyistä.

10 Aktiivisuus verisuonisairaustilojen hoidossa voi-
daan määrittää in vitro määrittämällä selektiivinen veri-
suonia relaksoiva vaikutus ja in vivo määrittämällä ylei-
nen kardiovaskulaarinen aktiivisuus.

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden kalsumanta-
15 gonistiaktiivisuus määritetään in vitro kokeella, jossa
käytetään rotan aorttakaistaletta ja joka muunnelma
R. Kentin et al. [Federation Proceedings 40 (1981) 724]
kuvaamasta kokeesta. Vaikutuksen aivoverisuoniselektiivi-
syys määritetään vertaamalla vaikutustehoa kaniinin taka-
20 raivovaltioon ja kaniinin korvavaltioon käyttämällä
muunnelmaa menettelystä, jota kuvaavat R. Towart et al.,
[Arzneim. Forsh. 32(I) (1982) 338 - 346].

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden suojaavat
vaikutukset aivoiskemian häittävää vaikutuksia vastaan määri-
25 tetään in vivo käyttämällä tavanomaista hyppyrotan ai-
voiskemia -mallia. Tämä määrittäminen on muunnos T. Kirinon
[Brain Res 239 (1982) 57 - 69P] määrittämisestä.

Koe-esimerkki 1

Iskemian (aivohalvaus, epilepsia)

30 A. Hyppyrotan yhteisen päänvaltimon 5 min kestävä
okklusio, elinaika toimenpiteen jälkeen 72 tuntia

1) Normaalit eläimet - Noudattamalla Kirinon
[Brain Res. 239 (1982) 57] menettelyä preparoitiin mikros-

kooppileikkeitä (8 mm) aivokudoksesta ja värjätettiin Cresyl Fast -violetilla ja hematoksyliinieosiinilla. Laskettiin epänormaalit aivosolut, ja ilmoitettiin niiden osuus prosentteina laskennan kohteena olleesta kokonais-
 5 alueesta käyttämällä Alpsin et al. Br. J. Pharmacol. Proc Suppl. 22 (1986) 250P7. Tulokset, jotka saatiin 10 eläimestä tekemällä laskenta 100 mikroskooppinäkökentästä, olivat seuraavat: epänormaalien neuronien keskimääräinen osuus (%) = $4,54 \pm 0,44$ %.

10 2) Eläimet, joille tehtiin näennäisleikkaus - Eläimet nukutettiin halotaani-typpioksiduuli-happi -seoksella. (Halotaanin osuus oli alussa 5 % ja se alennettiin sitten 1,5 %:ksi. Kaasut annettiin naamarin kautta). Yhteiset päänvaltimot paljastettiin kirurgisesti (ei iskemias-
 15 kemiaa), ja elinaika leikkauksen jälkeen oli 72 tuntia. Preparoitiin mikroskooppileikkeet ja tehtiin niille laskenta edellä olevan kohdan 1) mukaisesti. Tässä tapauksessa käytettiin 7 eläintä ja tehtiin laskenta 100 mikroskooppinäkökentästä. Tulokset olivat: epänormaaleja
 20 neurooneja keskimäärin (%) = $4,61 \pm 0,31$ %.

3) Hoitamattomat iskemiavertailunäytteet - Tässä tapauksessa eläimille aiheutettiin 5 min kestävä molemminpuolinen yhteisen päänvaltimon okklusio, minkä jälkeen elinaika oli 72 tuntia. Mikroskooppileikkeet preparoitiin ja niille tehtiin laskenta edellä olevan kohdan
 25 1) mukaisesti. Tässä tapauksessa käytettiin 12 eläintä, ja tehtiin laskenta 120 mikroskooppinäkökentästä. Tulokset olivat: epänormaalien neuronien keskimääräinen osuus (%) = $78,30 \pm 2,94$ %.

30 4) Parenteraalinen hoito 15 min ennen iskemiaa - Eläimille annettiin 500 mg/kg intraperitoneaalisesti 1-difenyylimetyyli-4-2-(4-metyylifenyyli)-5-metyyliimidatsol-4-yyli)metyyli]piperatsiinitrihydrokloridia 15 min ennen iskemian aiheuttamista. Hoito toistettiin
 35 b.i.d. 72 tunnin ajan. Mikroskooppileikkeet preparoitiin ja tutkittiin edellä kohdassa 1) kuvatulla tavalla.

Tässä tapauksessa käytettiin 10 eläintä, ja tehtiin laskenta 100 mikroskooppikentästä. Tulokset olivat: epänormaalien neuronien keskimääräinen osuus (%) = $26,90 \pm 3,30$ %.

5 5) Parenteraalinen hoito 15 min ennen iskemiaa - Eläimille annettiin 250 mg/kg i.p. 1-difenyyylimetyyli-4- \square - \square (4-metyylifenyyli)-5-metyyli-imidatsol-4-yyli)metyyli]piperatsiinitrihydrokloridia 15 min ennen iskemian aiheuttamista. Hoito toistettiin b.i.d. 72 tunnin ajan.

10 Mikroskooppileikkeet preparoitiin ja tutkittiin edellä olevan kohdan 1) mukaisesti. Tässä tapauksessa käytettiin 6 eläintä ja tehtiin laskenta 60 mikroskooppikentästä. Tulokset olivat: epänormaalien neuronien keskimääräinen osuus (%) = $27,20 \pm 4,30$ %.

15 6) Parenteraalinen hoito 15 min:n kuluttua iske- miasta - Eläimille annettiin 500 mg/kg i.p. 1-difenyyli- metyyli-4- \square - \square (4-metyylifenyyli)-5-metyyli-imidatsol-4- yyli)metyyli]piperatsiinitrihydrokloridia 15 min:n ku- luttua iskemian aiheuttamisesta. Hoito toistettiin b.i.d.

20 72 tunnin ajan. ;ikroskooppileikkeet preparoitiin ja tut- kittiin edellä olevan kohdan 1) mukaisesti. Tässä tapauk- sessa käytettiin 9 eläintä, ja tehtiin laskenta 90 mik- roskooppikentästä. Tulokset olivat: epänormaalien neuro- nien keskimääräinen osuus (%) = $41,70 \pm 4,60$ %.

25 7) Oraalinen hoito ennen iskemiaa - Eläimille an- nettiin 5 mg/kg p.o. b.i.d. 1-difenyyylimetyyli-4- \square - \square (4- metyylifenyli)-5-metyyli-imidatsol-4-yyli)metyyli]piper- atsiinitrihydrokloridia 3 vrk:n ajan ja 4. päivänä tun- tia ennen iskemian aiheuttamista. Hoitoa toistettiin

30 b.i.d. 72 tuntia. Mikroskooppileikkeet preparoitiin ja tutkittiin edellä kohdassa 1) kuvatulla tavalla. Tässä tapauksessa käytettiin 11 eläintä, ja tehtiin laskenta 110 mikroskooppikentästä. Tulokset olivat: epänormaalien neuronien keskimääräinen osuus (%) = $3,00 \pm 1,00$ %.

8) Oraalinen hoito ennen iskemiaa - Eläimille annettiin 10 mg/kg p.o. 1-difenyyylimetyyli-4-[2-(4-metyylifenyyli)-5-metyyli-imidatsol-4-yyli)metyyli]piperatsiinitrihydrokloridia 3 vrk:n ajan ja 4. päivänä 1 tunti ennen iskemian aiheutusta. Hoito toistettiin b.i.d. 72 tunnin ajan. Mikroskooppileikkeet preparoitiin ja tutkittiin edellä kohdassa 1) kuvatulla tavalla. Tässä tapauksessa käytettiin 9 eläintä ja tehtiin laskenta 90 mikroskooppikentästä. Tulokset olivat: epänormaalin neuro-

5

nien keskimääräinen osuus (%) = $22,00 \pm 3,10$ %.

B. Neljän suonen 10 min:n okklusio, elinaika toimenpiteen jälkeen 72 tuntia

Käytetty menettely oli Alpin et al. Neurology 37 (1987) 809 mukainen. Tämän määrityksen tarkoituksena oli laskea epänormaalilta näyttävät solut 7 eri alueelta ja määrittää niiden prosentuaalinen osuus laskennan kohteena olevasta kokonaisalueesta. Laskentojen lukumäärä rakennetta kohden riippui koosta, esimerkiksi kuorialueilta tehtiin kaksinkertainen määrä määrityksiä muihin alueisiin nähden. Määritettiin myös epänormaaluuksien keskimääräinen prosenttiosuus koko aivojen alueella. Käytettiin myös normaaleja aivoja kiinnitysmenettelyn aiheuttamien muutosten osoittamiseksi.

15

20

1) Normaalit eläimet - Näytteet otettiin pentobarbitaalianestesiassa, kiinnitettiin 10-%:lla puskuroidulla formaliinilla, ja preparoitiin mikroskooppinäytteet kohdassa A kuvatulla tavalla. Tässä tapauksessa käytettiin 6 eläintä, ja saadut tulokset esitetään alla olevassa taulukossa.

25

<u>Aivoalue</u>	Epänormaalien neuro- nien keskimääräinen osuus (%)	Laskettujen kenttien lu- kumäärä
5 Hip CA ₁	1,45 ±0,40%	60
Hip CA ₂₋₅	0,43 ±0,20%	60
Hip., kuori	2,90 ±0,64%	120
Striatum	5,80 ±0,54%	60
Str., kuori	3,22 ±0,70%	120
Thalamus	4,38 ±0,92%	60
10 Purk. -solut	5,61 ±1,88%	60

Keskiarvo aivoissa 3,33 ±0,33% 540

15 Keskiarvo aluetta kohden 3,39 ±0,76% 7

2) Hoitamattomat (fysiologinen suolaliuos) iske-
miavertailutapaukset - Eläimille aiheutettiin 10 min kes-
tävä molemminpuolinen yhteisen päänvaltimon okklusio
(nikamavaltimot oli suljettu aiemmin kirurgisesti), min-
kä jälkeen eläimet elivät 72 tuntia. Mikroskooppileikkeet
20 preparaotiin edellä kohdassa 1) kuvatulla tavalla. Täs-
sä tapauksessa käytettiin 11 eläintä, ja tulokset esite-
tään alla olevassa taulukossa.

<u>Aivoalue</u>	Epänormaalien neuro- nien keskimääräinen osuus (%)	Laskettujen kenttien lu- kumäärä
25 Hip CA ₁	71,60 ±3,00%	110
Hip CA ₂₋₅	23,80 ±2,70%	110
Hip., kuori	48,50 ±2,20%	220
30 Striatum	45,10 ±2,60%	110
Str., kuori	42,50 ±2,10%	220
Thalamus	35,30 ±2,00%	110
Purk. -solut	32,10 ±3,40%	110
35 Keskiarvo aluetta kohden	42,70 ±5,80%	7

3) Parenteraalinen hoito iskemian jälkeen - Eläimille annettiin 100 mg/kg i.a. 1-difenyyylimetyyli-4- \square 2-(4-metyylifenyyli)-5-metyyli-imidatsol-4-yyli)metyyli \square -piperatsiinitrihydrokloridia 5 min iskemian jälkeen ja lisäksi 500 mg/kg i.p. 1-difenyyylimetyyli-4- \square 2-(4-metyylifenyyli)-5-metyyli-imidatsol-4-yyli)metyyli \square -piperatsiinitrihydrokloridia 15 min iskemian jälkeen. Mikroskooppileikkeet valmistettiin edellä olevan kohdan 1) mukaisesti. Tässä tapauksessa käytettiin 5 eläintä; tulokset esitetään alla olevassa taulukossa.

	<u>Epänormaalien neuro-</u> <u>nien keskimääräinen</u> <u>osuus (%)</u>	<u>Laskettujen</u> <u>alueiden</u> <u>lukumäärä</u>
15	<u>Aivoalue</u>	
	Hip CA ₁	16,76 \pm 4,00%
	Hip CA ₂₋₅	1,78 \pm 0,99%
	Hip., kuori	2,41 \pm 0,30%
	Striatum	1,54 \pm 0,33%
	Str., kuori	2,01 \pm 0,29%
20	Thalamus	0,64 \pm 0,25%
	Purk. -solut	2,22 \pm 0,79%

C. 1-difenyyylimetyyli-4- \square 2-(4-metyylifenyyli)-5-metyyli-imidatsol-4-yyli)metyyli \square -piperatsiinitrihydrokloridin vaikutus pentyleenitetratsolilla indusoituihin kouristuksiin ja kuolleisuuteen hiirillä

Menettely oli Allelyn ja Alpsin \square Br. J. Pharmacol. Proc. Suppl. 92 (1987) 605P \square mukainen. Vähintään 20 (n taulukossa) CDI-uroshiirestä koostuville ryhmille annettiin ennalta 500 mg/kg i.p. 1-difenyyylimetyyli-4- \square 2-(4-metyylifenyyli)-5-metyyli-imidatsol-4-yyli)metyyli \square -piperatsiinitrihydrokloridia noudattaen jotakin kolmesta annosteluohjelmasta - A (15 min), B (60 min) tai C (3 vrk b.i.d. + 15 min 4. päivänä) - ennen kuin annettiin 100 mg/kg pentyleenitetratsolia s.c. Eläimiä tarkkailtiin

sitten 30 min ja merkittiin muistiin nykimä- ja jatkuvien kouristusten tai kuolemien esiintyminen. Tilastollinen analyysi tehtiin Chin neliötestillä. Tulokset fysiologisella suolaliuksella hoidettuihin eläimiin verrattuina esitetään alla olevassa taulukossa.

	Ennako- annos- ohjelma	Ennakoan- nos (mg/kg i.p.)	n	Nykimis- kouris- tuksia (%)	Jatkuvia kouris- tuksia (%)	Kuole- ma (%)
5	Fysiologi- nen suola- liuos					
10	--	--	40	92,5	80,0	70,0
	<u>Lääke</u>					
	A	500	20	85,0	85,0	50,0
	B	500	25	88,0	64,0	36,0
15	C	500	24	66,7	41,7	45,0

Rotilla tehdyssä oraalisessa annostutkimuksessa, jossa annettiin 1-difenyyylimetyyli-4- $\sqrt{2}$ -(4-metyylifenyyli)-5-metyyli-imidatsol-4-yyli)metyyli]piperatsiinitrihydrokloridia, ei havaittu kuolemantapauksia eikä kliinisiä merkkejä toksisuudesta annostukseen 25 mg/kg vuorokaudessa asti ulottuvilla annoksilla.

Koe-esimerkki 2

Virtsaneritys

Urosrotat, joilla oli normaali verenpaine ja jotka painoivat 290-380 g, jaettiin neljäksi 7 eläimen ryhmäksi. Kaikki eläimet pidettiin paastolla ja ilman vettä yön yli. Seuraavana aamuna kullekin eläinryhmälle annettiin deionisoitua vettä (20 mg/kg p.o.) 45 min ennen väliaikseen antoa (1 % polysorbaatti 80:ä deionisoidussa vedessä) tai 1-difenyyylimetyyli-4- $\sqrt{2}$ -(4-metyylifenyyli)-5-metyyli-imidatsol-4-yyli)metyyli]piperatsiinitrihydrokloridin antoa annoksina 5, 15 tai 30 mg/kg p.o. 15 minuuttia lääkkeen annon jälkeen eläimille annettiin fysiologista suolaliuosta (30 ml/kg, p.o., 0,9 % natriumkloridia), ja ne laitettiin omiin metaboliahäkkeihinsä.

Virtsat otettiin talteen 1, 3 ja 6 tunnin kuluttua lääkkeen annosta. Virtsatilavuudet mitattiin, ja natrium- ja kaliumpitoisuudet määritettiin liekkifotometrisesti. Vertailuarvojen ja hoidetuista eläimistä saatujen arvojen väliset erot arvioitiin yksisuuntaisella varianssi-analyysillä. 1-difenyylimetyyli-4- $\sqrt{2}$ -(4-metyylifenyyli)-5-metyyli-imidatsol-4-yyli)metyyli]piperatsiinitrihydrokloridilla (30 mg/kg p.o.) oli merkittävä diureettinen vaikutus ($p < 0,05$), joka havaittiin 1 ja 6 tunnin kuluttua lääkkeen annosta. Yhdisteellä (30 mg/kg p.o.) oli merkittävä natriureettinen vaikutus 3 ja 6 tunnin aikana. Merkittäviä kaliureettisia vaikutuksia ei havaittu yhdisteen annon jälkeen.

Virtsatilavuus (ml)

	Kumulatiivinen aika	Vertailunäyte, väliaine*		
		5 mg/kg p.o.	15 mg/kg p.o.	30 mg/kg p.o.
1 tunti	3,3 ± 2,7	5,7 ± 2,5	5,7 ± 4,4	6,5 ± 2,3
3 tuntia	7,3 ± 3,3	9,5 ± 3,6	9,8 ± 3,2	10,5 ± 2,5
6 tuntia	9,6 ± 3,9	11,8 ± 3,9	11,7 ± 3,3	14,6 ± 1,4

Natriumioni (mekv.)

	Kumulatiivinen aika	Vertailunäyte, väliaine*		
		5 mg/kg p.o.	15 mg/kg p.o.	30 mg/kg p.o.
1 tunti	,06 ± 0,08	,07 ± 0,06	,12 ± 0,16	,15 ± 0,12
3 tuntia	,28 ± 0,31	,39 ± 0,25	,44 ± 0,20	,79 ± 0,38
6 tuntia	,55 ± 0,44	,73 ± 0,32	,68 ± 0,28	1,48 ± 0,24

Kaliumioni (mekv.)

Kumulatiivinen aika	Vertailunäyte, väliaine	5 mg/kg	15 mg/kg	30 mg/kg
		p.o.	p.o.	p.o.
5				
1 tunti	,03 ±,03	,04 ±,03	,04 ±,05	,04 ±,03
3 tuntia	,13 ±,09	,16 ±,09	,12 ±,06	,15 ±,08
6 tuntia	,22 ±,12	,26 ±,12	,20 ±,08	,27 ±,06

Koe-esimerkki 3

10

Ärtyvä suolisto -oireisto

15

Käytetty testi oli muunnos Machtin ja Barba-Gosen [J. Amer. Pharm. Assoc. 20 (1931) 558] menetelmästä, jossa mitataan kuljetusaikaa seuraamalla hiiliaterian kulkeutumista suoliston läpi. Tässä mallissa kuljetusta tajuissaan olevien hiirten (15-20 g) suoliston läpi nopeutettiin antamalla suun kautta bariumkloridia (300 mg/kg) samanaikaisesti hiiliaterian kanssa. Eläimet lopetettiin 10 min:n kuluttua, ja mitattiin hiilen kulkema matka.

1-difenyylimetyyli-4- $\sqrt{2}$ -(4-metyylifenyyli)-5-metyyliimidatsol-4-yyli)metyyli]piperatsiinitrihydrokloridia annettiin suun kautta 15 min ennen kokeen aloittamista, ja laskettiin sen vaikutus stimuloimattomaan tai bariummilla stimuloituun hiiliaterian kuljetukseen suolistossa. Tulokset ilmoitetaan Ba^{2+} :lla indusoidun kokonaiskuljetuksen inhibitioprosenttina eikä Ba^{2+} :n vaikutusta edustavan osan inhibitioprosenttina, ja ne esitetään alla olevassa taulukossa.

20

25

...

..

30

Annos, 15 min aikaisemmin (mg/kg p.o.)	Muutos (%) Ba^{2+}	Ba^{2+} :n vaikutuksen esto (%)	Normaalin kuljetuksen esto (%)
5	+ 93 %	+ 14 %	- 19,3 %
25	+ 93 %	- 30,4 %	- 28,7 %
60	+ 93 %	- 31,7 %	- 16,1 %

...

Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä annetaan noudattaen terapeuttisesti vaikuttavaa annostusta, ts. annostusta, joka riittää edellä kuvattujen sairaustilojen hoitoon. Tässä kuvattuja aktiivisia yhdisteitä ja suoloja
5 voidaan antaa millä tahansa antotavalla, joka on hyväksytty samankaltaisiin käyttötarkoituksiin käytettävien aineiden yhteydessä.

Päivittäinen annos on yleisesti ilmaistuna 0,02 - 50 mg/painokilo vuorokaudessa kaavan A mukaista aktiivista yhdistettä.
10

Useimmissa tiloissa saavutetaan hoitovaste annostuksen ollessa suuruusluokkaa 0,1 - 4 mg/painokilo vuorokaudessa. 70 kg painavalle henkilölle annettava annostus olisi siten noin 1,4 - 3500 mg/vrk, edullisesti noin
15 7,0 - 280 mg/vrk.

Kyseessä olevan sairaustilan mukaan anto voi tapahtua mitä tahansa hyväksytyä systeemistä tietä, esimerkiksi parenteraalisesti, oraalisesti, laskimonsisäisesti tai nenän kautta kiinteinä, puolikiinteinä tai nestemäisinä antomuotoina, kuten esimerkiksi tabletteina, peräpuikkoina, pillereinä, kapseleina, jauheina, liuoksina, suspensioina, aerosoleina, emulsioina tms., edullisesti yksikköannosmuotoina, jotka soveltuvat tarkkojen
20 annosten yksinkertaiseen antoon. Koostumukset sisältävät tavanomaista farmaseuttista kantajaa tai jatkeainetta ja kaavan A mukaista aktiivista yhdistettä, ja voivat lisäksi sisältää muita lääketieteellisiä aineita, farmaseuttisia aineita, kantajia, apuaineita jne.
25

Annettavaksi tarkoitettu farmaseuttinen koostumus voi haluttaessa sisältää myös pieniä määriä myrkyttömiä apuaineita, kuten kostutus- tai emulgointiaineita, puskuriaineita tms., kuten esimerkiksi natriumasetaattia, sorbitaanimonolauraattia, trietanoliamiinioliaattia jne.
30

Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä annetaan yleensä farmaseuttisina koostumuksina, joka sisältää far-
35

maseuttista jatkeainetta yhdistettynä kaavan A mukaiseen yhdisteeseen. Lääkkeen osuus formulassa voi vaihdella koko alueella, jota alan ammattimiehet käyttävät, esimerkiksi noin 0,01 m-%:sta noin 99,99 m-%:iin lääkettä koko formulasta ja noin 0,01 - 99,99 m-% jatkeainetta.

Edellä kuvattujen tilojen hoidossa edullinen antotapa on suun kautta käyttämällä kätevää päivittäisanosteluohjelmaa, jota voidaan säätää tilan vakavuusasteen mukaan. Tällaista oraalista antoa varten muodostetaan farmaseuttisesti hyväksyttävä, myrkytön koostumus sisältämällä kaavan A mukaista yhdistettä mihin tahansa normaalisti käytettävään jatkeaineeseen, kuten esimerkiksi lääkelaatua olevaan mannitoliin, laktoosiin, tärkkelykseen, magnesiumstearaattiin, natriumsakariiniin, talkkiin, selluloosaan, glukoosiin, gelatiiniin, sakkaroosiin, magnesiumkarbonaattiin tms. Tällaiset koostumukset ovat liuosten, suspensioiden, tablettien, pillereiden, kapseleiden, jauheiden, hitaasti vapauttavien formuloiden tms. muodossa. Tällaiset koostumukset voivat sisältää 0,01 - 99,99 m-% kaavan A mukaista yhdistettä, mutta edullisesti tällaiset koostumukset sisältävät 25 - noin 80 m-% yhdistettä.

Koostumukset ovat edullisesti pillereiden tai tablettien muodossa, ja siten koostumukset sisältävät aktiivisen aineosan ohella laimennusainetta, kuten laktoosia, sakkaroosia, dikalsiumfosfaattia tms.; hajoamista edistävää ainetta, kuten tärkkelystä tai sen johdannaisia; liukastusainetta, kuten magnesiumstearaattia tms.; ja sideainetta, kuten tärkkelystä, polyvinyylipyrrolidonia, arabikumia, gelatiinia, selluloosaa ja sen johdannaisia tms.

Systemiseen antoon tarkoitettujen peräpuikkojen perinteellisiin side- ja kantoaineisiin kuuluvat esimerkiksi polyalkyleeniglykoli ja triglyseridit [esimerkiksi PEG 1000 (96 %) ja PEG 4000 (4 %)]. Tällaisia peräpuikkoja voidaan muodostaa seoksista, jotka sisältävät aktiiv-

visia aineosia noin 0,5 - 10 m-%; edullisesti noin 1 - 2 m-%.

Nestemäisiä farmaseuttisia annettavissa olevia koostumuksia voidaan valmistaa esimerkiksi liuottamalla, dispergoimalla jne. edellä kuvattua aktiivista yhdistettä (noin 0,5 - 20 %) ja mahdollisia farmaseuttisia apuaineita kantajaan, kuten esimerkiksi veteen, fysiologiseen suolaliuokseen, dekstroosin vesiliuokseen, glyseroliin, etanoliin tms., jolloin muodostuu liuos tai suspensio.

Varsinaiset menetelmät tällaisten antomuotojen valmistamiseksi ovat alan ammattimiesten tuntemia tai heidän selvitettävissään; katso esimerkiksi Remington's Pharmaceutical Sciences, 16. p., Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania 1980. Annettava koostumus sisältää joka tapauksessa farmaseuttisesti vaikuttavan määrän yhtä tai useampaa aktiivista yhdistettä hoidettavan tilan helpottamiseksi.

Valmistus 1

20 Kaavan 1 mukaisen lähtöaineen valmistus

Liuos, joka sisälsi 1 mol (117,5 g) tolunitriiliä absoluuttisessa (99-%:ssa) etanolissa (500 ml), kyllästettiin kuivalla HCl-kaasulla, ja sekoitettiin seosta huoneen lämpötilassa yön yli. Ensimmäinen erä kiteitä otettiin talteen suodattamalla, väkevöitiin sitten emäliuokset ja laitettiin ne pakastimeen (-18°C) 16 tunniksi. Tällöin saatiin toinen erä tuotetta, jolloin kokonaissaannoksi tuli 80 %. Raakatuote (160 g) laitettiin ilman lisäpuhdistusta NH₃:lla kyllästettyyn metanoliin (200 ml) annoksittain ja sekoittaen. Kun oli tapahtunut täydellinen liukeneminen, reaktioseos jätettiin yöksi huoneen lämpötilaan, ja poistettiin sitten kolmasosa metanolista alipaineessa. Tuloksena oleva liuos laimennettiin isopropyyliaasetatilla (200 ml), ja jätettiin seos kiteytymään huoneen lämpötilaan 1 vrk:n ajaksi. Haluttu

toluamidihydrokloridi otettiin talteen suodattamalla, kuivattiin yön yli lämpötilassa 50°C ja käytettiin ilman lisäpuhdistusta seuraavassa vaiheessa (77 g valkeaa jauhetta, saanto 90 %).

5 77 g edellä mainittua bentsamidiinihydrokloridia liuotettiin veteen (200 ml), ja lisättiin sitten 1 ekvivalentti butaanidionia. pH säädettiin arvoon 7,2 N natriumhydroksidiliuoksella, ja reaktioseoksen annettiin seistä 2 tuntia lämpötilassa 0°C. Muodostunut valkea
10 kiinteä aine erotettiin suodattamalla ja pestiin asetonilla. Raakatuote (93 g) liuotettiin 10 N HCl-liuokseen (500 ml), ja pidettiin liuosta sitten sekoittaen lämpötilassa 100°C 6 tuntia. Jäähdytyksen jälkeen muodostunut
15 valkea kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla ja uudelleenkiteytettiin vedestä, jolloin saatiin 65 g 2-(4-metyylifenyyli)-5-metyyli-4-hydroksimetyyli-1H-imidatsolia, sulamispiste 167-169°C.

Tämä 4-hydroksimetyyli-1H-imidatsoli saatettiin sitten reagoimaan tionyylihalogenidin kanssa edellä kuvattuja menettelyjä noudattaen, jolloin muodostui 2-(4-metyylifenyyli)-4-kloorimetyyli-5-metyyli-1H-imidatsoli-
20 hydrokloridi, jota käytetään esimerkissä 1.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä.

25 Esimerkki 1

1-difenyylimetyyli-4-[(2-(4-metyylifenyyli)-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)metyyli]piperatsiini ja sen johdannaisia

...
..
30 1A. Kaava A, jossa R¹ on 4-metyylifenyyli; R² on metyyli; R³ on vety, R⁴ ja R⁵ ovat fenyylejä; m on 2; n on 0; ja q on 0

50 g (0,2 mol) 2-(4-metyylifenyyli)-4-kloorimetyyli-5-metyyli-1H-imidatsolihydrokloridia liuotetaan etano-

lin ja veden seokseen suhteessa 60:40 (200 ml), ja lisätään liuos pisaroitain palautusjäähdyttäjän alla kiehuvaan liuokseen, joka sisältää 55 g (0,2 mol) N-(difenyylimetyyli)piperatsiinia ja 24 g (0,6 mol) natriumhydroksidia etanolin ja veden seoksessa suhteessa 60:40 (200 ml). 2-3 tunnin kuluttua 1-difenyylimetyyli-4-[(2-(4-metyylifenyyli)-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)metyyli]piperatsiini saostui reaktioseoksesta. Kun kiteiden oli annettu seistä huoneen lämpötilassa, ne erotettiin suodattamalla ja uudelleenkiteytettiin metanolista, jolloin saatiin 70 %:n saannolla vapaata emästä, jonka sulamispiste oli 220-222°C.

Vapaa emäs muutettiin happoadditiosuolakseen esimerkin 6 mukaisella menetelmällä.

15 1B. Kaava A, jossa R¹ ja R² vaihtelevat

Samalla tavalla, edellä olevan kohdan A mukaista menettelyä noudattaen, mutta korvaten 2-(4-metyylifenyyli)-4-kloorimetyyli-5-metyyli-1H-imidatsolihydrokloridi seuraavilla yhdisteillä:

20 2-fenyylimetyyli-4-kloorimetyyli-5-metyyli-1H-imidatsolihydrokloridi;

2-(4-kloorifenyyli)-4-kloorimetyyli-5-metyyli-1H-imidatsolihydrokloridi;

25 2-(3-kloorifenyyli)-4-kloorimetyyli-5-metyyli-1H-imidatsolihydrokloridi;

2-(4-metoksifenyyli)-4-kloorimetyyli-5-metyyli-1H-imidatsolihydrokloridi; ja

2-(3,4-dimetoksifenyyli)-4-bromimetyyli-5-metyyli-1H-imidatsolihydrokloridi;

30 saadaan seuraavat yhdisteet:

1-difenyylimetyyli-4-[(2-fenyylimetyyli-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)metyyli]piperatsiini, jonka trihydrokloridisuolan sulamispiste on 214°C;

35 1-difenyylimetyyli-4-[(2-(4-kloorifenyyli)-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)metyyli]piperatsiini, jonka trihydrokloridisuolan sulamispiste on 216°C;

1-difenyyylimetyyli-4-[(2-(3-kloorifenylyli)-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)metyyli]piperatsiini, jonka trihydrokloridisuolan sulamispiste on noin 215°C;

5 1-difenyyylimetyyli-4-[(2-(4-metoksifenylyli)-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)metyyli]piperatsiini, jonka trihydrokloridisuolan sulamispiste on noin 225°C; ja

1-difenyyylimetyyli-4-[(2-(3,4-dimetoksifenylyli)-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)metyyli]piperatsiini, jonka trihydrokloridisuolan sulamispiste on 230°C.

10 1C. Kaava A, jossa q , R^4 ja R^5 vaihtelevat

Vastaavalla tavalla, edellä olevan kohdan A mukaista menettelyä noudattaen, mutta korvaten N-(difenyyylimetyyli)piperatsiini seuraavilla yhdisteillä:

15 N-[di-(4-kloorifenylyli)metyyli]piperatsiini; ja

N-[di-(4-fluorifenylyli)metyyli]piperatsiini

saadaan seuraavat yhdisteet:

1-[di-(4-kloorifenylyli)metyyli]-4-[(2-(4-metyyli-fenylyli)-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)metyyli]piperatsiini, jonka trihydrokloridisuolan sulamispiste on noin 225°C; ja

1-[di-(4-fluorifenylyli)metyyli]-4-[(2-(4-metyyli-fenylyli)-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)metyyli]piperatsiini, jonka trihydrokloridisuolan sulamispiste on noin 210°C.

25 1D. Kaava A, jossa R^1 , R^2 , R^4 , R^5 ja q vaihtelevat

Vastaavalla tavalla, noudattaen edellä olevien kohtien B ja C mukaisia menettelyjä, valmistetaan muita kaavan A, jossa R^3 on vety, m on 2 ja n on 0, mukaisia yhdisteitä, kuten seuraavat:

30 1-difenyyylimetyyli-4-[(2-(3-trifluorimetyyllifenylyli)-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)metyyli]piperatsiini, jonka trihydrokloridisuolan sulamispiste on noin 210°C;

1-difenyyylimetyyli-4-[(2-fenylyli-1H-imidatsol-4-yyli)metyyli]piperatsiini, jonka fumaraattisuolan sulamispiste on 170°C;

1- \overline{di} -(4-kloorifenylyli)metyyli-4- $\overline{[}$ (2-fenylyli-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)metyyli $\overline{]}$ piperatsiini, jonka trihydrokloridisuolan sulamispiste on 220°C; ja

5 1- $\overline{4,4}$ -di-(4-fluorifenylyli)butyyli-4- $\overline{[}$ (2-(2-fenylyli-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)metyyli $\overline{]}$ piperatsiini, jonka trihydrokloridisuolan sulamispiste on 198°C.

1E. Kaava A, jossa m vaihtelee

10 Vastaavalla tavalla, noudattaen edellä olevien kohtien A ja D mukaisia menettelyjä, mutta korvaten niissä käytetyt piperatsiinit vastaavilla diatsepiineilla valmistetaan kaavan A, jossa m on 3, mukaisia yhdisteitä.

15 Korvaamalla esimerkiksi 2-fenylyli-4-kloorimetyyli-5-metyyli-1H-imidatsolihydrokloridilla 2-(4-metyyli-fenylyli)-4-kloorimetyyli-5-metyyli-1H-imidatsolihydrokloridi ja difenyylimetyyli-4-diatsepiinilla difenyylimetyyli-4-piperatsiini saadaan 1-difenyylimetyyli-4- $\overline{[}$ (2-fenylyli-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)-metyyli $\overline{]}$ diatsepiini, jonka trihydrokloridisuolan sulamispiste on noin 205°C.

Esimerkki 2

1-difenyylimetyyli-4- $\overline{[}$ (2-fenylyli-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)etyyli $\overline{]}$ piperatsiini ja sen johdannaisia

25 2A. Kaava 5, jossa R¹ on fenylyli ja R² on metyyli

32 g (0,59 mol) kaliumboorihydridiä lisättiin annoksittain liuokseen, joka sisälsi 30 g (0,15 mol) 2-fenylyli-4-asetyyli-5-metyyli-imidatsolia MeOH:ssa (1500 ml). Kun seosta oli sekoitettu yön yli, poistettiin kiinteä materiaali suodattamalla, ja haihdutettiin siten liuotin alipaineessa, jolloin saatiin 27 g 2-fenylyli-4-(1-hydroksietyyli)-5-metyyli-imidatsolia. Siten saatu raakatuote käytettiin ilman lisäpuhdistusta.

30 2B. Kaava 6, jossa R¹ on fenylyli; R² on metyyli; ja X on kloori

35 27 g (0,13 mol) 2-fenylyli-4-(1-hydroksietyyli)-5-metyyli-imidatsolia liuotettiin kloroformiin (700 ml),

joka sisälsi 44 ml (0,6 mol) tionyylikloridia, ja refluksoitiin seosta 5 tuntia. Seos haihdutettiin jäädytyksen jälkeen ja jäännös trituroitiin asetonissa, jolloin saatiin suunnilleen stoikiometrisella saannolla 2-fenyyli-4-(1-kloorietyyli)-5-metyyli-imidatsolihydrokloridia, sp. 190°C.

2C. Kaava A, jossa R¹ on fenyyli; R² on metyyli; R³ on metyyli; R⁴ ja R⁵ ovat fenyylejä; m on 2; n on 0; ja q on 0

14 g (0,052 mol) N-(difenyylimetyyli)piperatsiinia ja 6 g (0,15 mol) natriumhydroksidia liuotettiin etanolin ja veden seokseen (suhteessa 60:40, 180 ml). Seos kuumennettiin kiehumispisteeseen palautusjäähdyttäjän alla, ja lisättiin sitten pisaroittain 2-fenyyli-4-(1-kloorietyyli)-5-metyyli-imidatsolihydrokloridia etanolin ja veden seoksessa (60:40, 180 ml). Kun seosta oli refluksoitu 4-5 tuntia, sen annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan. Erottunut öljy pestiin kahdesti vedellä ja liuotettiin eetteriin, ja lisättiin vetykloridihappoa. Sakka uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 1-difenyylimetyyli-4-[1-(fenyyli-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)etyyli]piperatsiinitrihydrokloridia (saanto 55 %), jonka sulamispiste oli 215°C.

Esimerkki 3

1-difenyylimetyyli-4-[2-(2-fenyyli-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)-2-hydroksietyyli]piperatsiinitrihydrokloridi ja sen johdannaisia

3A. Kaava 9, jossa R¹ on fenyyli; R² on metyyli; R⁴ ja R⁵ ovat fenyylejä; m on 2; ja q on 0

10 g (0,036 mol) 2-fenyyli-3-(2-bromietanoyyli)-5-metyyli-1H-imidatsolia, 8,5 g (0,034 mol) N-(difenyylimetyyli)piperatsiinia ja 5 g (0,036 mol) kaliumkarbonaattia lisättiin etanoliin (300 ml). Seosta refluksoitiin sekoittaen yön yli. Jäädytyksen jälkeen suolat poistettiin suodattamalla, ja liuotin poistettiin alipai-

neessa. Jäännös uutettiin dikloorimetaanilla ja pestiin kahdesti vedellä. Trituroimalla jäännöstä etanolin kanssa saatiin valkoinen sakka, 1-difenyylimetyyli-4-[2-(3-fenyyli-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)-2-oksoetyyli]piperatsiinia, joka käytettiin seuraavassa reaktiovaiheessa ilman lisäpuhdistusta.

3B. Kaavan A mukainen trihydrokloridisuola, jossa R^1 on fenyyli; R^2 on hydroksyyli; R^4 ja R^5 ovat fenyylejä; m on 2; n on 1; ja q on 0

6 g 1-difenyylimetyyli-4-[2-(2-fenyyli-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)-2-oksoetyyli]piperatsiinia liuotettiin metanoliin (100 ml). Reaktioseos jäähdytettiin lämpötilaan 5°C , ja lisättiin 2 g (0,05 mol) natriumboori-hydridiä annoksittain. Kun seosta oli sekoitettu 2 tuntia huoneen lämpötilassa, se haihdutettiin. Jäännös uutettiin dikloorimetaanilla ja pestiin vedellä. Orgaaninen kerros kuivattiin sitten natriumsulfaatilla, ja liuotin poistettiin alipaineessa. Raakatuote liuotettiin sitten dietyylioksiidiin, ja lisättiin vetykloridihappoa. Valkoinen sakka poistettiin suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin 1-difenyylimetyyli-4-[2-(2-fenyyli-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)-2-hydroksietyyli]piperatsiinitrihydrokloridia, jonka sulamispiste on 200°C .

Esimerkki 4

1-difenyylimetyyli-4-[1-(2-fenyyli-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)-2-metyylipropyli]piperatsiini ja sen johdannaisia

4A. Kaava 12, jossa R^1 on fenyyli; R^2 on metyyli; ja R^3 on isopropyli

35 g (0,45 mol) 2-klooripropaania lisättiin magnesiumin (10,8 g; 0,45 mol) dietylieetterissä (100 ml). Sitten lisättiin 55,8 g (0,3 mol) 2-fenyyli-4-formyyli-5-metyyli-1H-imidatsolia THF:ssä (100 ml). Kun lisäys oli saatettu loppuun, seosta refluksoitiin 30 min, minkä jälkeen se jäähdytettiin ja kaadettiin jääveteen. Vesikerros

5 uutettiin kahdesti dietyylieetterillä (100 ml). Haihdut-
tamalla liuotin saatiin jäännös, joka uudelleenkiteytet-
tiin etanolista, jolloin saatiin 40 g (saanto 58 %) 2-fe-
nyyli-4-(1-hydroksi-2-metyylipropyyli)-5-metyyli-1H-imid-
datsolia, jonka sulamispiste oli 214°C.

4B. Kaava 13, jossa R¹ on fenyyli; R² on metyyli;
R³ on isopropyli; ja X on kloori

10 27 g 2-fenyyli-4-(1-hydroksi-2-metyylipropyyli)-
5-metyyli-1H-imidatsolia liuotetaan kloroformiin
(700 ml), joka sisältää 44 ml tionyylikloridia (SOCl₂),
ja refluksoidaan 5 tuntia. 2-fenyyli-5-metyyli-4-(1-kloori-
2-metyylipropyyli)-1H-imidatsolihydrokloridi eriste-
tään kvantitatiivisella saannolla.

15 4C. Kaavan A mukainen trihydrokloridisuola, jossa
R¹ on fenyyli; R² on metyyli; R³ on isopropyli; R⁴ ja R⁵
ovat fenyylejä; m on 2; n on 0; ja q on 0

20 14 g (0,05 mol) difenyylimetyyli-4-piperatsiinia
ja 6 g (0,15 mol) natriumhydroksidia liuotetaan etanolin
ja veden seokseen (60:40, 180 ml). Seos kuumennetaan kie-
humispisteeseen, ja lisätään sitten pisaroittain 2-fenyy-
li-5-metyyli-4-(1-kloori-2-metyylipropyyli)-1H-imidatso-
lihydrokloridia etanolin ja veden seoksessa (60:40,
180 ml). Kun seosta on refluksoitu 4-5 tuntia, sen anne-
taan jäähtyä huoneen lämpötilaan. Erottuva öljy pestään
25 kahdesti vedellä, liuotetaan sitten eetteriin, ja lisä-
tään vetykloridihappoa. Saostuma uudelleenkiteytetään
etanolista, jolloin saadaan 1-difenyylimetyyli-4-[1-(2-
fenyyli-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)-2-metyylipropy-
li]piperatsiinitrihydrokloridia.

30 Esimerkki 5

1-difenyylimetyyli-4-[2-(4-metyylifenyyli)-5-me-
tyyli-1H-imidatsol-4-yyli)metyyli]piperatsiini ja sen
johdannaisia

35 A. 4-metyylibentsonitriilin liuos 99-%:ssa etano-
lissa kyllästettiin 3 ekvivalentilla kuivaa HCl-kaasua,
ja reaktioseosta sekoitettiin yön yli. Muodostunut sakka

erotettiin suodattamalla, ja emäliuokset laitettiin pakastimeen (-18°C) yöksi. Emäliuoksista saatiin toinen erä tuotetta. Yhdistetyt tuote-erät kuivattiin yön yli lämpötilassa 30°C alipaineessa, jolloin saatiin 78 %:n saannolla etyyli-4-metyyli-bentseenikarboksi-imidaatti-hydrokloridia (kaavan 15 mukainen yhdiste).

B. Vaiheen A tuotetta lisättiin annoksittain ja sekoittaen ammoniakilla kyllästettyyn metanoliin, jota käytettiin 1 litra 1 kilogrammaa kohden vaiheen A tuotetta. Vaiheen A tuote liukeni hitaasti, ja liuosta sekoitettiin yön yli. Liuoksen tilavuus pienennettiin kolmasosaan alipaineessa. Jäljelle jäänyt liuos laimennettiin kolminkertaisella tilavuudella isopropyliasettaattia. Liuos suodatettiin, ja sakkaa kuivattiin yön yli lämpötilassa 50°C , jolloin saatiin 4-metyyli-bentseenikarboksi-imidamidihydrokloridia (kaavan 16 mukaista yhdistettä) 90 %:n saannolla.

C. 1 mol vaiheen B tuotetta liuotettiin 99 %:seen etanoliin (2 l). Lisättiin pisaroittain 1,1 mol butaanidionia, liuos kuumennettiin kiehuvaan ja refluksoitettiin 20 tuntia. Liuoksen annettiin jäähtyä lämpötilaan 30°C , ja lisättiin annoksittain 1 mol jauhemaista bifenyylipiperatsiinia. Tämän jälkeen lisättiin 1 l vettä, 1,5 ekv natriumhydroksidia (12 N liuoksena) ja 1,1 ekv litiumbromidia. Liuos suodatettiin liukenemattomien aineosien poistamiseksi ja sitä refluksoitettiin sitten 5 tuntia. Liuoksen annettiin jäähtyä nuoneen lämpötilaan ja sitä sekoitettiin yön yli. Muodostunut sakka erotettiin suodattamalla, ja suodatuskakku lisättiin etanolin ja veden seokseen (60:40), jota käytettiin 3 l kilogrammaa kohden suodatuskakkua. Liuosta pidettiin 1 tunti lämpötilassa 70°C ja annettiin jäähtyä sitten huoneen lämpötilaan. Muodostunut sakka erotettiin suodattamalla ja kuivattiin yön yli lämpötilassa 80°C alipaineessa, jolloin saatiin 1-difenyylimetyyli-4-

$\sqrt{2}$ -(4-metyylifenylyli)-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)-metyyli]piperatsiinia 88 %:n saannolla.

5 D. Vaiheen C tuotteen, vapaan emäksen, trihydrokloridisuola muodostettiin liuottamalla vaiheessa C saatu vapaa emäs 99-%:seen etanoliin, jota käytettiin 1,1 l yhtä moolia kohden tuotetta. Lisättiin hitaasti 1 mol HCl:a 1 N liuoksena. Liuos suodatettiin ja kuumennettiin sitten lämpötilaan 60°C. Lisättiin hitaasti 10 250 ml 12 N HCl-liuosta. Liuos jäähdytettiin hitaasti lämpötilaan -10°C, erotettiin sakka suodattamalla ja kuivattiin sitä alipaineessa lämpötilassa 100°C 48 tuntia, jolloin saatiin 1-difenyylimetyyli-4- $\sqrt{2}$ -(4-metyylifenylyli)-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)metyyli]piperatsiinitrihydrokloridia, sp. 204-205°C.

15 Esimerkki 6

Vapaan yhdisteen muuttaminen suolaksi

Trihydrokloridisuola - Hydrokloridisuola muodostettiin lisäämällä vetykloridihappoa etanoliin tai eetteriin liuotettuna kaavan A mukaiseen vapaaseen emäkseen. Katso esimerkin 5 vaihe D.

20 Monohydrokloridisuola - 100 g 1-difenyylimetyyli-4- $\sqrt{2}$ -(4-metyylifenylyli)-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)metyyli]piperatsiinia liuotettiin etanoliin (300 ml) lämpötilassa 95°C. Tähän liuokseen lisättiin 25 1 ekv HCl:a 1 N liuoksena sekoittaen. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia, ja haihdutettiin sitten liuottimet alipaineessa. Jäännös liuotettiin eetteriin, ja sakka erotettiin suodattamalla. Sakka uudelleenkiteytettiin isopropyylieetterin ja asetonin seoksesta (1:1), jolloin saatiin 1-difenyylimetyyli-4- $\sqrt{2}$ -(4-metyylifenylyli)-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)metyyli]piperatsiinimonohydrokloridia, sp. 186 - 30 188°C (hajooa).

35 Monomaleaattisuola - 5 g (0,0115 mol) 1-difenyylimetyyli-4- $\sqrt{2}$ -(4-metyylifenylyli)-5-metyyli-1H-imidatsol-

4-yyli)metyyli]piperatsiinia liuotettiin etanoliin (300 ml) lämpötilassa 95°C. Tähän liuokseen lisättiin 1,34 g (0,0115 mol) maleiinihappoa sekoittaen. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia, ja haihdutettiin sitten liuottimet alipaineessa. Sakka uudelleenkiteytettiin isopropyylieetterin ja asetonin (1:1) seoksesta, jolloin saatiin 1-difenyyylimetyyli-4-[2-(4-metyylifenyyli)-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)metyyli]piperatsiinimonomaleaattia, sp. 164-166°C (hajooa).

10 Trifumaraattisuola - Seokseen, joka sisältää 5 g 1-difenyyylimetyyli-4-[2-(4-metyylifenyyli)-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)metyyli]piperatsiinia (0,0115 mol) asetonissa (100 ml), lisättiin 1,33 g (0,0115 mol) fumaarihappoa. Liuos kuumennettiin kiehuvaaksi ja annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan ja seistä huoneen lämpötilassa, kunnes muodostui sakka. Sakka otettiin talteen suodattamalla ja uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 1-difenyyylimetyyli-4-[2-(4-metyylifenyyli)-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)metyyli]piperatsiinin fumaraattisuola, sp. 195°C, lähes kvantitatiivisella saannolla.

Esimerkki 7

Suolan muuttaminen vapaaksi hapoksi

20 g 1-difenyyylimetyyli-4-[2-(4-metyylifenyyli)-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)metyyli]piperatsiinitrihydrokloridia liuotettiin veteen (200 ml). Lisättiin pisarottain ja sekoittaen 5 N natriumhydroksidiliuosta, kun pH oli 8-9. Vesiseos uutettiin kahdesti 200 ml:lla dikloorimetaania. Orgaaniset faasit yhdistettiin ja pestiin kylmällä vedellä neutraaliksi. Lisättiin natriumsulfaattia orgaanisen faasin kuivaamiseksi, ja haihdutettiin sitten liuotin alipaineessa. Tuloksena oleva jäännös kiteytettiin vesipitoisesta etanolista (90 %), jolloin saatiin 1-difenyyylimetyyli-4-[2-(4-metyylifenyyli)-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)metyyli]piperatsiinia.

35 Uttovaihe voidaan haluttaessa jättää pois, jolloin tuote voidaan ottaa suoraan talteen ja uudelleenkiteyttää sen jälkeen.

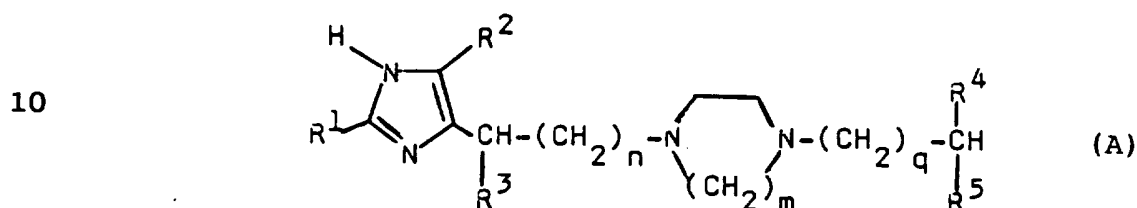
Esimerkki 8

Suolan muuttaminen toiseksi suolaksi

5 g 1-difenyyylimetyyli-2-[2-(4-metyylifenyyli)-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)metyyli]piperatsiinimonofuma-
5 raattia liuotettiin kuumaan etanoliin (100 ml). Lisättiin sekoittaen 3 ml kaupallista väkevää HCl-liuosta (10 N). Liuosta refluksoitettiin 30 min, ja annettiin liuoksen sit-
ten jäähtyä huoneen lämpötilaan. Liuotin poistettiin haihduttamalla, ja jäännös kiteytettiin kahdesti etano-
10 lista lämpötilassa 98°C, jolloin saatiin 1-difenyylime-
tyyli-4-[2-(4-metyylifenyyli)-5-metyyli-1H-imidatsol-4-
yyli)metyyli]piperatsiinitrihydrokloridia, sp. 202-204°C (hajoaa).

Patenttivaatimukset

1. Analogiamenetelmä terapeuttisesti käyttökel-
poisten substituotujen imidatsolyylialkyyli-piperatsiini-
5 ja -diatsepiinijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on
kaava A



15 jossa

R¹ on fenyyliiryhmä, joka mahdollisesti on substituoitu 1
tai 2 halogeeniatomilla, C₁₋₄-alkyyliiryhmällä, C₁₋₄-alkok-
siryhmällä tai trifluorimetyyliiryhmällä;

R² on C₁₋₄-alkyyliiryhmä tai vetyatomi;

20 R³ on C₁₋₄-alkyyliiryhmä, hydroksyyliiryhmä tai vetyatomi;

R⁴ on fenyyliiryhmä, joka mahdollisesti on substituoitu
halogeenilla;

R⁵ on fenyyliiryhmä, joka mahdollisesti on substituoitu
halogeenilla;

25 m on 2 tai 3;

n on 0, 1 tai 2, sillä edellytyksellä, että kun

R³ on hydroksyyliiryhmä, n on 1 tai 2; ja

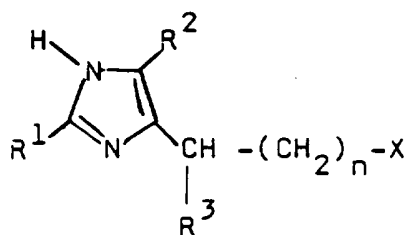
q on 0, 1, 2 tai 3;

30 ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen val-
mistamiseksi,

t u n n e t t u siitä, että

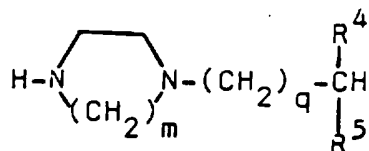
a) kondensoidaan yhdiste, jolla on kaava

35



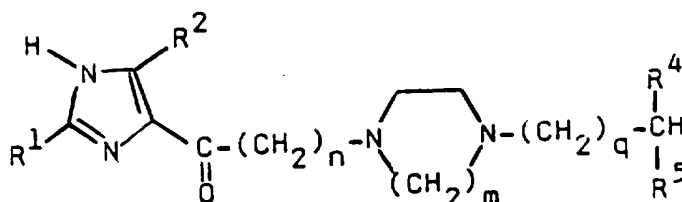
jossa n , R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin edellä, R^3 on vetätyatomi tai C_{1-4} -alkyyliiryhmä ja X on halogeeniatomi, yhdisteen kanssa, jolla on kaava

5



10 jossa m , q , R^4 ja R^5 merkitsevät samaa kuin edellä; tai
b) pelkistetään yhdiste, jolla on kaava

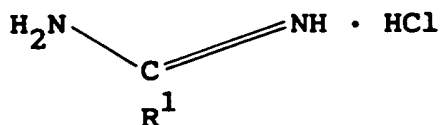
15



20

jossa R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , m ja q merkitsevät samaa kuin edellä ja
 n on 1 tai 2,
jolloin muodostuu yhdiste, jolla on kaava A, jossa R^3 on hydroksyyliiryhmä; tai
c) saatetaan yhdiste, jolla on kaava

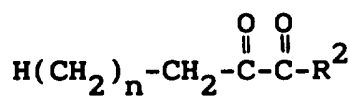
25



30

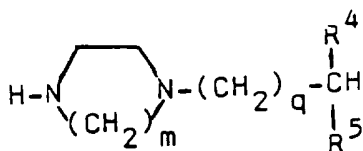
jossa R^1 merkitsee samaa kuin edellä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava

35



jossa n ja R² merkitsevät samaa kuin edellä, ja yhdisteen kanssa, jolla on kaava

5



10 jossa m, q, R⁴ ja R⁵ merkitsevät samaa kuin edellä, jolloin muodostuu yhdiste, jolla on kaava A, jossa R³ on vetyatomi; ja haluttaessa

i) muutetaan kaavan A mukainen vapaa emäs happoadditiosuolakseen; tai

15 ii) muutetaan kaavan A mukaisen yhdisteen happoadditiosuola kaavan A mukaiseksi vapaaksi emäkseksi; tai

iii) muutetaan kaavan A mukaisen yhdisteen happoadditiosuola toiseksi kaavan A mukaisen yhdisteen happoadditiosuolaksi.

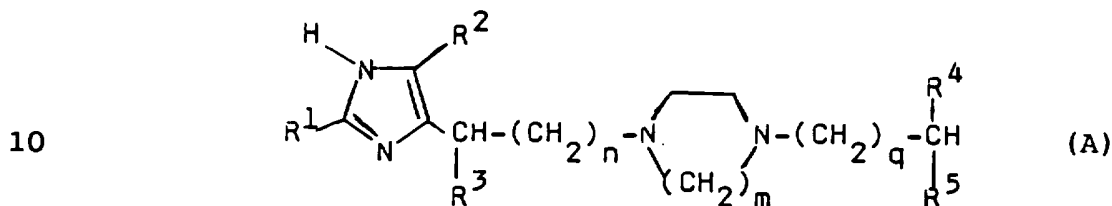
20 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 1-difenyyylimetyyli-4-[(2-(4-metyylifenyyli)-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)metyyli]piperatsiinin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolujen valmistamiseksi.

25 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 1-difenyyylimetyyli-4-[(2-fenyyli-1H-imidatsol-4-yyli)metyyli]piperatsiinin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolujen valmistamiseksi.

30 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, 1-difenyyylimetyyli-4-[(2-fenyyli-5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)metyyli]piperatsiinin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolujen valmistamiseksi.

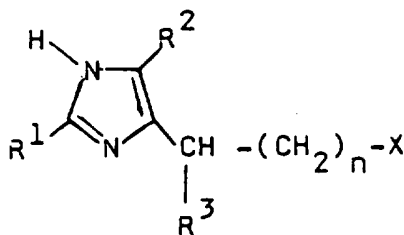
Patentkrav

1. Analogiförfarande för framställning av terapeutiskt användbara substituerade imidazolylalkylpiperazin- och -diazepinderivat med formeln A



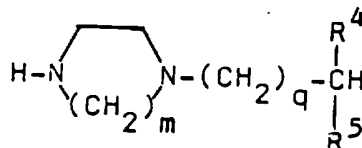
- vari
- 15 R^1 är en fenylgrupp som eventuellt substituerats med 1 eller 2 halogenatomer, C_{1-4} -alkylgrupper, C_{1-4} -alkoxigrupper eller trifluormetylgrupper;
- R^2 är en C_{1-4} -alkylgrupp eller väteatom;
- R^3 är en C_{1-4} -alkylgrupp, hydroxylgrupp eller väteatom;
- 20 R^4 är en fenylgrupp som eventuellt substituerats med halogen;
- R^5 är en fenylgrupp som eventuellt substituerats med halogen;
- m är 2 eller 3;
- 25 n är 0, 1 eller 2, förutsatt att, då R^3 är en hydroxylgrupp, är n 1 eller 2; och
- q är 0, 1, 2 eller 3;
- samt farmaceutiskt godtagbara salter därav,
- k ä n n e t e c k n a t därav, att man
- 30 a) kondenserar en förening med formeln

35



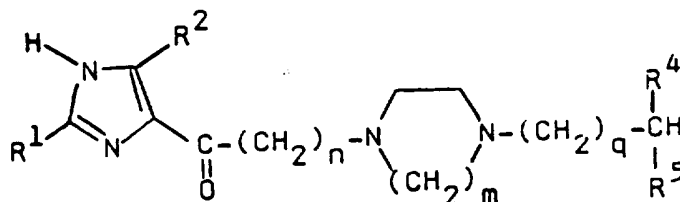
vari n , R^1 och R^2 betecknar samma som ovan, R^3 är en väteatom eller C_{1-4} -alkylgrupp och X är en halogenatom, med en förening med formeln

5



10 vari m , q , R^4 och R^5 betecknar samma som ovan; eller
b) reducerar en förening med formeln

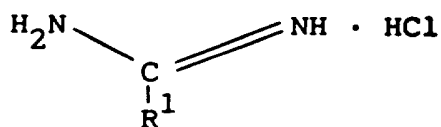
15



20 vari R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , m och q betecknar samma som ovan och n är 1 eller 2,
varvid bildas en förening med formeln A, vari R^3 är en hydroxylgrupp; eller

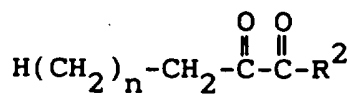
c) omsätter en förening med formeln

25



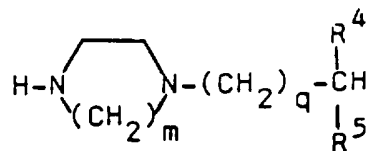
30 vari R^1 betecknar samma som ovan, med en förening med formeln

35



vari n och R^2 betecknar samma som ovan, och med en förening med formeln

5



10 vari m , q , R^4 och R^5 betecknar samma som ovan, varvid bildas en förening med formeln A, vari R^3 är en väteatom; och, ifall önskvärt,

i) överför en fri bas med formeln A till ett syraadditionssalt därav; eller

15 ii) överför ett syraadditionssalt av en förening med formeln A till en fri bas med formeln A; eller

iii) överför ett syraadditionssalt av en förening med formeln A till ett annat syraadditionssalt av föreningen med formeln A.

20 2. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av 1-difenylmetyl-4-[(2-(4-metylfenyl)-5-metyl-1H-imidazol-4-yl)metyl]piperazin eller farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter därav.

25 3. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av 1-difenylmetyl-4-[(2-fenyl-1H-imidazol-4-yl)metyl]piperazin eller farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter därav.

30 4. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av 1-difenylmetyl-4-[(2-fenyl-5-metyl-1H-imidazol-4-yl)metyl]piperazin eller farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter därav.