

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 952000 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 952000

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁶)
C07D417/12

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 26.04.1995

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 26.04.1995

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 27.10.1995

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

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

26.04.1994 JP 6-088509

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Mitsubishi Chemical Corporation, 5-2, Marunouchi 2-chome Chiyoda-ku, Tokyo, Japan, JAPANI, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Furuya, Rikizo, 1000, Kamoshida-cho, Aoba-ku, JAPANI, (JP)

2 •Okushima, Hiromi, 1000, Kamoshida-cho, Aoba-ku, JAPANI, (JP)

3 •Abe, Yuji, 1000, Kamoshida-cho, Aoba-ku, JAPANI, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Tiadiatsinonijohdannaisia

Tiadiazinonderivat

Tiadiatsinonijohdannaisia

Keksinnön kohde

5 Esillä oleva keksintö koskee uusia tiadiatsinonijohdannaisia tai niiden suoloja, jotka ovat käyttökelpoisia kardiotonisena lääkkeenä.

Tekniikan taso

10 Kardiotoniset lääkkeet vaikuttavat suoraan sydämeen ja edistävät sen supistumista. Hyvin erilaisia lääkkeitä on yleisesti käytetty sydämen vajaatoiminnan hoitoon.

Esimerkkejä lääkeaineista, joilla tiedetään olevan kardiotonista aktiivisuutta ja joita on yleisesti käytetty, ovat seuraavat: pyridatsinonijohdannaiset (julkiseksi tulleet JP-julkaisut nro 8 015/83, nro 8 016/83, nro 15 87 283/85, nro 183 282/86, nro 154 670/88, nro 148 865/83, 183 618/83, 203 978/83 ja 84 883/84, US-patenttihakemukset nro 4 661 484 ja nro 4 971 968, julkiseksi tullut EP-julkaisu nro 85 985 jne.); pyridatsiini-3-tionijohdannaiset (JP-patenttijulkaisut nro 188 815/83 ja nro 203 977/83 20 jne.); pyridiini-johdannaiset (julkiseksi tullut JP-julkaisu nro 197 681/85 jne.); pyridonijohdannaiset (julkiseksi tullut JP-julkaisu nro 59 571/90 jne.); 2(1H)-pyrimidinonijohdannaiset (julkiseksi tullut JP-julkaisu nro 59 573/90 jne.); pyradinonijohdannaiset (julkiseksi tullut 25 JP-julkaisu nro 59 574/90); ja tiatsolonijohdannaiset (JP-patenttijulkaisu nro 59 577/90 jne.).

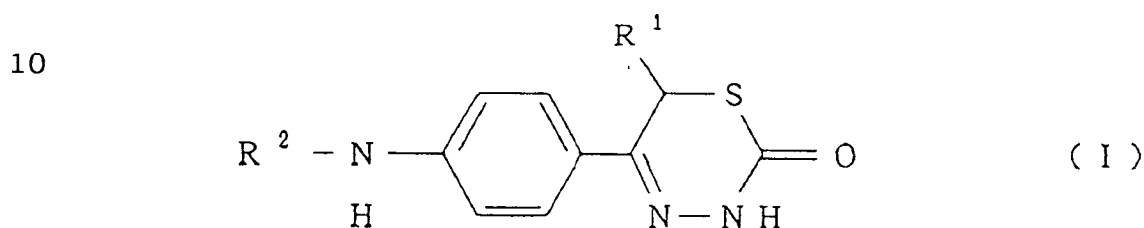
Kuitenkin, mainituilla yleisesti käytetyillä kardiotonisilla lääkkeillä on seuraavia epäkohtia: niillä on hyvin kapeat turvallisuusmarginaalit, ne voivat aiheuttaa 30 rytmihäiriöitä; niiden kardiotoninen vaikutus on lyhytaikainen; ja ne eivät sovellu oraaliseen antoon.

Keksinnön yhteenveto

Keksinnön tarkoituksena on tuoda esiin uusi kardiotoninen lääke, jolla on leveä turvallisuusmarginaali ja 35 joka soveltuu hyväksyttävästi kliiniseen käyttöön.

Esillä olevat keksijät ovat tehneet perusteellisia tutkimuksia edellä mainittujen epäkohtien ratkaisemiseksi ja havainneet, että eräillä tiadiatsinonijohdannaisilla, joilla on spesifinen hetrosyklinen rengas, tai niiden suo-
 5 loilla on erinomainen kardiotoninen vaikutus, ja siten päätyneet keksintöön.

Esillä oleva keksintö tuo esiin tiadiatsinonijohdannaisia, joita esittää seuraava kaava (I),



15 jossa R^1 tarkoittaa vetyatomia tai C_{1-5} -alkyyliä, R^2 tarkoittaa 5- tai 6-jäsenistä heterosyklistä rengasta, jossa on 1 - 3 typpiatomia, yksi happiatomi, yksi rikkiatomi, 1 - 3 typpiatomia ja yksi happiatomi, tai 1 - 3 typpiato-
 20 mia ja yksi rikkiatomi ja joka rengas voi olla substitu-
 oitu vähintään yhdellä substituentilla, joka valitaan ryh-
 mästä, johon kuuluu C_{1-5} -alkyyli, syaani, hydroksi, C_{1-5} -al-
 koksi, amino, C_{1-5} -alkyyliamino, C_{2-6} -dialkyyliamino, C_{2-5} -
 asyyliamino, karboksyyli, C_{2-5} -alkoksikarbonyyli ja karbamo-
 25 yyli; tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviin suoloi-
 hin.

Esillä oleva keksintö tuo edelleen esiin farmaseut-
 tisen koostumuksen, joka sisältää kaavan (I) mukaista yh-
 distettä ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa; sekä
 kardiotonisen lääkkeen, joka sisältää kaavan (I) mukaista
 30 yhdistettä vaikuttavana aineosana.

**Yksityiskohtainen kuvaus erityisen edullisesta so-
 vellutuksesta**

Esillä olevaa keksintöä selostetaan seuraavassa
 yksityiskohtaisemmin.

- R^2 :ta kaavassa (I) kuvataan yksityiskohtaisemmin; esimerkkejä 5- tai 6-jäsenisestä heterosyklisestä renkaasta, jossa on 1 - 3 typpiatomia, ovat pyridyyli, pyridatsinyyli, pyrimidinyyli, pyratsinyyli, s-triatsinyyli, pyrrolyyli, imidatsolyyli, pyratsolyyli, pyrrolidinyyli, pyrrolinyyli, imidatsolidinyyli, imidatsolinyyli, pyratsolidinyyli, pyratsolinyyli, piperidyyli ja piperadinyyli,
- esimerkkejä 5- tai 6-jäsenisestä heterosyklisestä renkaasta, jossa on yksi happiatomi, ovat furyyli, pyranyyli, tetrahydrofuryyli ja tetrahydropyranyyli,
- esimerkkejä 5- tai 6-jäsenisestä heterosyklisestä renkaasta, jossa on yksi rikkiatomi on tienyyli,
- esimerkkejä 5- tai 6-jäsenisestä heterosyklisestä renkaasta, jossa on 1 - 3 typpiatomia ja yksi happiatomi, ovat oksatsolyyli, iso-oksatsolyyli, furatsanyyli ja morfolinyyli,
- esimerkkejä 5- tai 6-jäsenisestä heterosyklisestä renkaasta, jossa on 1 - 3 typpiatomia ja yksi rikkiatomi, ovat tiatsolyyli ja isotiatsolyyli.
- Jokainen edellä määritellyn R^2 :n mainittu heterosyklinen rengas voi mahdollisesti olla substituoitu vähintään yhdellä substituentilla, joka valitaan ryhmästä, johon kuuluu C_{1-5} -alkyyli, kuten metyyli, etyyli, n-propyyli, i-propyyli, n-butyli, t-butyli ja n-pentyyli; syaani; hydroksi; C_{1-5} -alkoksi, kuten metoksi, etoksi, n-propoksi, i-propoksi, n-butylioksi, t-butylioksi ja n-pentyylioksi; amino; C_{1-5} alkyyliamino, kuten metyyliamino, etyyliamino, n-propyyliamino, i-propyyliamino, n-butyliamino ja n-pentyyliamino; C_{2-6} -dialkyyliamino, kuten dimetyyliamino, metyylietyyliamino ja dietyyliamino; C_{2-5} -asyyliamino, kuten asetyyliamino, propionyyliamino ja butyyliamino; karboksyyli; C_{2-5} -alkoksikarbonyyli, kuten metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, n-propoksikarbonyyli, i-propoksikarbonyyli ja n-butoksikarbonyyli; ja karbamoyyli.

Esimerkit R^1 :n mainitusta C_{1-5} -alkyylistä ovat edellä määritellyn mukaisia.

Ryhmät, joita ei ole tuotu spesifisesti esiin mainitun kuvauksen R^1 - ja R^2 -määrittelyissä, voidaan valita mahdollisista yhdistelmistä, jotka perustuvat edellä mainittuihin atomeihin ja ryhmiin, tai alan yleisen tietämyksen mukaisesti.

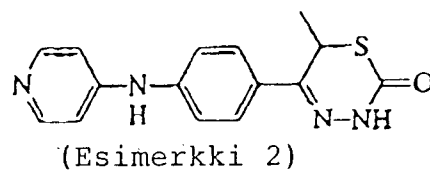
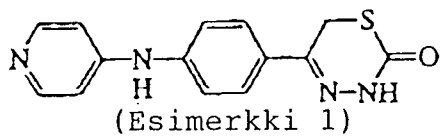
Kaavassa (I), joka määrittelee esillä olevan keksinnön mukaiset tiadiatsinonijohdannaiset, R^2 on edullisesti 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas, jossa on 1 - 3 typpiatomia ja joka rengas voi mahdollisesti olla substituoitu vähintään yhdellä substituentilla edellä kuvatun mukaisesti. Se on edullisemmin 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas, jossa on 1 - 3 typpiatomia ja jossa renkaassa ei ole substituenttia, 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas, jossa on yksi typpiatomi, tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas, jossa on 1 - 3 typpiatomia. Pyridyyli on erityisen edullinen R^2 :n heterosyklinen rengas. R^1 on edullisesti vetyatomi tai metyyli.

Keksinnön mukaiset tiadiatsinonijohdannaiset, joilla on kaava (I), voivat muodostaa farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja. Happaman ryhmän esiintyessä esimerkkejä suoloista ovat metallisuolat, kuten litiumsuolat, natriumsuolat, kaliumsuolat, magnesiumsuolat ja kalsiumsuolat; sekä ammoniumsuolat, kuten ammoniumsuolat; metyyliammoniumsuolat, dimetyyliammoniumsuolat, trimetyyliammoniumsuolat ja disykloheksyyliammoniumsuolat. Emäksisen ryhmän esiintyessä esimerkkejä suoloista ovat mineraalihappojen suolat, kuten hydrokloridit, hydrobromidit, sulfaatit, nitraatit ja fosfaatit; orgaanisten happojen suolat, kuten metaanisulfonaatit, bentseenisulfonaatit, paratolueenisulfonaatit, asetaatit, propionaatit, tartraatit, fumaraatit, maleaatit, malaatit, boraatit, sukkinaatit, sitraatit, bentsoaatit, mandelaatit, sinnamaatit ja laktaatit.

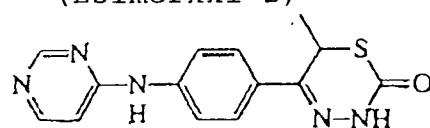
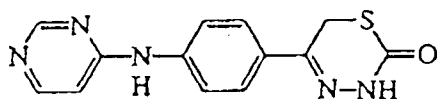
Kun kaavan (I) R^1 on C_{1-5} -alkyyli ja johdannaisissa on automaattisesti asymmetrinen hiili, keksinnön mukaiset tiadiatsinonijohdannaiset käsittävät kaikki (R)-, (S)- ja (RS)-muodot.

- 5 Esillä olevan keksinnön mukaisiin tiadiatsinonijohdannaisiin, joilla on kaava (I), kuuluvista spesifisistä yhdisteistä esitetään esimerkkeinä seuraavat:

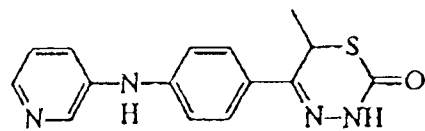
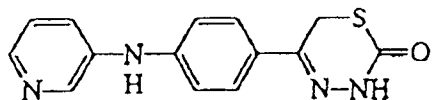
5



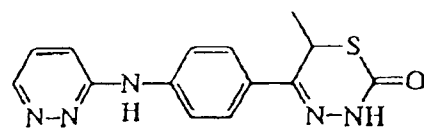
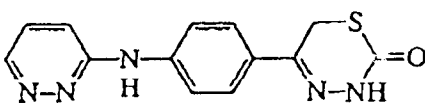
10



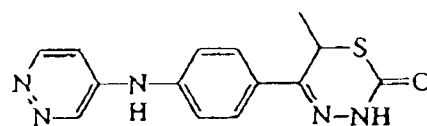
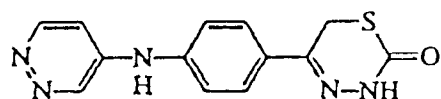
15



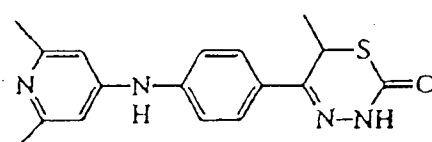
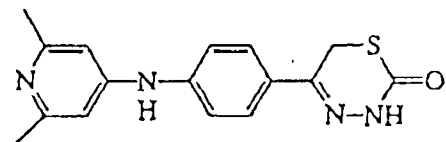
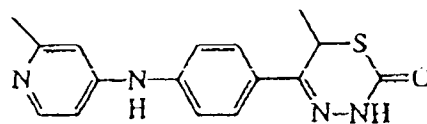
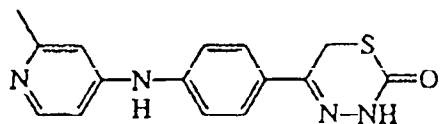
20

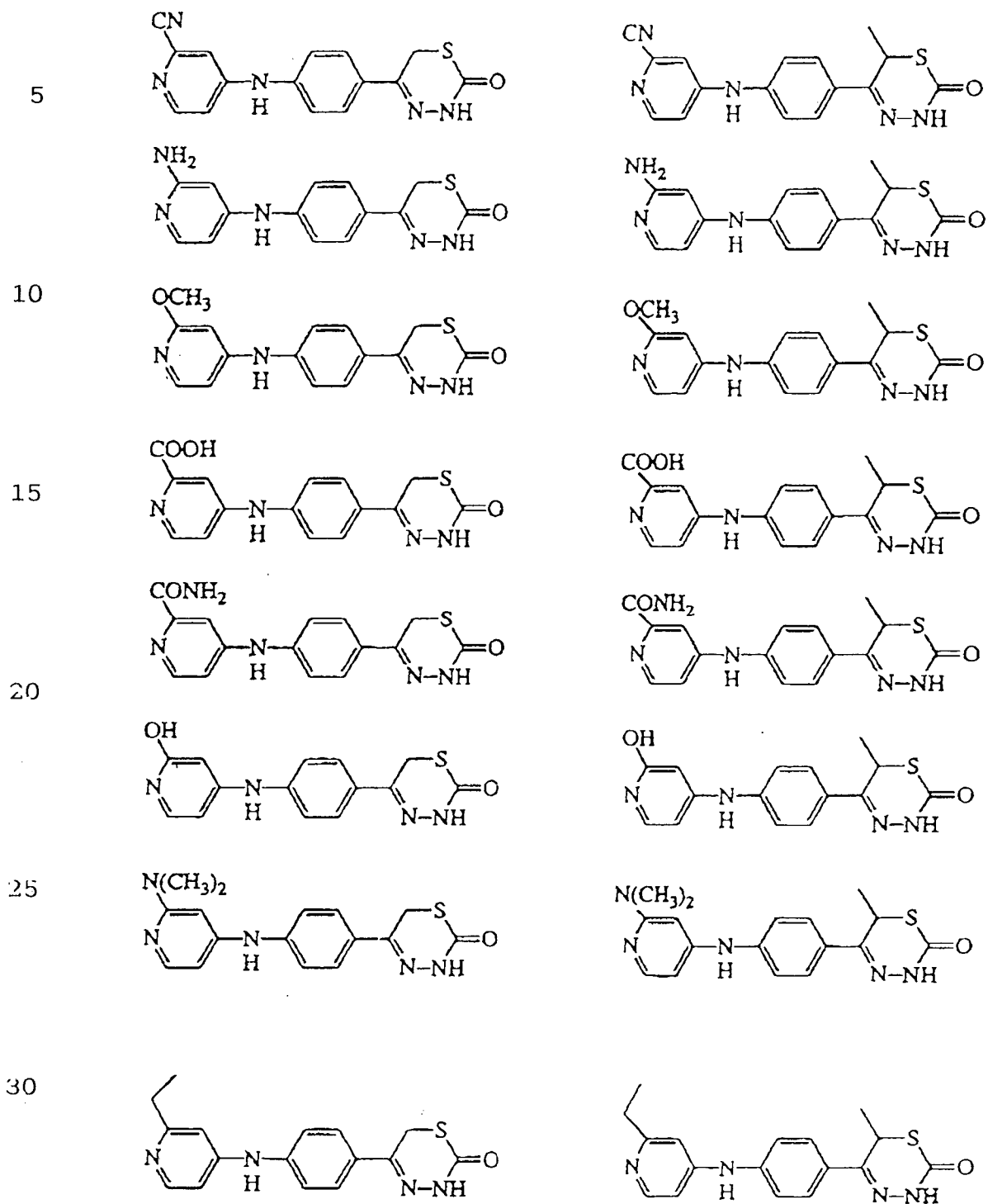


25

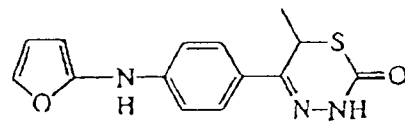
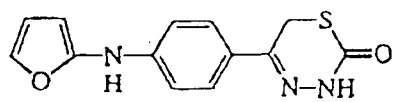


30

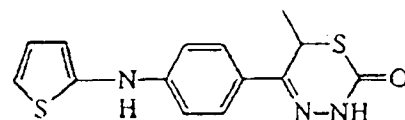
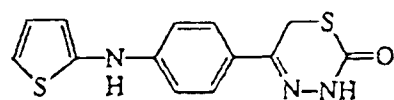




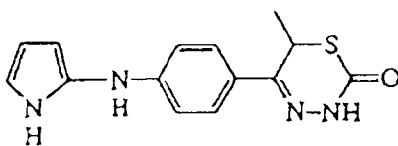
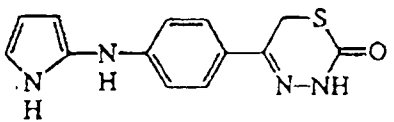
5



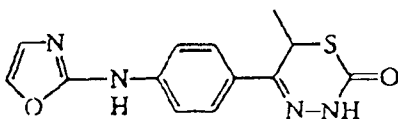
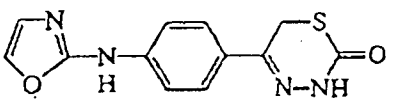
10



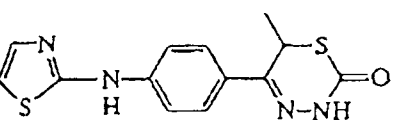
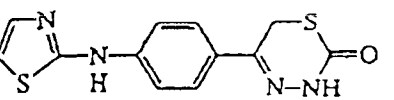
15



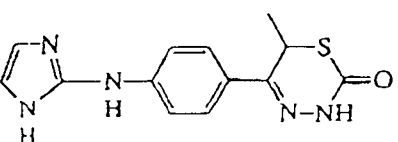
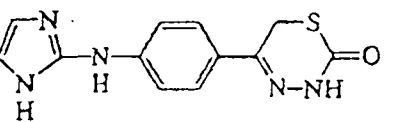
20



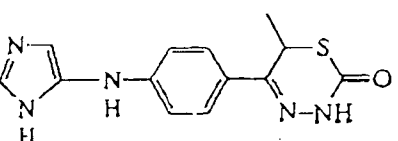
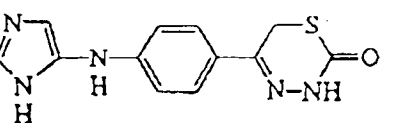
25



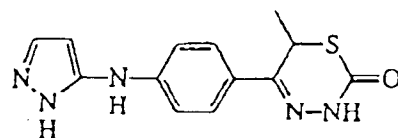
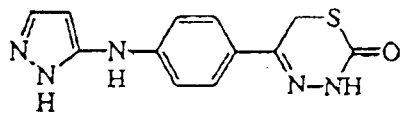
30



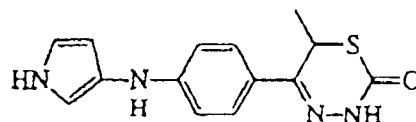
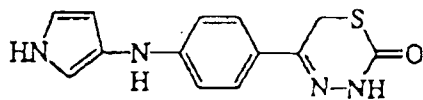
35



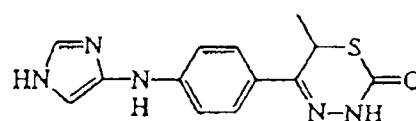
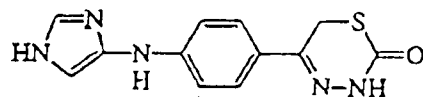
5



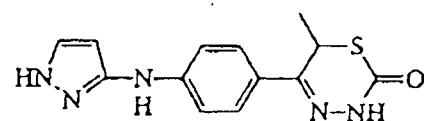
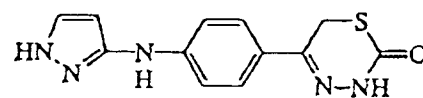
10



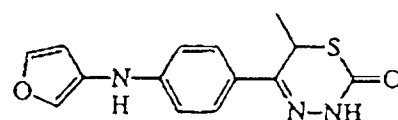
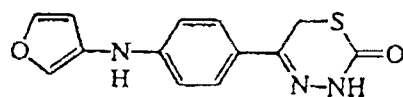
15



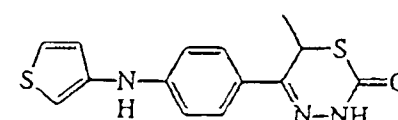
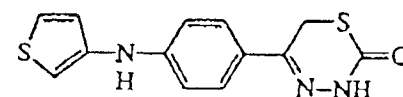
20



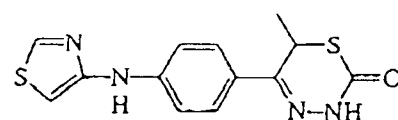
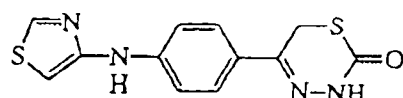
25

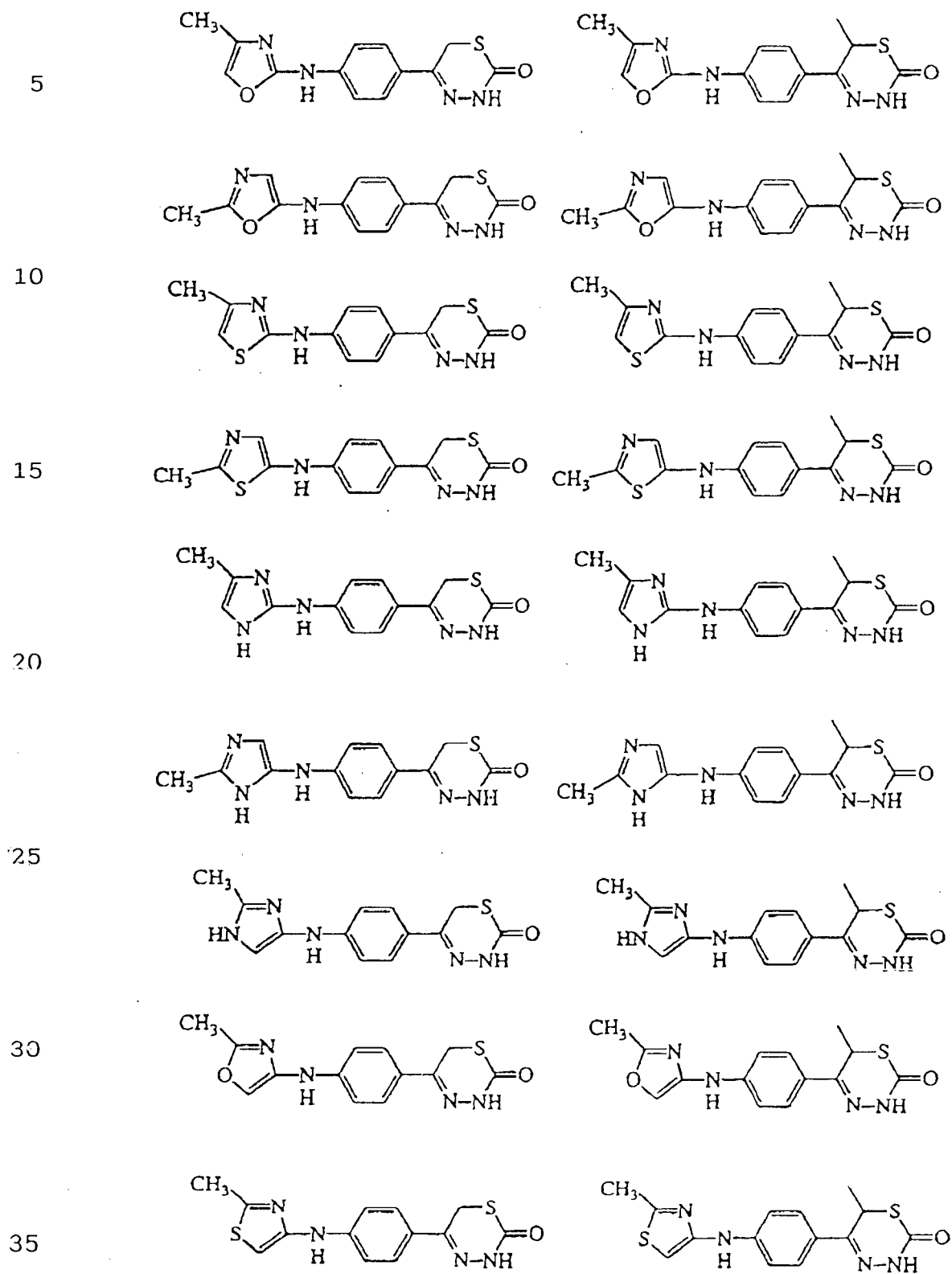


30

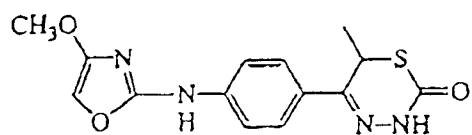
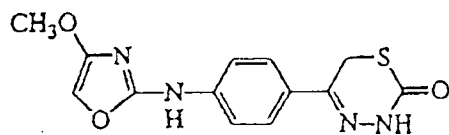


35

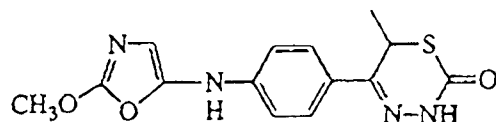
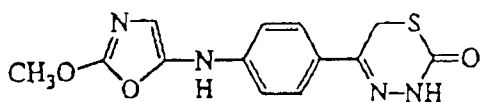




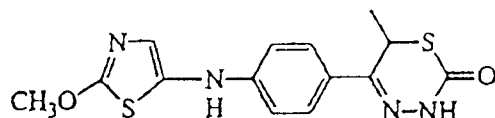
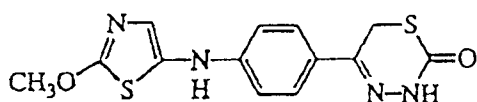
5



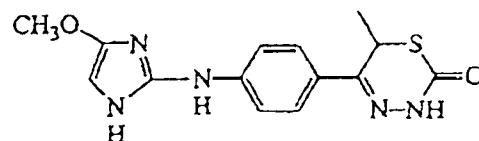
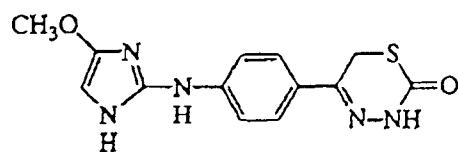
10



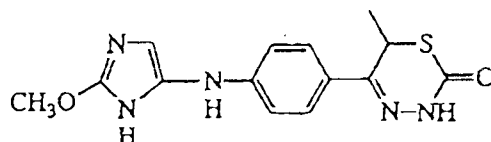
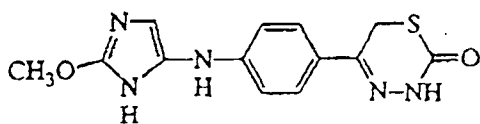
15



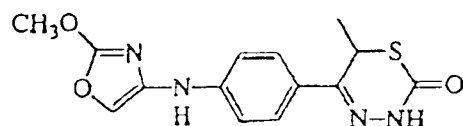
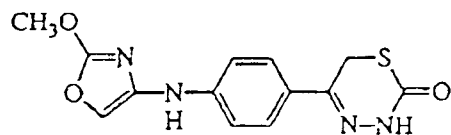
20



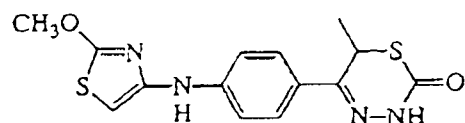
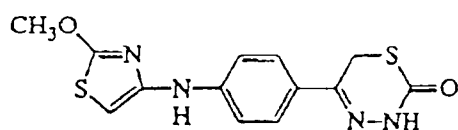
25



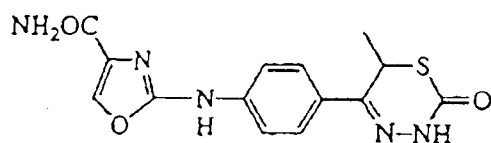
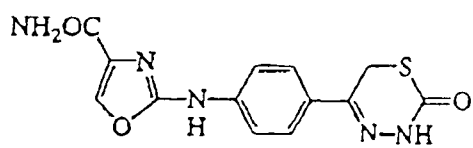
30



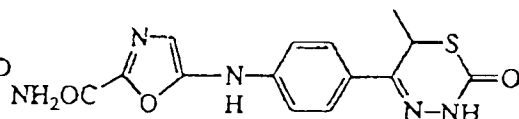
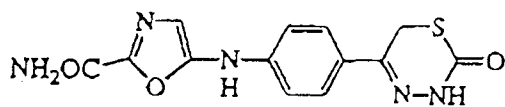
35



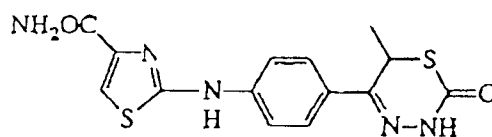
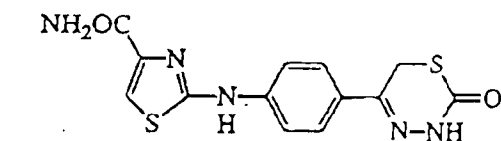
5



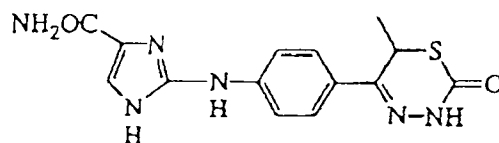
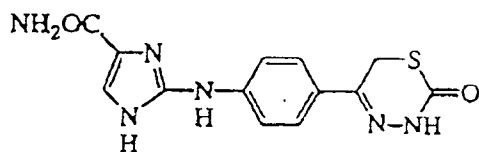
10



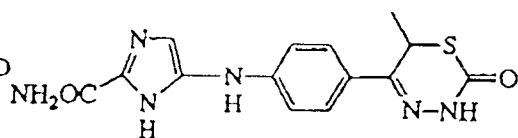
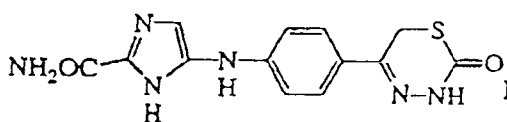
15



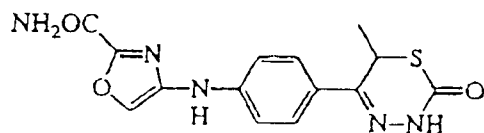
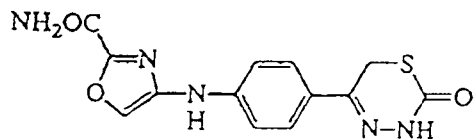
20



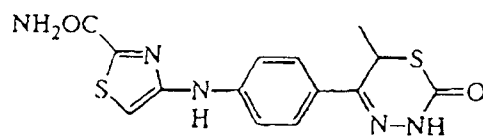
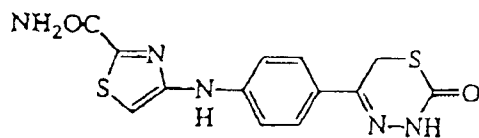
25



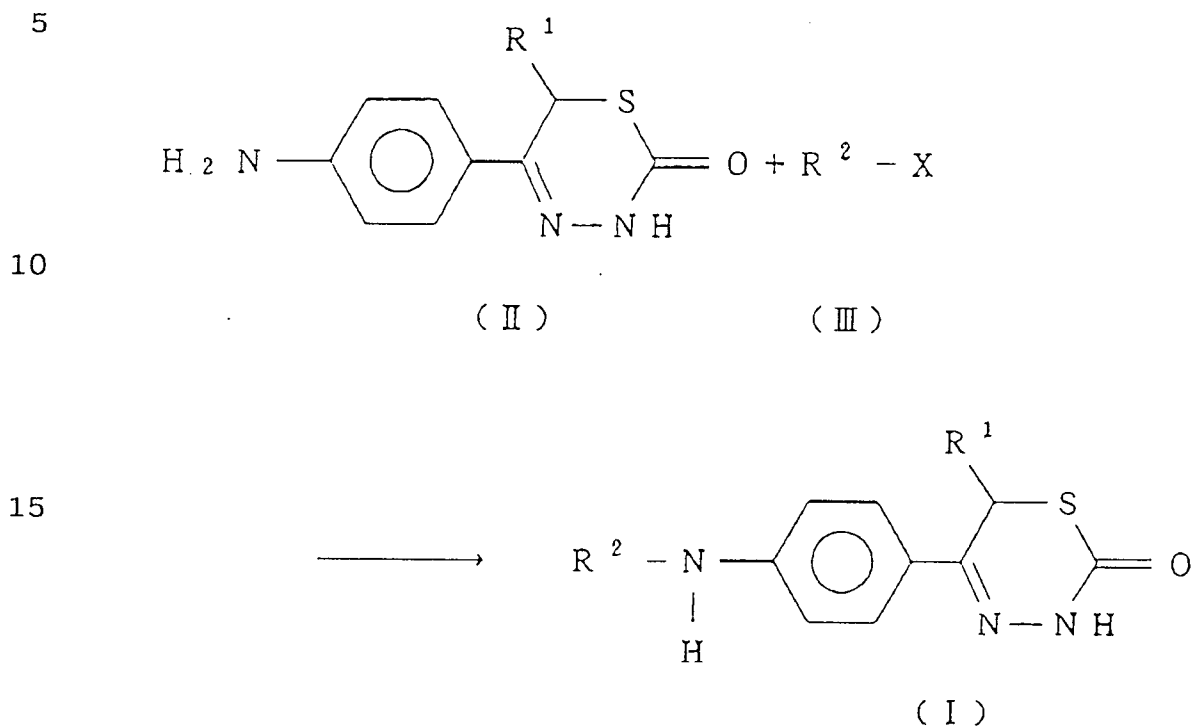
30



35



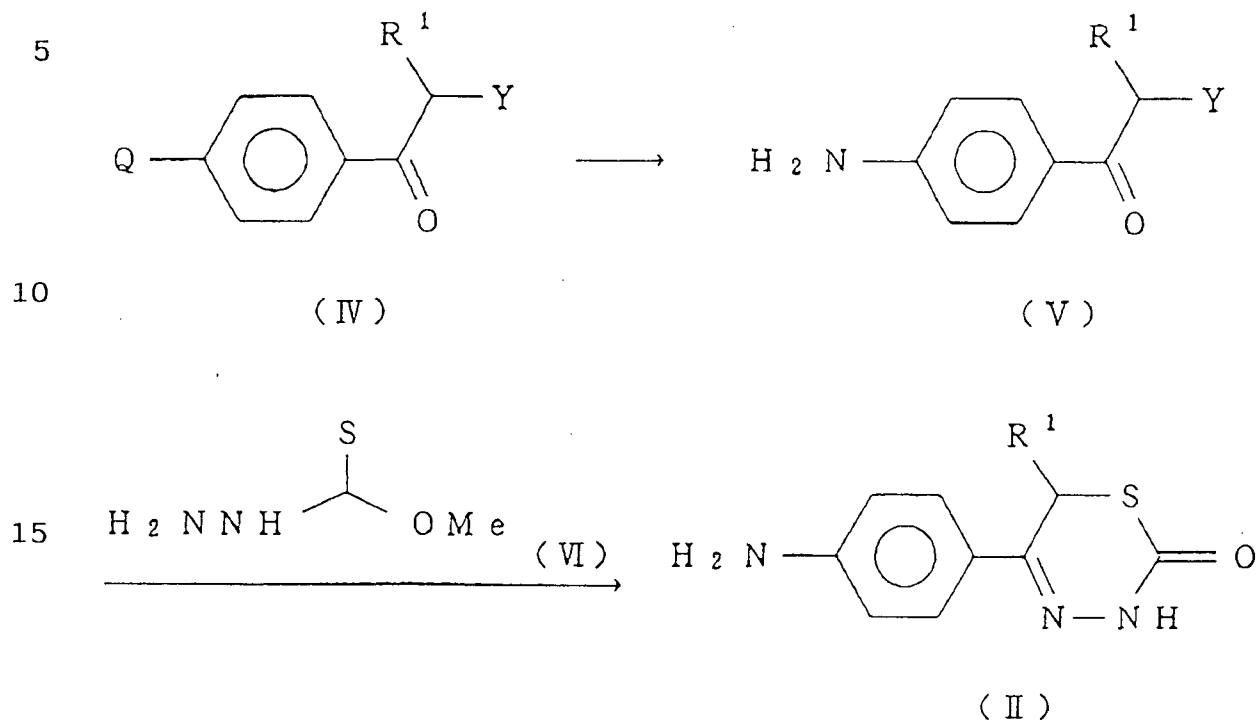
Keksinnön mukaisia tiadiatsinonijohdannaisia, joilla on kaava (I), voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavan reaktion mukaisesti:



(jossa R¹ ja R² ovat edellä määritellyn mukaisia ja X on halogeeniatomi, kuten klooriatomi tai bromiatomi.)

Tarkemmin, kaavan (II) mukaisen yhdisteen annetaan reagoida kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa kuumennuksen alaisena inaktiivisessa liuottimessa, kuten N,N-dimetyyliformamidissa, N,N-dimetyyliasetamidissa tai N-metyyli-2-pyrrolidonissa, lämpötilan ollessa välillä 50 - 200 °C, 0,5 - 10 tunnin ajan, kaavan (I) mukaisten tiadiatsinonijohdannaisten syntetisoimiseksi. Emäkseksi voidaan lisätä orgaanista emästä, kuten trietyyliamiinia tai DBU:-ta (1,8-diatsabisyklo[5.4.0]-7-undekeeni), tai epäorgaanista emästä, kuten kaliumkarbonaattia tai natriumkarbonaattia. Katalyyttinä voidaan käyttää kupariyhdisteitä, kuten metallista kuparia, kuparioksidia tai kuparikloridia.

Lähtöaineena käytettävä kaavan (II) mukainen yhdiste voidaan syntetisoida seuraavan reaktion mukaisesti:



(jossa R¹ on edellä määritellyn mukainen, Q on amino, joka on substituoitu suojaryhmällä, kuten asetyylillä tai bentsyylioksikarbonyylillä; tai substituentti, kuten nitro, joka voidaan konvertoida aminoksi, ja Y on halogeenukseeniatomi, kuten kloori tai bromi.)

Tässä reaktiossa, kun kaavan (IV) mukaisten halo-
ketonijohdannaisien Q on amino, joka on substituoitu suo-
jaryhmällä, kuten asetyylillä tai bentsyylioksikarbonyylil-
lä, niin kaavan (IV) mukaista yhdistettä voidaan kuumentaa
helposti yleisesti käytetyssä liuottimessa, kuten metano-
lissa tai etanolissa, joka sisältää protonihappoa, kuten
suolahappoa tai rikkihappoa, lämpötilassa, joka on huo-
neenlämpötilan ja 100 °C:n tai alle liuottimen refluksi-
lämpötilan välillä, 0,5 - 20 tunnin ajan, kaavan (V) mu-
kaisten anilinohaloketonyhdisteiden syntetisoimiseksi
suojarühmän poistuessa samalla. Kun Q on substituentti,

kuten nitro, joka voidaan konvertoida aminoksi, yhdistettä (IV) voidaan kuumentaa happamissa olosuhteissa tinakloridin läsnä ollessa, lämpötilassa, joka on huoneenlämpötilan ja 100 °C:n tai alle liuottimen refluksilämpötilan välillä, 0,5 - 10 tunnin ajan, yleisen pelkistysmenetelmän mukaisesti kaavan (V) mukaisten aminolinohaloketonyhdisteid

5 den syntetisoimiseksi.

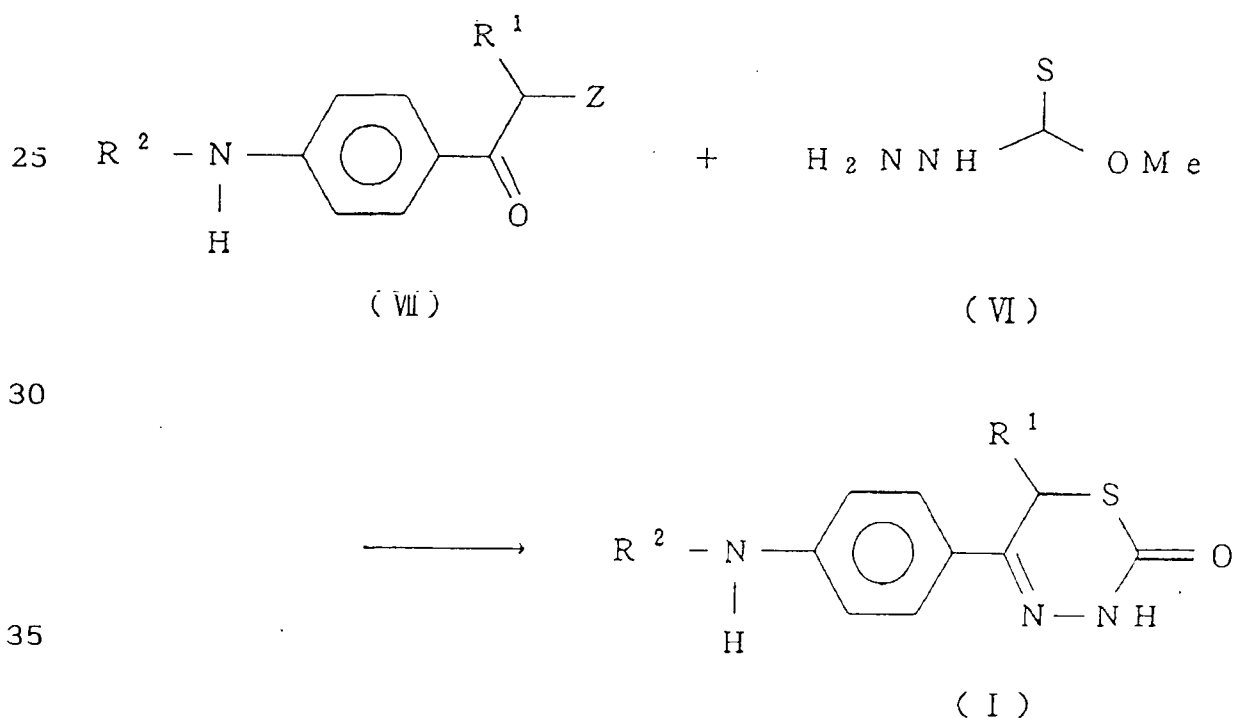
Näin saatujen kaavan (V) mukaisten anilinohaloketonyhdisteid

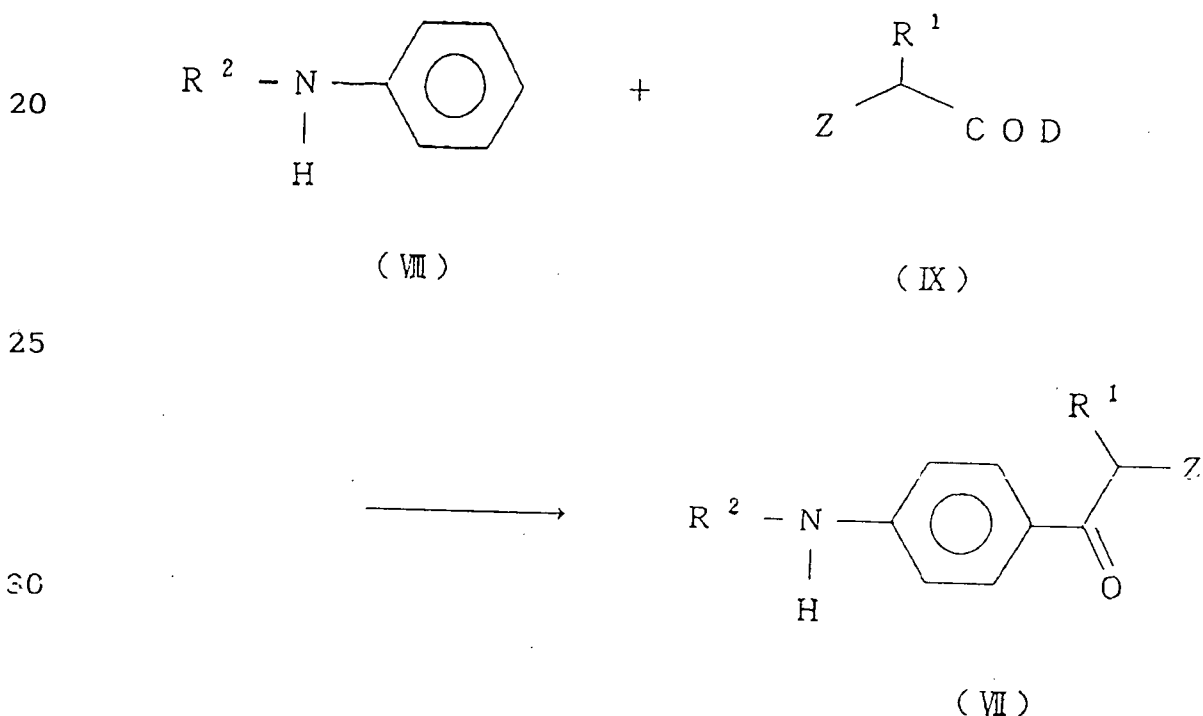
10 toniyhdisteid voidaan antaa reagoida tiokarbatsiinihappojohdannaisten kanssa, joilla on kaava (VI), inaktiivisessa liot

15 ttimessa, kuten etanolissa, terahydrofuraanissa tai asetonitriilissä, lämpötilassa, joka on huoneenlämpötilan ja 100 °C:n tai alle liuottimen refluksilämpötilan välillä, 0,5 - 10 tunnin ajan, halutun kaavan (II) mukaisen välituotteen syntetisoimiseksi. Tämän reaktion yhteydessä voidaan lisätä protonihappoa, kuten suolahappoa, rikkihappoa, p-tolueenisulfonihappoa tai trifluorietikkahappoa.

20 Kaavan (I) mukaisia tiadiatsinonijohdannaiss

20 daan valmistaa myös seuraavan reaktion mukaisesti:





(jossa R^1 ja R^2 ja Z ovat edellä määritellyn mukaisia, D on halogeeniatomi, kuten kloori tai bromi, ja Z ja D ovat samanlaisia tai erilaisia.)

Reaktion mukaisesti, kaavan (VIII) mukaisten aniliinijohdannaisten annetaan reagoida kaavan (IX) mukaisten asyylihalogenidiyhdisteiden kanssa kuumennuksen alaisena inaktiivisessa liuottimessa, kuten dikloorimetaanissa, dikloorietaanissa, nitrometaanissa tai triklooribentseenissä, Lewis-hapon, kuten vedettömän alumiinikloridin, vedettömän alumiinibromidin tai vedettömän tinakloridin, läsnä ollessa lämpötilassa, joka on jäävesilämpötilan ja 100 °C:n tai alle liuottimen refluksilämpötilan välillä, 0,5 - 10 tunnin ajan, sellaisten kaavan (VII) mukaisten haloketonijohdannaisten syntetisoimiseksi, jotka ovat haluttuja välituotteita tiadiatsinonijohdannaisille.

Tässä reaktiossa syntetisoituneet yhdisteet voidaan erottaa ja puhdistaa reaktioseoksesta tunnetulla menetelmällä, kuten uuttamalla, uudelleenkiteyttämällä tai kromatografoimalla.

Esillä olevan keksinnön mukaisilla yhdisteillä on erinomaista kardiotonista aktiivisuutta ja ne ovat käyttökelpoisia aktiivisiksi aineosiksi kardiotonisiin lääkkeisiin sydämen vajaatoiminnan hoitoa varten.

Farmaseuttista käyttöä varten esillä olevan keksinnön mukaisesti saadut kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan formuloida koostumukseksi, joka sisältää asianmukaista kantajaa tai vehikkeliä, joka on yleisesti käytetty ja farmaseuttisesti hyväksyttävä, ja joka koostumus voidaan antaa sopivasti oraalisesti tai parenteraalisesti. Oraalista antoa varten yhdisteet voidaan formuloida jauheeksi, rakeiksi, tableteiksi, sokeripäällysteisiksi tableteiksi, pillereiksi, kapseleiksi, nestemäisiksi valmisteiksi tai vastaaviksi. Parenteraalista antoa varten yhdisteet voidaan formuloida peräpuikoiksi, suspensioksi, nestemäiseksi valmisteeksi, emulsioksi, ampulliksi, injektioksi tai vas-

taavaksi. Voidaan käyttää myös näiden valmisteiden yhdistelmää.

Edellä mainitut valmisteet voidaan valmistaa tunnettujen menetelmien mukaisesti käyttämällä kiinteää tai
5 nestemäistä kantajaa, vehikkeliä tai vastaavaa.

Esimerkkejä valmisteessa käytettävästä kiinteästä kantajasta ovat laktoosi, kaoliini, sakkaroosi, kiteinen selluloosa, maissitärkkelys, talkki, agar, pektiini, stea-
10 riinihappo, magnesiumstearaatti, lesitiini, natriumkloridi ja vastaavat. Esimerkkejä valmisteessa käytettävästä nestemäisestä kantajasta ovat glyseriini, maapähkinäöljy, polyvinyylipyrrolidoni, oliiviöljy, etanoli, bentsyylialkoholi, propyleeniglykoli, vesi ja vastaavat.

Lääkäri voi määrätä annettavan annoksen potilaan
15 iän, sukupuolen, kehonpainon, herkkyyden, antomenetelmän, antoajan ja antovälien, sairauden asteen, fyysisen tilan, valmisteen ominaisuuksien, valmistuksen, laadun sekä vaikuttavan aineosan laadun jne. mukaan. Esimerkiksi, yhdisteitä annetaan oraalisesti 0,1 - 10 mg/kg/päivä. Annosta
20 ei pidä kuitenkaan rajoittaa tähän.

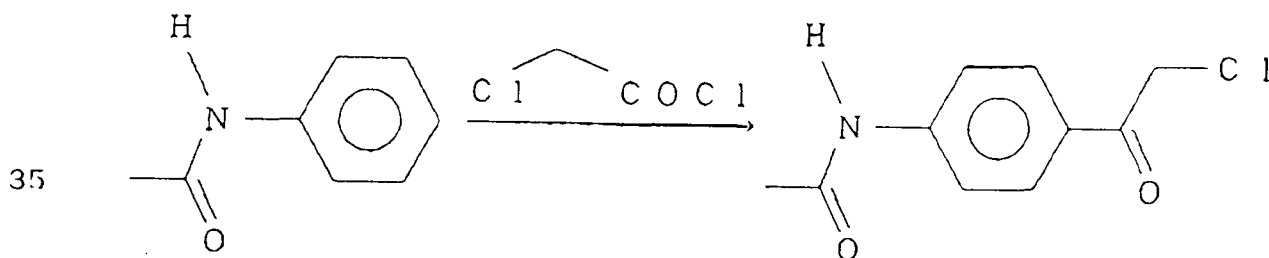
Esimerkit

Seuraavassa esillä olevaa keksintöä selostetaan yksityiskohtaisemmin viittaamalla esimerkkeihin. Kuitenkin, näiden esimerkkien tarkoitus on olla apuna esillä
25 olevan keksinnön konkreettisesti osoittamisessa rajoittamatta keksinnön suojapiiriä.

Viite-esimerkki 1

3,6-dihydro-5-(4-aminofenyli)-2H-1,3,4-tiadiatsiini-2-onin synteesi

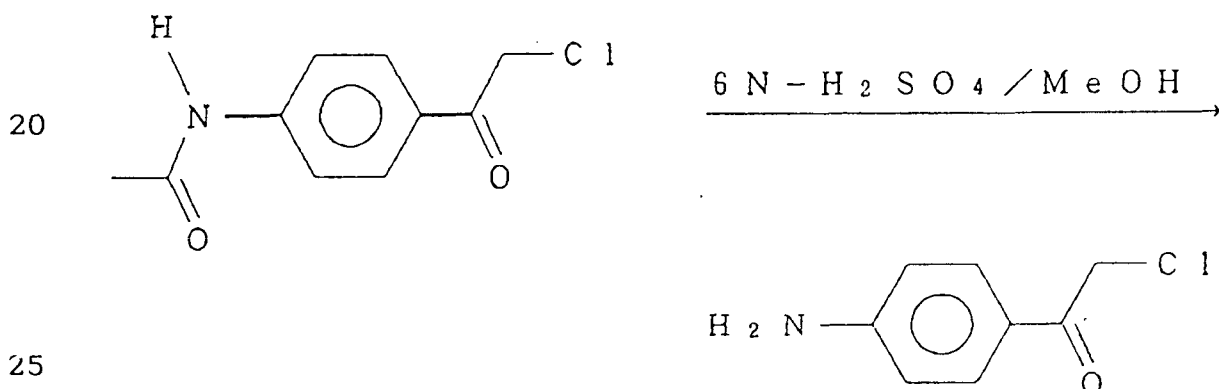
30 (A) 4-asetyyliaminofenasylikloridin synteesi



Asetanilidia (10 g) ja alumiinikloridia (30 g) suspendoitiin 1,2,4-triklooribentseniin (50 ml) ja kuumennettiin 70 °C:ssa sekoittaen ja joukkoon lisättiin tipoittain klooriasetyylikloridia (6,5 ml). Tiputuksen jälkeen seos kuumennettiin 80 °C:seen ja sekoitettiin yhden tunnin ajan tässä lämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin jääveteen (500 ml), sitten lisättiin heksaania (100 ml) suodatusta varten. Erotettu kiintoaine liuotettiin edelleen liuotinseokseen (n. 700 ml), joka sisälsi etyyliasetaatti/THF:ää (5:2), kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja saatettiin silikageelikerrokseen suodatusta varten. Suodos konsentroitiin lopuksi alipaineessa, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (14,14 g). Saanto oli 90,3 %.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,3 (1H, s), 7,94 (2H, d), 7,73 (2H, d), 5,12 (2H, s), 2,09 (3H, s).

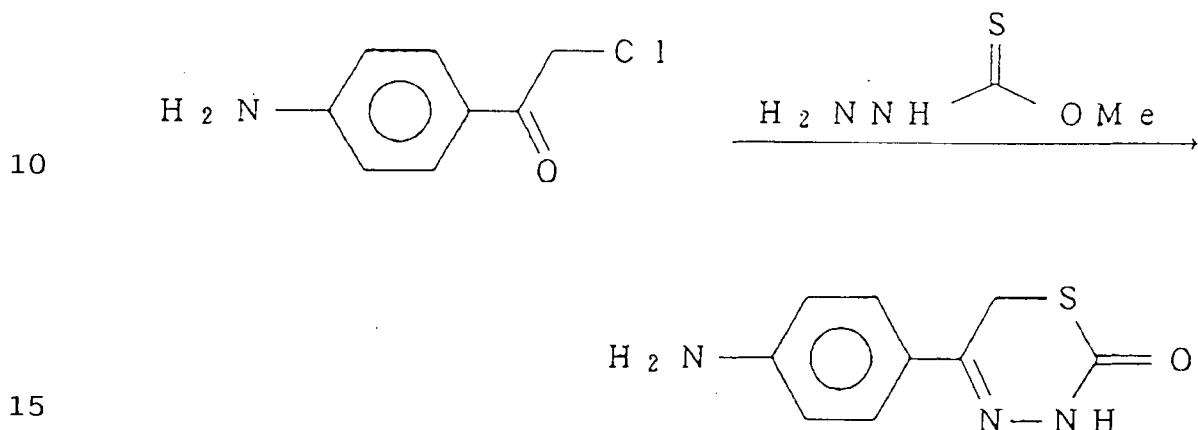
(B) 4-aminofenasyylikloridin synteesi



Seosta, joka sisälsi 4-asetyyliaminofenasyylikloridia (8,00 g), metanolia (100 ml) ja 6 N rikkihappoa (100 ml), kuumennettiin refluksoiden ja sekoittaen 2,5 tunnin ajan. Reaktioliuos haihdutettiin metanolin poistamiseksi. Konsentroituu ainekseen lisättiin vettä (n. 300 ml) laimennusta varten ja lisäksi lisättiin kyllästettyä natriumkarbonaattiliuosta heikosti emäksisen liuoksen valmistamiseksi. Saostunut kiintoaine erotettiin suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yh-

distettä (7,32 g). Saanto oli kvantitatiivinen. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 7,81 (2H, d), 6,65 (2H, d), 4,61 (2H, s), 4,23 (2H, s).

(C) 3,6-dihydro-5-(4-aminofenyyli)-2H-1,3,4-tiadiatsiini-2-oni



Asetonitriililiuosta (40 ml), joka sisälsi 4-aminofenasylikloridia (1,53 g), trifluorietikkahappoa (0,69 ml) ja tiokarbatsiinihapon O-metyyliesteriä (1,05 g), kuumennettiin refluksoiden ja sekoittaen neljän tunnin ajan. Reaktioseos jäähdytettiin ja laimennettiin vedellä (n. 200 ml). Saatuun liuokseen lisättiin kyllästettyä natriumkarbonaattia heikosti emäksisen liuoksen valmistamiseksi. Saostunutta viskoosia ainesta uutettiin

20

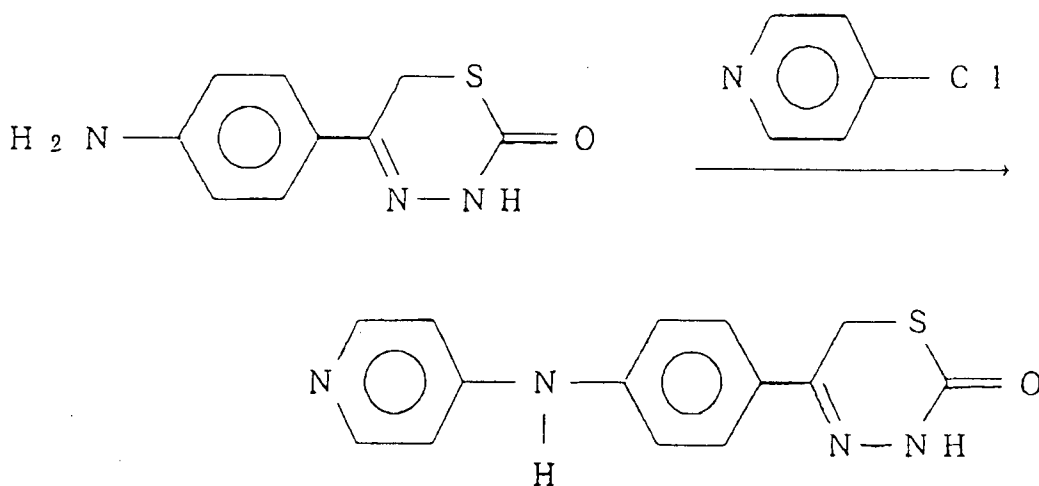
25 etyyliasetaatilla ja puhdistettiin käyttäen silikageeli-pylväskromatografiaa (liuotin: kloroformi → 8 % THF/kloroformi), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,79 g). Saanto oli 42,3 %.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO-d_6) δ : 11,29 (1H, s), 7,52 (2H, d), 6,58 (2H, d), 5,64 (2H, s), 4,07 (2H, s).

30

Esimerkki 1

3,6-dihydro-5-[4-(4-pyridyyliamino)fenyyli]-2H-
1,3,4-tiadiatsiini-2-oni



N-metyyli-2-pyrrolidoniliuokseen (3 ml), joka sisälsi 5-(4-aminofenyyli)-2H-1,3,4-tiadiatsiini-2-onia (0,27 g), lisättiin tässä järjestyksessä trietyyliamiinia (90 µl) ja 4-klooripyridiinihydrokloridia (0,20 g), kuumentaen 100 °C:ssa ja sekoittaen, jonka jälkeen sekoitusta jatkettiin tässä lämpötilassa vielä neljän tunnin ajan. Reaktioseos jäädytettiin ja laimennettiin asetonilla (10 ml) ja eetterillä (15 ml). Saostuneet kiteet erotettiin suodattamalla, ilma-kuivattiin, liuotettiin lämpimään veteen (50 ml) ja pH sovitettiin arvoon 8 kyllästetyn kaliumkarbonaatin avulla. Saostunut kiintoaines erotettiin suodattamalla ja puhdistettiin käyttäen silikageelipylväskromatogarafiaa, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,26 g). Saanto oli 70,3 %. Sulamispiste: 222 - 225 °C (hajoaa).

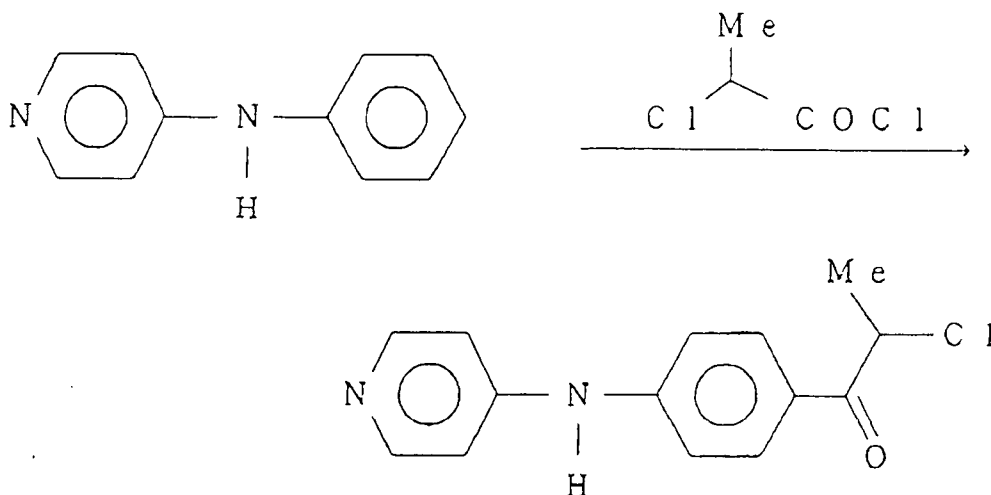
20

25

30

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,5 (1H, s), 9,10 (1H, s), 8,25 (2H, d), 7,79 (2H, d), 7,27 (2H, d), 7,00 (2H, d), 4,20 (2H, s).

Viite-esimerkki 2

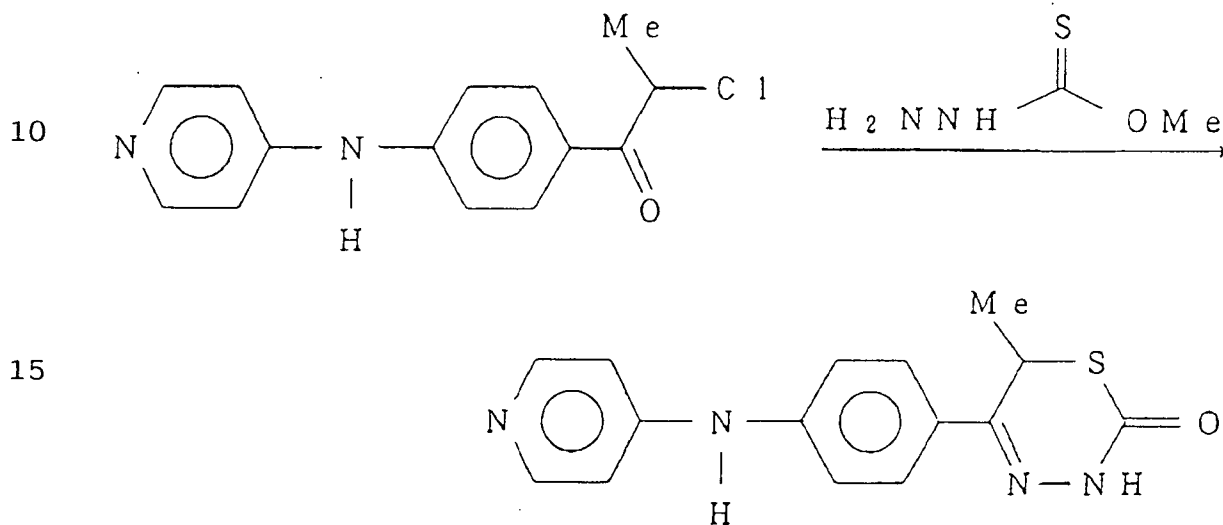
1-[4-(4-pyridyyliamino)fenyyli]-2-klooripropanonin
synteesi

4-pyridyyliaminobentseeniä (9,00 g) ja alumiiniklo-
ridia (21 g) suspendoitiin 1,2,4-trilooribentseeniin
(45 ml). Seosliuokseen tiputettiin n. yhden minuutin kulu-
essa 2-klooripropionyylikloridia (5,7 ml) kuumentuen
70 °C:ssa ja sekoittaen. Tiputuksen jälkeen seos kuumen-
nettiin 80 °C:seen, sitten sen annettiin reagoida tässä
lämpötilassa yhden tunnin ajan. Reaktioseos laimennettiin
dikloorimetaanilla (500 ml). Seuraavaksi, jäävettä (20 ml)
lisättiin liuokseen varovasti ja sekoitettiin riittävästi.
Saatuun liuokseen lisättiin kuivaamista varten vedetöntä
kaliumkarbonaattia, kunnes liuoksen viskoosisuus hävisi.
Kun kuivausaine oli poistettu suodattamalla, liuos kon-
sentroitettiin alipaineessa, jolloin saatiin raakatuotetta.
Tämä tuote puhdistettiin lopuksi käyttäen silikageelipyl-
väskromatografiaa (liuotin: kloroformi → 5 % metanoli/klo-
roformi), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä
(12,34 g). Saanto oli 89,5 %.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO-d_6) δ : 9,41 (1H, s), 8,33 (2H, d), 8,00 (2H, d), 7,30 (2H, d), 7,10 (2H, d), 5,71 (1H, q), 1,61 (3H, d).

Esimerkki 2

5 **3,6-dihydro-5-[4-(4-pyridyyliamino)fenyyli]-6-metyyli-2H-1,3,4-tiadiatsiini-2-oni**



20 1-[4-(4-pyridyyliamino)fenyyli]-2-klooripropanonia
(0,50 g) liuotettiin seosliuokseen, joka sisälsi etanolia
(5 ml) ja 1 N suolahappoa (2,2 ml). Tähän liuokseen lisät-
tiin tiokarbatsiinihapon O-metyyliesteriä (0,23 g), sitten
seosta kuumennettiin refluksoiden kahden tunnin ajan.
25 Reaktioliuos laimennettiin sitten vedellä ja pH sovitet-
tiin arvoon n. 8 kyllästetyllä kaliumkarbonaatilla. Saos-
tunutta viskoosia ainesta uutettiin dikloorimetaanilla ja
se puhdistettiin käyttäen silikageelipylväskromatografiaa
(liuotin: kloroformi -> 5 % metanoli/kloroformi), jolloin
30 saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,30 g). Saanto oli
51 %. Sulamispiste: 195 - 198 °C (hajoaa).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO-d_6) δ : 11,6 (1H, s), 9,10 (1H, s), 8,24 (2H, d), 7,77 (2H, d), 7,26 (2H, d), 6,99 (2H, d), 4,71 (3H, d), 1,47 (3H, d).

Koe-esimerkki

Suoritettiin farmakologinen koe keksinnön mukaisten tiadiatsinonijohdannaisten kardiotonisen aktiivisuuden tutkimiseksi käyttäen marsuilta poistettua nystylihas-

5 näytettä (a papillary muscle sample).

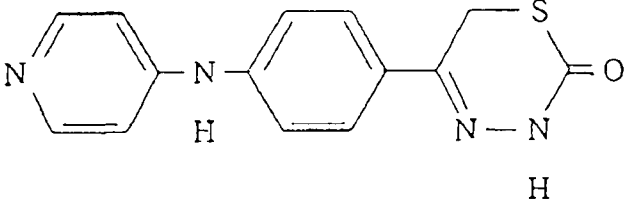
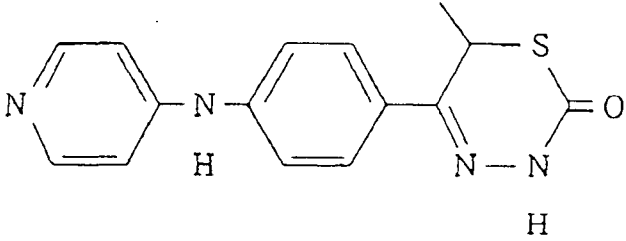
400 - 600 g painoisia urosmarsuja lyötiin takaraivo-osaan. Välittömästi tämän jälkeen oikean kammion nystylihas poistettiin ja immobilisoitiin elinhaudeastian pohjalle, joka oli täytetty Krebs-Henseleit-liuoksella ja

10 jota pidettiin 32 °C:ssa O₂- ja CO₂-kaasuseoksen (95 %:5 %) virtauksessa. Seuraavaksi nystylihakseen asetettiin kuitu, jonka pää kytkettiin muutinlaitteeseen jännityksen mittaukseksi. Näytettä kuormitettiin 0,5 g vakiojännityksellä. Näytteeseen saatettiin sitten sähköisesti suorakulmaisia

15 aaltoja, jotka olivat 1,2-kertaisia kynnysaaltoon nähden, kahden platinaelektrodin läpi yhden sekunnin ajan 2 sekunnin välein. Näin valmistettiin näyte ja sitä stabiloitiin 30 min ajan. Tämän jälkeen kutakin esimerkkiihditettä lisättiin elinhauteeseen ja näytteen reaktio rekisteröitiin.

20 Nystylihaksen supistumisen lisäyksen suhteellinen osuus on esitetty seuraavassa taulukossa 1.

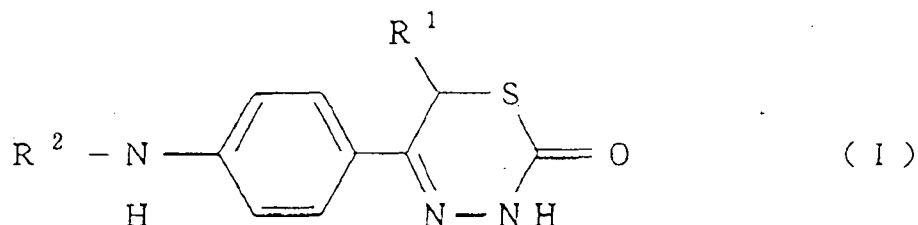
Taulukko 1

		Marsun nystyli- lihaksen supis- tuminen	
5	Yhdisteet	Annos (μM)	Lisäyk- sen suh- teelli- nen osuus (%)
10		0,1	128
15	(Esimerkki 1)	1,0	196
20		0,1	90
	(Esimerkki 2)	1,0	128

25 On ilmeistä, että esillä olevaa keksintö voidaan
 modifioida ja muunnella lukuisalla eri tavalla edellä esi-
 tetyt tiedot huomioiden. Siten on ymmärrettävä, että ohei-
 sten vaatimusten suojapiirin puitteissa keksintöä voidaan
 soveltaa käytäntöön tässä yhteydessä spesifisesti kuvatus-
 30 ta poikkeavasti.

Patenttivaatimukset

1. Tiadiatsinonijohdannainen, jota esittää seuraava kaava (I),



jossa R^1 tarkoittaa vetyatomia tai C_{1-5} -alkyyliä, R^2 tarkoittaa 5- tai 6-jäsenistä heterosyklistä rengasta, jossa on 1 - 3 typpiatomia, yksi happiatomi, yksi rikkiatomi, 1 - 3 typpiatomia ja yksi happiatomi tai 1 - 3 typpiatomia ja yksi rikkiatomi ja joka rengas voi mahdollisesti olla substituoitu vähintään yhdellä substituentilla, joka valitaan ryhmästä, johon kuuluu C_{1-5} -alkyyli, syaani, hydroksi, C_{1-5} -alkoksi, amino, C_{1-5} -alkyyliamino, C_{2-6} -dialkyyliamino, C_{2-5} -asyyliamino, karboksyyli, C_{2-5} -alkoksikarbonyyli ja karbamoyyli; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

15

20

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n - n e t t u siitä, että R^2 on 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas, jossa on 1 - 3 typpiatomia ja joka rengas voi mahdollisesti olla substituoitu vähintään yhdellä substituentilla, joka valitaan ryhmästä, johon kuuluu C_{1-5} -alkyyli, syaani, hydroksi, C_{1-5} -alkoksi, amino, C_{1-5} -alkyyliamino, C_{2-6} -dialkyyliamino, C_{2-5} -asyyliamino, karboksyyli, C_{2-5} -alkoksikarbonyyli ja karbamoyyli.

25

30 3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, t u n - n e t t u siitä, että heterosyklinen rengas on 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas, jossa on 1 - 3 typpiatomia ja jossa ei ole substituentteja.

4. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että heterosyklinen rengas on 5- tai 6-
jäseninen heterosyklinen rengas, jossa on yksi typpi-atomi.

5. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, t u n -
5 n e t t u siitä, että heterosyklinen rengas on 6-jäseni-
nen heterosyklinen rengas, jossa on 1 - 3 typpi-atomia.

6. Jonkin patenttivaatimuksista 3 - 5 mukainen yh-
diste, t u n n e t t u siitä, että heterosyklinen rengas
on pyridyyli.

10 7. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 6 mukainen yh-
diste, t u n n e t t u siitä, että R^1 on vetyatomi tai
metyyli.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että R^2 on pyridyyli ja R^1 on vetyatomi.

15 9. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, t u n -
n e t t u siitä, että R^2 on pyridyyli ja R^1 on metyyli.

10. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u sii-
tä, että koostumus sisältää terapeuttisesti vaikuttavan
määrän jonkin patenttivaatimuksista 1 - 9 mukaista yhdis-
20 tettä sekä farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa.

11. Kardiotoninen lääke, t u n n e t t u siitä,
että lääke sisältää terapeuttisesti vaikuttavan määrän
jonkin patenttivaatimuksista 1 - 9 mukaista yhdistettä
sekä farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa.

25 12. Menetelmä ihmisten sydämen vajaatoiminnan hoi-
tamiseksi, t u n n e t t u siitä, että menetelmässä ih-
miselle annetaan terapeuttisesti vaikuttava määrä patent-
tivaatimuksen 10 mukaista farmaseuttista koostumusta.