

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 853736 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 853736

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D487/04
C07D239/00
C07d249/00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 27.09.1985

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 27.09.1985

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 02.04.1986

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

01.10.1984 US 655831

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • CIBA-GEIGY AG, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Francis, John E., United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • Gelotte, Karl O., United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

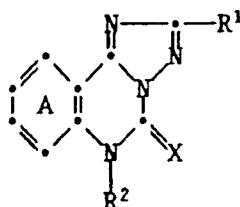
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Triatsolokinatsoliiniyhdisteet.
Triazolokinazolinföreningar.

Triatsolokinatsoliiniyhdisteet

Kory.

Keksinnön kohteena ovat uudet kaavan I

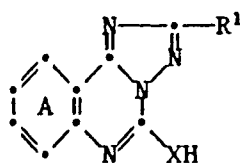


(I)

mukaiset [1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsoliiniyhdisteet, niiden suolat ja tautomeerit, missä kaavassa R¹ merkitsee fenyyliä tai fenyyliä, joka on substituoitu alempialkyyllillä, alempialkoksilla, hydroksilla, halogeenilla tai trifluorimetyyllillä, tai 5-jäsenistä aromaattista tai osittain tai kokonaan tyydyttynyttä heterosyklistä tähdettä, joka sisältää 1 - 3 heteroatomia, joita ovat N, O ja S, tai 6-jäsenistä aromaattista tai osittain tai kokonaan tyydyttynyttä heterosyklistä tähdettä, joka sisältää 1 - 4 heteroatomia, joita ovat N, O ja S, jolloin mainittu heterosyklinen tähde on sitoutunut triatsolokinatsoliiniyttimeen rengashiiliatomin avulla ja mainittu heterosyklinen tähde on substituoimaton tai substituoitu alempialkyyli-, hydroksi-, amino-, halogeeni- tai hydroksi-alempialkyyli-ryhmillä, R² merkitsee vetyä, alempialkyyliä, hydroksi-alempialkyyliä, alempialkenyyliä, aryyli-alempialkyyliä, aryylialempialkenyyliä tai aryyliä, rengas A on substituoimaton tai substituoitu alempialkyyllillä, alempialkoksilla, hydroksilla, halogeenilla, trifluorimetyyllillä, nitrolla, aminolla, alempialkyyliitiolla, alempialkyyliisulfinyyllillä, alempialkyyliisulfonyyllillä tai aryyli-alempialkoksilla, ja X on O, S tai N-R³, jossa R³ merkitsee vetyä, alempialkyyliä, aryyli-alempialkyyliä, sykloalkyyliä, alempialkenyyliä, jossa kaksoissidos on erotettu typpiatomista vähintään yhdellä tyydyttyneellä hiiliatomilla, alempialkynyyliä, jossa kolmoissidos on erotettu typpiatomista vähintään yhdellä tyydyttyneellä hiiliatomilla, aryy-

liä, amino-alempialkyyliä, alempialkyyliamino-alempialkyyliä, di-alempialkyyliaminoalempialkyyliä tai hydroksi-alempialkyyliä. Edelleen keksinnön kohteena ovat näiden yhdisteiden valmistusmenetelmät, tällaisia yhdisteitä sisältävät farmaseuttiset koostumukset ja tällaisten yhdisteiden ja niiden farmaseuttisten koostumusten käyttö.

Kun R^2 merkitsee vetyä, kaavan I mukaiset yhdisteet voivat esiintyä tautomeerisessä muodossa, kuten kaavassa I'



(I').

Käsite "alempi" orgaanisten ryhmien ja substituenttien yhteydessä merkitsee, että ryhmät ja substituentit sisältävät korkeintaan 7 hiiliatomia ja mieluummin korkeintaan 4 hiiliatomia.

Sykloalkyyli sisältää 3 - 20, mieluummin 5 - 8 ja etenkin 6 jäsentä ja se voi olla esimerkiksi syklopropyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli, sykloheptyyli tai syklo-oktyyli. Sykloalkyyli ryhmät voivat olla edelleen substituoituja yhdellä tai useammalla ylimääräisellä ryhmällä, kuten esimerkiksi alempialkyyli- tai aryyli ryhmillä.

Aryyli ryhmät voivat olla edelleen substituoituja yhdellä tai useammalla ylimääräisellä ryhmällä, kuten esimerkiksi alempialkyyllillä, halogeenilla, hydroksilla, nitrolla, aminolla ja aminolla, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla alempialkyyli- tai aryyli ryhmällä.

Alempialkyyli ryhmä voi olla substituoimaton tai substituoitu ja se on esimerkiksi metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli,

n-butyyl, tert-butyyl, pentyyl, neopentyyl, isopentyyl tai heptyyl. Parhaimpaa pidetty ryhmä on metyyl.

Alempialkyyliiryhmien sopivia substituentteja ovat halogeeni ja hydroksi. Substituoitujen alempialkyyliiryhmien esimerkkeinä mainittakoon kloorimetyyl, dibromimetyyl, trifluorimetyyl, trikloorimetyyl ja hydroksimetyyl.

Alempialkoksi on esimerkiksi metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi, n-butoksi, tert-butoksi, pentoksi, isopentoksi, heksyylioksi ja heptyylioksi. Metoksi on etusijalla.

Halogeeni on esimerkiksi fluori tai bromi tai etenkin kloori.

Viisijäseninen heterosyklinen tähde, joka sisältää 1 - 3 heteroatomia N, O tai S, sisältää mieluummin 1 tai 2 heteroatomia N, O tai S. Etenkin renkaat sisältävät 1 - 3 typpiatomia, 1 happiatomin, 1 rikkiatomin tai 1 typpiatomin ja 1 happiatomin tai 1 rikkiatomin. Vastaavat heterosykliset tähteet voivat olla aromaattisia ja ne merkitsevät esim. tienyyliä, furyyliä, pyrrolyyliä, tiatsolyyliä, isotiatsolyyliä, oksatsolyyliä, imidatsolyyliä, pyratsolyyliä, 1,2,3- tai 1,2,4-triatsolyyliä.

Vaihtoehtoisesti viisijäseninen heterosyklinen tähde, joka sisältää yllä määriteltyjä heteroatomeja, voi olla osittain tai kokonaan tyydyttynyt heterosyklinen tähde, ja se merkitsee esim. pyrrolinyyliä, pyrrolidinyyliä, dihydrofuranyyliä, tetrahydrofuranyyliä, dihydrotienyyliä, tetrahydrotienyyliä, pyratsolinyyliä, tiatsolinyyliä, oksatsolinyyliä tai triatsolinyyliä.

Kuusijäseninen heterosyklinen tähde, joka sisältää 1 - 4 heteroatomia N, O tai S, voi sisältää heteroatomeja, jotka on määritelty yllä viisijäsenisen renkaan yhteydessä. Se voi

olla aromaattinen, esim. pyridyyli, tai ei-aromaattinen, esim. pyranyyli, piperidinyyli, morfolinyyli ja O-ribofuranosyyli.

Aryyli merkitsee aromaattista heterosyklistä radikaalia, kuten yllä on määritelty, tai esim. fenyyliä.

Aryyli-alempialkyyli on esimerkiksi bentsyyli, fenyylietyyli, tenyyli, tienyylietyyli, furyylietyyli, pyridyylimetyyli, pyridyylietyyli, pyrrolyylimetyyli, pyrrolyylietyyli, piperidinyylimetyyli tai piperidinyylietyyli.

Aryyli-alempialkenyyli on esimerkiksi kinnamyyli, 3-(2-tai 3-furyyli)-2-propen-1-yyli, 3-(2- tai 3-pyrrolyyli)-2-propen-1-yyli tai 3-(2-, 3- tai 4-pyridyyli)-2-propen-1-yyli.

Alempialkyyllitio on esimerkiksi metyyllitio, etyyllitio tai isopropyyllitio. Alempialkyyllisulfonyyli on esimerkiksi metyyllisulfonyyli tai etyyllisulfonyyli. Alempialkyyllisulfinyyli on esimerkiksi metyyllisulfinyyli tai etyyllisulfinyyli.

Alempialkenyyli voi olla esimerkiksi etenyyli, propenyyli tai butenyyli. Alempialkynyyli voi olla esimerkiksi etynyyli tai propynyyli.

Amino-alempialkyyli voi olla esimerkiksi 2-aminoetyyli tai 2- tai 3-aminopropyyli. Alempialkyyliamino-alempialkyyli voi olla esimerkiksi 2-(N-metyyliamino)-etyyli tai 2-(N-etyyliamino)-etyyli. Di-alempialkyyli-aminoalempialkyyli voi olla esimerkiksi 2-(N,N-dimetyyliamino)-etyyli tai 2-(N,N-dietyyliamino)-etyyli.

Esitetyt yhdisteet voivat muodostaa happoadditiosuoloja, mieluummin farmaseuttisesti sopivia happoadditiosuoloja.

Farmaseuttisesti sopivat suolat ovat happoadditiosuoloja, jotka on muodostettu mieluummin terapeuttisesti sopivien

epäorgaanisten tai orgaanisten happojen, kuten vahvojen mineraalihappojen, esimerkiksi halogeenivety-, esim. kloorivety- tai bromivetyhappojen, rikki-, fosfori- tai typpiha-
pon, alifaattisten tai aromaattisten karboksyyli- tai sulfo-
nihappojen, esim. muurahais-, etikka-, propioni-, meripihka-,
glykoli-, maito-, omena-, viini-, glukoni-, sitruuna-, male-
iini-, fumaari-, kaneli-, palorypäle-, fenyylietikka-, bent-
soe-, 4-aminobentsoe-, antraniili-, 4-hydroksibentsoe-, sa-
lisyyli-, 4-aminosalisyyli-, pamoe-, nikotiini-, metaanisul-
foni-, etaanisulfoni-, hydroksietaanisulfoni-, bentseenisul-
foni-, p-tolueenisulfoni-, naftaleenisulfoni-, sulfaniili-,
sykloheksyyliisulfamiinihapon tai askorbiinihapon kanssa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti sopi-
vat suolat ovat bentsodiatsepiiniantagonisteja ja anksio-
moduloivia aineita. Lisäksi nämä yhdisteet ovat adensiini-
antagonisteja ja ne voivat olla antiastma-aineita ja keskus-
hermostoa stimuloivia aineita ja ne voivat lisätä havainto-
kykyä. Nämä vaikutukset ilmenevät nisäkkäissä, kuten ihmi-
sissä, kun yhdisteitä käytetään oraalisesti, intraperitone-
aalisesti tai inhaloimalla 0,01 mg/kg:n - 500 mg/kg:n, mie-
luummin 0,1 - 100 mg/kg:n ja etenkin 10 - 30 mg/kg:n annok-
sina.

Keksinnön kohteena ovat etenkin kaavan I mukaiset yhdisteet
ja niiden farmaseuttisesti sopivat suolat, jossa kaavassa R¹
merkitsee fenyyliä tai fenyyliä, joka on substituoitu yhdel-
lä - kolmella ryhmällä, joita ovat alempialkyyli, alempial-
koxi, hydroksi, halogeeni tai trifluorimetyyli, tai R¹ mer-
kitsee 5-jäsenistä aromaattista tai osittain tai kokonaan
tyydyttynyttä heterosyklistä tähdettä, joka sisältää 1 - 3
heteroatomia N, O tai S, jolloin heterosyklinen tähde on si-
dottu triatsolokinatsoliini-ytimeen rengashiiliatomilla ja
mainittu heterosyklinen tähde on substituoimaton tai substi-
tuoitu alempialkyyllillä, hydroksilla tai halogeenilla, R²
merkitsee vetyä, alempialkyyliä, aryyli-alempialkyyliä, alem-

pialkenyyliä, aryyli-alempialkenyyliä tai aryyliä, X on O, S tai N-R³, jossa R³ merkitsee vetyä, alempialkyyliä, aryyli-alempialkyyliä, amino-alempialkyyliä tai alempialkyyliamino-alempialkyyliä, ja rengas A on substituoimaton tai substituoitu yhdellä - kolmella ryhmällä, joita ovat alempialkyyli, alempialkoksi hydroksi, halogeeni tai trifluorimetyyli.

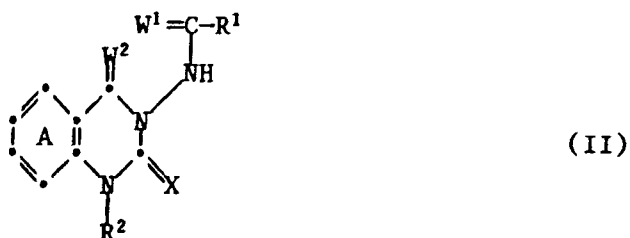
Keksinnön kohteena ovat etenkin kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti sopivat suolat, jossa kaavassa R¹ merkitsee fenyyliä tai fenyyliä, joka on substituoitu yhdellä - kolmella ryhmällä, joita ovat alempialkyyli, esimerkiksi metyyli tai etyyli, alempialkoksi, esimerkiksi metoksi, hydroksi, halogeeni, esimerkiksi fluori tai kloori ja trifluorimetyyli, tai 5-jäsenistä aromaattista heterosyklistä tähdettä, joka sisältää 1 - 3 heteroatomia N, O tai S, tai 6-jäsenistä aromaattista heterosyklistä tähdettä, joka sisältää 1 - 4 heteroatomia N, O tai S, jolloin mainittu heterosyklinen tähde on sidottu rengashiiliatomilla, esimerkiksi 2- tai 3-tienyyliä, 2- tai 3-furyyliä, 2- tai 3-pyrrolyyliä, 2-, 3- tai 4-pyridyyliä, 3- tai 4-pyratsolyyliä tai 2- tai 4-(imidatsolyyliä), jolloin mainittu aromaattinen heterosyklinen tähde on substituoimaton tai substituoitu hydroksilla, alempialkyyllillä, esimerkiksi metyyllillä tai etyyllillä, tai halogeenilla, esimerkiksi fluorilla tai kloorilla, R² merkitsee vetyä tai alempialkyyliä, esimerkiksi metyyliä, X merkitsee happea, etenkin, kun R¹ merkitsee fenyyliä tai substituoitua fenyyliä, tai X merkitsee ryhmää N-R³, jossa R³ merkitsee vetyä tai alempialkyyliä, esimerkiksi metyyliä tai etyyliä, etenkin kun R¹ merkitsee aromaattista heterosyklistä ryhmää tai substituoitua aromaattista heterosyklistä ryhmää, ja rengas A on substituoimaton tai substituoitu yhdellä - kolmella ryhmällä, joita ovat halogeeni, esimerkiksi 8- tai 9-fluori-, 8- tai 9-kloori tai 7,9-dikloori, tai alempialkyyllillä, esimerkiksi 8- tai 9-metyyli.

Keksinnön kohteena ovat aivan erityisesti kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti sopivat suolat, joissa

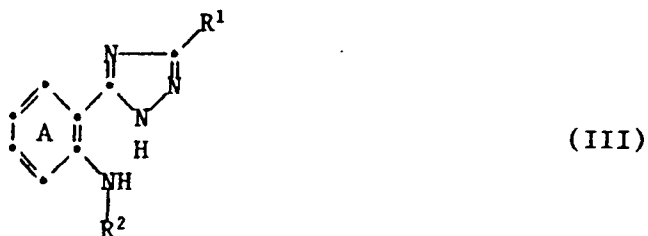
yhdisteissä R^1 merkitsee fenyyliä tai fenyyliä, joka on substituoitu halogeenilla etenkin orto- tai meta-asemissa, etenkin fluorilla tai kloorilla, tai furyyliä, etenkin 2-furyyliä, R^2 merkitsee vetyä, X merkitsee happea, etenkin kun R^1 merkitsee fenyyliä, joka on substituoitu halogeenilla, esimerkiksi fluorilla orto- tai meta-asemissa, tai X merkitsee ryhmää NH, etenkin, kun R^1 merkitsee 2-furyyliä ja rengas A on substituoitu halogeenilla 8- tai 9-asemassa, etenkin kloorilla 9-asemassa.

Keksinnön kohteena on etenkin esimerkeissä mainitut erityiset yhdisteet.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa tekniikan tasolla tunnetuilla menetelmillä, esimerkiksi siten, että
a) käsitellään kaavan II



^{sta} mukainen ^{sta} yhdiste, jossa tähteillä R^1 , R^2 , X ja renkaalla A on yllä määritelty merkitys, toinen tähteistä W^1 ja W^2 merkitsee ryhmää NH ja toinen on O tai NH, emäksellä, tai
b) käsitellään kaavan III



^{sta} mukainen ^{sta} yhdiste, joissa tähteillä R^1 , R^2 ja renkaalla A on yllä määritelty merkitys, hiilihapon reaktiivisella johdan-

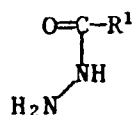
naisella, tai

c) käsitellään kaavan IV



(IV)

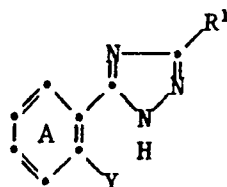
mukainen yhdiste, jossa renkaalla A on yllä määritelty merkitys ja Z on hiilihappojohdannaisen tähde, joka on sidottu typpiätomia kautta, kaavan V



(V)

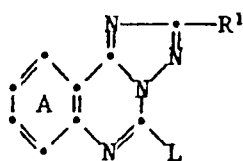
mukaisella hydratsidilla, tai

d) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R² merkitsee vetyä ja X on happi, käsitellään kaavan VI



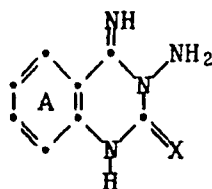
(VI)

mukainen yhdiste, jossa Y merkitsee ryhmää, joka voidaan muuntaa ryhmittymäksi $-N=C=O$ hapetusaineella, jolloin mainittua hapetusainetta seuraa syklisointi, tai e) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R² on vety, muutetaan kaavan VII



(VII)

mukainen yhdiste, jossa L on halogeeni, alempialkoksi, aryyli-alempialkoksi, merkapto, alempialkyyllitio tai isotiosyano, korvaamalla ryhmä L ryhmittymällä XH, tai
f) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R² merkitsee vetyä, käsitellään kaavan VIII



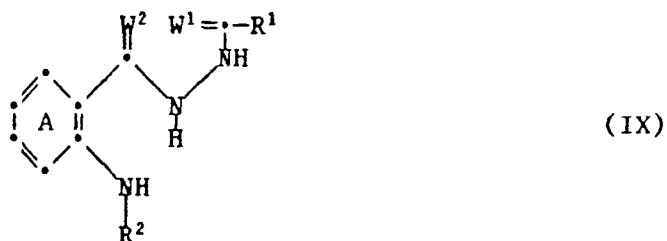
(VIII)

mukainen yhdiste kaavan R¹-COOH mukaisen karboksyylihapon reaktiivisella johdannaisella, ja haluttaessa muunnetaan saatava yhdiste joksikin toiseksi keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi ja/tai muunnetaan saatava suola vapaaksi yhdisteeksi tai joksikin toiseksi suolaksi ja/tai muunnetaan saatava vapaa, suolan muodostavan ryhmän sisältävä yhdiste suolaksi.

Menetelmä a): Emäs on esim. orgaaninen emäs, mieluummin tertiäärinen amiini, esim. pyridiini tai trietyyliamiini, mutta se voi olla myös ammoniakki.

Ammoniakin lähteenä voi olla esimerkiksi karbamaatti, kuten alempialkyylikarbamaatti, esimerkiksi metyyli- tai etyylikarbamaatti tai ammoniumkarbonaatti. Reaktiot voidaan suorittaa inertissä liuottimessa tai ilman sitä atmosfäärin paineessa tai superatmosfäärin paineessa, esimerkiksi suljetussa putkessa.

Kaavan II mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa käsittelemällä kaavan IX



mukainen yhdiste, jossa W^1 ja W^2 merkitsevät toisistaan riippumatta ryhmää O tai NH, ammoniakilla ja/tai hiilihapon reaktiivisella johdannaisella.

Hiilihapon reaktiivisia johdannaisia ovat hiilihapon esterit, amidit ja anhydridit samoin kuin vastaavat tio- tai iminoyhdisteet, kuten esimerkiksi fosgeeni, dietyylikarbonaatti, tiofosgeeni, trikloorimetyylikloroformaatti, etyylikarbamaatti, urea, syaaniamidi tai guanidiini.

Ammoniakin lähde voi olla sama kuin hiilihapon reaktiivinen johdannainen, esimerkiksi alempialkyylikarbamaatti, kuten etyylikarbamaatti.

Kun W^1 ja W^2 merkitsevät ryhmää O, IX valmistetaan antraniiliesteristä ja kaavan V ($R^1\text{CONHNNH}_2$) mukaisesta hydratsidistä. Kun W^1 ja W^2 merkitsevät ryhmää NH, IX valmistetaan antraniilonitriilistä ja kaavan $R^1\text{CNHNNH}_2$ mukaisesta



hydratsidiinistä tai antraniilihapon hydratsidiinistä ja kaavan $R^1\text{CN}$ mukaisesta nitriilistä. Kun W^1 merkitsee ryhmää NH ja W^2 merkitsee ryhmää O, IX valmistetaan antraniilihydratsidistä ja kaavan $R^1\text{CN}$ mukaisesta nitriilistä. Kun W^1 merkitsee ryhmää O ja W^2 merkitsee ryhmää NH, IX valmistetaan antraniilihapon hydratsidiinistä ja kaavan $R^1\text{COOH}$ mukaisen hapon reaktiivisesta johdannaisesta, esim. sen halogenidista, kuten $R^1\text{COCl}$ tai $R^1\text{COBr}$ tai kaavan $(R^1\text{CO})_2\text{O}$ mukaisesta anhydridistä.

Menetelmä b): Hiilihapon reaktiiviset johdannaiset ja yleiset reaktio-olosuhteet ovat samat kuin menetelmässä a), eräs reaktiivinen johdannainen voi olla syanogeenihalogenidi, esim. syanogeenikloridi tai mieluummin syanogeenibromidi. Sopivaa emästä voidaan lisätä reaktion kuluessa muodostuneen hydrohalogenidin neutraloimiseksi, kuten trietyyliamiinia, pyridiiniä tai natriumhydroksidia. Syklisointi tapahtuu mieluummin in situ ja sitä voidaan katalysoida hapolla, kuten mineraalihapoilla, esim. kloorivetyhapolla, tai emäksellä, kuten trialkyyliamiinilla.

Kaavan III mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa julkaisussa Potts et al, J. Org. Chem. 35, 3448 (1970) esitetyn menetelmän mukaisesti. Ne voidaan valmistaa myös käsittelemällä antraniilihapon reaktiivinen esiaste, kuten isatiinianhydridi kaavan

NH
||
R¹C—NH—NH₂

mukaisella hydratsidiinillä tai saattamalla kaavan

S
||
R¹C—NH₂

mukainen tioamidi reagoimaan antraniilihappohydratsidin kanssa.

Menetelmä c): Hiilihapon radikaali Z voi olla isosyanato tai isotiosyanato, -NHC(=O)O-alempialkyyli tai -NHC(=S)O-alempialkyyli tai -NHC(=O)N-di-alempialkyyli tai NHC(=S)N-dialempialkyyli tai vastaava imidojohdannainen, kuten syaani-imido (-NH-CN).

Reaktio tapahtuu mieluummin liuottimessa, kuten eetteriliuottimessa, esimerkiksi dioksaanissa tai alkoholiliuottimessa, esimerkiksi 2-metoksietanolissa, tai nestemäisessä amidissa, esimerkiksi dimetyyliasetamidissa.

Kun Z merkitsee isosyanatoa tai isotiosyanatoa tai -NHC(=O)O-alempialkyyliä tai -NHC(=S)O-alempialkyyliä, reaktio voidaan suorittaa emäksen, kuten tertiäärisen amiinin, esimer-

kiksi trimetyyliamiinin, trietyyliamiinin ja etenkin tripropyyliamiinin läsnäollessa. Kaavan IV mukaiset yhdisteet, joissa Z merkitsee isosyanatoa tai isotiosyanatoa, voidaan muuntaa vastaaviksi yhdisteiksi, joissa Z merkitsee -NHC(=O)-O- alempialkyyliä ja vastaavasti -NHC(=S)O- alempialkyyliä, käsittelemällä alempialkanolilla, kuten etanolilla.

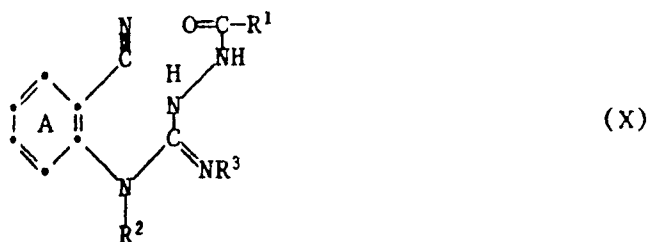
Kaavan IV mukaiset yhdisteet, joissa Z merkitsee -NHC(=O)O- alempialkyyliä tai -NHC(=S)O- alempialkyyliä, voidaan muodostaa myös käsittelemällä o-aminobentsonitriili alempialkyylikloroformaattilla tai -tiokloroformaattilla, esimerkiksi etyylikloroformaattilla tai etyyliitiokloroformaattilla.

Kaavan IV mukaiset yhdisteet, joissa Z merkitsee NHC(=O)Ndi- alempialkyyliä tai NHC(=S)N-di- alempialkyyliä, voidaan muodostaa käsittelemällä sopiva o-isosyanatobentsonitriili tai o-isotiosyanatobentsonitriili di-alempialkyyliamiinilla, kuten dietyyliamiinilla.

Etusijalla olevia liuottimia, kun Z merkitsee isosyanatoa tai isotiosyanatoa, ovat eetteriliuottimet, etenkin dioksaani ja erityisesti amidit, esim. 1-metyyli-2-pyrrolidinoni. Etusijalla liuottimina, kun Z merkitsee -NHC(=O)O- alempialkyyliä tai -NHC(=S)O- alempialkyyliä tai NHC(=O)Ndi- alempialkyyliä tai NHC(=S)N-di- alempialkyyliä, ovat alkoholiliuottimet, etenkin 2-metoksietanoli ja erityisesti amidit, esim. 1-metyyli-2-pyrrolidinoni tai dimetyyliasetamidi. Reaktio suoritetaan mieluummin $0 - 250^{\circ}\text{C:n}$, etenkin $20 - 150^{\circ}\text{C:n}$ lämpötiloissa.

Lähtöaineina yhdisteille, joissa X merkitsee ryhmää NH, ovat esim. o-syaani-imidobentsonitriilit. Niitä on esittänyt Wentrup julkaisussa Tetrahedron 27, 367 (1971) ja Bedford et al. julkaisussa J. Chem. Soc., 1633 (1959).

Mainitun syklistöinnin oletettuna välivaiheena ja tämän menetelmän osana on kaavan X



mukaisen yhdisteen kaksoissyklisointi, jossa yhdisteessä tähteillä R^1 , R^2 , R^3 ja renkaalla A on yllä määritelty merkitys.

Menetelmä d): Ryhmä, joka voidaan muuntaa ryhmittymäksi $-N=C=O$ hapetusaineella, voi olla mikä tahansa ryhmä, joka on merkittävä muuntoreaktioille, kuten Hofmannin, Curtiuksen tai Lossenin muunnoille, esim. karbamoyyli, N-hydroksikarbamoyyli tai atsidokarbonyyli.

Hapetusaine voi olla esimerkiksi lyijytetra-asetaatti tai hypohaliitti. Hypohaliitti on mieluummin alkalimetallihypohaliitti, kuten natriumhypokloriitti tai natriumhypobromiitti. Siinä uskotaan tapahtuvan esim. Hofmannin reaktion (Ber. 14, 2725 (1881)) ensimmäinen vaihe, jolloin muodostuu isosyanaatti, joka sitten reagoi triatsolin vapaan NH-ryhmän kanssa.

Menetelmä e): Kaavan VII mukainen yhdiste, jossa L merkitsee halogeenia, alempialkoksia tai aryyli-alempialkoksia, voidaan hydrolysoida. Hydrolyysi saadaan aikaan mieluummin emäksellä, esimerkiksi vesipitoisella natriumhydroksidilla.

5-halogeenyhdisteet voidaan valmistaa saattamalla kaavan I mukainen yhdiste, jossa X merkitsee ryhmää O, reagoimaan reaktiivisen halogenidit, kuten fosforyylikloridin, fenyyli-fosfoni-dikloridin tai fosforipentakloridin kanssa inertissä liuottimessa tai ilman tätä.

5-alempialkoksi- tai 5-aryyli-alkoksi-yhdisteet voidaan valmistaa 5-halogeeniyhdisteistä käsittelemällä sopivalla alkoholilla emäksen läsnäollessa.

Edelleen 5-halogeeni-, 5-merkaptto- tai 5-alkyylimerkaptto-substituoitu [1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsoliini korvataan ammoniakilla tai substituoidulla ammoniakilla kaavan I mukaisten yhdisteiden muodostamiseksi, joissa X on NR^3 . Merkaptoryhmä voidaan substituoida alempialkyyllillä, esimerkiksi metyyliiryhmällä saattamalla 5-merkaptto-yhdiste reagoimaan esim. metyylikloridin kanssa emäksen, kuten natriumhydridin läsnäollessa.

Kaavan VII mukainen yhdiste, jossa L on $-\text{SCN}$, voidaan käsitellä ammoniakilla tai amiinilla H_2NR^3 polaarisisessä, aprottisessa liuottimessa mieluummin huoneenlämpötilassa tai suunnilleen huoneenlämpötilassa. 5-SCN-yhdisteet voidaan valmistaa vastaavasta 5-tionista käsittelemällä 5-tioni syanogeenibromidilla emäksen, kuten esimerkiksi natriumhydridin läsnäollessa.

Menetelmä f: Kaavan $\text{R}^1\text{-COOH}$ mukaisen karboksyylihapon reaktiivinen johdannainen voidaan valita vastaavista happohalogenideista, esim. happoklorideista, happoestereistä, kuten alempialkyyliestereistä, iminoeettereistä, iminotioeettereistä, tioamideista ja mieluummin amidiineistä.

Reaktio voidaan suorittaa inertissä liuottimessa, kuten amidissa, esim. dimetyyliasetamidissa, mieluummin kuumentaen.

Kaavan VIII mukaiset lähtöaineet voidaan valmistaa saattamalla kaavan IV mukainen yhdiste, jossa renkaalla A on yllä määritelty merkitys ja Z on jokin ryhmittymistä $-\text{N}=\text{C}=\text{S}$, $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$, $-\text{NH}-\text{C}=\text{N}$ ja $-\text{N}=\text{C}=\text{N}-\text{R}^3$, hydratsiinin tai sen reaktiivisen johdannaisten kanssa esim. huoneenlämpötilassa inertissä liuottimessa, kuten eetterissä, esim. tetrahydrofu-

raanissa. Mainittua menetelmää käytetään etenkin kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa X merkitsee happea ja etenkin rikkiä.

Edelleen saatava kaavan I mukainen yhdiste voidaan muuntaa joksikin toiseksi keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi. Esimerkiksi 5-tiono-yhdisteet voidaan muuntaa 5-okso-yhdisteiksi käsittelemällä hypohaliittisuolalla, kuten natriumhypoklooriitilla tai natriumhypobromiitilla. 5-imino- tai substituoidut imino-yhdisteet voidaan hydrolysoida vastaavaksi 5-okso-yhdisteeksi vesipitoisella hapolla. Yhdisteet I, joissa R^2 merkitsee vetyä ja X merkitsee happea, voidaan muuntaa yhdisteiksi, joissa R^2 merkitsee alempialkyyliä, esimerkiksi saattamalla reagoimaan alkyylihalidin kanssa emäksen, kuten natriumalkoksidin läsnäollessa inertissä liuottimessa, kuten dimetyylisulfoksidissa.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden yllä esitetyissä valmistusmenetelmissä reaktiot suoritetaan vakio-olosuhteissa. Esimerkiksi reaktioseokset voidaan jäähdyttää tai kuumentaa sopiviin lämpötiloihin, voidaan lisätä sopivia liuottimia ja katalyysaattoreita ja reaktio voidaan suorittaa inertissä atmosfäärissä.

Esitetyt suolat ja esitetyt neutraalit yhdisteet voidaan muuntaa toisikseen. Esimerkiksi happoadditiosuolat voidaan muuntaa neutraaleiksi yhdisteiksi käsittelemällä sopivalla emäksellä ja neutraalit yhdisteet voidaan muuntaa vastaavaksi happoadditiosuolaksi käsittelemällä vastaavalla hapolla.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden lähtöaineet ovat joko tunnettuja tai ne voidaan valmistaa alalla tunnetuilla menetelmillä.

Tilapäinen

Kaavan I mukaiset yhdisteet käsitellään farmaseuttisiksi koostumuksiksi, jotka sisältävät tehokkaan määrän kaavan I

mukaisia tiatsolokinatsoliini-yhdisteitä tai niiden suoloja yhdessä tavanomaisten täyteaineiden tai kantoaineiden kanssa, jotka soveltuvat enteraaliseen tai parenteraaliseen, kuten oraaliseen, bronkiaaliseen, rektaaliseen tai intravenöösiseen käyttöön. Etusijalla ovat tabletit, rakeet ja gelatiinikapselit, jotka sisältävät aktiivisen aineosan yhdessä a) laimentimien, esim. laktoosin, dekstroosin, sakkaroosin, mannitolin, sorbitolin, selluloosan, kalsiumfosfaattien ja/tai glysiinin, b) voiteluaineiden, esim. piihapon, talkin, steariinihapon, sen magnesium- tai kalsiumsuolan ja/tai polyeteeniglykolin kanssa, tablettien kohdalla myös c) sideaineiden, esim. magnesiumaluminiumsilikaatin, tärkkelystähnan, gelatiinin, tragantin, metyyliiselluloosan, natriumkarboksimeyyliiselluloosan ja/tai polyvinyylipyrrolidonin, haluttaessa d) hajotusaineiden, esim. tärkkelysten, agarin, algiinihapon tai sen natriumsuolan, tai kuohuaineiden ja/tai absorbenttien, väriaineiden, makuaineiden ja makeuttimien kanssa. Rae- tai tablettiytimet voidaan varustaa sopivilla päällysteillä, jotka ovat mahanestettä kestäviä. Päällysteliuoksia ovat esimerkiksi konsentroidut vesipitoiset sokeriliuokset, jotka voivat sisältää arabikumia, polyvinyylipyrrolidonia, polyeteeniglykolia, talkkia ja/tai titaanidioksidia. Kestävät päällysteet saadaan lakkaliuoksilla orgaanisissa liuottimissa, kuten sellakalla, asetyyliiselluloosaftalaatilla tai hydroksipropyylimetyyliiselluloosaftalaatilla etanolissa ja vastaavissa. Väriaineita tai pigmenttejä voidaan lisätä merkin ja annoksen tunnistamiseksi. Kapselit valmistetaan joko kovasta gelatiinistä tai ne ovat pehmeitä, suljettuja kapseleita, jotka on valmistettu gelatiinista ja pehmentimestä, esim. glyseriinistä tai sorbitolista. Kovat kapselit sisältävät joko puristamattomia jauheseoksia, esim. kohdassa a) ja b) mainittuja, tai rakeita, jotka ovat samankaltaisia kuin ne joita käytetään tabletteihin. Pehmeissä kapseleissa aktiiviset aineosat on mieluummin liuotettu tai suspendoitu sopiviin nesteisiin, kuten rasvaöljyihin, parafiineihin tai polyeteeniglykoleihin.

Suppositoriot ovat edullisesti kiinteitä, rasvaisia öljyjä tai suspensioita, jotka sisältävät aktiivisen aineosan esimerkiksi luonnollisissa tai synteettisissä triglyserideissä, parafiineissä, vahoissa ja/tai polyeteeniglykoleissa.

Parenteraaliseen käyttöön tarkoitetut koostumukset ovat mieluummin aktiivisten aineiden vesipitoisia liuoksia tai suspensioita, mutta myös niiden öljyisiä liuoksia tai suspensioita esim. luonnollisissa tai synteettisissä rasvaisissa öljyissä, kuten seesamiöljyssä tai etyylioleaatissa sopivissa ampulleissa.

Bronkiaaliset koostumukset ovat mieluummin aerosolisuihkeita ja ne voidaan antaa jakelulaitteesta, joka on esitetty US-patenteissa 4,292,966, 4,174,712 ja 4,137,914. Aktiivinen aineosa sekoitetaan ponneaineen, kuten hiilivedyn, kloori-fluorihiili-seoksen tai hiilidioksidin kanssa.

Mainitut koostumukset voivat olla steriloituja ja/tai ne voivat sisältää apuaineita, kuten säilöntä-, stabilointi-, kostutus- tai emulgointiaineita, liukoiseksi tekeviä aineita, suoloja osmoottisen paineen säätämiseksi ja/tai pusku-reita. Ne voivat sisältää myös muita terapeuttisesti arvokkaita aineita ja ne valmistetaan tavanomaisten sekoitus-, granulointi tai päällystysmenetelmien mukaisesti. Ne voivat sisältää noin 10 - 95%, mieluummin noin 20 - 70% aktiivista aineosaa. Noin 50 - 70 kg painavan nisäkkään yksilölliset yksikköannostukset voivat sisältää mieluummin noin 10 - 200 mg, edullisesti noin 20 - 100 mg aktiivisia aineosia.

Nyt kun keksintöä on selitetty yleisesti, seuraavassa keksintöä selitetään yksityiskohtaisemmin määrättyjen erityisesimerkkien avulla, jotka ovat vain havainnollistavia eivätkä rajoita patenttivaatimuksia, ellei toisin mainita. Lämpötilat on annettu Celsius-asteina, haihdutukset suoritetaan alennetussa paineessa, ellei toisin mainita, 1 - 13 kPa:ssa.

men. d

Esimerkki 1: 7 g 3-(2-karbamoyylifenyyli)-5-(4-kloorifenyyli)-1H-1,2,4,-triatsoolia liuotetaan 180 ml:aan kuivaa dimetyyliformamidia 50°:ssa. 10,4 g lyijytetra-asetaattia lisätään sekoittaen ja reaktioseosta sekoitetaan vielä typpi-atmosfäärissä 10 minuutin ajan. Reaktioseos äkkijäähdytetään 500 ml:ssa murskattua jäätä, joka sisältää 50 ml konsentroitua kloorivetyhappoa. Valkoinen kiintoaine, joka muodostuu, kerätään, pestään perusteellisesti kylmällä vedellä ja kiteytetään uudelleen 2-metoksietanolista, jolloin saadaan 2-(4-kloorifenyyli)[1,2,4]triatso[1,5-c]ki-natsolin-5(6H)oni, sp. 315-318°.

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla: Seosta, jossa on 61 g 1-hydratsinoftalatsiinihydrokloridia, 43,4 g p-klooribentsaldehydiä ja 1200 ml metanolia, kuumennetaan palautusjäähdyttäen typpi-atmosfäärissä 18 tunnin ajan. Seos konsentroidaan vesityhjössä, sitä sekoitetaan usean minuutin ajan ja suodatetaan. Saatava keltainen kiintoaine pestään eetterillä (3 x 300 ml) ja p-kloorifenyylihydratsoni kerätään ja käytetään suoraan seuraavaan reaktioon:

120 g p-kloorifenyylihydratsonia sekoitetaan seoksessa, jossa on 2300 ml jääetikkaa ja 160,1 g vedetöntä natriumasetaattia, useiden minuuttien ajan typpi-atmosfäärissä huoneenlämpötilassa. 26,2 ml bromia, joka on 150 ml:ssa jääetikkaa, lisätään tipoittein, minkä jälkeen reaktioseosta sekoitetaan 90°:ssa 12 tunnin ajan, jäähdytetään ja suodatetaan. Suodos konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäljelle jäävää kiintoainetta sekoitetaan 800 ml:ssa vettä, neutraloidaan vesipitoisella natriumhydroksidiliuoksella ja sekoitetaan 18 tunnin ajan. Tuote, 3(4-kloorifenyyli)-1,2,4-triatso[3,4-a]ftalatsiini, sp. 222-225°, käytetään ilman lisäpuhdistusta. Uudelleenkiteytettynä etanolista puhdas yhdiste sulaa 224-225°:ssa.

Seokseen, jossa on 12,7 g natriummetoksidia 1500 ml:ssa etanolia, lisätään 66 g yllä mainittua triatso[3,4-a]ftalatsiinia ja

reaktioseosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen typpiatmosfäärissä 6 päivän ajan. Seos konsentroidaan alennetussa paineessa 100 ml:aan, laimennetaan 1000 ml:lla vettä, sekoitetaan kahden tunnin ajan, suodatetaan ja tehdään sitten happamaksi jäähdyttäen vesipitoisella kloorivetyhapolla pH-arvoon 5. Kiinteä 3-(4-kloorifenyyli)-5-(2-syanofenyyli)-1H-1,2,4-triatsoli kerätään, pestään vedellä ja ilma kuivatetaan. Aine on sopiva seuraavaan vaiheeseen, mutta se voidaan puhdistaa edelleen kiteyttämällä uudelleen etanolin ja isopropanolin seoksesta, jolloin saadaan valkoinen kiintoaine, sp. 236-238°.

5 g yllä olevaa raakaa nitriiliä liuotetaan 20 ml:aan 8%:ista vesipitoista rikkihappoa, sekoitetaan 80°:ssa 90 minuutin ajan ja äkkijäähdytetään 400 ml:ssa jäävettä. Sakka kerätään, pestään vedellä, puristetaan kuivaksi suodattimella ja sitten se pestään eetterillä. Tuote, 3-(2-karbamoyylifenyyli)-5-(4-kloorifenyyli)-1H-1,2,4-triatsoli kiteytetään uudelleen 2-metoksietanolista, jolloin saadaan puhdas amidi, sp. 234-237°.

Esimerkki 2: Esimerkissä 1 esitetyn menetelmän avulla saadaan 2-fenyyli[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsolin-5(6H)oni, sp. 311-313° etanolista suoritettua uudelleenkiteytyksen jälkeen 3-(2-karbamoyylifenyyli)-5-fenyyli-1H-1,2,4-triatsolistä. Reaktio suoritetaan tunnissa 80°:ssa. Karbamoyyliyhdiste, sp. 222-225°, valmistetaan 3-fenyyli-1,2,4-triatsolo[3,4-a]ftalatsiinistä (Druey, Ringier, Helv. Chim. Acta 34, 195-210 (1951)) nitriilin kautta esimerkissä 1 esitetyllä tavalla.

Esimerkki 3: Liuokseen, jossa on 20,5 g 3-(2-karbamoyylifenyyli)-5-(3-pyridyyli)-1H-1,2,4-triatsolia 600 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia, lisätään 9,4 g jäätikkoa ja käsitellään sekoittaen 40°:ssa 35 g:lla lyijytetra-asetattia. Tummanpunaista seosta sekoitetaan 85°:ssa 66 tunnin ajan typpiatmosfäärissä, äkkijäähdytetään 2000 ml:ssa jäävettä ja

jäähdytetään. 20 tunnin kuluttua kiintoaine kerätään, liuotetaan kuumaan etanoliin, suodatetaan piimaan läpi ja etanolisuodos käsitellään 4,7 g:lla p-tolueenisulfonihappohydraattia. 2-(3-pyridyyli)[1,2,4]triatsolo-[1,5-c]kinatsolin-5(6H)-onin tosyalaattisuola saostetaan kuivalla eetterillä, sp. 268-271°. Vesipitoinen emäsluos haihdutetaan ja uutetaan yhtäjaksoisesti eetterillä, jolloin saadaan toinen saanto vähemmän puhdasta ainetta.

Lähtöamidi, joka sulaa 248-250°:ssa 2-metoksietanolista suoritettua uudelleenkiteyttämisen jälkeen, valmistetaan 3-(3-pyridyyli)-1,2,4-triatsolo[3,4-a]ftalatsiinistä [Haase, Binniecki, Chem. Abstracts 61, 3103b (1964)] nitriilin kautta esimerkissä 1 esitetyllä tavalla paitsi, että nitriili ja amidi eristetään neutraalissa pH-arvossa.

Esimerkki 4: Seokseen, jossa on 6 g 2-(4-kloorifenyyli)-[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsolin-5(6H)onia ja 150 ml kuivaa dimetyylisulfoksidia, lisätään 1,3 g natriummetoksidia. Seosta kuumennetaan typpi-atmosfäärissä tunnin ajan 85°:ssa ja lisätään 1,3 ml metyylijodidia, joka on 10 ml:ssa dimetyylisulfoksidia. Valkoinen kiintoaine muodostuu nopeasti. Reaktioseosta kuumennetaan vielä kolme tuntia, jäähdytetään ja kaadetaan 800 ml:aan jäävettä. Saostunut valkoinen kiintoaine pestään vedellä, ilmakuivatetaan ja kiteytetään uudelleen dimetyyliasetamidista kaksi kertaa, jolloin saadaan puhdas 2-(4-kloorifenyyli)-6-metyyli[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsolin-5(6H)oni, sp. 323-325°.

Esimerkki 5: Esimerkissä 4 esitetyn menetelmän mukaisesti 2-fenyyli[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsolin-5(6H)oni muunnetaan 6-metyyli-yhdisteeksi kvantitatiivisena saantona, raakana ja puhdistetaan kiteyttämällä uudelleen tetrahydrofuraanista, sp. 231-234°.

Esimerkki 6: Seos, jossa on 10,4 g 2-fenyyli[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsolin-5(6H)onia ja 150 ml kuivaa dimetyyli-

liformamidia, käsitellään 1,8 g:lla 57%:ista natriumhydridiä öljydispersiossa, lämmitetään 100°:seen typpiatmosfäärissä ja käsitellään 10 minuutin kuluttua 8,7 g:lla trans-kinnamyylibromidia 75 ml:ssa dimetyyliiformamidia tipoittain 20 minuutin kuluessa. Seosta sekoitetaan neljän tunnin ajan 65°:ssa typpiatmosfäärissä, jäähdytetään ja äkkijäähdytetään jäävedessä. Raaka saostunut tuote kiteytetään uudelleen dimetyyliasetamidista ja sitten dimetyylisulfoksidista, jolloin saadaan puhdas 6-trans-kinnamyyli-johdannainen, sp. 167-169°.

Wsa reaktio

Esimerkki 7: Seos, jossa on 13 g 2-fenyyli[1,2,4]triatso[1,5-c]kinatsolin-5(6H)onia ja 100 ml kuivaa dimetyyli-formamidia, käsitellään 2,05 g:lla 57%:ista öljydispersiossa olevaa natriumhydridiä ja sekoitetaan kahden tunnin ajan typpiatmosfäärissä. Kirkkaaseen liuokseen lisätään 0,2 g kaliumjodidia ja tämän jälkeen 2,05 g öljydispersiossa olevaa natriumhydridiä ja sitten lisätään 8,3 g b-3-pikolylikloridia vähitellen, jolloin pullon lämpötila nostetaan 50°:seen. Seosta sekoitetaan typpiatmosfäärissä 50°:ssa 20 tunnin ajan, kaadetaan 600 g:aan murskattua jäätä ja valkoinen kiintoaine kerätään, pestään vedellä ja otetaan 400 ml:aan kiehuvaa etanolia. Se suodatetaan ja suodos tehdään happamaksi pH-arvoon 2 metaanisulfonihapolla. Raaka tuote kiteytetään uudelleen etanolista ja suspendoidaan sitten 100 ml:aan seosta, jossa on eetteriä ja 0,5 N natriumhydroksidiliuosta. Vapaa emäs kerätään ja puhdistetaan kiteyttämällä uudelleen isopropanolista, jolloin saadaan puhdas 6-(3-pikolyyli)-johdannainen, sp. 202-204°.

Esimerkki 8: Liuos, jossa on 7,3 g 2-(3-pyridyyli)[1,2,4]-triatso[1,5-c]kinatsolin-5(6H)oni-p-tolueenisulfonaattia 60 ml:ssa kuivaa dimetyylisulfoksidia, käsitellään 1,4 g:lla 57%:ista öljydispersiossa olevaa natriumhydridiä, seosta kuumennetaan typpiatmosfäärissä 60°:ssa tunnin ajan ja sitten se käsitellään 2,4 g:lla metyylijodidia. Sekoitetaan

typpiatmosfäärissä 24 tunnin ajan 60°:ssa, minkä jälkeen seos äkkijäähdytetään 500 ml:ssa jäävettä ja sakka kerätään, pestään vedellä ja ilma kuivatetaan. Se suspendoidaan 400 ml:aan metanolia, tehdään happamaksi p-tolueenisulfonihapolla pH-arvoon 4 ja suola saostetaan lisäämällä kuivaa eetteriä. Raaka suola suspendoidaan 2 N natriumhydroksidiliuokseen, kerätään, pestään vesipitoisella natriumtiosulfaattilla, vedellä, etanolilla ja muunnetaan jälleen tosylaatiksi. Suola kiteytetään uudelleen etanolista, jolloin saadaan puhdas 6-metyyli-johdannainen tosylaatiksi, sp. 217-219°.

men 2,

Esimerkki 9: Seosta, jossa on 15 g 1-(2-aminobentsoyyli)-2-(isonikotiini-imidoyyli)hydratsiiniä ja 300 g etyylikarbamaattia, sekoitetaan typpiatmosfäärissä vedenerottimella varustetussa järjestelmässä 210°:n ulkolämpötilassa 4,5 tunnin ajan, minä aikana kerätään noin 90 ml nestettä. Jäljelle jäävää ainetta, joka kovettuu kiintoaineeksi jäähdytyksen aikana, sekoitetaan 60°:ssa 500 ml:ssa vettä tunnin ajan, kerätään, sekoitetaan voimakkaasti etyyliasetaatin (500 ml) kanssa ja kerätään jälleen. Raaka kiintoaine liuotetaan sitten veteen, tehdään alkaliseksi pH-arvoon 13 natriumhydroksidilla, suodatetaan ja neutraloidaan hapolla. Saostunut tuote suspendoidaan 200 ml:aan 2-metoksietanolia, tehdään happamaksi p-tolueenisulfonihapolla ja käsitellään eetterillä. Saostunut suola puhdistetaan muuntamalla vapaaksi emäkseksi, muodostamalla uudelleen tosylaatiksi ja kiteyttämällä uudelleen metanolista, jolloin saadaan puhdas 2-(4-pyridyyli)[1,2,4]triazolo-[1,5-c]kinatsolin-5(6H)oni-p-tolueenisulfonaatti, sp. 271-274°.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti: 16 g 4-pyridyylihydratsiiniä sekoitetaan isatiinianhydridin (16,3 g) kanssa, lisätään 200 ml kuivaa pyridiiniä ja reaktioseosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa yön yli typpiatmosfäärissä. Sakka kerätään, pestään 50 ml:lla tetrahydrofuraania, 500 ml:lla kui-

vaa eetteriä ja ilmakuivatetaan, jolloin saadaan tuote, sp. 231-235°. Lisättäessä 1000 ml petrolieetteriä emäliuokseen saadaan toinen saanto, sp. 221-224°.

Esimerkki 10: Esimerkissä 9 esitetyllä tavalla 3-pyridyylihydratsiini käsitellään 5-kloori-isatiinianhydridillä ja tuote, sp. 189-193° kondensoidaan etyylikarbamaatin kanssa, jolloin saadaan 9-kloori-2-(3-pyridyyli)[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsolin-5(6H)oni p-tolueenisulfonaattisuolana, sp. 320-322°.

Esimerkki 11: Seosta, jossa on 6 g 3-(2-amino-3,5-dikloorifenyyli)-5-fenyyli-1H-1,2,4-triatsolia ja 50 g etyylikarbamaattia, kuumennetaan typpiatmosfäärissä 195°:ssa 6 tunnin ajan, minkä jälkeen se jäädytetään 80°:seen, kaadetaan 1000 ml:aan vettä ja sekoitetaan 16 tunnin ajan. Tuote kerätään, pestään vedellä, sitten 300 ml:lla metanolia ja ilmakuivataan. Raaka aine kiteytetään uudelleen 2-metoksietanoli-vedestä (12:1), jolloin saadaan puhdas 7,9-dikloori-2-fenyyli-[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsolin-5(6H)oni, sp. 309-311°.

Lähtötriatsoli valmistetaan seuraavasti: 25 g bentsamidinihydrokloridia liuotetaan 100 ml:aan metanolia ja käsitellään 13 g:lla 50%:ista vesipitoista natriumhydroksidia. Suola suodatetaan pois ja liuos lisätään 26 g:aan 2-amino-3,5-diklooribentsoehappohydratsidia, joka on 300 ml:ssa tolueenia. Reaktioseosta kuumennetaan palautusjäähdyttären 60 tunnin ajan typpiatmosfäärissä vedenerottimella varustetussa laitteessa. Eroava neste poistetaan ja tuoretta tolueenia lisätään seokseen tänä aikana. Seos konsentroidaan alennetussa paineessa 75 ml:aan ja käsitellään 300 ml:lla petrolieetteriä. Valkoinen tuote kerätään ja kiteytetään uudelleen metanolista, jolloin saadaan puhdas tuote, sp. 235-238°.

Esimerkki 12: Esimerkissä 11 esitetyn menetelmän mukaisesti 3-(2-amino-5-kloorifenyyli)-3-(2-pyridyyli)-1H-1,2,4-triat-

soli muunnetaan 9-kloori-2-(2-pyridyyli)[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsolin-5(6H)oniksi, sp. >340°. Lähtötriatsoli valmistetaan seuraavalla tavalla: Seosta, jossa on 12 g 5-kloorisatiinianhydridiä, 8,3 g 2-pyridyylihydratsiiniä ja 150 ml pyridiiniä, sekoitetaan typpi-atmosfäärissä 20 tunnin ajan, lisätään 200 ml eetteriä ja tuote kerätään, sp. 230-232°. Tämä välituote, 1-(2-amino-5-klooribentsoyyli)-2-pikoliiniimidoyylihydratsiini sijoitetaan 150 ml:aan seosta, jossa on difenyyli-eetteriä ja bifenyyliä (3:1), sekoitetaan typpi-atmosfäärissä 180°:ssa 5 tunnin ajan, jäähdytetään ja käsitellään 200 ml:lla heksaania. Tuote kerätään ja saadaan triatsoli, sp. 207-209° etanolista suoritettun uudelleenki-
teyttämisen jälkeen.

Esimerkki 13: Suspensio, jossa on 7 g 3-(2-amino-5-kloori-fenyyli)-5-fenyyli-1H-1,2,4-triatsolia 100 ml:ssa kuivaa dioksaania, käsitellään 5,1 g:lla trikloorimetyyli-kloroformaattia ja sekoitetaan puoli tuntia typpi-atmosfäärissä huoneenlämpötilassa. Lisätään 2,62 g trietyyliamiinia ja sekoittamista jatketaan 18 tunnin ajan. Reaktioseosta kuumentaan sitten tunnin ajan palautusjäähdyttään, jäähdytetään ja kiintoaine kerätään, pestään eetterillä, sitten vedellä ja lopuksi suspendoidaan ja sekoitetaan vedessä voimakkaasti puolen tunnin ajan. Tuote, sp. >340°, on puhdas 9-kloori-2-fenyyli[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsolin-5(6H)oni.

Lähtötriatsoli valmistetaan seuraavalla tavalla: bentsami-diini-vapaa emäs tuotetaan 110 ml:ssa etanolia 4,64 g:sta hydrokloridia esimerkissä 11 esitetyllä tavalla ja lisätään liuokseen, jossa on 5,0 g 2-amino-5-klooribentsoehappohyd-ratsidiä 200 ml:ssa klooribentseeni-etanolia (9:1), veden-erottimella varustetussa laitteessa. Reaktioseosta kuumentaan palautusjäähdyttären typpiatmosfäärissä neljän tunnin ajan, jonka aikana 130 ml nestettä poistetaan ja tuoretta klooribentseeniä lisätään määrän korvaamiseksi. Seos jäähdytetään, lisätään 200 ml eetteriä ja tuote kerätään, pes-

tään eetterillä ja ilmakeivutetaan. Triatsoli, sp. 254-255° on analyttisesti puhdas.

menle

Esimerkit 14-21: Esimerkissä 13 esitetyn menetelmän avulla valmistetaan kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R² merkitsee vetyä ja X merkitsee happea, tarvittavista 3-(2-aminofenyyli)-5-substituoiduista-1H-1,2,4-triatsoleista, jotka on valmistettu tarvittavasta amidiinistä ja 2-amino-5-klooribentsoehappohydratsidistä:

Esim. n:o	renkaan A substit.	R ¹	tuotteen lähtötriatsolin sp.	
14	9-Cl	4-metyylifenyyli	>320°	>300°
15	9-Cl	4-fluorifenyyli	>320°	254-257°
16	9-Cl	4-metoksifenyyli	>320°	217-219°
17	9-Cl	3,4,5-trimetoksifenyyli	>290°	243-248°
18	9-Cl	2-furyyli	>340°	236-237°
19	9-Cl	2-tienyyli	>330°	250-251°
20	9-Cl	3-fluorifenyyli	>320°	260-263°
21	9-Cl	4-trifluorimetyylifenyyli	334-336°	215-217°

menle

Esimerkki 22: Esimerkissä 13 esitetyllä tavalla 3-(2-amino-5-kloorifenyyli)-5-(2-fluorifenyyli)-1H-1,2,4-triatsoli muunnetaan 9-kloori-2-(2-fluorifenyyli)[1,2,4]triatsolin-5(6H)oniksi, sp. >360°. Triatsoli valmistetaan seuraavalla tavalla: Seosta, jossa on 6,0 g 2-fluoribentsamidia ja 8,7 g 2,4-bis-(4-metoksifenyyli)2,4-ditiokso-1,3-ditia-2,4-difosfetaania (Lawessonin reagenssi) 100 ml:ssa toluenia, sekoitetaan kolmen tunnin ajan palautusjähdyttämällä, konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa ja trituroidaan kuivalla eetterillä. Saatu kiintoaine pestään jälleen eetterillä ja yhdistetyt eetterikerrokset suodatetaan

silikageelin läpi ja konsentroidaan kiinteään tioamidin muodostamiseksi, joka käytetään ilman lisäpuhdistusta. Tioamidi yhdistetään 2-amino-5-klooribentsoehappohydratsidin (7,9 g) kanssa 100 ml:ssa difenyylieetteri-bifenyyli-seosta (3:1) ja sekoitetaan 180°:ssa typpiatmosfäärissä 20 tunnin ajan. Jäähtynyt reaktioseos laimennetaan 200 ml:lla heksaania ja suodatetaan. Sakka erotetaan 2-(2-amino-5-kloorifenyyli)-5-(2-fluorifenyyli)-1,3,4-oksadiatsoliksi, sp. 168-170° ja halutuksi triatsoliksi, sp. 211-213° suurtehonestekromatografialla.

Esimerkki 23: 1,36 g bentsoyylihydratsiiniä, joka on liuotettu 50 ml:aan kuivaa dioksaania, käsitellään 1,44 g:lla o-isosyanatobentsonitriiliä, joka on liuotettu 20 ml:aan dioksaania, 80°:ssa tunnin ajan typpiatmosfäärissä. Jäähtyessä kerätään 1,87 g kiintoainetta ja haihdutetaan emäliuos, käsitellään eeterillä, jolloin saadaan kiintoaineen toinen saanto. Yhdistetty aine, sp. >295°, käytetään suoraan seuraavassa vaiheessa. Se lisätään seokseen, jossa on 30 ml konsentroitua ammoniumhydroksidia ja 120 ml etanolia, ja kuumennetaan palautusjäähdyttären 2 tunnin ajan typpiatmosfäärissä. Liuos haihdutetaan osittain alennetussa paineessa etanolin poistamiseksi, jäähdytetään ja sakka kerätään ja pestään vedellä. Tuote, sp. 310-313°, on identtinen esimerkissä 2 esitetyn 2-fenyyli[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsolin-5(6H)onin kanssa.

Esimerkki 24: Esimerkissä 23 esitetyllä tavalla välituote, sp. 300°, joka on valmistettu 2-isosyanatobentsonitriilistä ja 2-fluoribentsoyylihydratsiininistä, muunnetaan 2-(2-fluorifenyyli)[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsolin-5(6H)oniksi, sp. 326-329°.

Esimerkki 25: Välituote, joka on valmistettu 6,1 g:sta 2-isosyanato-5-klooribentsonitriiliä ja 7,0 g:sta 4-hydroksibentsoyylihydratsiiniä esimerkissä 23 esitetyllä taval-

la, lisätään seokseen, jossa on 31 ml trietyyliamiinia, 25 tippaa metaanisulfonihappoa ja 300 ml etanolia, ja sekoitetaan palautusjäähdyttään typpi-atmosfäärissä kahden tunnin ajan. Reaktioseos konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa, liuotetaan uudelleen etanoliin ja käsitellään vedellä. Kiintoaine kerätään, pestään vedellä ja kuivataan suurtyhjössä, jolloin saadaan puhdas 9-kloori-2-(4-hydroksifenyyli)[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsolin-5(6H)oni, sp. >350°.

men C

Esimerkki 26: Välituote, joka on valmistettu 2-tetrahydrofuroyylhydratsiinistä ja 5-kloori-2-isosyanatobentsonitriilistä esimerkissä 23 esitetyllä tavalla, muunnetaan 9-kloori-2-(2-tetrahydrofuryyli)[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsolin-5(6H)oniksi, sp. 239-243° esimerkissä 25 esitetyllä tavalla.

men C

Esimerkki 27: Välituote, joka on valmistettu N-metyylipiperkoliinihappohydratsidista ja 5-kloori-2-isosyanatobentsonitriilistä esimerkissä 23 esitetyllä tavalla, muunnetaan 9-kloori-2-[2-(1-metyylipiperidyli)][1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsolin-5(6H)oniksi esimerkissä 25 esitetyllä tavalla ja puhdistetaan fumaraattisuolana, sp. 274-276°.

men C

alk. 15 min. 10 min.

Esimerkki 28: Suspensio, jossa on 3,8 g 3-(2-amino-5-kloorifenyyli)-5-(2-pyridyyli)-1H-1,2,4-triatsolia, esimerkin 12 esiastetta, 100 ml:ssa metanolia, käsitellään 1,5 g:lla syanogeenibromidia ja sekoitetaan typpi-atmosfäärissä palautusjäähdyttään 18 tunnin ajan. Lisätään 1,43 g trietyyliamiinia ja suspensiota sekoitetaan palautusjäähdyttään tunnin ajan. Suodatetaan ja kiintoaine pestään metanolilla ja eetterillä, sp. >330°. Suspendoidaan 100 ml:aan metanolia, lisätään ekvimolaarinen määrä metaanisulfonihappoa ja seosta sekoitetaan yön yli. Tuote kerätään, pestään metanolilla ja tyhjökuivatetaan, jolloin saadaan puhdas 9-kloori-5-imino-2-(2-pyridyyli)-5,6-dihydro[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsoliini-metaanisulfonaatti, sp. 248-250°.

X = -NH

OCNBr

Esimerkit 29 - 36: Esimerkissä 28 esitetyllä tavalla valmistetaan seuraavat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R² merkitsee vetyä ja X on NH, tarvittavista triatsoleista. Joissakin esimerkeissä vapaa emäs eristetään ja toisissa esimerkeissä valmistetaan erilainen suola metaanisulfonaattista.

Esim. n:o	renkaan A substit.	R ¹	suola	tuotteen sp.
29	9-Cl	4-metyylifenyyli	mesylaatti	312-315°
30	9-Cl	4-fluorifenyyli	tosylaatti	310-312°
31	9-Cl	3,4,5-trimetok-sifenyyli	mesylaatti	278-282°
32	9-Cl	fenyyli	--	284-286°
33	9-Cl	2-furyyli	mesylaatti	275-280°
34	9-Cl	3-fluorifenyyli	--	>320°
35	9-Cl	2-tienyyli	mesylaatti	247-252°
36	9-Cl	4-trifluorime-tyylifenyyli	mesylaatti	286-290°

Esimerkki 37: 1,41 g 2-(2-furyyli)-5-metyylitio[1,2,4]-triatsolo[1,5-c]kinatsoliiniä sijoitetaan ruostumattomasta teräksestä olevaan paineastiaan etanolin (200 ml) ja 70%:isen vesipitoisen etyyliamiinin (100 ml) kanssa ja kuumennetaan 150°:n ulkolämpötilaan. Se saavuttaa 700 kPa:n paineen ja pidetään tässä paineessa ja lämpötilassa 16 tunnin ajan. Jäähdytetään ja aine konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäljelle jäävä kiintoaine kiteytetään uudelleen metanolista, jolloin saadaan puhdas 5-etyyli-imino-2-(2-furyyli)-5,6-dihydro[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsoliini, sp. 133-135°.

Esimerkeissä 37 - 39 käytetty 5-metyylitio-yhdiste valmistetaan seuraavalla tavalla: Seosta, jossa on 15,8 g 2-furaa-

nikarboksyylilihappohydratsidiä, 20 g 2-syanofenyyli-iso-tio-syanaattia ja 600 ml kuivaa dioksaania, sekoitetaan palautusjäähdyttämällä typpi-atmosfäärissä tunnin ajan. Reaktioseos konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa, jäännös trituroidaan metanolilla ja kiintoaine kerätään. 32,6 g tätä välituotetta, sp. $>300^{\circ}$, suspendoidaan seokseen, jossa on 230 ml trietyyliamiinia, 1800 ml etanolia ja 7 ml metaani-sulfonihappoa, sekoitetaan palautusjäähdyttämällä typpi-atmosfäärissä kahden tunnin ajan, konsentroidaan paksuksi öljyksi alennetussa paineessa, otetaan 300 ml:aan etanolia ja sekoitetaan, kunnes kiteytyminen on täydellinen. Kiintoaine, joka on raaka 2-(2-furyyli)-5-merkaptotriatsolo[1,5-c]kinatsoliini, sp. $>300^{\circ}$, käytetään suoraan seuraavassa vaiheessa.

Liuokseen, jossa on 0,83 g natriummetoksidia 20 ml:ssa metanolia, lisätään 2,01 g yllä esitettyä merkaptoyhdistettä, sekoitetaan usean minuutin ajan ja sitten se käsitellään 0,47 ml:lla metyylijodidia. Muodostuu liuos ja kuumennettaessa tunnin ajan 80° :n haudelämpötilassa muodostuu paksu sakka, joka laimennetaan edelleen metanolilla, jäähdytetään ja ilmakeivitetään. Kiintoaine, sp. $188-190^{\circ}$, kerätään, pestään metanolilla ja ilmakeivitetään.

Esimerkki 38: Esimerkissä 37 esitetyllä tavalla 2-(2-furyyli)-5-metyylitiotriatsolo[1,5-c]kinatsoliini muunnetaan 40%:isella etanolissa olevalla vesipitoisella metyyliamiinilla 2-(2-furyyli)-5-metyyli-imino-5,6-dihydro[1,2,4]-triatsolo[1,5-c]kinatsoliiniksi, sp. $193-195^{\circ}$ metanolista suoritettua uudelleenkiteyttämisen jälkeen.

Esimerkki 39: Esimerkissä 37 esitetyllä tavalla 2-(2-furyyli)-5-metyylitiotriatsolo[1,5-c]kinatsoliini saatetaan reagoimaan ammoniumhydroksidin (200 ml) kanssa, joka on kyllästetty ammoniakilla 0° :ssa, ruostumatonta terästä olevassa paineastiassa 150° :ssa ja 1,5 MPa:ssa kuuden tunnin

kuluessa, jolloin saadaan 2-(2-furyyli)-5-imino-5,6-dihydro-[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsoliini, sp. 282-285° metanolistä suoritettua uudelleenkiteyttämisen jälkeen.

men e

Esimerkki 40: Seosta, jossa on 4,8 g 3-(2-metyyliamino)fenyyli-5-(2-furyyli)-1H-1,2,4-triatsolia, 2,17 g syanogeenibromidia ja 150 ml metanolia, kuumennetaan palautusjäähdyttämällä typpi-atmosfäärissä 18 tunnin ajan. Seos suodatetaan kuumana, jolloin poistuu 600 mg 2-(2-furyyli)-6-metyyli[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsolin-5(6H)oni (sp. 238,5 - 241,5° 2-metoksietanolista suoritettua uudelleenkiteyttämisen jälkeen). Jäähdyessä saadaan valkoinen kiintoaine, joka otetaan metanoliin, käsitellään 2,8 ml:lla trietyyliamiinia, kuumennetaan kahden tunnin ajan palautusjäähdyttämällä, laimennetaan kylmällä vedellä ja kerätään suodattamalla. Kiinteä aine kiteytetään uudelleen 2-metoksietano-metanoli-seoksesta ja sitten se muunnetaan metaanisulfonaattisuolaksi metanolissa lisäten isopropanolia jäähdyttämisen aikana. Suola otetaan sitten 300 ml:aan vettä, joka sisältää muutaman tipan metaanisulfonihappoa, suodatetaan vapaaksi epäpuhtauksista, haihdutetaan alennetussa paineessa pieneen tilavuuteen ja saostetaan lisäämällä isopropanolia. Tuote kuivataan suurtyhjiössä 100°:ssa 18 tunnin kuluessa, jolloin saadaan puhdas 2-(2-furyyli)-5-imino-6-metyyli-5,6-dihydro[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsoliini-metaanisulfonaatti, sp. 259-263°.

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla: 14,5 g 2-(metyyliamino)bentsoehappohydratsidia (Hetter et al., J. prakt. Chem. 111, 36-55 (1925)) käsitellään 2-furaaniamidilla, joka on valmistettu 12,9 g:sta hydrokloridia esimerkissä 13 esitettyllä tavalla, jolloin saadaan haluttu triatsoli, sp. 179-183°.

men e

Esimerkki 41: 50 ml konsentroitua vesipitoista ammoniumhydroksidia, joka on ruostumatonta terästä olevassa paineastiassa, kyllästetään kaasumaisella ammoniakilla 0°:ssa ja

lisätään 1,22 g 5,9-dikloori-2-(2-tetrahydrofuryyli)-[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsoliiniä. Seosta kuumennetaan kuuden tunnin ajan 150°:n ulkolämpötilassa, jäähdytetään ja suodatetaan. Sakka pestään vedellä ja kuivataan suurtyhjössä, jolloin saadaan puhdas 9-kloori-5-imino-2-(2-tetrahydrofuryyli)-5,6-dihydro[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsoliini, sp. 203-206°.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti: Seosta, jossa on 45 ml fosforyylikloridia, 0,3 g fosforipentakloridia ja 2,1 g esimerkin 26 mukaista tuotetta, sekoitetaan huoneenlämpötilassa typpi-atmosfäärissä. Viiden minuutin kuluttua lisätään ti-poittain 1,2 ml pyridiiniä. Reaktioseos kuumennetaan asteittain 110°:seen tunnin kuluessa, sekoitetaan 100°:ssa 16 tunnin ajan, suodatetaan ja konsentroidaan alennetussa paineessa kuiviin. Jäännös otetaan etyyliasetaattiin, pestään 2N vesipitoisella kloorivetyhapolla, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja konsentroidaan kuiviin. Kiteytetään uudelleen etyyliasetaatista, jolloin diklooriyhdiste sulaa 150-152°:ssa.

Esimerkki 42: 300 ml seosta, jossa on konsentroitua vesipitoista ammoniumhydroksidia, joka on kyllästetty ammoniak-kikaasulla 0°:ssa, ja 5,7 g 9-kloori-2-(2-furyyli)-5-metyyllitio[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsoliiniä ruostumatonta terästä olevassa paineastiassa, kuumennetaan 150°:n ulkolämpötilassa 18 tunnin ajan, minä aikana paine nousee 1,7 MPa:iin. Reaktioseos jäähdytetään ja kiinteä aine kerätään, pestään vedellä ja ilmakuivatetaan. Näin saatu 9-kloori-2-(2-furyyli)-5-imino-5,6-dihydro[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsoliini, sp. 269-271°, muunnetaan metaanisulfonaattisuolaksi liuottamalla 150 ml:aan 2-metoksietanolia, jota seuraa 0,66 ml metaanisulfonihappoa ja 25 ml kuivaa eetteriä, jolloin saadaan puhdas suola, joka on identtinen esimerkin 32 mukaisen suolan kanssa.

men e

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla: Suspensio, jossa on 40,6 g 2-amino-5-klooribentsonitriiliä 400 ml:ssa vettä, käsitellään tipoittain voimakkaasti sekoittaen typpi-atmosfäärissä 20,3 ml:lla tiofosgeenia ja sekoitetaan kolme tuntia voimakkaasti, minkä jälkeen kerätään isotiosyanaatti, pestään vedellä, sitten sykloheksaanilla (2 x 100 ml) ja kuivataan tyhjössä. 18,5 g isotiosyanaattia ja 28,7 g 2-furoyylilihydratsiinia, jotka on liuotettu dioksaaniin, kuumennetaan palautusjäähdyttämällä typpi-atmosfäärissä tunnin ajan, jäähdytetään ja käsitellään 22,2 ml:lla trietyyliamiinia ja 0,1 ml:lla metaanisulfonihappoa. Kuumennetaan kahden tunnin ajan palautusjäähdyttämällä, minkä jälkeen reaktioseos konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa, suspendoidaan 300 ml:aan isopropanolia ja sekoitetaan voimakkaasti tunnin ajan. Kiintoaine kerätään ja ilmakeivitetään ja näin saatu 9-kloori-2-(2-furyyli)-5-tiono-5,6-dihydro[1,2,4]triatso[1,5-c]kinatsoliini käytetään suoraan seuraavassa vaiheessa.

Seosta, jossa on 17,7 g 9-kloori-2-(2-furyyli)-5-tiono-5,6-dihydro[1,2,4]triatso[1,5-c]kinatsoliiniä, 200 ml metanolia ja 31,4 g natriummetoksidia, sekoitetaan 5 minuutin ajan huoneenlämpötilassa typpi-atmosfäärissä ja sitten se käsitellään tipoittain 3,7 ml:lla metyylijodidia. Lisätään 200 ml metanolia ja reaktioseosta sekoitetaan 80°:n ulkolämpötilassa typpi-atmosfäärissä kahden tunnin ajan, jäähdytetään ja 9-kloori-2-(2-furyyli)-5-metyylitio[1,2,4]triatso[1,5-c]kinatsoliini kerätään, pestään vedellä ja ilmakeivitetään, sp. 202-207°.

Esimerkki 43: Esimerkissä 42 esitetyllä tavalla 2-[2-(N-metyylipiperidyyli)]-5-metyylitio[1,2,4]triatso[1,5-c]kinatsoliini muunnetaan 5-imino-2-[2-(N-metyylipiperidyyli)]-5,6-dihydro[1,2,4]triatso[1,5-c]kinatsoliiniksi, sp. 193-194°. Metyylitio-yhdiste, sp. 142°, valmistetaan merkaptoyhdisteestä, joka on peräisin o-syanofenyylisotiosyanaattista ja N-metyylipipekoliinihappohydratsidista, kuten on esitetty esimerkissä 42.

men e

Esimerkki 44: Esimerkissä 42 esitetyllä tavalla 2-[2-(N-metyylipyrrolyyli)]-5-metyylitio[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsoliini muunnetaan 5-imino-2-[2-(N-metyylipyrrolyyli)]-5,6-dihydro[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsoliiniksi, sp. 251-254°. Lähtöaine valmistetaan esimerkissä 42 esitetyllä tavalla lähtemällä o-syanofenyyli-isotiosyanaatista ja N-metyylipyrroli-2-karboksylihappohydratsidistä.

men e

Esimerkki 45: 4,28 g 2-(2-pyrrolyyli)-5-tiono-5,6-dihydro[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsoliiniä, joka on valmistettu 5-kloori-2-isotiosyanatobentsonitriilistä ja 2-pyrrolikarbohydratsidistä esimerkissä 39 esitetyllä tavalla, pannaan ruostumatonta terästä olevaan paineastiaan 40%:sen vesipitoisen metyyliamiinin (225 ml, kyllästetty 0°:ssa metyyliamiinikaasulla) kanssa ja kuumennetaan 6 tunnin ajan 150°:n ulkolämpötilassa. Reaktioseos jäähdytetään huoneenlämpötilaan ja kiintoaine kerätään, pestään vedellä ja ilmakeivitetään. Kiteytetään uudelleen vesipitoisesta metanolista, sitten vedestä, jolloin saadaan puhdas 5-metyyli-imino-5,6-dihydro-2-(2-pyrrolyyli)[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsoliini, sp. 220-221°.

men e

Esimerkki 46: Esimerkissä 39 esitetyllä tavalla 3-furaanikarboksylihappohydratsidi saatetaan reagoimaan 5-kloori-2-syanofenyyli-isotiosyanaatin kanssa, jolloin saadaan 2-(3-furyyli)-5-merkaptio[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsoliini, sp. >300°, joka muunnetaan 5-metyylitio-yhdisteeksi ja sitten 9-kloori-2-(3-furyyli)-5-imino-5,6-dihydro[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsoliiniksi, joka on puhdistettu metaanisulfo-naattisuolana, sp. 290-292°.

men e

$$\text{CH}_3\text{C}-\text{C}=\text{O}$$

Esimerkki 47: Esimerkissä 13 esitetyllä tavalla 3-(2-amino-5-kloorifenyyli)-5-(3-furyyli)-1H-1,2,4-triatsoli, joka on saatu haihduttamalla esimerkin 46 imino-yhdisteen valmistuksesta peräisin oleva emäliuos, muunnetaan 9-kloori-2-(3-furyyli)[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsolin-5(6H)oniksi, >350°.

dimetyyliasetamidi-vedestä suoritettun uudelleenkiteyttämisen jälkeen.

men e

Esimerkki 48: Seosta, jossa on 5,7 g 9-kloori-2-(2-furyyli)-5-metyylitio[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsoliiniä ja 40 ml sykloheksyyliamiinia, kuumennetaan palautusjäähdyttäen tyypiatmosfäärissä 6 tunnin ajan. Seos jäähdytetään ja kiintoaine kerätään ja kiteytetään uudelleen etanolista, jolloin saadaan puhdas 9-kloori-5-sykloheksyyliamino-2(2-furyyli)[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsoliini, sp. 158-160°.

men e

Esimerkki 49: Seosta, jossa on 5,6 g 9-kloori-2-(2-furyyli)-5-merkpto[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsoliiniä ja 40 ml aniliiniä, sekoitetaan 150°:ssa 66 tunnin ajan tyypiatmosfäärissä. Seosta kuumennetaan kiertohaihduttimessa vesipumppu-tyhjössä jäljellä olevan aniliinin poistamiseksi ja kiteytetään uudelleen vesipitoisesta etanolista, jolloin saadaan puhdas 9-kloori-2-(2-furyyli)-5-fenyyli-imino-5,6-dihydro[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsoliini, sp. 231-233°.

men e

Esimerkki 50: Esimerkissä 37 esitetyllä tavalla 1,06 g 9-kloori-2-(2-furyyli)-5-metyylitio[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsoliiniä saatetaan reagoimaan ruostumatonta terästä olevassa paineastiassa isopropyliamiinin (50 ml) kanssa 150° (ulkolämpötila) 6 tunnin kuluessa, jolloin saadaan 9-kloori-2-(2-furyyli)-5-isopropyli-imino-5,6-dihydro[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsoliini, joka puhdistetaan kiteyttämällä uudelleen etanolista, sp. 140-141°.

men c

Z = NHCOOH

X = O

Esimerkki 51: Seosta, jossa on 1,9 g N-karbetoksiantraniloonitriiliä, joka on valmistettu julkaisussa Breukink ja Verkade, Rec. trav. Chim. 79, 443 (1960) esitetyllä tavalla, 1,26 g 2-furaanikarboksyliihappohydratsidiä, 50 ml 2-metoksietanolia ja 1 ml tri-n-propyyliamiinia, kuumennetaan palautusjäähdyttäen tyypiatmosfäärissä 20 tunnin ajan. Osa liuottimesta (30 ml) tislataan pois ja seoksen annetaan jääh-

tyä. Valkoiset kiteet kerätään, pestään metanolilla ja kuivataan tyhjössä, jolloin saadaan puhdas 2-(2-furyyli)-[1,2,4]-triatsolo[1,5-c]kinatsolin-5(6H)oni, sp. 338-343°.

Esimerkki 52: Esimerkissä 51 esitetyllä tavalla 9-kloori-2-(3-kloorifenyyli)-[1,2,4]-triatsolo[1,5-c]kinatsolin-5(6H)oni, sp. >350° valmistetaan 4,2 g:sta N-karbometoksi-5-kloori-2-aminobentsonitriiliä ja 3,4 g:sta 3-klooribentshydratsidiä. Uretaanilähtöaine valmistetaan saattamalla 15,6 g 2-amino-5-klooribentsonitriiliä, 200 ml etyyli-metyyli-liketonia ja 10 g natriumbikarbonaattia reagoimaan metyylikloroformaatin (8,4 ml) kanssa 80°:ssa 42 tunnin ajan typpiatmosfäärissä. Reaktioseos jäähdytetään, suodatetaan vapaaksi epäorgaanisesta aineesta, konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa ja kiteytetään uudelleen klooribentsenisykloheksaani-seoksesta, jolloin saadaan tuote, sp. 127-132°.

Esimerkki 53: Esimerkissä 52 esitetyllä tavalla 4,2 g N-karbometoksi-5-kloori-2-aminobentsonitriiliä saatetaan reagoimaan 2-fluoribentshydratsidin (3,1 g) kanssa 100 ml:ssa 2-metoksietanolia, jossa on 0,3 ml tri-n-propyyliamiinia, palautusjäähdyttäen 24 tunnin ajan typpiatmosfäärissä, jolloin saadaan puhdas 9-kloori-2-(2-fluorifenyyli)-[1,2,4]-triatsolo[1,5-c]kinatsolin-5(6H)oni, joka on identtinen esimerkissä 22 esitetyn aineen kanssa.

Esimerkki 54: Seosta, jossa on 3,0 g etyyli-N-(2-syanofenyyli)tiokarbamaattia, 1,83 g 2-furaanikarboksyylihappohydratsidiä, 2 ml tri-n-propyyliamiinia ja 50 ml 2-metoksietanolia, kuumennetaan palautusjäähdyttäen typpiatmosfäärissä 18 tunnin ajan. Reaktioseos konsentroidaan alennetussa paineessa paksuksi öljyksi, joka kiteytyy käsiteltäessä metanolilla. Kiintoaine on identtinen esimerkissä 37 esitetyn 2-(2-furyyli)-5-merkaptotriatsolo[1,5-c]kinatsoliinin näytteen kanssa.

2 = NHCSOC₂H₅-

X = S

Tiokarbamaatti valmistetaan kuumentamalla palautusjäähdyttäen o-syanofenyyli-isotiosyanaatti absoluuttisen etanolin ylimäärässä yön yli typpiatmosfäärissä. Suodatetaan huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen suodos konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa ja jäljelle jäävä kiintoaine kiteytetään uudelleen sykloheksaanista, jolloin saadaan tiokarbamaatti, sp. 87-89°.

Esimerkki 55: Kaasumaista ammoniakkaa kuplitetaan liuokseen, jossa on 15 g 9-kloori-2-(2-furyyli)-5-tiosyanato-[1,2,4]-triatsolo[1,5-c]kinatsoliiniä 200 ml:ssa 1,3-dimetyyli-imidatsolidonia, joka on jäähdetty jäähauteessa puolen tunnin aikana. Pidetään vielä tunnin ajan ympäristön lämpötilassa, minkä jälkeen seos laimennetaan 500 ml:lla vettä ja kiintoaine kerätään ja kiteytetään uudelleen 2-metoksietanolista lisäämällä pieni määrä vettä. Kuivatetaan 18 tunnin ajan 100°:ssa/26 Pa:ssa, jolloin saadaan puhdas 9-kloori-2-(2-furyyli)-5-imino-5,6-dihydro[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsoliini, sp. 279-280°.

men e

- L = -N=C=S

X = NH

Lähtöaine valmistetaan olennaisesti julkaisussa Vlattas et al., J. Heterocyclic Chem. 20, 1287 (1983) esitetyllä tavalla seuraavasti: Suspensioon, jossa on 790 mg natriumhydridiä (50%:sta öljyssä) 40 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisätään annoksittain 5 g 9-kloori-2-(2-furyyli)5-tiono-5,6-dihydro[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsoliiniä typpirikkaassa atmosfäärissä. Sekoitetaan kahden tunnin ajan typpiatmosfäärissä, jäähdytetään 0°:seen ulkoisesti ja käsitellään tipoit-
tain typpiatmosfäärissä liuoksella, jossa on 1,75 g syano-
geenibromidia 15 ml:ssa tetrahydrofuraania. Sekoitetaan jää-
hauteessa puolen tunnin ajan, laimennetaan 100 ml:lla vettä ja uutetaan kolme kertaa 100 ml:n annoksilla etyyliasetaattia. Yhdistetyt orgaaniset uutteen suodatetaan, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa, jolloin saadaan riittävän puhdas haluttu tiosyanato-yhdiste. Uudelleenkiteytys 2-metoksietanolista tuottaa puhtaan näytteen, sp. 218-220°.

ri-2-(2-furyyli)[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsoliini, sp.
>330°.

men e

Esimerkki 59: Kun esimerkin 58 tert-butyylimamiini korvataan etanoliamiinilla, saadaan samalla tavalla 9-kloori-2-(2-furyyli)-5-hydroksietyylimamiino[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsoliini, sp. 214-217°.

men e

L = ce

Esimerkki 60: Liuokseen, jossa on 1,45 g 5,9-dikloori-2-(2-furyyli)[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsoliiniä kuivassa tetrahydrofuraanissa (150 ml) 50°:ssa, lisätään kaasumaista metyylimamiinia 40 minuutin ajan. Seos konsentroidaan kuiviin, trituroidaan vedellä ja suodatetaan valkoisen sakan muodostamiseksi. Tämä kiteytetään uudelleen liuottamalla kuumaan tolueeniin ja sen jälkeen, kun on kuumennettu usean minuutin ajan veden poistamiseksi, tislamalla atseotrooppisesti, lisäämällä sykloheksaania jäähtymisen aikana. Näin saadaan puhdas 9-kloori-2-(2-furyyli)-5-metyylimamiino[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsoliini, sp. 166-168°.

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla: Seosta, jossa on 15 g 9-kloori-2-(2-furyyli)[1,2,4]triatsolo[1,5-c]-kinatsolin-5(6H)onia (esimerkki 18) ja 275 ml fenyyli fosfonidikloridia, kuumennetaan 182-187°:ssa 24 tunnin ajan. Ylimääräinen liuotin tislataan pois tyhjössä ja jäännös jäädytetään ja trituroidaan 750 ml:lla metyleenikloridia. Kuumennetaan palautusjäähdyttäen ja jäljelle jäävä lähtöaine poistetaan suodattamalla. Suodos käsitellään hiilellä, suodatetaan piimaan läpi ja konsentroidaan pieneen tilavuuteen alennetussa paineessa. Diklooriyhdiste kiteytyy 0°:ssa, sp. 242-242,5° hajaantuen.

men e

L = 6

Esimerkki 61: Kun yllä esitetty 5,9-diklooriyhdiste saateetaan reagoimaan konsentroidun ammoniumhydroksidiliuoksen ylimäärän kanssa jäähdyttäen jäällä ja reaktioseos laimennetaan vedellä, saadaan 9-kloori-2-(2-furyyli)-5-imino-5,6-dihydro[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsoliini, sp. 276-278°.

Esimerkki 62: Liuokseen, jossa on 4,9 g 2-(5-bromi-2-furyyli)-9-kloori-5-tiosyanato[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsoliiniä 80 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään kaasumaista ammoniakkia jääjäähdytyksessä 1,3 tunnin kuluessa. Muodostuva sakka kerätään, pestään tetrahydrofuraanilla, kiteytetään uudelleen N,N-dimetyyliasetamidista ja kuivataan suurtyhjössä 100°:ssa, jolloin saadaan puhdas 2-(5-bromi-2-furyyli)-9-kloori-5-imino-5,6-dihydro[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsoliini, sp. 282-283°.

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla: Seosta, jossa on 6 g 5-bromi-2-furaanikarboksyylihappohydratsidia (valmistettu julkaisussa Blomquist ja Stevenson, J. Am. Chem. Soc. 56, 148 (1934) esitetyllä tavalla), 5,8 g 4-kloori-2-syanofenyylisotiosyanaattia ja 70 ml N-metyylipyrrolidonia, sekoitetaan 150°:ssa typpi-atmosfäärissä 4 tunnin ajan, äkkijäähdytetään seoksessa, jossa on 300 ml jäävettä ja 100 ml isopropanolia, ja sakka kerätään ja puristetaan mahdollisimman kuivaksi suodattimella. Liuotetaan 150 ml:aan kuumaa dioksaania, suodatetaan, konsentroidaan noin 20 ml:aan, jäähdytetään ja käsitellään 100 ml:lla metanolia, jolloin saadaan puhdas 2-(5-bromi-2-furyyli)-9-kloori-5-merkapt[1,2,4]triatsoliini, sp. 273-276°. 5-merkapt-yhdiste muunnetaan sitten 5-tiosyanatoyhdisteeksi esimerkissä 55 esitetyllä tavalla.

Esimerkki 63: Suspensioon, jossa on 15,1 g 3-(2-amino-5-kloorifenyyli)-5-(2-furyyli)-1,2,4-triatsolia (esimerkin 18 välituote) 300 ml:ssa isopropanolia, lisätään sekoittaen 7,4 ml 50%:ista vesipitoista syaaniamidia ja tämän jälkeen seos, jossa on 3,7 g konsentroitua rikkihappoa ja 4 ml vettä. Seosta kuumennetaan palautusjäähdyttämällä 6 tunnin ajan, jäähdytetään huoneenlämpötilaan ja suspension pH säädetään arvoon 7 lisäämällä 10%:ista vesipitoista natriumhydroksidia. Seos jäähdytetään jäähähteessä ja sekoitetaan 30 minuutin ajan 5°:ssa. Sakka kerätään, pestään kylmällä vedettömällä etanolilla ja kuivataan 80°:ssa tyhjössä 18 tunnin kuluessa.

menle

X = NH

CN-NH₂

Raaka kiintoaine liuotetaan 240 ml:aan jääetikkaa 110-115°:ssa, käsitellään hiilellä ja suodatetaan kuumana piimaan läpi. Suodos jäähdytetään huoneenlämpötilaan, sekoitetaan tunnin ajan ja kiintoaine kerätään, pestään kolmella 80 ml:n annoksella vettä, sitten 40 ml:lla vedetöntä etanolia ja kuivataan 80°:ssa tyhjössä 18 tunnin kuluessa, jolloin saadaan puhdas 9-kloori-2-(2-furyyli)-5-imino-5,6-dihydro[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsoliini, joka on identtinen esimerkissä 61 esitetyn kanssa.

Lähtöaine voidaan valmistaa vaihtoehtoisesti esimerkissä 13 esitetyn suhteen:

Kloorikaasua kuplitetaan liuoksen läpi, jossa on 47,55 g 2-(etoksikarbonyyliamino)bentsonitriiliä (ks. esimerkki 51) 100 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia sellaisella nopeudella, että sisälämpötila säilyy $30 \pm 2^\circ$:ssa, voimakkaasti sekoitetaan. Kun lähtöainetta ei ole enää läsnä, kuten osoitetaan HPLC-analyysillä, typpeä kuplitetaan sitten sekoitetun seoksen läpi tunnin ajan ja sitten lisätään 200 ml vettä tiipoittain jäähdyttäen. Tuote kerätään, pestään vedellä ja kuivataan 50-60°:ssa tyhjössä 16 tunnin kuluessa. Muodostuva 5-kloori-2-(etoksikarbonyyliamino)bentsonitriili, sp. 126-129°, kiteytetään uudelleen vesipitoisesta etanolista, jolloin saadaan puhdas aine, sp. 131-133°. 15 g tätä uretaa-nia yhdistetään 2-furaanikarboksyylihappohydratsidin (8,42 g) ja N-metyylipyrrolidonin (75 ml) kanssa ja sekoitetaan 160°:ssa (haudelämpötila) 5 tunnin ajan vedenerottimella varustetussa laitteessa. Hieman liuotinta tislautuu yli ja liuos jäähdytetään ja lisätään 150 ml vettä asteittain, kun lämpötila laskee. Huoneenlämpötilassa kerätään tuote, pestään se 100 ml:lla vettä ja 50 ml:lla isopropanolia ja kuivataan 70-75°:ssa tyhjössä 16 tunnin kuluessa. Tuote, 9-kloori-2-(2-furyyli[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsolin-5(6H)oni on identtinen esimerkissä 18 saadun kanssa. 60 g tätä tuotetta sekoitetaan 330 ml:aan etyleeniglykolia ja käsitellään liuoksella, jossa on 17,1 g natriumhydroksidia 55 ml:ssa vettä.

Sekoitetaan palautusjäähdyttään 19 tunnin ajan, jäähdytetään huoneenlämpötilaan ja käsitellään 330 ml:lla vettä. Muodostuvan lietteen pH säädetään arvoon 6,5 - 7,0 lisäämällä jää-etikkaa. Sekoitetaan vielä 15 minuutin ajan ja kiintoaine kerätään, pestään kolmella 50 ml:n annoksella vettä ja kuivataan 80°:ssa tyhjössä 16 tunnin kuluessa, jolloin saadaan puhdas 3-(2-amino-5-kloorifenyyli)-5-(2-furyyli)-1,2,4-triat-soli, joka on identtinen esimerkin 18 välituotteen kanssa.

Esimerkki 64: 10.000 tabletin valmistus, jotka sisältävät 50 mg aktiivista aineosaa ja joilla on seuraava koostumus:

2-(2-fluorifenyyli)-9-kloori[1,2,4]-	500,00 g
triatsolo[1,5]kinatsolin-5(6H)onia	
laktoosia	707,00 g
maissitärkkelystä	75,00 g
polyeteeniglykolia 6000	75,00 g
talkkijauhetta	75,00 g
magnesiumstearaattia	18,00 g
puhdistettua vettä	q.s.

Valmistus: Kaikki jauheet puristetaan seulan läpi, jonka silmäkoko on 0,6 mm. Sitten lääkeaine, laktoosi, talkki, magnesiumstearaatti ja puolet tärkkelyksestä sekoitetaan sopivassa sekoittimessa. Loput tärkkelyksestä suspendoidaan 40 ml:aan vettä ja suspensio lisätään kiehuvaan polyeteeniglykolin 150 ml:ssa vettä olevaan liuokseen. Muodostettu tahna lisätään jauheisiin, jotka granuloidaan, tarvittaessa lisäämällä vettä. Granulaattia kuivataan yön yli 35°:ssa, puristetaan seulan läpi, jonka silmäkoko on 1,2 mm, ja puristetaan tableteiksi käyttämällä koveroita muotteja, joiden yläpinnat on jaettu kahtia.

Esimerkki 65: 10.000 kapselin valmistus, jotka sisältävät 20 mg aktiivista aineosaa ja joilla on seuraava koostumus:

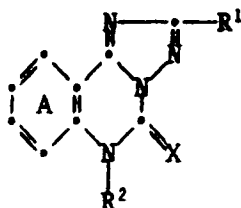
2-(3-fluorifenyyli)-9-kloori[1,2,4]-	
triatsolo[1,5-c]kinatsolin-5(6H)onia	200,00 g
laktoosia	1.700,00 g
talkkijauhetta	100,00 g

Valmistus: Kaikki jauheet puristetaan seulan läpi, jonka silmäkoko on 0,6 mm. Sitten lääkeaine laitetaan sopivaan sekoittimeen ja sekoitetaan ensin talkin, sitten laktoosin kanssa, kunnes kaikki on homogeenista. Kapselit n:o 3 täytetään 200 mg:lla käyttämällä kapselintäyttökoneetta.

Tässä esimerkissä mainitun aktiivisen aineosan sijasta voidaan käyttää jokaista keksinnön mukaista yhdistettä, etenkin esimerkeissä 1 - 63 esitettyjä yhdisteitä tablettien tai kapseleiden valmistamiseksi vastaavalla tavalla.

Patenttivaatimukset:

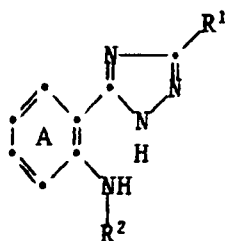
1. Menetelmä bentsodiatsepiiniantagonisteina ja anksiomoduloivina aineina aktiivisten [1,2,4]triatso[1,5-c]kinatsooliiniyhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava I



(I),

ja niiden suolojen valmistamiseksi, missä kaavassa R^1 merkitsee fenyyliä tai fenyyliä, joka on substituoitu C_1 - C_4 -alkyyllillä, C_1 - C_4 -alkoksilla, hydroksilla, halogeenilla tai trifluorimetyyllillä, tai se merkitsee pyridyyliä, furyyliä, tetrahydrofuryyliä, N-metyylipiperidyyliä, pyrrolyyliä, N-metyylipyrrolyyliä tai tienyyliä, R^2 merkitsee vetyä, C_1 - C_4 -alkyyliä, kinnamyyliä tai pikolyyliä, X on O, S tai $=N-R^3$, jossa R^3 merkitsee vetyä, C_1 - C_4 -alkyyliä, sykloalkyyliä, fenyyliä tai hydroksietyyliä, ja rengas A on substituoimaton tai se on substituoitu kerran tai kaksi kertaa substituentilla, joka on halogeeni tai nitro, t u n n e t t u siitä, että

a) käsitellään kaavan III



(III),

mukainen yhdiste, jossa tähteillä R_1 , R_2 ja renkaalla A on yllä määriteltä merkitys, hiilihapon karbonyylin sisältävällä johdannaisella, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdis-

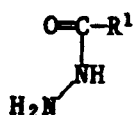
te, jossa X on happi tai hiilihapon iminon sisältävällä johdannaisella, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa X on imino tai

b) käsitellään kaavan IV



(IV),

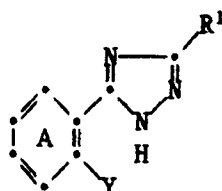
mukainen yhdiste, jossa renkaan A substituentteilla on yllä määritellyt merkitykset ja Z on hiilihapon tyypijohdannaisen tähde, joka on isosyanato, -NHC(=O)-O- alempialkyyli, -NHC(=S)-O- alempialkyyli tai -NHC(=O)-N- dialempialkyyli, kaavan V



(V),

mukaisella hydratsidilla, tai

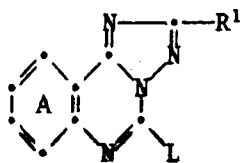
c) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^2 merkitsee vetyä ja X on happi, käsitellään kaavan VI



(VI)

mukainen yhdiste, jossa renkaan A substituentteilla on yllä määritellyt merkitykset ja Y merkitsee karbamoyyliä, lyijytetra-asetaatilla, mitä seuraa syklisointi, tai

d) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^2 on vety ja X on =N-R^3 , jossa R^3 tarkoittaa vetyä, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyyliä, fenyyliä tai hydroksietyyliä, muunnetaan kaavan VII



(VII)

mukainen yhdiste, jossa L on tiosyanato, merkapto, metyyli-
tio tai halogeeni, saattamalla reagoimaan yhdisteen R^3-NH_2
kanssa, ja haluttaessa

e) saatetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^2 tarkoittaa
vetyä, reagoimaan C_1-C_4 -alkyylihalidin, pikolyylihalidin tai
kinnamyylihalidin kanssa, jolloin saadaan kaavan I mukainen
yhdiste, jossa R^2 on C_1-C_4 -alkyyli, kinnamyyli tai pikolyy-
li, ja/tai

f) saatetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa X tarkoittaa
rikkiä, reagoimaan emäksen H_2N-R^3 kanssa, jolloin saadaan
kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^3 tarkoittaa C_1-C_4 -alkyy-
liä, ja/tai

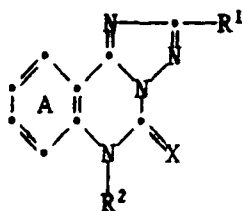
g) muunnetaan saatava vapaa, kaavan I mukainen yhdiste far-
maseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u
siitä, että valmistetaan 9-kloori-2-(2-furyyli)-5-imino-5,6-
dihydro[1,2,4]triatsolo[1,5-c]kinatsoliini tai sen farma-
seuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

L13

Patentkrav:

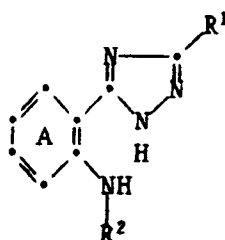
1. Förfarande för framställning av såsom bensodiazepinanta-
gonister och anxiomodulerande medel aktiva [1,2,4]triazolo-
[1,5-c]kinazolinföreningar med formeln I



(I),

och salter därav, i vilken formel R^1 betecknar fenyl eller fenyl, som är substituerad med C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxi, hydroxi, halogen eller trifluormetyl, eller den betecknar pyridyl, furyl, tetrahydrofuryl, N-metylpiperidyl, pyrrolyl, N-metylpyrrolyl eller tienyl, R^2 betecknar väte, C_1 - C_4 -alkyl, cinnamyl eller pikolyl, X är O, S eller $=N-R^3$, i vilken R^3 betecknar väte, C_1 - C_4 -alkyl, cykloalkyl, fenyl eller hydroxietyl, och ringen A är osubstituerad eller en eller två gånger substituerad med en substituent, som är halogen eller nitro, k ä n n e t e c k n a t därav, att

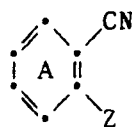
a) en förening med formeln III



(III),

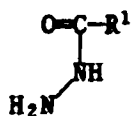
i vilken resterna R^1 , R^2 och ringen A betecknar detsamma som ovan, behandlas med ett karbonyl innehållande derivat av kolsyra för framställning av en förening med formeln I, vari X är syre eller med ett imino innehållande derivat av kolsyra för framställning av en förening med formeln I, vari X är imino, eller

b) en förening med formeln IV



(IV),

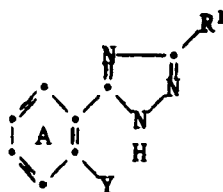
i vilken substituenterna av ringen A betecknar detsamma som ovan och Z är en rest av ett kvävederivat av kolsyra, som är isocyanato, $\text{-NHC(=O)-O-lågalkyl}$, $\text{-NHC(=S)-O-lågalkyl}$ eller $\text{-NHC(=O)-N-dilågalkyl}$, behandlas med en hydrazid med formeln V



(V),

eller

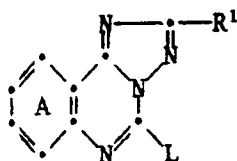
c) för framställning av en förening med formeln I, i vilken R^2 betecknar väte och X är syre, en förening med formeln VI



(VI)

i vilken substituenterna av ringen A betecknar detsamma som ovan och Y betecknar karbamoyl, behandlas med blytetraacetat, följt med cyklicering, eller

d) för framställning av en förening med formeln I, i vilken R^2 är väte och X är =N-R^3 , vari R^3 betecknar väte, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyl, fenyl eller hydroxietyl, en förening med formeln VII



(VII)

i vilken L är tiocyanato, merkapto, metyltio eller halogen, omvandlas genom att omsätta med en förening R^3-NH_2 , och, om så önskas

e) en förening med formeln I, i vilken R^2 betecknar väte, omsätts med C_1-C_4 -alkylhalid, pikolylhalid eller cinnamylhalid varvid erhålls en förening med formeln I, i vilken R^2 är C_1-C_4 -alkyl, cinnamyl eller pikolyl, och/eller

f) en förening med formeln I, i vilken X betecknar svavel, omsätts med en bas H_2N-R^3 , varvid erhålls en förening med formeln I, i vilken R^3 betecknar C_1-C_4 -alkyl, och/eller

g) en erhållen fri förening med formeln I omvandlas till ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 9-klor-2-(2-furyl)-5-imino-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-c]kinazolin eller ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt därav.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökninga

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

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US 4053600 W CO 2D 487/04

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

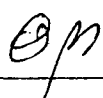
EP 80176 (or D 487)09

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Pharmazie 35(1980):10 s. 582-4

26.01.90


Allekirjoitus