



SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU 69838
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patentti myönnetty
Patent mottaget 20.5.80

(51) Kv.lk./Int.Cl. C 07 D 285/06, 417/12

(21) Patentihakemus — Patentansökning	792770
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	06.09.79
(23) Alkupäivä — Giltighetsdag	06.09.79
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	23.03.80
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.12.85

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 22.09.78

Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken
Tyskland(DE) P 2841825.9

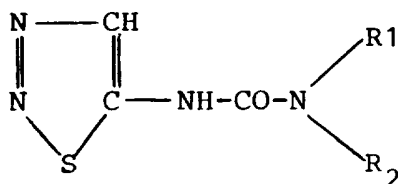
- (71) Schering Aktiengesellschaft, Berlin/Bergkamen, DE; Müllerstrasse 170-178, 1000 Berlin 65, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (72) Hans-Rudolf Krüger, Berlin, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä 1,2,3-tiadiatsol-5-yylivirtsa-aineiden valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av 1,2,3-tiadiazol-5-ylurinämnen

Keksintö koskee uutta 1,2,3-tiadiatsol-5-yylivirtsa-aineiden valmistusmenetelmää.

Keksinnön kohteena olevien yhdisteiden valmistustapoja tunnetaan jo ennestään (DE-OS 22 14 632, DE-OS 26 36 994). Näissä valmistusmenetelmissä käytetään lähtöaineena 5-amino-1,2,3-tiadiatsolia, jota ei ole aivan helposti saatavissa, ja joka ei ole aivan vaaratonta.

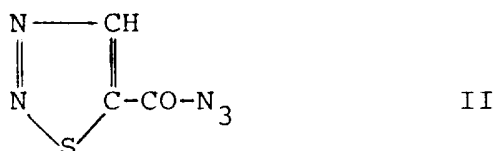
Tämä keksintö tarjoaa menetelmän, jolla voidaan valmistaa 1,2,3-tiadiatsol-5-yylivirtsa-aineita teknisesti yksinkertaisesti ja vaarattomasti.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä valmistetaan yleisen kaavan 1 mukaisia 1,2,3-tiadiatsol-5-yylivirtsa-aineita.

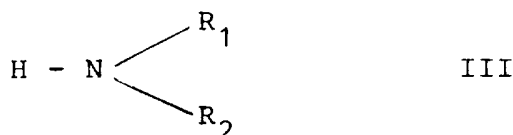


I

jossa R_1 on vety tai mahdollisesti yhden tai useamman happi- tai rikkiatomin katkaisema alkyyliryhmä ja R_2 on mahdollisesti yhden tai useamman happi- tai rikkiatomin katkaisema alkyyliryhmä, mahdollisesti yhdellä tai useammalla alkyyliryhmällä substituoitu alifaattinen rengashiilivetyryhmä, mahdollisesti yhdellä tai useammalla alkyyliryhmällä ja/tai halogeeniatomilla ja/tai alkyylitioryhmillä ja/tai alkoksiryhmällä ja/tai trifluorimetyyliryhmällä ja/tai nitroryhmällä substituoitu aromaattinen hiilivetyryhmä tai mahdollisesti substituoitu, vähintään yhden typpi-atomin sisältävä heterosyklinen hiilivetyryhmä tai R_1 ja R_2 muodostavat yhdessä typpi-atomin kanssa morfolino-, piperidino- tai pyrrolidinoryhmän, siten, että kaavan II mukainen 1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksyylisäapoatsidi



saatetaan yhdessä reaktiovaiheessa reaktiolle inertissä orgaanisessa liuotuksessa, suoraan reaktioon yleisen kaavan III mukaisen amiinin kanssa



jossa R_1 ja R_2 ovat edellä määriteltäviä, ja reaktiotuote erotetaan tavanomaisilla menetelmillä.

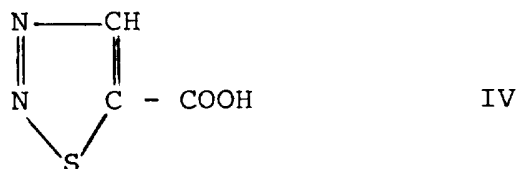
Edullisia edellä olevan kaavan I yhteydessä mainittuja ryhmiä R_1 ovat mm. vety ja C_1 - C_4 -alkyyliryhmät kuten metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli tai butyyli ja ryhmiä R_2 mm. C_1 - C_4 -alkyyliryhmät kuten metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli tai butyyli, C_5 - C_8 -sykloalkyyliryhmät kuten syklopentyyli tai sykloheksyyli, metyyli- C_5 - C_8 -sykloalkyyliryhmät kuten metyyli-sykloheksyyli, fenyyli-ryhmä, halofenyyli-ryhmät kuten 4-kloorifenyyli, C_1 - C_4 -alkyylifenyyli-ryhmät kuten 4-metyylifenyyli, C_1 - C_4 -alkoksifenyyli-ryhmät kuten 4-metoksifenyyli, nitrofenyyli-ryhmä, trifluorimetyylifenyyli-ryhmä, pyridinyyliryhmä tai pyrimidinyyliryhmä.

Edullisissa tämän keksinnön mukaisen menetelmän toteutusta-

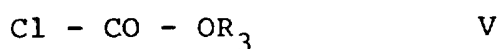
voissa on reaktiolämpötila välillä 20-180°C, mielellään välillä 50-120°C ja mieluummin reaktioseoksen kiehumispisteessä, reaktioihin osallistuu ekvimolaariset määrät kaavan II mukaista atsidia ja kaavan III mukaista amiinia ja käytetään sellaista kaavan II mukaista 1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksyylihappoatsidia, joka on valmistettu tunnetulla menetelmällä, ja jota ei ole erotettu saadusta reaktioseoksesta, sillä näin on mahdollista toteuttaa jatkuva valmistusmenetelmä.

Kaavan II mukainen 1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksyylihappoatsidi voidaan valmistaa seuraavilla jo ennestään tunnetuilla menetelmillä siten, että

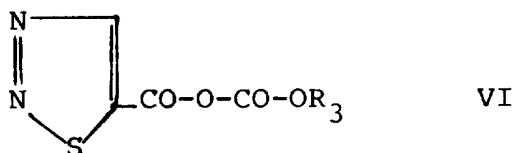
a) kaavan IV mukainen 1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksyylihappo



saatetaan inertissä liuottimessa happoa sitovien aineiden läsnäollessa reaktioon kaavan V



mukaisen kloorimuurahaishappoesterin kanssa niin, että syntyy kaavan VI

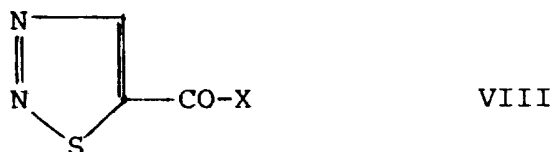


mukainen seka-anhydridi, ja sen jälkeen suoritetaan reaktio yleisen kaavan VII mukaisen alkalimetalliatsidin kanssa



tai

b) 1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksyylihappohalogenidi, jonka yleinen kaava on VIII,



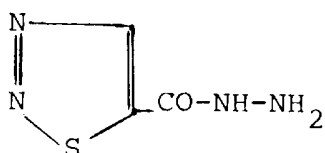
saatetaan inertissä orgaanisessa liuottimessa reaktioon yleisen kaavan VII mukaisen alkalimetalliatsidin vesiliuoksen kanssa



VII

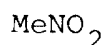
tai

c) kaavan IX mukainen 1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksyylihappohydratsidi



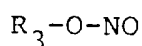
IX

saatetaan inertissä liuottimessa hapon läsnäollessa reaktioon yleisen kaavan X mukaisen alkalinitriitin liuoksen



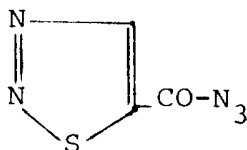
X

tai yleisen kaavan XI mukaisen alkyylinitriitin liuoksen kanssa



XI

niin, että syntyy kaavan II mukainen 1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksyylihapoatsidi



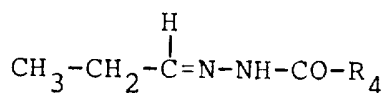
II

ja reaktioihin osallistuvissa yhdisteissä R_3 on $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyyli-ryhmä, Me on yhdenarvoinen metalliekvivalentti, edullisesti natrium-, kalium- tai litiumatomi ja X on halogeeniatomi, edullisesti klooriatomi.

Näin saatua kaavan II mukaista atsidia ei edullisessa tapauksessa tarvitse erottaa reaktioseoksesta, vaan saatu reaktioseos voidaan käyttää välittömästi keksinnön mukaisessa menetelmässä.

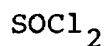
Lähtöaineena käytetty 1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksyylihappo ja sen johdannaiset voidaan myös valmistaa ennestään tunnetuilla menetelmillä esimerkiksi siten, että

a) yleisen kaavan XII mukainen propionaldehydin asyylihydratsoni



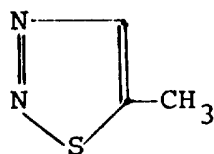
XII

saatetaan reaktioon kaavan XIII mukaisen tionyylikloridin kanssa



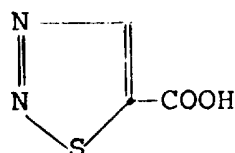
XIII

niin, että syntyy kaavan XIV mukainen 5-metyyli-1,2,3-tiadiatsoli



XIV

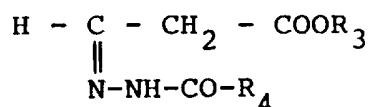
ja tämä hapetetaan tavallisella hapettimella kuten kromi(4)-oksidilla, kaliumpermanganaatilla tai typpihapolla niin, että saadaan kaavan IV mukainen 1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksylihappo



IV

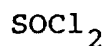
tai

b) yleisen kaavan XV mukainen formyylietikkaesterin asyylihydratsoni



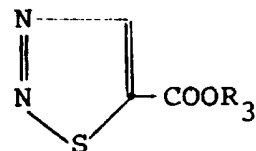
XV

saatetaan reaktioon tionyylikloridin XIII kanssa



XIII

niin, että saadaan yleisen kaavan XVI mukainen 1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksylihappoesteri



XVI

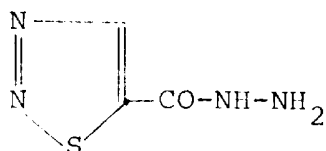
Kun tämä sen jälkeen saatetaan reaktioon kaavan XVII mukaisen hydratsiinin kanssa



XVII

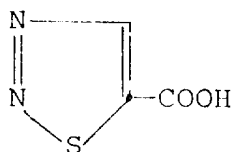
mahdollisesti polaarissa orgaanisessa liuottimessa, saadaan kaavan IX mukainen 1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksylihappohydratsidi

69838



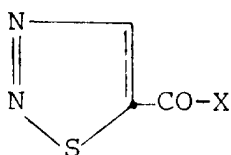
IX

tai tunnetulla tavalla voidaan suorittaa saippuoimisreaktio mahdollisesti orgaanisessa liuottimessa sopivan epäorgaanisen emäksen kuten alkalimetalli- tai maa-alkalimetallioksidin, -hydroksidin tai -karbonaatin tai mielellään -alkoholaatin avulla niin, että saadaan kaavan IV mukainen 1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksyylihappo



IV

ja sen jälkeen voidaan tavallisella menetelmällä suorittaa reaktio tavallisen halogenointireagenssin kuten tionyylikloridin tai fosforipentakloridin kanssa niin, että saadaan yleisen kaavan VIII mukainen 1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksyylihappohalogenidi



VIII

Tässä ryhmät R_3 ja X tarkoittavat samaa kuin edellä ja R_4 on alkoksiryhmä, edullisesti C_1 - C_4 -alkoksiryhmä, aminoryhmä tai alkyyliaminoryhmä, edullisesti C_1 - C_4 -alkyyliaminoryhmä.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä käytetään siis helposti saatavissa olevia lähtöaineita ja halutut tuotteet saadaan teknisesti yksinkertaisella ja vaarattomalla tavalla.

Tämän keksinnön kohteena olevan menetelmän suuri tekninen etu sisältyy siihen, että kaavan II mukaista 1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksyylihappoatsidia ei tarvitse erottaa siitä reaktioseoksesta, jossa se on valmistettu, vaan tämä seos voidaan saattaa suoraan samassa reaktioastiassa reaktioon yleisen kaavan III mukaisen amiinin kanssa.

Erittäin yllättävää on se, että tässä menetelmässä syntyy haluttu reaktiotuote eikä, niinkuin olisi odotettavissa, atsidi-ryhmä substituoidu amiinilla niin, että syntyisi 1,2,3-tiadiatso-

li-5-karboksyylihappoamidi.

Keksinnön mukainen menetelmä voidaan toteuttaa esimerkiksi siten, että lähtöaineseoksen, joka sisältää ekvimolaariset määrät atsidia ja amiinia, annetaan tippua inerttiin liuottimeen tämän palautusjäähdytyslämpötilassa, tai siten, että atsidiliuos lisätään liuottimella laimennettuun amiiniin seoksen palautusjäähdytyslämpötilassa.

Palautusjäähdytysnopeus tarjoaa mahdollisuuden reaktion kulun säätöön.

Voidaan myös toimia niin, että kuumennetaan seosta, joka sisältää atsidia, amiinia ja inerttiä liuotinta.

Sopivat reaktiolämpötilat ovat välillä 20-180°C, edullisesti välillä 50-120°C. Edullisinta on käyttää reaktioseoksen kiehumispistettä.

Reagoivien aineiden suhteen inerttejä liuottimia ovat mm. seuraavat: alifaattiset ja aromaattiset hiilivedyt kuten sylkoheksaani, heptaani, ligroiini, bentseeni, klooribentseeni, tolueeni ja ksyleeni, eetterit kuten dioksaani, tetrahydrofuraani, di-isopropyylieetteri, esterit kuten etyyliasetaatti ja etyylimalonaatti, ketonit kuten asetoni, metyyli-isobutyryliketoni, isoforoni ja sykloheksanoni, halogenoidut hiilivedyt kuten metyleenikloridi, kloroformi ja hiilitetrakloridi ja karboksyylihaponitriilit kuten asetonitriili.

Reaktion tapahduttua jatkuu reaktioseoksen käsittely tavanomaisilla menetelmillä esimerkiksi siten, että liuotin tislataan pois normaalissa tai alennetussa paineessa, suoritetaan saostus veden avulla tai useimmissa tapauksissa haluttu reaktiotuote vain suodatetaan talteen. Tällä tavalla 1,2,3-tiadiatsol-5-yylivirtsaineet saadaan hämmästyttävän puhtaina ja lähes kvantitatiivisillä saannoilla niin, että jatkopuhdistusoperaatioita ei tarvita. Tästä menetelmästä puuttuvat erotusongelmat, joita esiintyy esimerkiksi, kun 5-amino-1,2,3-tiadiatsoli saatetaan reaktioon isosyanaattien kanssa, sillä tällöin muodostuu sivutuotteina symmetrisiä virtsa-aineita.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksinnön mukaisen menetelmän toteutusta.

Esimerkki 1

1-fenyyli-3-(1,2,3-tiadiatsol-5-yyli)-virtsa-aineen valmistus 1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksyylihappokloridista

250 ml:n kolmikaulaiseen pyörökolviin, joka on varustettu sekoittajalla ja lämpömittarilla, ja jossa on 9,1 g (0,14 moolia) natriumatsidia 40 ml:ssa vettä, lisätään 40 ml tolueenia. Sen jälkeen lisätään tipoittain voimakkaasti sekoittaen 15 minuutin kuluessa 15-20°C:ssa liuos, jossa on 14,8 g (0,1 moolia) 1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksyylihappokloridia 80 ml:ssa tolueenia. Sekoitusta jatketaan tämän jälkeen 1,5 tuntia 15-20°C:ssa ja sitten tolueeni-faasi erotetaan ja kuivataan magnesiumsulfaatilla. Kuivattuun 1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksyylihappoatsidiliuokseen lisätään huoneen lämpötilassa 9,14 ml (0,1 moolia) aniliinia. Tällä välin lämmitetään 250 ml:n pyörökolvissa, joka on varustettu sekoittajalla, lämpömittarilla ja palautusjäähdyttäjällä, etukäteen 80 ml tolueenia 110°C:seen. Tähän lisätään karboksyylihappoatsidi/aniliiniliuos 10 minuutin kuluessa sellaisella nopeudella, että lämpötila ei nouse 100-110°C yläpuolelle. Voimakkaan kaasunkehityksen myötä erottuu heti vaaleankeltaisia kiteitä. Tämän jälkeen sekoitetaan vielä 5 minuuttia samalla palautusjäähdyttäen, jäähdytetään 5°C:seen ja kiteet suodatetaan talteen ja kuivataan vakuuissa 40°C:ssa vakiopainoon.

Saanto: 19,5 g = 88,9 % teoreettisesta

Sp. 217°C (hajoaa)

Ohutkerroskromatografia: liuotin etyyliasetaatti, $R_f=0,25$.

Esimerkki 2

1-fenyyli-3-(1,2,3-tiadiatsol-5-yyli)virtsa-aineen valmistus 1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksyylihappohydratsidista

14,4 g (0,1 moolia) 1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksyylihappohydratsidia liuotetaan lämpömittarilla ja sekoittajalla varustetussa 500 ml:n pyörökolvissa seokseen, jossa on 100 ml vettä ja 12 ml väkevää suolahappoa, ja näin saatuun liuokseen lisätään 200 ml tolueenia. Tähän seokseen lisätään tipoittain 30 minuutin kuluessa 0-5°C:ssa liuos, jossa on 7,25 g (0,105 moolia) natrium-

nitriittiä 20 ml:ssa vettä. Seosta sekoitetaan 15 minuuttia 0-5°C:ssa, tolueenifaasi erotetaan ja kuivataan magnesiumsulfaattilla. Kuivattuun 1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksyylihappoatsidiliuokseen lisätään huoneen lämpötilassa 9,14 ml (0,1 moolia) aniliinia.

500 ml:n kolmikaualakolvissa, joka on varustettu sekoittajalla, lämpömittarilla ja palautusjäähdyttimellä, lämmitetään sillä aikaa 50 ml tolueenia 110°C:seen. Aniliiniliuos lisätään tähän 10 minuutin aikana niin, että sisälämpötila pysyy 100-110°C:ssa. Voimakkaan kaasunkehityksen myötä erottuu heti keltaisia kiteitä. Seosta sekoitetaan palautusjäähdytyksessä vielä 5 minuuttia ja sen jälkeen se jäähdytetään 5°C:seen, kiteet imusuodatetaan talteen ja kuivataan vakuumissa 40°C:ssa vakiopainoon.

Saanto: 16,2 g = 73,6 % teoreettisesta

Sp. 217°C (hajoaa)

Ohutkerroskromatografia: liuotin etyyliasetatti, $R_f = 0,25$

Seuraavat esimerkit valaisevat lähtöaineiden valmistusta.

Esimerkki 3

1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksyylihappohydratsidi

100 ml:n kolmikaualaiseen pyörökolviin, joka on varustettu sekoittajalla ja lämpömittarilla, ja jossa on 31,6 g (0,2 moolia) 1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksyylihappoetyyliesteriä liuotettuna 50 ml:aan etanolia, lisätään huoneen lämpötilassa 5 minuutin aikana 11,0 g (0,22 moolia) hydratsiinihydraattia. Kun lämpötila nostetaan vähitellen 50°C:seen, erottuu lämmityksen aikana keltaisia kiteitä. Seosta sekoitetaan tunti huoneen lämpötilassa, kiteet imusuodatetaan talteen ja kuivataan vakuumissa 40°C:ssa vakiopainoon.

Saanto: 27,4 g = 95 % teoreettisesta

Sp. 145-148°C

Ohutkerroskromatografia: liuotin etyyliasetatti, $R_f = 0,195$.

Esimerkki 4

1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksyylihappokloridi

250 ml:n kolmikaulakolvissa, jossa on sekoittaja, jäähdyt-
täjä, lämpömittari ja poistoputki vetokaapissa, kuumennetaan 2
tuntia palautusjäähdytyslämpötilassa seosta, jossa on 30,0 g
(0,23 moolia) 1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksyylimahappoa 125 ml:ssa
tionyylikloridia. Kirkas ruskehtava liuos haihdutetaan 40°C:ssa
15 mm Hg paineessa ja jäännös jakotislataan.

Saanto: 25,0 g = 73,4 % teoreettisesta

Kp₁₁ 73-76°C.

Esimerkki 5

1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksyylimahapoetyyliesteri

500 ml:n kolmikaulakolvissa, joka on varustettu sekoitta-
jalla, lämpömittarilla, palautusjäähdyttimellä, kuivausputkella
ja vetokaappiin johdetulla kaasunpoistoputkella, jäähdytetään
50,1 ml tionyylikloridia (0,69 ml) -15°C:seen ja sen jälkeen li-
sätään 30 minuutin kuluessa hieman alennetussa paineessa 36,2 g
(0,21 moolia) formyylitikkahahapoetyyliesterisemikarbatsonia niin,
että sisälämpötila pysyy välillä -15 - -10°C. Ruskeata liuosta se-
koitetaan vielä yksi tunti -10°C:ssa ja sen jälkeen siihen lisä-
tään 130 ml kloroformia. Ylimääräisen tionyylikloridin poistami-
seksi lisätään 130 ml kyllästettyä kaliumvetykarbonaattiliuosta
samalla, kun lämpötila pidetään -10 - +20°C:ssa. Kloroformifaasi
erotetaan, pestään 50 ml:lla kyllästettyä kaliumvetykarbonaatti-
liuosta, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan vesivir-
tavakuumissa 40°C:ssa. Jäännös jakotislataan.

Saanto: 28,6 g = 86 % teoreettisesta

Kp₁₁ 95-100°C.

Ohutkerroskromatografia: liuotin etyyliasetaatti, R_f = 0,600.

Esimerkki 6

1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksyylimahappo

4 litran kolmikaulaaisessa pyörökolvissa, joka on varustet-
tu sekoittajalla, lämpömittarilla ja palautusjäähdyttäjällä, läm-
mitetään 900°C:seen liuos, jossa on 152 g (1,1 moolia) kaliumkar-
bonaattia 1 litrassa vettä, ja sen jälkeen lisätään 50 g (0,5 moo-

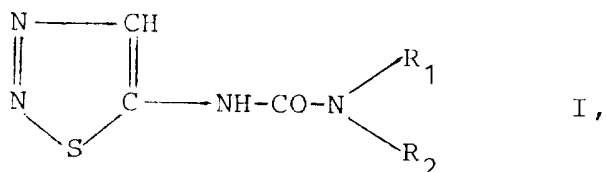
lia) 5-metyyli-1,2,3-tiadiatsolia. Sen jälkeen lisätään tipoit-
tain tunnin kuluessa 95-100°C:ssa liuos, jossa on 158 g (1,0 moo-
lia) kaliumpermanganaattia 1,5 ml:ssa vettä. Seosta palautusjääh-
dytetään sen jälkeen vielä 30 minuuttia niin, että väri häipyy
kokonaan, saostunut mangaanidioksidi imusuodatetaan pois ja pes-
tään 1 litralla kuumaa vettä. Sen jälkeen suodos väkevöidään va-
kuumissa 50°C:ssa noin 1 litraksi ja sen jälkeen lisätään 20°C:ssa
80 ml väkevää rikkihappoa. Sitten uutetaan huolellisesti 5 kertaa
300 ml:lla etyyliasetaattia. Etyyliasetaattiuutteet kuivataan mag-
nesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vesisuihkuvakuumissa
40°C:ssa.

Saanto: 21,7 g = 33,3 % teoreettisesta

Sp. 106°C (hajoaa).

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä, jolla voidaan valmistaa yleisen kaavan I mukaisia 1,2,3-tiadiatsol-5-yylivirtsa-aineita

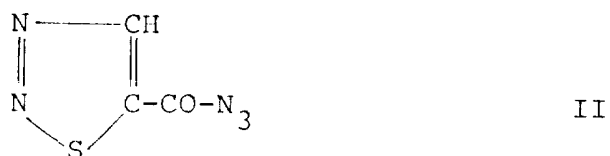


jossa

R_1 on vety tai mahdollisesti yhden tai useamman happi- tai rikki-atomin katkaisema alkyyliryhmä,

R_2 mahdollisesti yhden tai useamman happi- tai rikkiatomin katkaisema alkyyliryhmä, mahdollisesti yhdellä tai useammalla alkyyliryhmällä substituoitu alifaattinen rengashiilivetyryhmä, mahdollisesti yhdellä tai useammalla alkyyliryhmällä ja/tai halogeeniryhmällä ja/tai alkyylitioryhmällä ja/tai alkoksiryhmällä ja/tai trifluorimetyyliryhmällä ja/tai nitroryhmällä substituoitu aromaattinen hiilivetyryhmä tai mahdollisesti substituoitu, vähintään yhden typpi-atomin sisältävä heterosyklinen hiilivetyryhmä tai

R_1 ja R_2 muodostavat yhdessä typpi-atomin kanssa morfolino-, piperidino- tai pyrrolidinoryhmän, t u n n e t t u siitä, että kaavan II mukainen 1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksyylihappoatsidi



saatetaan yhdessä reaktiovaiheessa, reaktiolle inertissä orgaanisessa liuottimessa, suoraan reaktioon yleisen kaavan III mukaisen amiinin kanssa



jossa R_1 ja R_2 ovat edellä määritellyjä ja reaktiotuote erotetaan tavanomaisilla menetelmillä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -

t u siitä, että reaktiolämpötila on välillä 20-180°C, edullises-
ti välillä 50-120°C.

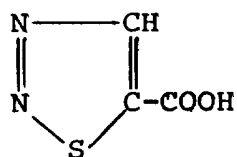
3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että reaktio suoritetaan reaktioseoksen kiehumispis-
teessä.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että reaktiossa käytetään ekvimolaarisia määriä kaavan
II mukaista atsidia ja yleisen kaavan III mukaista amiinia.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että käytetään kaavan II mukaista 1,2,3-tiadiatsoli-5-
karboksyylihappoatsidia, jota ei ole erotettu sen valmistuksen yh-
teydessä syntyneestä reaktioseoksesta.

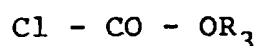
6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että käytetään kaavan II mukaisen 1,2,3-tiadiatsoli-5-
karboksyylihappoatsidin vedetöntä reaktioseosta, joka on saatu si-
ten, että

a) kaavan IV mukainen 1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksyylihappo



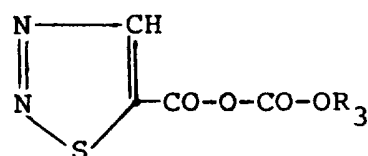
IV

on saatettu inertissä liuottimessa happoa sitovien aineiden läsnä-
ollessa reaktioon kaavan V mukaisen kloorimuurahaishappoesterin
kanssa



V

niin, että syntyy kaavan VI mukainen seka-anhydridi,



VI

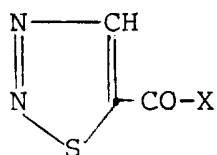
ja sen jälkeen on suoritettu reaktio yleisen kaavan VII mukaisen
alkalimetalliatsidin kanssa



VII

tai

b) yleisen kaavan VIII mukainen 1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksyylihappohalogenidi



VIII

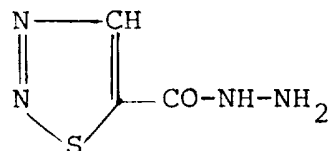
on saatettu inertissä orgaanisessa liuottimessa reaktioon yleisen kaavan VII mukaisen alkalimetalliatsidin vesiliuoksen kanssa



VII

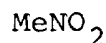
tai

c) kaavan IX mukainen 1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksyylihappohydratsidi



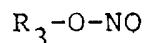
IX

on saatettu inertissä liuottimessa hapon läsnäollessa reaktioon yleisen kaavan X mukaisen alkalinitriitin liuoksen



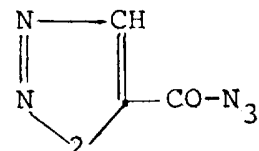
X

tai yleisen kaavan XI mukaisen alkyylinitriitin liuoksen kanssa



XI

niin, että syntyy kaavan II mukainen 1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksyylihappoatsidi



II

ja reaktioihin osallistuvissa yhdisteissä R_3 on $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyyli-ryhmä, Me on yhdenarvoinen metalliekvivalentti, edullisesti natrium-, kalium- tai litiumatomi ja X on halogeeniatomi, edullisesti klooriatomi.

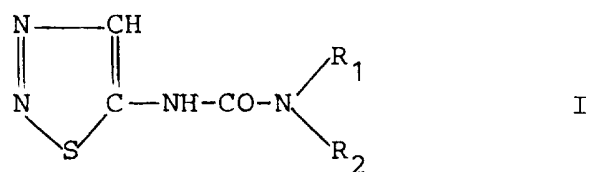
7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että R_1 on vety tai $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyyli ja R_2 on $\text{C}_1\text{-C}_4$ -al-

kyyli, C_5 - C_8 -sykloalkyyli, metyyli- C_5 - C_8 -sykloalkyyli, fenyyli, halofenyyli, C_1 - C_4 -alkyylifenyyli, C_1 - C_4 -alkoksifenyyli, nitrofenyyli, trifluorimetyylifenyyli, pyridinyyli tai pyrimidinyyli.

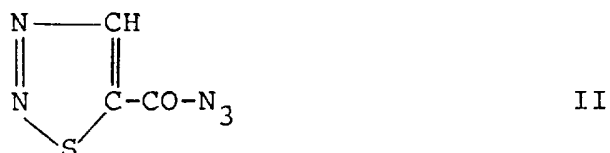
8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että valmistetaan 1-fenyyli-3-(1,2,3-tiadiatsol-5-yyli)-
virtsa-aine.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av 1,2,3-tiadiazol-yl-urinämnen med den allmänna formeln I



vari R_1 är väte eller en eventuellt med en eller flera syre- eller svavelatomer avbruten alkyl, R_2 är en eventuellt med en eller flera syre- eller svavelatomer avbruten alkyl, en eventuellt med en eller flera alkylgrupper substituerad cykloalifatisk kolvätegrupp, en eventuellt med en eller flera alkylgrupper och/eller halogengrupper och/eller alkyltiogrupper och/eller alkoxigrupper och/eller trifluormetylgrupper och/eller nitrogrupper substituerad aromatisk kolväterest eller en eventuellt substituerad, åtminstone en kväveatom innehållande heterocyklisk kolvätegrupp eller R_1 och R_2 bildar tillsammans med kväveatomen en morfolino-, piperidino- eller pyrrolidinogrupp, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter en 1,2,3-tiadiazol-5-karboxylsyraazid med formel II



i ett reaktionssteg, i ett vid reaktionen inert organiskt lösningsmedel, direkt med en amin med den allmänna formeln III,



vari R_1 och R_2 anger samma som ovan, och reaktionsprodukten isoleras på i och för sig känt sätt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionstemperaturen är mellan 20-180°C, företrädesvis mellan 50-120°C.

3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t

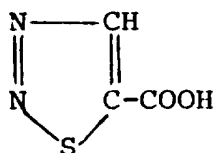
n a t därav, att reaktionen utföres vid reaktionsblandningens kokpunkt.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a t därav, att vid reaktionen används ekvimolara mängder av en azid med formeln II och en amin med den allmänna formeln III.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man använder en 1,2,3-tiadiazol-5-karboxylsyraazid med formeln II, vilken ej isolerats från den vid framställningen av föreningen erhållna reaktionsblandningen.

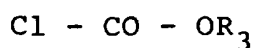
6. Förfarande enligt patentkravet 5, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man använder en vattenfri reaktionsblandning av en 1,2,3-tiadiazol-5-karboxylsyraazid med formel II, vilken erhållits genom att

a) en 1,2,3-tiadiazol-5-karboxylsyra med formeln IV



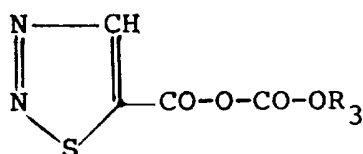
IV

bringats att reagera med en klormyrsyraester med den allmänna formel V



V

i en inert lösningsmedel i närvaro av syrabindande medel så, att en blandad anhydrid med den allmänna formeln VI blandas,



VI

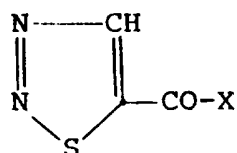
varefter en reaktion genomförts med en alkalimetallazid med den allmänna formeln VII,



VII

eller

b) en 1,2,3-tiadiazol-5-karboxylsyrahalogenid med den allmänna formeln VIII



VIII

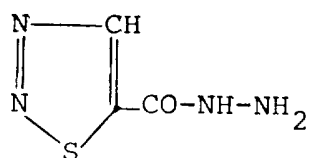
bringats att reagera i ett inert organiskt lösningsmedel, med en vattenlösning av en alkalimetallazid med den allmänna formeln VII



VII

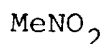
eller

c) en 1,2,3-tiadiazol-5-karboxylsyrahydrazid med formel IX



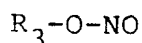
IX

bringats att reagera, i ett inert lösningsmedel och i närvaro av syra, med en lösning av en lösning av en alkalinitrit med den allmänna formeln X



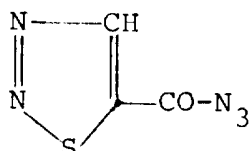
X

eller med en lösning av en alkylnitrit med den allmänna formeln XI



XI

så, att en 1,2,3-tiadiazol-5-karboxylsyraazid med formeln II bildas,



II

och i de i reaktionen deltagande föreningar är R_3 en $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkylrest, Me är en envärd metallekvivalent, företrädesvis en natrium-, kalium- eller litiumatom och X är en halogenatom, företrädesvis en kloratom.

7. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a t därav, att R_1 är väte eller en $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyl och R_2 är en $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyl, $\text{C}_5\text{-C}_8$ -cykloalkyl, metyl- $\text{C}_5\text{-C}_8$ -cykloalkyl, fenyl, halofenyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkylfenyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoxifenyl, nitrofenyl, trifluor-metylfenyl, pyridinyl eller pyrimidinyl.

8. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man framställer 1-fenyl-3-(1,2,3-tiadiazol-5-yl)-urinämne.

Viitejulkaiusja-Anförda publikationer

Houben-Weil, Methoden der Organischen Chemie, vol. VIII, 1952, 4. painos, p. 157-158, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
Warburton, W.K., Journal of the Chemical Society, Section C, Part II, 1966, p. 1522-1524.