

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 811421 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **811421**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D413/04

(22) Tekemispäivä - Ingningsdag - Filing date **08.05.1981**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **08.05.1981**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **20.11.1981**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

19.05.1980 US 151,494 16.03.1981 US 244,509

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Merck & Co. Inc., 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Bock, Mark G., Hatfield, PA 19440, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Cragoe, Edward Jethro, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 •Smith, Robert Lawrence, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

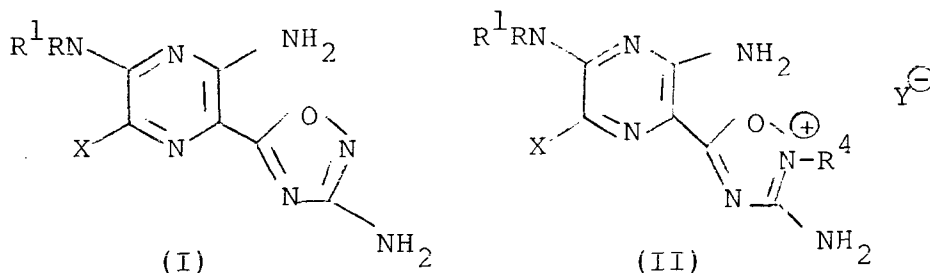
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Uudet substituoidut pyratsinyl-1,2,4- oksadiatsolit ja menetelmät niiden valmistamiseksi.

Nya substituerade pyrazinyl-1,2,4- oxadiazoler och förfarande för deras framställning.

Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten, substituoitujen pyratsinyyli-1,2,4-oksadiatsolien ja niiden suolojen valmistamiseksi

Keksinnön kohteena on menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten, kaavan I mukaisten substituoitujen pyratsinyyli-1,2,4-oksadiatsolien ja vastaavien, kaavan II esittämien kvaternääristen suolojen valmistamiseksi,



joissa R on vety tai alempi alkyyli, R^1 on vety tai alempi alkyyli, R^4 on alempi alkyyli, X on halogeeni ja $Y^\ominus$ on halogenidi-ioni.

Edullisia kaavojen I ja II mukaisia yhdisteitä ovat 3-amino-5- $\overline{[3}$ -amino-5-dimetyyliamino-6-klooripyratsin-2-yyli $\overline{]}$ -1,2,4-oksadiatsoli, 2-metyyli-3-amino-5- $\overline{[3}$ -amino-5-dimetyyliamino-5-klooripyratsin-2-yyli $\overline{]}$ -1,2,4-oksadiatsoliumjodidi, ja 3-amino-5- $\overline{[3,5}$ -diamino-6-klooripyratsin-2-yyli $\overline{]}$ -1,2,4-oksadiatsoli.

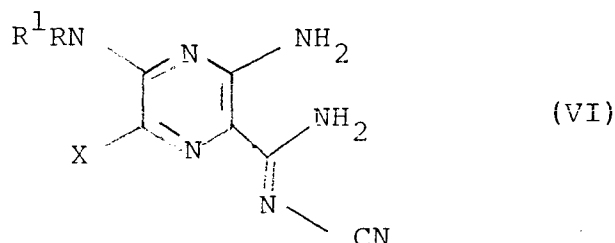
Uudet kaavojen I ja II mukaiset yhdisteet ovat hyödyllisiä, koska ne omaavat diureettisia, natureettisia ja antikaloreettisia ominaisuuksia ja niitä voidaan käyttää elektrolyyttiepätasapainotilojen, kuten ödeman ja siihen liittyvän kohonneen verenpaineen hoitoon. Kaavojen I ja II mukaiset yhdisteet eroavat toisistaan liukenevuusominaisuuksiensa puolesta. Siten kaavan I mukaisten yhdisteiden ollessa liukenevia poolittomiin orgaanisiin liuottimiin, kuten tolueeniin, eetteriin ja vastaaviin, vastaavat, kaavan II mukaiset yhdisteet liukenevat helposti

poolisessa ympäristössä, kuten vedessä, dimetyylisulfoksidissa ja vastaavissa.

Kaavojen I ja II mukaisilla uusilla yhdisteillä on edullisemmat terapeuttiset, erityisesti diureettiset ominaisuudet kuin tunnetulla diureettisesti aktiivisella amiloridilla, joka tunnetaan BE-patentista 639 386 (C.A. 62 (1965) 14698f).

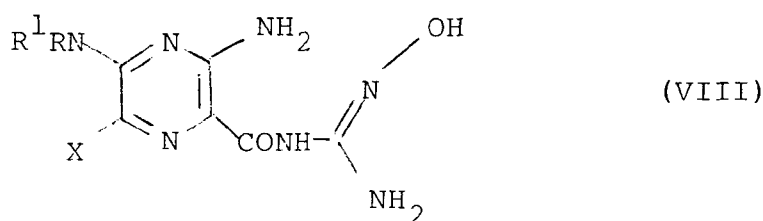
Keksinnön mukaiselle menetelmälle kaavojen I ja II mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi on tunnusomaista, että

a) yhdiste, jolla on kaava VI



jossa R, R¹ ja X merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan hydroksyyliamiinin kanssa halutun, kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, tai

b) yhdiste, jolla on kaava VIII



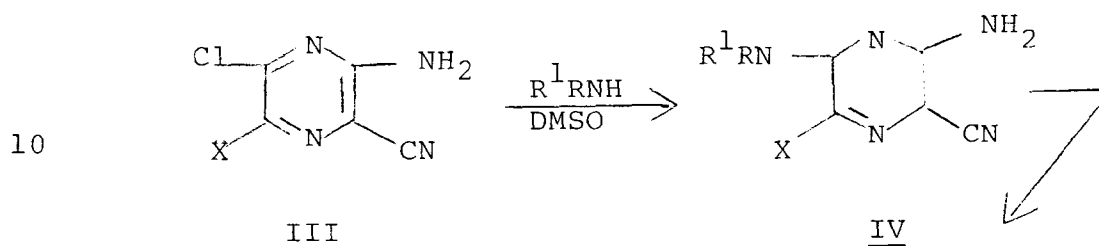
jossa R, R¹ ja X merkitsevät samaa kuin edellä, kuumennetaan tai se saatetaan reagoimaan emäksisessä ympäristössä halutun, kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, ja mikäli halutaan, saatu kaavan I mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan alkyylihalogenidin kanssa halutun, kaavan II mukaisen suolan valmistamiseksi.

Kaavojen I ja II mukaisten yhdisteiden valmistusta kuvataan seuraavassa yksityiskohtaisemmin menetelmäkaavoihin A-C viitaten.

Menetelmä A

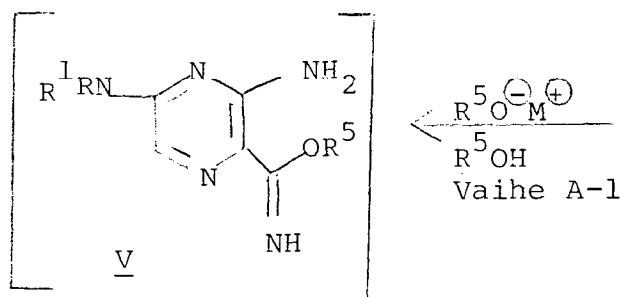
Tätä menetelmää käytetään kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistuksessa. Se voidaan kuvata kokonaisuudessaan seuraavasti:

5

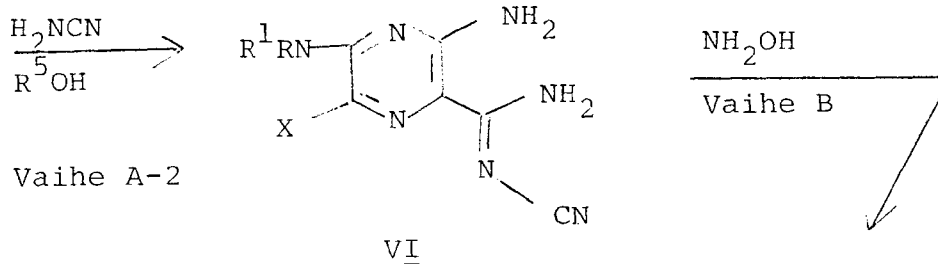


15

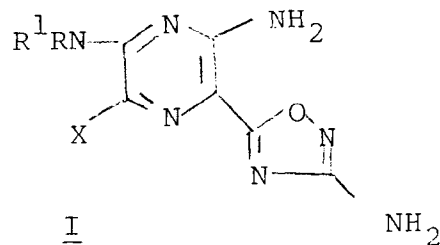
20



25



30



35

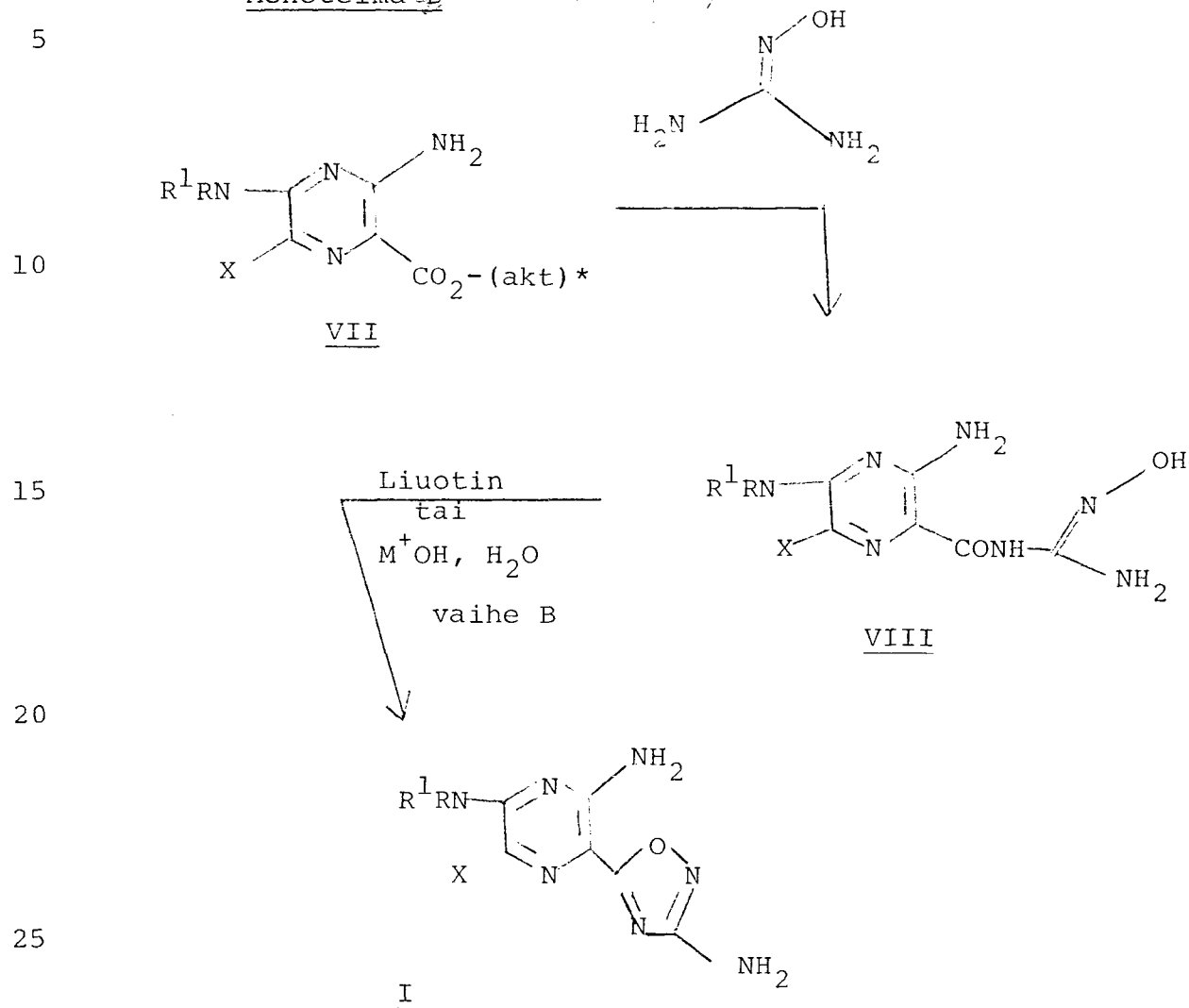
Ylläolevassa kaaviossa ryhmät R , R^1 ja X ovat samat kuin aikaisemmin kaavaa I varten määritellyt, R^5 on suora- tai haaroitunut alempi alkyyliryhmä, jossa on 1-10 hiiliatomia, ja M^+ on alkalimetallikationi, kuten litium, natrium, kalium tai vastaava.

A-menetelmän synteesi käsittää 2-syaanipyratsiinin IV, joka on syntynyt III:sta, kuten on esitetty menetelmässä A, reaktion alkalimetallialkoksidin $R^5O^-M^+$, esim. natriummetoksidin, kanssa sopivassa alkoholissa, R^5OH , esim. metanolissa, halutun välituotteen, iminoeetteri V:n saamiseksi. Halutun iminoeetteri V:n saamiseksi voidaan käyttää muita alkoholeja, R^5OH , erityisesti alempia alifaattisia alkoholeja ja näiden vastaavia litium-, natrium- tai kaliumalkoksiedeja. Reaktio menee loppuun valitussa liuottimessa huoneenlämmössä 1-36 tunnissa tai lyhyemmässä ajassa lämmittämällä vesi (höyry) hauteessa. Välituotteena syntyvää iminoeetteriä V ei eristetä sellaisenaan, vaan reaktioseos neutraloidaan lisäämällä ekvivalenttinen määrä (tai stökiometrinen määrä) sopivaa happoa (kuten HCl, etikkahappoa, rikkihappoa, ym) ja käsitellään suoraan syaaniamidin kanssa samassa liuottimessa. Näin menetellen muodostuu syaaniamidiini VI 1-24 tunnissa.

Tämän menetelmä A:n vaiheessa B kaavan VI syaaniamidiini käsitellään sopivassa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa ekvivalenttimäärällä hydroksyyliamiinia tuotteen saamiseksi, joka tavallisesti erotetaan reaktioseoksesta uuttamalla tai saostamalla veden kanssa. Reaktio voidaan suorittaa joko proottisessa protoneja vaihtavassa (esim. metanoli, etanoli, jne.) tai aproottisessa protoneja vaihtamattomassa (esim. tetrahydrofuraani, dioksaani, dimetoksietaanin) liuottimessa tai, mieluummin, liuotinyhdistelmässä lämpötiloissa, jotka ulottuvat huoneenlämmästä liuottimen (-mien) kiehumapisteeseen (-teisiin), 1-36 tunnissa. Epäpuhtas reaktiotuote voidaan puhdistaa uudelleenkiteyttämällä sopivasta liuottimesta (esim. metanoli, etyyliasetatti ja vastaavat), tai kromatografialla.

Toinen menetelmä kaava I:n yhdisteiden valmistamiseksi voidaan esittää seuraavalla yhtälöllä, jota jäljempänä kutsutaan menetelmäksi B.

Menetelmä B



Ylläolevassa kaaviossa ryhmät R, R^1 , X ja M^+ ovat samat kuin aikaisemmin kaavaa I varten määritellyt menetelmässä A. Radikaali (akt)* on joko R^5 (kuten aiemmin määritelty), tai $-C(CH_3)=CHCONHC(CH_3)_3$, $-CON(C_6H_5)_2$ tai vastaava.

Menetelmä B käsittää kaksi vaihetta, joista ensimmäinen on aktivoidun pyratsiiniesterin VII reaktio 1,1-disubstituoidun hydroksiguanidiinin kanssa N-pyratsinoyylijohtannaisen VIII saamiseksi. Hydroksiguanidiinin

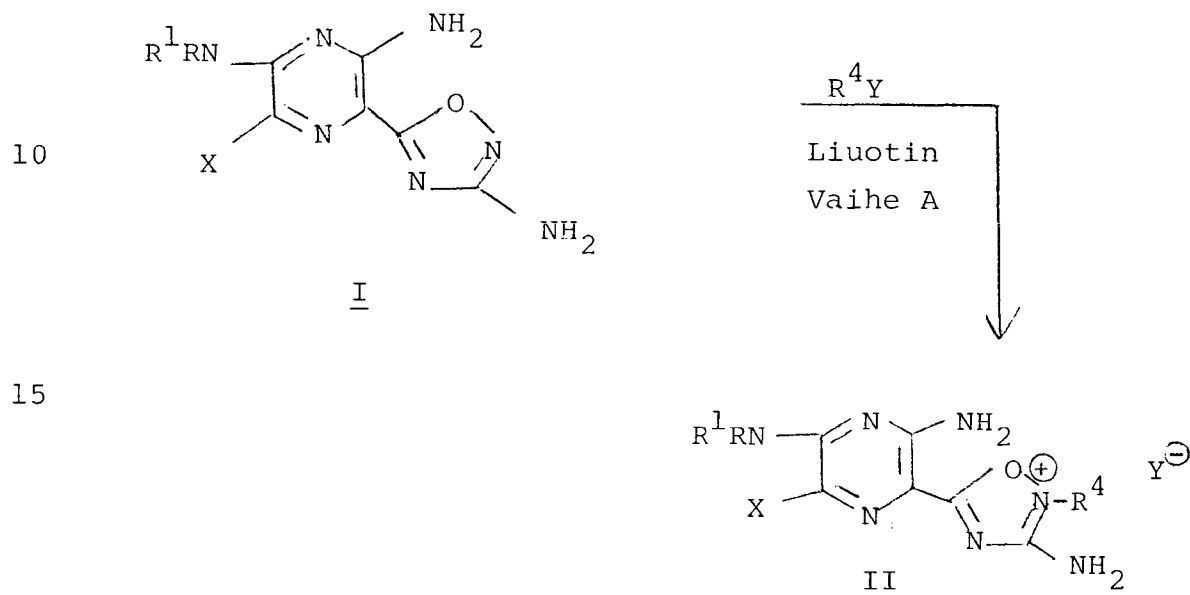
lisääminen aloitetaan halutun pyratsiiniesterin VII sekoitettuun suspensioon sopivassa liuottimessa, kuten isopropanolissa, dimetyyliformamidissa ja vastaavassa, ja seosta lämmitetään pystyjäähdyttäjällä varustetussa astiassa
 5 0,5-1 tuntia, tai sekoitetaan huoneenlämmössä, kunnes ohutkerroskromatografia osoittaa kaiken pyratsiiniesterin VII kuluneen. Haluttu välituote VIII voidaan eristää saostamalla vedellä ja puhdistaa uudelleenkiteyttämällä. Vaihtoehtoisesti voidaan välituote VIII ottaa ilman eristämistä suoraan
 10 lopputuotteeseen yksinkertaisesti pidentämällä reaktiota vaiheessa A. Tavoitteena oleva yhdiste I muodostuu siten renkaanmuodostus-dehydraus-lämpöreaktiossa. Myös muita liuottimia, kuten N-metyylipyrrolidiinia tai N-metyylimorfoliinia voidaan käyttää.

15 Toisessa muunnelmassa yhdiste 1,2,4-oksadiatsidirengas aikaansaadaan käsittelemällä N-pyratsinoyylijohtamaisen VIII vesisuspensiota sopivalla emäksellä, M^+O^-H , kuten natriumhydroksidilla tai vastaavalla vedessä huoneen lämpötilassa. Natriumhydroksidi voidaan korvata muilla
 20 emäksillä, kuten litium- tai kaliumhydroksidilla, alkalimetallikarbonaateilla ja alkalimetallibikarbonaateilla. Edelleen voidaan reaktio suorittaa alkoholeissa, kuten metanolissa, etanolissa, isopropanolissa jne., käyttämällä vastaavaa alkalimetallialkoksidia emäksenä. Lisäksi voidaan
 25 käyttää myös aproottisia liuottimia, kuten dioksaania, tetrahydrofuraania, dimetyyliformamidia, jne. tämän renkaanmuodostuksen aikaansaamiseksi. Tässä yhteydessä voidaan edullisina emäksinä käyttää amiineja, kuten trietyyliamiinia, etyylidi-isopropyliamiinia, 1,5-diatsabisyklo[4,3,0]-
 30 non-5-eenia, 1,5-diatsabisyklo[5,4,0]undek-5-eenia, morfoliinia, pyridiiniä, jne. Reaktio on silloin paras suorittaa lämpötiloissa 0° - $120^{\circ}C$, edullisesti huoneen lämpötilassa 0,5-10 tunnissa. Haluttu yhdiste I eristetään joko suodattamalla tai uuttamalla poolisella liuottimella, kuten
 35 metyleenikloridilla tai etyyliasetaatilla ja puhdistetaan uudelleenkiteyttämällä.

Kaavan II yhdisteitä voidaan valmistaa seuraavalla, menetelmä C:ksi kutsutulla reaktiolla. Tätä menetelmää kuvaava yhtälö seuraavassa.

Menetelmä C

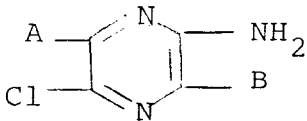
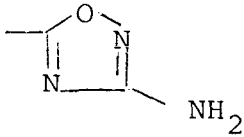
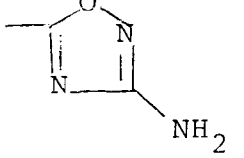
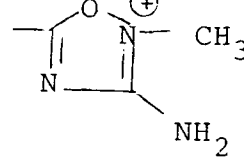
5



Ylläolevassa reaktiokaaviossa ovat ryhmät R, R¹, R², X ja Y[⊖] samat kuin aikaisemmin kaavoja I ja II varten määritellyt.

25 Menetelmässä C 3-substituoitu-5-(pyratsin-2-yyli)-1,2,4-oksadiatsoli I liuotetaan sopivaan liuottimeen, kuten N-metyylipyrrolidoniin, edullisesti N,N-dimetyyliformamiidiin ja käsitellään alemmalla alkyylihalogenidilla, edullisimmin metyylijodidilla. Saadun liuoksen annetaan seistä huoneen lämmössä 2-5 päivää tai lämpötiloissa, jotka eivät ylitä 45°C:tta 24 tuntiin asti. Kiinteä tuote II kerätään suodattamalla ja puhdistetaan uudelleenkiteyttämällä.

30 Uusien, kaavojen I ja II mukaisten yhdisteiden oraalista diureettista vaikutusta ja myrkyllisyyttä verrattiin tunnetun diureettisesti vaikuttavan amiloridin vastaaviin ominaisuuksiin. Kokeissa käytettiin seuraavia aktiivisia yhdisteitä:

5	<u>Yhdiste</u>	
10	Amiloridi	<u>A</u> NH_2 <u>B</u> $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{N}=\text{C} \end{array} \begin{array}{l} \diagup \text{NH}_2 \\ \diagdown \text{NH}_2 \end{array}$
15	Esimerkin 1 yhdiste	$\text{NH}(\text{CH}_3)_2$ 
20	Esimerkin 2 yhdiste	NH_2 
25	Esimerkin 3 yhdiste	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$  I^-
	Kokeissa saadut tulokset ilmenevät seuraavista taulukoista I-III:	

Taulukko I
Oraalinen diureettinen aktiivisuus rotalla ^{a)}

		Diureettinen vaikutus								
		0-5 h				0-24 h				
Yhdiste	Annos (mg/kg)	mekv x 100			Virtsamäärä (ml)	mekv x 100			Virtsamäärä (ml)	
		Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻		Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻		
10	Esim. 2	3	64	7	36	24	184	79	152	47
		9	69	4	35	28	269	102	235	50
		27	67	4	32	26	292	79	258	46
		81	135	5	73	25	396	72	344	54
15	Esim. 1	3	64	2	40	28	202	97	170	52
		9	88	2	48	32	258	83	200	53
		27	107	1	63	31	341	82	270	56
		81	108	1	57	30	352	53	267	53
20	Esim. 3	3	55	2	37	26	185	114	153	48
		9	60	2	35	27	224	97	169	50
		27	100	6	56	29	299	62	209	52
		81	154	5	95	31	389	68	322	55
25	Amiloridi	3	156	5	90	35	153	83	139	59
		9	162	6	96	33	207	67	176	64
		27	180	7	105	36	206	82	180	69
		81	158	6	93	28	458	47	328	66
30	Näennäislääke		13	17	15	24	93	127	94	43
35										

^{a)} Koe suoritettiin Stokker'in ja työryhmän julkaisemassa artikkelissa Stokker, G.E. et al, J. Med. Chem. 23 (1980) 1414-1427 esitetyllä tavalla.

Taulukko II

Oraalinen diureettinen vaikutus
rotalla annoksella 5 mg/kg^{a)}

5	Yhdiste	Eläinten määrä	0-5 h			Virtsamäärä (ml)
			Na ⁺	mekv. K ⁺	Cl ⁻	
10	Esim. 2	4	6,5	0,9	4,3	226
	Esim. 1	4	7,2	0,6	3,0	266
15	Amiloridi	>10	7,1	1,0	3,4	367
	Näennäis- lääke	>10	3,2	1,0	2,5	225

^{a)} Koe suoritettiin Woltersdorf'in ja työryhmän julkaisussa
artikkelissa Woltersdorf, O.W. Jr, et. al, J. Med. Chem.
27 (1984) 840-845 esitetyllä tavalla.

Taulukko III

Akuutti myrkyllisyys rotalla

25	<u>Yhdiste</u>	<u>LD₅₀</u>
	Amiloridi	56 mg/kg
	Esim. 1	90 mg/kg

30 Voidaan todeta, että uudet, keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet ovat edullisempia yhdisteitä kuin vertailuyhdisteet, koska niillä on diureettisen vaikutuksen ohella paljon vähäisempi myrkyllisyys kuin tunnetulla vertailuyhdisteellä.

Keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä voidaan antaa potilaille (sekä ihmisille että eläimille) pille-
reinä, tabletteina, kapseleina, eliksiireinä, injektoitavina
valmisteina ja vastaavina. Ne voidaan antaa joko suun kautta
5 tai parenteraalisesti mahdollisella tavalla, kuten suonensisäisesti tai peräpuikkoina ja vastaavina.

Näitä yhdisteitä on menestyksellisesti annettu noin
5 mg:sta yhteen grammaan käsittävinä päiväannoksina tai jonkinverran suurempina tai pienempinä annoksina lääkärin harkinnan mukaan, mieluummin jaettuna 2-4:ään päiväannokseen
10 ja edullisimmin 10-500 mg:n annos päivässä. Alaan perehtyneet ymmärtävät, että annostusalue kullekin potilaalle (ihminen tai eläin) riippuu hoidettavan taudin vaikeusasteesta potilaan painosta ja muista olosuhteista, jotka lääkäri tai
15 alaan perehtynyt henkilö ottaa huomioon.

Esimerkki 1

3-amino-5-(3-amino-5-dimetyyliamino-6-klooripyratsin-2-yyli)-1,2,4-oksadiatsolin valmistus

Vaihe A: N-syaani-3-amino-5-dimetyyliamino-6-klooripyratsiini-2-karboksamidiinin valmistus
20

3-amino-5-dimetyyliamino-6-klooripyratsinyylinitriiliä (46,1 g, 0,233 moolia) lisätään yhtenä eränä natriummetoksidia (2,48 g, 0,046 moolia) sisältävään metanoliliuokseen (800 ml). Saatua reaktioseosta sekoitetaan huoneen lämmössä
25 30 tuntia, suodatetaan liukenemattoman aineen poistamiseksi ja suodos käsitellään 2,63 ml:lla (0,046 moolia) etikkahappoa reaktioseoksen neutraloimiseksi. Suodos väkevöivään noin 200 ml:n kokonaistilavuuteen. Tämä iminoeetteriliuos käsitellään sitten yhtenä eränä syanamidilla (10,51 g,
30 0,25 moolia) ja saadun kirkkaan reaktioseoksen annetaan seistä huoneen lämmössä. Puolentoista tunnin sisällä saostuu keltainen sakka. Viiden tunnin kuluttua sakka erotetaan suodattamalla ja saadaan 19,5 g haluttua tuotetta. Suodosta edelleen väkevöimällä saadaan lisää 2,6 g tuotetta.
35 Raakatuotetta metanolista uudelleenkiteyttämällä saadaan kirkkaankeltainen otsikon yhdiste, sulamispiste 223-224°C.

Analyysi yhdisteelle $C_8H_{10}N_7Cl$:

laskettu: C 40,08; H 4,21; N 40,91

saatu: C 40,60; H 4,22; N 41,10

IR(KBr, osittais): 3400, 3150, 2190, 1600, 1550, 810, 775 cm^{-1} .

5 ^{13}C nmr (DMSO- d_6): 40,54, 111,31, 115,76, 119,63, 152,61,
153,48, 165,11 ppm.

Vaihe B: 3-amino-5-(3-amino-5-dimetyyliamino-6-klooripyratsin-2-yyli)-1,2,4-oksadiatsolin valmistus

10 Tetrahydrofuraanin (250 ml) liuokseen, joka sisältää
50 ml metanolia ja 12,36 g (51,58 millimoolia) N-syaani-3-amino-5-dimetyyliamino-6-klooripyratsiinikarboksamidiinia lisätään hyroksyyliamiinin hydrokloridia (6,65 g, 103,13 millimoolia) ja trietyyliamiinia (21,56 ml, 154,71 milli-
15 moolia). Saatu reaktioseos suojataan kosteudelta (kalsimkloridi) ja lämmitetään 6 tuntia palautusjäähdyttäjällä varustetussa astiassa. Reaktioseos jäähdytetään, kaadetaan veteen (1 l) ja muodostuva keltainen sakka otetaan talteen suodattamalla. Suodosta väkevöimällä saadaan lisää sakkaa,
20 joka yhdistettynä ensimmäiseen antaa saannoksi 12,64 g (96 %) haluttua tuotetta. Reaktiotuote kuivataan 60°C:ssa ja se on analyyttisen puhdasta 3-amino-5-(3-amino-5-dimetyyliamino-6-klooripyratsin-2-yyli)-1,2,4-oksadiatsolia, sp. 210-211°C.

25 Analyysi yhdisteelle $C_8H_{10}N_7OCl$:

laskettu: C 37,58 H 3,94; N 38,35; Cl 13,86

saatu: C 37,49 H 3,84; N 38,20; Cl 13,79

IR(KBr, osittais): 1635, 1580, 1540, 1390, 1180, 910, 780 cm^{-1} .

30 ^{13}C nmr (DMSO- d_6): 40,6, 108,5, 120,7, 151,4, 153,3, 167,8,
170,1 ppm.

Esimerkki 2

3-amino-5-(3,5-diamino-6-klooripyratsin-2-yyli)-1,2,4-oksadiatsolin valmistus

35 Vaihe A: 3,5-diamino-6-kloori-N-(hydroksi-iminoaminometyleenin)-pyratsin-2-karboksamidin valmistus

Ks. US-patenttijulkaisu 3 577 418, sarake 18, rivit 5-21.

Vaihe B: 3-amino-5-(3,5-diamino-6-klooripyratsin-2-yyli-
1,2,4-oksadiatsolin valmistus

3,5-diamino-6-kloori-N-(hydroksi-iminoaminometyyleeni)-
pyratsiini-2-karboksiamidin (23,82 g, 0,97 moolia) suspensio
5 200 ml:ssa isopropanolia, jossa on 2,3 g (0,1 moolia) nat-
riumia pidetään vesihöyryhauteella palautusjäähdyttäjällä
varustettuna 12 tuntia. Reaktioseos jäähdytetään ja suodat-
tamalla saadaan otsikon yhdiste tummankeltaisena sakkana.
Analyysinäyte tehdään liuottamalla raakatuote lämpimään dime-
10 tyyliformamidiin ja lisäämällä vettä, kunnes liuos tulee
lähes sameaksi. Näin aikaansaadut kiteet otetaan talteen
ja kuivataan tyhjässä fosforipentoksidin toimiessa veden-
sitojana (fosforipentoksidin yllä). Näin saadaan otsikon
yhdiste puhtaana kirkkaan keltaisena kiinteänä aineena.
15 sp. 278°C (hajoaa).

Analyysi yhdisteelle $C_6H_6N_7OCl$:

laskettu: C 31,66 H 2,66 N 43,08

saatu: C 31,97 H 2,71 N 43,27

IR (IBr, osittais): 3460, 3140, 1600, 1400, 1250, 1050, 880,
20 760 cm^{-1} .

Dmr (DMSO- d_6): 6,2 (2H, leveä, s); 7,35 (4H, leveä s) δ .

^{13}C nmr (DMSO- d_6): 107,27; 120,13; 152,73; 153,22; 167,70;
170,35 ppm.

Esimerkki 3

25 2-metyyli-3-amino-5-(3-amino-5-dimetyyliamino-6-
klooripyratsin-2-yyli)-1,2,4-oksadiatsolijodidumin
valmistus

2 ml:aan kuivaa dimetyyliformamidia lisätään 340 mg
(1,33 millimoolia) 3-amino-5-(3-amino-5-dimetyyliamino-6-
30 klooripyratsin-2-yyli)-1,2,4-oksadiatsolia. Saatua keltaista
liuosta käsitellään 4 ml:lla (64,3 millimoolia) jodimetaania.
Homogeeninen reaktioseos suojataan kosteudelta ($CaCl_2$) ja
sen annetaan seistä yön yli 40°C:ssa. Reaktioseos jäähdyte-
tään huoneen lämpötilaan ja suodatetaan kiinteän aineen tal-
teenottamiseksi, joka saostuu reaktion kuluessa. Sakka pes-
35 tään eetterillä ja kuivataan ilmassa, jolloin saadaan 470 mg

(88 %) otsikon yhdistettä puhtaana, sp. 300°C. Saatu yhdiste voidaan haluttaessa vielä puhdistaa kiteyttämällä uudelleen etanolista, jolloin saadaan hienoja keltaisia neuleita.

5 IR(KBr, osittais): 3075, 1670, 1520, 1465, 1395, 1180, 950 cm⁻¹.

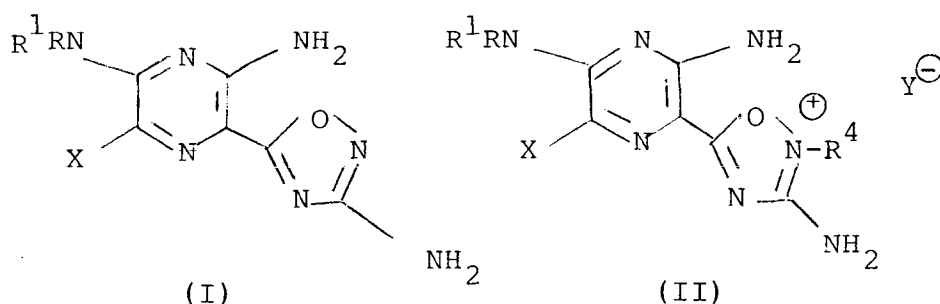
UV_{max} (EtOH): 392 nm.

Pmr (DMSO-d₆): 3,28 (6H, S, N(CH₃)₂), 3,88 (3H, S, N-CH₃)[⊕],
7,53 (2H, NH₂pyratsiinirengas), 9,2 (2H, NH₂, oksadiatsolirengas) δ'.

10 ¹³Cnmr (DMSO-d₆): 36,43, 41,01, 103,51, 122,67, 153,56,
153,71, 161,59, 168,69 ppm.

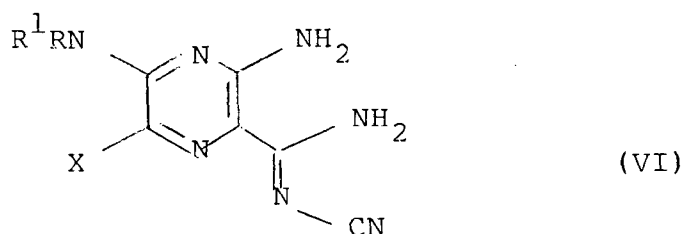
Patenttivaatimus

Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten, kaavan I mukaisten substituoitujen pyratsinyyli-1,2,4-oksa-diatsolien ja vastaavien, kaavan II esittämien kvaternääristen suolojen valmistamiseksi,



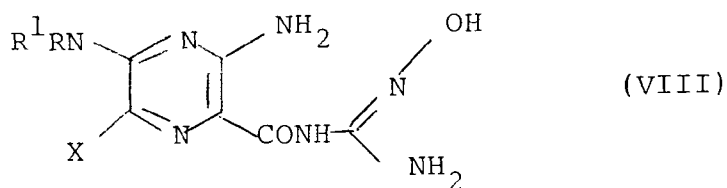
joissa R on vety tai alempi alkyyli, R^1 on vety tai alempi alkyyli, R^4 on alempi alkyyli, X on halogeeni ja Y^- on halogeenidi-ioni, t u n n e t t u siitä, että

a) yhdiste, jolla on kaava VI



jossa R, R^1 ja X merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan hydroksyyliamiinin kanssa halutun, kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, tai

b) yhdiste, jolla on kaava VIII



jossa R, R^1 ja X merkitsevät samaa kuin edellä, kuumennetaan

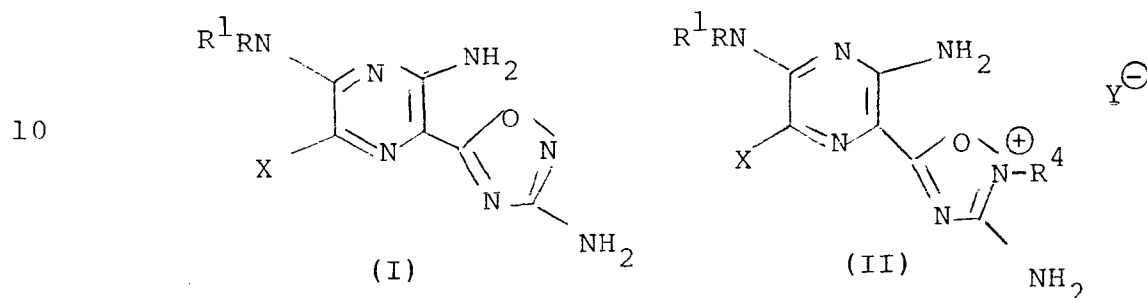
tai saatetaan reagoimaan emäksisessä ympäristössä halutun, kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, ja

mikäli halutaan, saatu kaavan I mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan alkyylihalogenidin kanssa halutun, kaavan

5 II mukaisen suolan valmistamiseksi.

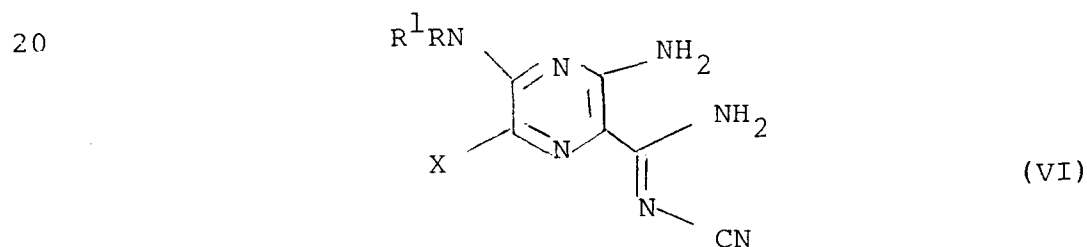
Patentkrav

Förfarande för framställning av nya, terapeutiskt användbara, substituerade pyrazinyl-1,2,4-oxadiazoler med formeln I och de motsvarande kvartära salten med formeln II,



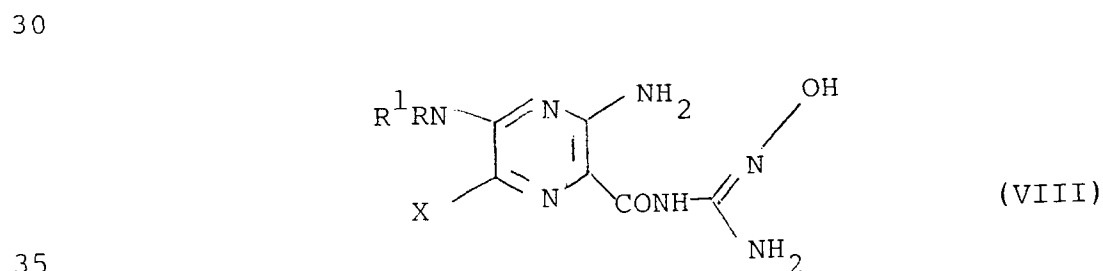
15 vari R är väte eller lägre alkyl, R¹ är väte eller lägre alkyl, R₄ är lägre alkyl, X är halogen, och Y⁻ är halogenidjon, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

a) omsätter en förening med formeln VI



25 vari R, R¹ och X betecknar samma som ovan, med hydroxylamin för erhållande av den önskade produkten med formeln I, eller

b) uppvärmer eller i ett basiskt medium omsätter en förening med formeln VIII



vari R , R^1 och X betecknar samma som ovan, för erhållande av den önskade produkten med formeln I, och,

ifall önskvärt, omsätter den erhållna föreningen med formeln I med en alkylhalogenid för erhållande av det önskade saltet med formeln I.