

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 823895 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **823895**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D285/16
C07D273/04
C07D253/02**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **12.11.1982**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **12.11.1982**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **13.05.1983**

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

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

12.11.1981 GB 8134176

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Imperial Chemical Industries PLC, 20 Manchester Square, London W1U 3AN, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Hargreaves, Rodney Brian, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 • McLoughlin, Bernard Joseph, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Heterosykliset yhdisteet.

Heterocykliska föreningar.

Heterosykliset yhdisteet

Tämä keksintö käsittää uusia heterosyklisiä yhdisteitä, joista joillakin on kardiotonisia ominaisuuksia, joillakin on antihypertensiivisiä ominaisuuksia ja joillakin on molempia edellä mainituista ominaisuuksista. Monet 6-aryyli-dihydropyridatsin-3-oni johdannaiset, joilla on farmaseuttisia ominaisuuksia, vaikuttavat tunnetusti sydän- ja verisuonijärjestelmään. Näitä on kuvattu esimerkiksi julkaisuissa Journal of Medicinal Chemistry, 1974, 17, 273-286 ja Journas of Heterocyclic Chemistry, 1974, 11, 755-761, ja lisäksi on paljon läheistä patenttikirjallisuutta.

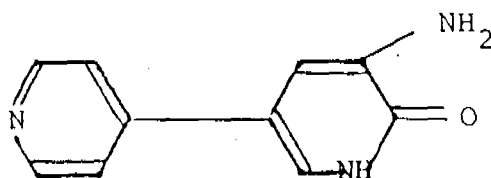
Kun pyridatsiiniin yhteyteen lisätään vielä heteroatomi, useimmat yksinkertaiset rakenteet on kuvattu teoreettisessa kemiallisessa kirjallisuudessa. Täten esimerkiksi: 2-fenyyli-4H,6H-1,3,4-tiadiatsin-oni ja sen 6-metyylianalogi tunnetaan Chemical Abstracts'istä, 1948, 42, 5919 ja 1956, 50, 7817; 5-fenyyli-3H,6H-1,3,4-tiadiatsin-2-oni ja sen 6-metyylianalogi tunnetaan julkaisusta Leibig's Annalen der Chemie, 1977, 791 ja tästä artikkelista tunnetaan myös vastaavat p-bromifenyyli- ja 4-bifenyyliynianalogit; 2-fenyyli-4H,6H-1,3,4-oksadiatsin-5-oni tunnetaan julkaisusta Recueil des Travaux chimiques des Pays Bas, 1929, 48, 417 ja sen o-hydroksifenyylianalogi julkaisusta J. Heterocyclic Chemistry, 1970, 7, 927; 3-fenyyli-4,5-dihydro-5-metyyli-1H-1,2,4-triatsin-6-oni tunnetaan julkaisusta J. Heterocyclic Chemistry, 1978, 15, 1271; 6-fenyyli-4,5-dihydro-2H-1,2,4-triatsin-3-oni ja sen 4-metyylianalogi tunnetaan Chemical Abstracts'sta, 1970, 73, 35334.

Patenttikirjallisuudessa 5-fenyyli-3H,6H-1,3,4-oksadiatsin-2-oni ja vastaavat 4-bromifenyyli- ja 2-naftyylianalogi tunnetaan paisunta-aineena muoviteollisuudessa, US-patentit 4 097 425, 4 105 848 ja 4 158 094.

Missään yllä mainituissa viitteissä ei kuvatuille yhdisteille ole esitetty farmakologista käyttöä. Ainoat

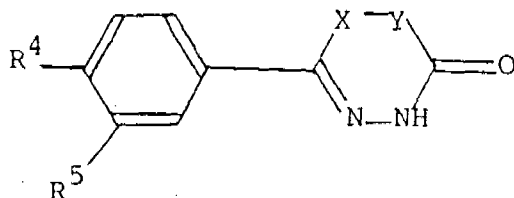
hakijan tiedossa olevat viitteet tämän kaltaisten yhdisteiden farmakologisesta vaikutuksesta ovat US-patentti 3 514 455, jossa kuvataan erilaisia 4,6-disubstituoituja 2-fenyyli-4H,6H-1,3,4-tiadiatsin-5-onijohdannaisia, joilla on esitetty olevan kuumetta alentavia, kivun, tulehduksen ja turvotuksen vastaisia ominaisuuksia ja US-patentti 3 946 010, jossa kuvataan erilaisia 3-o-aminofenyyli-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triatsin-6-onijohdannaisia, joilla on esitetty olevan tulehduksen vastaisia vaikutuksia.

Yhdiste, jolla tällä hetkellä on huomattavaa kiinnostavuutta kardiotonisena aineena on pyridonijohdannainen, joka tunnetaan nimellä AMRINONI, jolla on kaava rakenne:



Nyt olemme havainneet, että useilla fenyyli- tai tiadiatsinoni-, oksadiatsinoni- tai triatsinonijohdannaisilla, joissa on substituentti fenyyli- tai tiadiatsinonin 3- tai 4-asemassa, on arvokkaita kardiotonisia ja/tai antihypertensiivisiä ominaisuuksia.

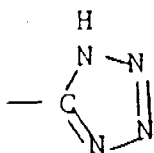
Keksintö koskee seuraavan kaavan mukaista heterosyklistä yhdistettä:



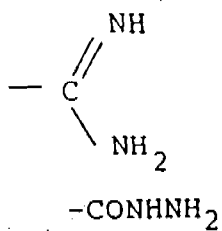
jossa joko X on $-CR^1R^2-$ ja Y on $-O-$, $-S-$, tai $-NR^3-$, jossa R^1 , R^2 ja R^3 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat vetyjä tai enintään 4 hiiliatomia sisältäviä alkyylejä; tai X on $-O-$, $-S-$ tai $-NH-$ ja Y on $-CR^1R^2-$, jossa R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin yllä: R^4 ja R^5 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat vetyjä, (kuitenkin edellyttäen,

etteivät 4^5 ja R^5 kumpikin ole vetyjä) tai seuraavien kaavojen mukaisia ryhmiä:

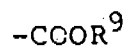
5



10



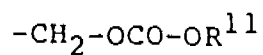
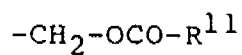
15



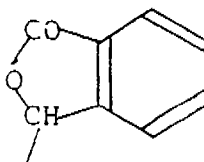
20

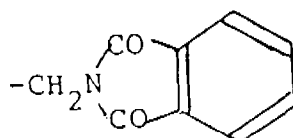
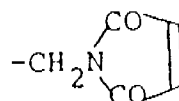
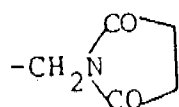
joissa R^6 ja R^7 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat vetyjä, enintään 4 hiiliatomia sisältäviä alkyylejä tai enintään 10 hiiliatomia sisältäviä aryylialkyylejä; ja R^8 ja R^9 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat seuraavien kaavojen mukaisia ryhmiä:

25

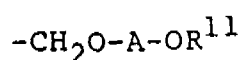
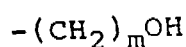


30

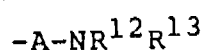




5



10



15



joissa m on kokonaisluku välillä 2-4, A on alkyleeni, jossa on 1-4 hiiliatomia, R^{11} on alkyyli, jossa on korkeintaan 4 hiipiatomia ja R^{12} ja R^{13} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat vetyjä tai enintään 4 hiiliatomia sisältäviä alkyylejä; ja sen suolaa, milloin se on tar-
koituksenmukaista.

20

Sopiva merkitys ryhmille R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^{11} , R^{12} tai R^{13} , kun ne ovat alkyylejä, on esimerkiksi metyyli, etyyli tai t-butyli.

25

Sopiva merkitys ryhmille R^6 ja R^7 , kun ne ovat aryylialkyylejä, on esimerkiksi bentsyyli.

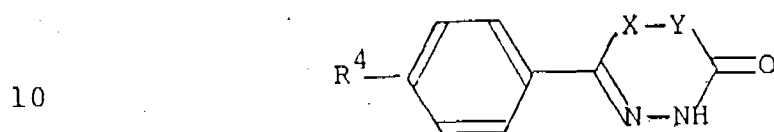
Sopiva merkitys A:lle on esimerkiksi metyleeni, etyleeni tai etylideeni.

30

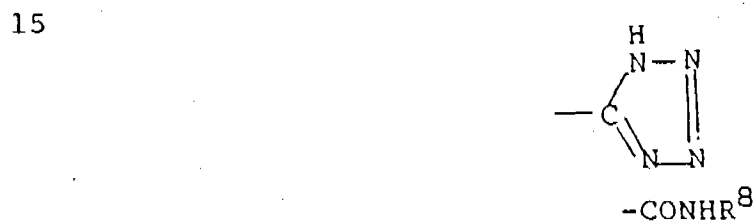
Sopiva suola on happoadditiosuola kuten hydrokloridi, hydrobromidi, asetaatti, oksalaatti, tartraatti, sitraatti, yhdisteestä, jossa R^4 ja/tai R^5 on emäksinen ryhmä, esimerkiksi kaavan $-\text{A}-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ mukainen ryhmä, jossa A, R^{12} ja R^{13} merkitsevät samaa kuin yllä; tai emäsadditiosuola ku-

ten natrium-, kalium-, ammonium- tai bentsyyliamiinisuola, yhdisteestä, jossa R^4 ja/tai R^5 on kaavan $-A-COOR^{12}$ mukainen ryhmä, jossa A merkitsee samaa kuin yllä ja R^{12} on vety.

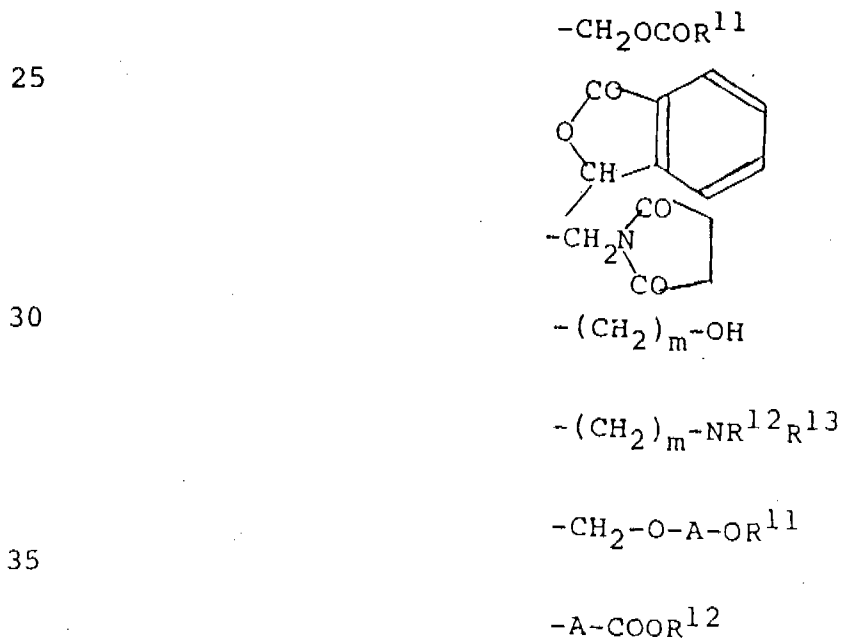
5 Edullisella keksinnön mukaisella yhdisteellä on kaava:

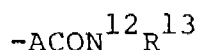


jossa joko X on $-CH_2-$ ja Y on $-NH-$; tai X on $-O-$ tai $-S-$ ja Y on $-CH_2-$; ja R^4 :llä on kaava:



joissa R^8 ja R^9 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat





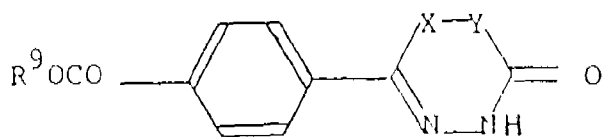
jossa m on kokonaisluku välillä 2-4, erityisesti 2, A on 1-3 hiiliatomia sisältävä alkyleeni, erityisesti
 5 -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂CH₂- tai -(CH₂)₃-, R¹¹ on alkyyli, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia, erityisesti metyyli, etyyli tai t-butyli ja R¹² ja R¹³, jotka voivat olla samo- ja tai erilaisia, ovat vetyjä tai korkeintaan 4 hiilia-
 10 tomia sisältäviä alkyylejä, erityisesti -OR¹²:ssa R¹² on vety, metyyli tai etyyli ja -NR^{12,13}:ssa R¹² ja R¹³ ovat joko kaikki vetyjä, metyylejä tai etyylejä.

Edullisesti X on -S- ja Y on -CH₂-.

Keksinnön mukaisia heterosyklisiä yhdisteitä on jäl-
 jempänä kuvattu esimerkeissä. Näistä edullisia yhdisteitä
 15 ovat 3-etoksikarbonyylipropyli-, 1-etoksikarbonyylietyyli-, 1-N,N-dietyylikarbamoyylietyyli- ja pivalyylioksimetyyli-p-
 (5,6-dihydro-5-okso-4H-1,3,4-tiatsin-2-yyli)-bentsoaatti.

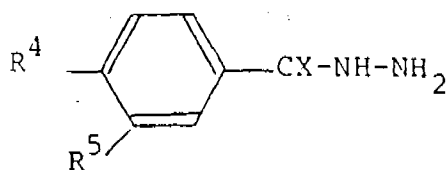
Edullinen menetelmä keksinnön mukaisen heterosykli-
 sen yhdisteen valmistamiseksi käsittää vastaavan hetero-
 20 sykliksen yhdisteen, jossa R⁴ ja/tai R⁵ on syano tai kar-
 boksi (jotka yhdisteet on kuvattu Euroopan patentissamme
 nro 52 442), tai sen aktiivisen johdannaisen muuntamisen
 tavanomaisilla tavoilla. Täten hapon, jossa R⁴ ja/tai R⁵
 on karboksi, tai sen aktiivisen johdannaisen, voidaan antaa
 25 reagoida hydratsiinin tai kaavan HNR⁶-OR⁷ mukaisen hydroksyy-
 liamiinin tai kaavan HNR⁷R⁸ mukaisen amiinin, tai kaavan
 HOR⁹ mukaisen alkoholin tai niiden aktiivisten johdannaisten
 kanssa, joissa kaavoissa R⁶, R⁷, R⁸ ja R⁹ merkitsevät
 samaa kuin yllä; ja yhdiste, jossa R⁴ ja/tai R⁵ on syano,
 30 voidaan muuttaa vastaavaksi yhdisteeksi, jossa R⁴ ja/tai
 R⁵ on amidino tai 5-tetratsolyli, tavanomaisilla menetel-
 millä.

Erityisen edullinen menetelmä valmistaa yhdistettä,
 jolla on kaava:



jossa R⁹, X ja Y merkitsevät samaa kuin yllä, käsittää
 5 hapon, jossa R⁴ on karboksi ja R⁵ on vety, reaktion
 kaavan R⁹-Cl mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R⁹ merkit-
 see samaa kuin yllä.

Vaihtoehtoinen menetelmä valmistaa keksinnön mu-
 kaista yhdistettä, jossa X on happi tai rikki ja Y on
 10 pCR¹R²-, käsittää seuraavan kaavan mukaisen hydratsiinin
 tai tiohydratsiinin:



jossa R⁴ ja R⁵ merkitsevät samaa kuin yllä ja X on rikki
 tai happi, reaktion seuraavankaavan mukaisen hapon kanssa:

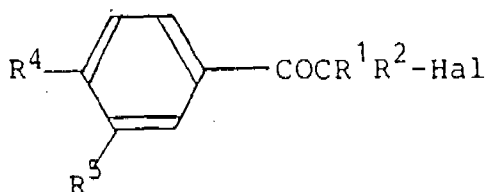


jossa R¹ ja R² merkitsevät samaa kuin yllä ja Hal on halo-
 geeniatomi, esimerkiksi kloori tai bromi tai sen reaktii-
 vinen johdannainen. Kun X on rikki, happoa käytetään mie-
 25 luimmin sellaisenaan ja reaktio voidaansuorittaa vesipitoi-
 sessa liuoksessa emäksen, kuten esimerkiksi natriumhydroksi-
 din läsnäollessa, laboratorion lämpötilassa.

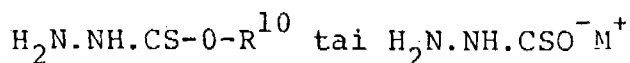
Kun X on happi, käytetään happoa mieluummin reaktii-
 visena johdannaisenaan, esimerkiksi asyylihalidina, ja re-
 30 aktio suoritetaan kahdessa vaiheessa. Bentsoyylihydratsii-
 nin annetaan reagoida asyylihalidinin kanssa inertissä liuot-
 timessa kuten tolueenissa emäksen kuten esimerkiksi kalium-
 karbonaatin läsnäollessa. Täten saatu diaryylihydratsiini
 sitten reagoi emäksen, kuten natriumhydroksidin, kanssa
 35 dipolaarisessa aproottisessa liuottimessa, esimerkiksi

dimetyyliformamidissa, tai alkalimetallikarbonaatin kanssa
asetonissa, ja reaktio voidaan suorittaa kohotetussa lämpö-
tilassa, esimerkiksi noin 100°C:ssa.

Vaihtoehtoinen menetelmä valmistaa keksinnön mukaista
yhdistettä, jossa X on $-\text{CR}^1\text{R}^2-$ ja Y on rikki, käsittää seu-
raavan kaavan mukaisen fenasyylihalidin:



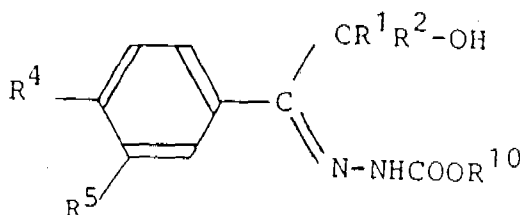
jossa R^1 , R^2 , R^4 , R^5 ja Hal merkitsevät samaa kuin yllä,
reaktion seuraavan kaavan mukaisen tiokarbatsaatin kanssa:



jossa R^{10} on enintään 4 hiiliatomia sisältävä alkyyli,
esimerkiksi metyyli tai etyyli ja M^+ on alkalimetalli
tai ammoniumioni.

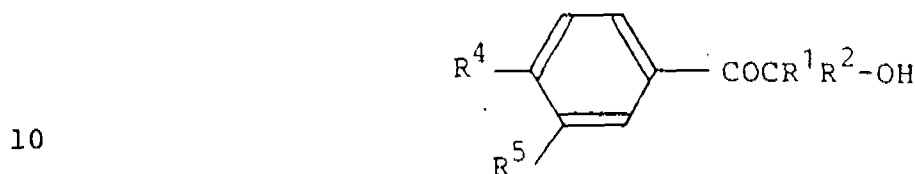
Reaktio voidaan suorittaa orgaanisessa laimentimes-
sa tai liuottimessa, esimerkiksi asetonitriilissä tai etano-
lissa, kohotetussa lämpötilassa, esimerkiksi laimentimen
tai liuottimen kiehumislämpötilassa.

Vaihtoehtoinen menetelmä valmistaa keksinnön mukais-
ta yhdistettä, jossa X on $-\text{CR}^1\text{R}^2-$ ja Y on happi, käsittää
seuraavan kaavan mukaisen yhdisteen syklisoinnin:

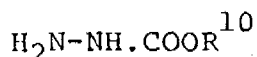


jossa R^1 , R^2 , R^4 , R^5 ja R^{10} merkitsevät samaa kuin yllä.
 Syklisointi voidaan suorittaa emäksen, esimerkiksi natriumetoksidin, läsnäollessa laimentimessa tai liuottimessa, esimerkiksi etanolissa, laboratorion lämpötilassa.

5 Lähtöaine viimeksi mainittuun reaktioon saadaan antamalla seuraavan kaavan mukaisen yhdisteen:

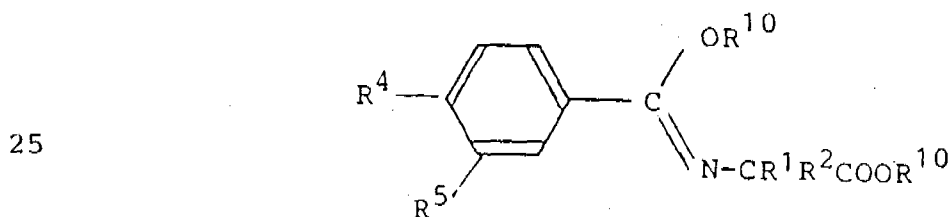


jossa R^1 , R^2 , R^4 ja R^5 merkitsevät samaa kuin yllä, reagoida seuraavan kaavan mukaisen alkyylikarbatsaatin kanssa:



jossa R^{10} merkitsee samaa kuin yllä.

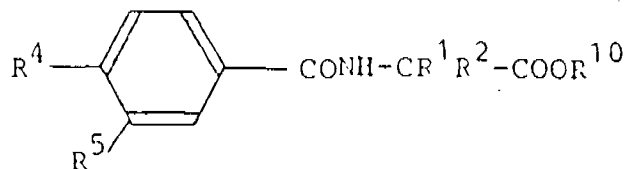
20 Vaihtoehtoinen menetelmä valmistaa keksinnön mukais- ta yhdistettä, jossa X on $-NH-$ ja Y on $-CR^1R^2-$, käsittää seuraavan kaavan mukaisen yhdisteen:



jossa R^1 , R^2 , R^4 , R^5 ja R^{10} merkitsevät samaa kuin yllä (molempien substituenttien R^{10} ollessa samoja tai erilaisia enintään 4 hiiliatomia sisältäviä alkyyliradikaaleja), reaktion hydratsiinin kanssa.

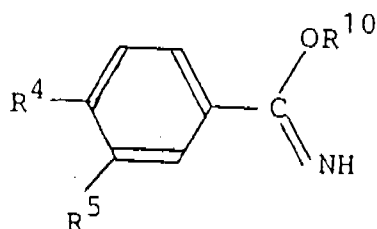
Reaktio voidaan suorittaa laimentimessa tai liuottimessa, esimerkiksi etanolissa, lämpötilassa, joka voi olla korkeintaan liuottimen tai laimentimen kiehumislämpötila.

35 Lähtöaine viimeksi mainittuun reaktioon saadaan joko antamalla seuraavan kaavan mukaisen yhdisteen:



- 5 jossa R^1 , R^2 , R^4 , R^5 ja R^{10} merkitsevät samaa kuin yllä, reagoida kaavan $(R^{10})_3\text{OBF}$ mukaisen oksoniumtrifluoriboraa-
tin kanssa, jossa R^{10} merkitsee samaa kuin yllä, tai an-
tamalla seuraavan kaavan mukaisen yhdisteen:

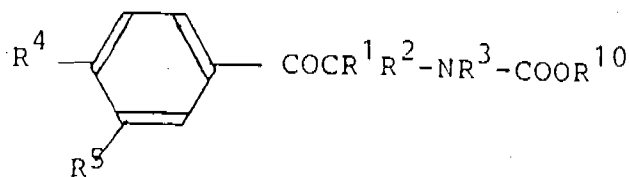
10



- 15 jossa R^4 , R^5 ja R^{10} merkitsevät samaa kuin yllä, reagoida
kaavan $\text{H}_2\text{NR}^1\text{COOR}^{10}$ mukaisen glysiiniesterin kanssa, jossa
 R^1 , R^2 ja R^{10} merkitsevät samaa kuin yllä.

- Vaihtoehtoinen menetelmä valmistaa keksinnön mukais-
20 ta yhdistettä, joissa X on $-\text{CR}^1\text{R}^2-$ ja Y on $-\text{NR}^3-$ käsittää
seuraavan kaavan mukaisen yhdisteen:

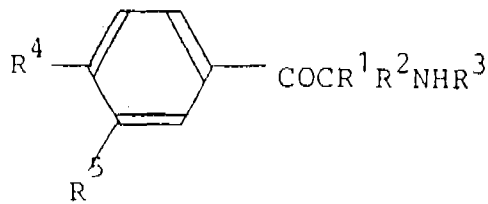
25



- jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ja R^{10} merkitsevät samaa kuin
yllä, reaktion hydratsiinin kanssa.

- 30 Reaktio voidaan suorittaa laimentimessa tai liuotti-
messa, esimerkiksi etanolissa, aina laimentimen tai liuot-
timen kiehumislämpötilassa.

Lähtöaine viimeksi mainittuun menetelmään saadaan an-
tamalla seuraavan kaavan mukaisen yhdisteen:



5

jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ja R^5 merkitsevät samaa kuin yllä, reagoida kaavan $R^{10}OCOC1$ mukaisen klooriformaatin kanssa, jossa R^{10} merkitsee samaa kuin yllä.

10 Keksinnön mukainen yhdiste, jossa R^3 on alkyyli, voidaan valmistaa alkyloimalla vastaavaa yhdistettä, jossa R^3 on vety.

Kuten yllä on esitetty, joillakin keksinnön mukaisilla heterosyklisillä yhdisteillä on kardiotonista aktiivisuutta. Tämä voidaan osoittaa niiden kyvyllä lisätä aortan verenväyteen muutosnopeutta anestoidulla kissalla. Annok-
15 sella yhdistettä, joka aikaansaa tehokkaan lisäyksen tässä muutosnopeudessa, toisin sanoen suuremman kuin 23 %:n nousun, ei havaita myrkytysoireita.

Kuten yllä on esitetty, joillakin keksinnön mukaisilla yhdisteillä on antihypertensiivistä vaikutusta, joka on
20 osoitettu niiden kyvyllä laskea verenväyettä normaalipaineisella kissalla tai spontaanisti hypertensiivisellä rotalla. Antihypertensiivinen vaikutus voidaan myös näyttää toteen keksinnön mukaisten heterosyklisten yhdisteiden aikaansaan-
25 malla suonten laajenemisvaikutuksella, jonka osoittaa niiden kyky vähentää spontaanista supistuvuutta rotan porttilaskimovalmistuksessa.

Keksinnön mukaista heterosyklistä yhdistettä voidaan annostella lämmiäverisille eläimille, ihminen mukaanlukien,
30 farmaseuttisen koostumuksen muodossa, joka sisältää aktiivisena aineena ainakin yhtä keksinnön mukaista heterosyklistä yhdistettä yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän lämmi-
mentimen tai kantajan kanssa.

35 Sopiva valmiste on esimerkiksi tabletti, kapseli, vesipitoinen tai öljyinen liuos tai suspensio, emulsio, in-

jektoitava vesipitoinen tai öljyinen liuos tai suspensio, dispergoitava pulveri, spray tai aerosoli.

Farmaseuttinen valmiste voi sisältää keksinnön mukaisen heterosyklisen yhdisteen lisäksi yhtä tai useampaa
 5 lääkeainetta kuten rauhoittavia aineita, esimerkiksi fenobarbitonia, mepropamaattia, klooripromatsiinia ja rauhoittavia bentsidiatsepiinilääkeaineita, esimerkiksi klooridiatsepoksidia ja diatsepamia; verisuonia laajentavia
 10 aineita esimerkiksi hydraalatsiinia, glyseryyliitrinitraattia, pentaerytritolitetraniitraattia ja isosorbidiidinitraattia; diureetteja, esimerkiksi klooritiatsidia, hydroklooritiatsidia, amiloridia, bentsofluatsidia tai klooritalidonia; β -adenergisesti salpaavia aineita, esimerkiksi propranololia tai atenololia; sydänmembraania stabiloivia
 15 aineita, esimerkiksi kinidiiniä; aineita, joita käytetään Parkinsonin taudin hoidossa ja muissa vapinasairauksissa, esimerkiksi bentsheksolia, ja kardiotonisia aineita, esimerkiksi digitalisvalmisteita.

Käytettäessä akuutin tai kroonisen sydänsairauden tai
 20 verenpainetaudin hoitoon ihmisellä, heterosyklistä yhdistettä annetaan ihmiselle oraalisesti välillä 100-2000 mg päivässä, annoksina 6-8 tunnin välein, tai suonensisäisenä annoksena välillä 5-100 mg.

Edullisia oraalisia annosmuotoja ovat tabletit ja
 25 kapselit, jotka sisältävät 50-500 mg, ja edullisesti 100-500 mg, aktiivista yhdistettä. Edulliset suonensisäiset annosmuodot ovat heterosyklisten yhdisteiden steriilejä vesiliuoksia, jotka sisältävät aktiivista ainetta välillä 0,05 % - 1 % w/w, ja erityisesti 0,1 % w/w aktiivista
 30 ainetta.

Keksintöä havainnollistetaan mutta ei rajoiteta seuraavilla esimerkeillä:

Esimerkki 1

Kloorimetyyliipivalaattia (0,908 g) lisättiin tipoit-
 35 tain 3 minuutin aikana sekoitettuun suspensioon, joka si-

sälsi p-(5,6-dihydro-5-okso-4H-1,3,4-tiadiatsin-2-yyli) bentsoehappoa (0,28 g) ja kaliumkarbonaattia (0,174 g) dimetyyliformamidissa (12 ml), jota oli sekoitettu laboratorion lämpötilassa 30 minuuttia. Seosta sekoitettiin vielä 2 tuntia, pidettiin laboratorion lämpötilassa 18 tuntia ja sitten kaadettiin kyllästettyyn natriumkloridin vesiliuokseen (100 ml). Seosta uutettiin kaksi kertaa etyyliasetaatilla (30 ml kummallakin kerralla) ja yhdistetyt uutteen kuivattiin magnesiumsulfaattilla ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös kiteytettiin etyyliasetaatin ja petrolieetterin (kp. 60-80°C) seoksesta ja näin saatiin pivaloyylioksimetyyli-p-(5,6-dihydro-5-okso-4H-1,3,4-tiadiatsin-2-yyli)bentsoaattia, sul. piste 133-134,5°C.

Esimerkki 2

Seosta, joka sisälsi p-(2,3,4,5-tetrahydro-3-okso-triatsin-6-yyli)-bentsoehappoa (1,0 g) ja tionyylikloridia (150 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttään 5 tuntia ja sitten haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös jäähdytettiin 0°C:seen ja liuos, joka sisälsi etyyliglysi-naattihydrokloridia (7,0 g) ja natriumasetaattia (8,2 g) vedessä (50 ml) myös 0°C:seen jäähdytettynä, lisättiin. Seoksen annettiin lämmentä laboratorion lämpötilaan, sekoitettiin tässä lämpötilassa 5 minuuttia, sekoitettiin ja lämmitettiin 50°C:seen 10 minuutiksi ja lisättiin etanolia (5 ml). Seos suodatettiin ja kiinteä jäännös pestiin vedellä ja sitten kiteytettiin etanolista. Tällöin saatiin etyyli-/p-(2,3,4,5-tetrahydro-3-oksotriatsin-6-yyli)bentsamidoasetaatia, sul.piste 198-200°C (hajoten).

Edellä kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen β -amino-etanolia tai β -dimetyyliaminoetyyliamiinia etyyliglysi-naattihydrokloridin sijasta, ja näin saatiin vastaavasti N-(β -hydroksietyyli)-p-(2,3,4,5-tetrahydro-3-oksotriatsin-6-yyli)bentsamidia, sul.piste 288-290°C, ja N-(β -dimetyyli-aminoetyyli)-p-(2,3,4,5-tetrahydro-3-oksotriatsin-6-yyli)bentsamidia, sul. piste 227-23°C (kummatkin kiteytettiin metanolista).

Esimerkki 3

Seosta, joka sisälsi etyyli- $\bar{p}$ -(2,3,4,5-tetrahydro-3-oksotriatsin-6-yyli)bentsamidoasetaatia (esimerkki 2; 0,2 g), 2N natriumhydroksidin vesiliuosta (5 ml) ja metanolia (5 ml) lämmitettiin 50°C:ssa 15 minuuttia, jäähdytettiin, tehtiin happamaksi, pH 2, vesipitoisella 2N kloorivetyhapolla ja suodatettiin. Kiinteä jäännös kiteytettiin metanolista ja näin saatiin p-(2,3,4,5-tetrahydro-3-oksotriatsin-6-yyli)bentsamidoetikkahappoa, sul.piste 270-271°C (hajoten).

Esimerkki 4

Ammoniumhydroksidin vesiliuosta (ominaistiheys 0,88; 2 ml) lisättiin liuokseen, joka sisälsi etyyli- $\bar{p}$ -(2,3,4,5-tetrahydro-3-oksotriatsin-6-yyli)bentsamidoasetaatia (0,4 g) etanolissa (10 ml), ja seosta lämmitettiin palautusjäähdyttään 5 minuuttia ja sitten haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös kiteytettiin metanolista ja näin saatiin p-(2,3,4,5-tetrahydro-3-oksotriatsin-6-yyli)bentsamidoasetamidia, sul.piste 252°C (hajoten).

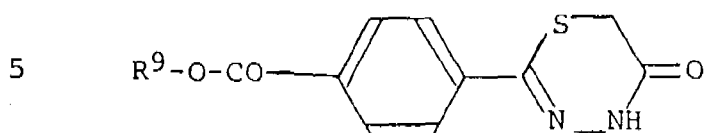
Esimerkki 5

Seosta, joka sisälsi 6-p-syanofenyyli-4,5-dihydro-1,2,4-triatsin-3(2H)-onia (1,0 g), ammoniumkloridia (0,27 g), natriumatsidia (0,325 g) ja dimetyyliformamidia (50 ml), lämmitettiin 90°C:ssa 3 päivää, jäähdytettiin ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Vettä (50 ml) lisättiin, seos suodatettiin ja kiinteä jäännös kiteytettiin metanolista ja dimetyyliformamidista. Näin saatiin 4,5-dihydro-6-p-(tetratsol-5-yyli)fenyyli-1,2,4-triatsin-3(2H)-oni.

Esimerkki 6

Esimerkissä 1 kuvattu menetelmä toistettiin paitsi, että sopivaa kloori- tai bromialkyyliesteriä käytettiin kloorimetyylipivalaatin sijasta ja että seosta sekoitettiin 18 tuntia. Näin saatiin seuraavassa taulukossa kuvatut

yhdisteet (joista kaikki on kiteytetty samasta liuotinseoksesta kuin esimerkissä 1):



10

R^9	sul.piste(°C.)
$C_2H_5O-COCH_2-$	155-157 +
$CH_3OCH_2CH_2OCH_2-$	97-100
$C_2H_5OCO(CH_2)_3-$	89-92 +
$C_2H_5OCOCH(CH_3)-$	181-184 +
15 $(C_2H_5)_2NCOCH_2-$	184-187
$(C_2H_5)_2NCOCH(CH_3)-$	178-180 +
Sukkinimido- CH_2-	223-225 +
Ftalidyyli-	245 *

20

* Seosta sekoitettiin 64 tuntia 18 tunnin sijaan.

+ Käytettiin bromialkyyliesteriä.

Esimerkki 7

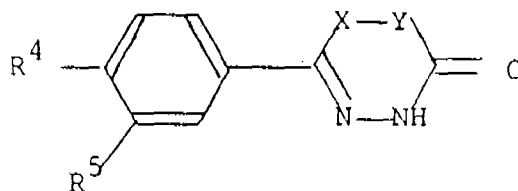
25 Patenttivaatimuksessa 1 kuvattu menetelmä toistettiin paitsi, että sopivaa bentsoehappoa käytettiin lähtöaineena p-(5,6-dihydro-5-okso-4H-1,3,4-tiadiatsin-2-yyli) bentsoehapon sijasta. Täten saatiin: pivalyylioksimetyyli-p-(5,6-dihydro-5-okso-4H-1,3,4-oksadiatsin-2-yyli)bentsoaatti, sul. piste 157-158°C (reaktioseosta käsiteltiin 2 tun-

30 nin sekoituksen jälkeen eikä sen annettu seistä 18 tuntia); ja pivalyylioksimetyyli-p-(2,3,4,5-tetrahydro-3-okso-1,2,4-triatsin-6-yyli)bentsoaatti, sul.piste 195-198°C (reaktioseosta sekoitettiin 18 tuntia).

Patenttivaatimukset:

1. Heterosyklinen yhdiste, jolla on kaava

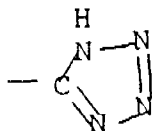
5



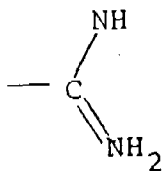
10

jossa joko X on $-CR^1R^2$ ja Y on $-O-$, $-S-$, tai $-NR^3-$,
 jossa R^1 , R^2 ja R^3 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia,
 ovat vetyjä tai enintään 4 hiiliatomia sisältäviä alkyy-
 lejä; tai X on $-O-$, $-S-$, yai $-NH-$ ja Y on $-CR^1R^2-$, jossa
 R^1 ja R^2 ovat samoja kuin yllä; R^4 ja R^5 , jotka voivat
 15 olla samoja tai erilaisia, ovat vetyjä (sillä edellytyksel-
 lä, että R^4 ja R^5 eivät kumpikin ole vetyjä), tai seuraa-
 vien kaavojen mukaisia ryhmiä:

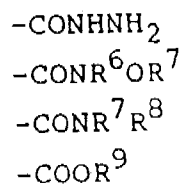
20



25

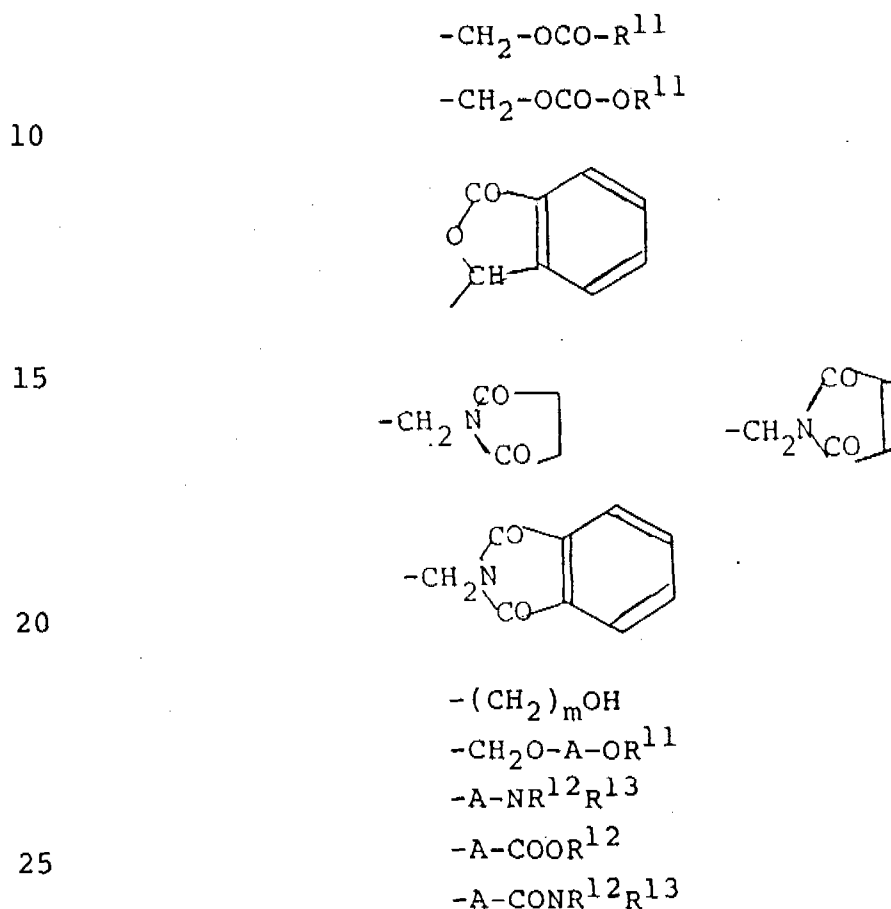


30



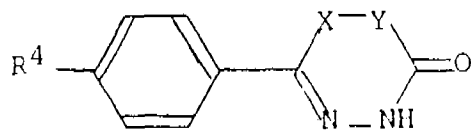
35

joissa R^6 ja R^7 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat vetyjä, enintään 4 hiiliatomia sisältäviä alkyylejä tai enintään 10 hiiliatomia sisältäviä aryylialkyylejä; ja R^8 ja R^9 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat seuraavien kaavojen mukaisia ryhmiä:



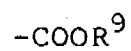
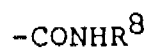
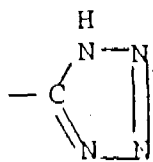
joissa m on kokonaisluku välillä 2-4, A on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyleeni, R^{11} on enintään 4 hiiliatomia sisältävä alkyyli ja R^{12} ja R^{13} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat vetyjä tai enintään 4 hiiliatomia sisältäviä alkyylejä, tai sen suola milloin se on tar-
koituksenmukaista.

2. Heterosyklinen yhdiste, jolla on kaava:



- 5 jossa X on $-\text{CH}_2-$ ja Y on $-\text{NH}$; tai X on $-\text{O}-$ tai $-\text{S}-$ ja Y on $-\text{CH}_2-$; ja R^4 llä on kaava;

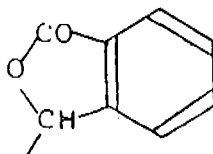
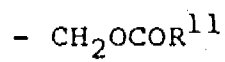
10



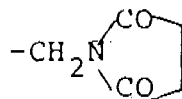
15

joissa R^8 ja R^9 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat seuraavien kaavojen mukaisia ryhmiä

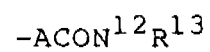
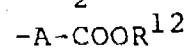
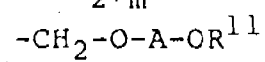
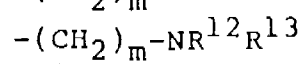
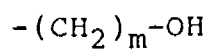
20



25



30



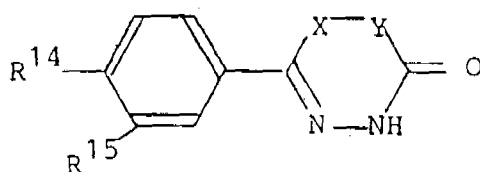
joissa m on kokonaisluku välillä 2-4, A on 1-3 hiiliatomi-
 mia sisältävä alkyleeni, R^{11} on enintään 4 hiiliatomi-
 sisältävä alkyyli ja R^{12} ja R^{13} , jotka voivat olla samo-
 ja tai erilaisia, ovat vetyjä tai enintään 4 hiiliatomi-
 sisältäviä alkyyloja.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen heterosyklinen
 yhdiste, jossa m on 2, A on $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$
 tai $-(CH_2)_3$, R^{11} on metyyli, etyyli tai t-butyyl-
 R^{12} , kun seksuuluu ryhmään $-OR^{12}$, on vety, metyyli tai
 etyyli ja R^{12} ja R^{13} , kun ne kuuluvat ryhmään $-NR^{12}R^{13}$,
 ovat molemmat vetyjä, molemmat metyyliä tai molemmat
 etyyliä.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen heterosyklinen
 yhdiste, jossa X on $-S-$ ja Y on $-CH_2-$.

5. Yhdiste, 3-etoksikarbonyylipropyli-, 1-etoksi-
 karbonyylietyyli-, 1-N,N-dietyylikarbamoyylietyyli- tai
 pivalyylioksimetyyli-p-(5,6-dihydro-5-okso-4H-1,3,4-tiadi-
 atsin-2-yyli)bentsoaatti.

6. Menetelmä valmistaa patenttivaatimuksien 1-5 mu-
 kaista heterosyklistä yhdistettä, t u n n e t t u siitä,
 että (a) annetaan seuraavan kaavan mukaisen hapon:

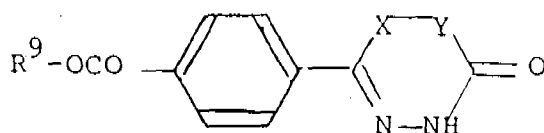


joissa X ja Y merkitsevät samaa kuin missä tahansa patentti-
 vaatimuksessa 1-4 ja R^{14} ja/tai R^{15} on karboksi tai sen
 aktiivinen johdannainen, reagoida hydratsiinin tai hydrok-
 syyliamiinin, jolla on kaava HNR^6-OR^7 , tai kaavan HNR^7R^8
 mukaisen amiinin, tai kaavan HOR^9 mukaisen alkoholin,
 joissa kaavoissa R^6 , R^7 , R^8 ja R^9 merkitsevät samaa kuin
 patenttivaatimuksissa 1, 2 tai 3, tai niiden aktiivisten
 johdannaisten kanssa; tai (b) muutetaan yllä esitetyn kaa-
 van mukainen yhdiste, jossa R^{14} ja/tai R^{15} on syano vas-
 taavaksi yhdisteeksi, jossa R^{14} ja/tai R^{15} on amidino

tai 5-tetratsolyyli, tavanomaisilla tavoilla.

7. Menetelmä valmistaa seuraavan kaavan mukaista yhdistettä

5



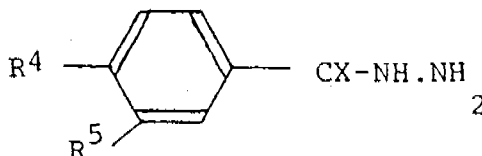
10

jossa R^9 , X ja Y tarkoittavat samaa kuin missä tahansa patenttivaatimuksista 1-4, t u n n e t t u siitä, että annetaan vastaavan hapon reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava R^9-Cl , jossa R^9 on yllä määriteltä.

15

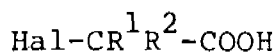
8. Menetelmä valmistaa mitä tahansa patenttivaatimuksien 1-5 mukaista heterosyklistä yhdistettä, t u n n e t t u siitä, että (a) yhdisteen, jossa X on happi tai rikki ja Y on $-CR^1R^2-$, valmistamiseksi annetaan seuraavan kaavan mukaisen hydratsiinin tai tiohydratsiinin:

20



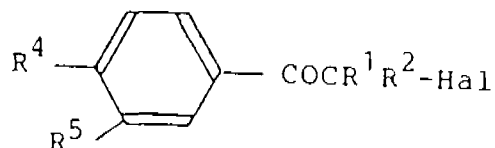
25

jossa R^4 ja R^5 merkitsevät samaa kuin missä tahansa patenttivaatimuksista 1-4 ja X on rikki tai happi, reagoida seuraavan kaavan mukaisen hapon kanssa:

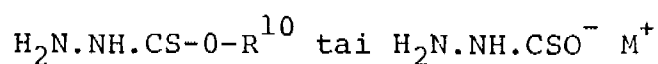


30

jossa Hal on halogeeniatomi, tai sen reaktiivisen johdannaisen kanssa; tai (b) yhdisteen, jossa X on $-CR^1R^2$ ja Y on rikki, valmistamiseksi annetaan seuraavan kaavan mukaisen fenasyylihalidin:



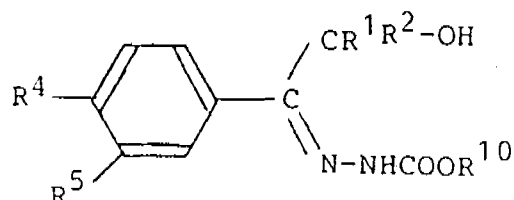
5 jossa R^1 , R^2 , R^4 ja R^5 merkitsevät samaa kuin missä tahansa patenttivaatimuksista 1-4 ja Hal merkitsee samaa kuin yllä, reagoida tiokarbatsaatin kanssa, jolla on kaava:



10

jossa R^{10} on enintään 4 hiiliatomia sisältävä alkyyli ja M^+ on alkalimetalli tai ammoniumioni; tai (c) yhdisteen, jossa X on $-CR^1R^2-$ ja Y on happi, valmistamiseksi syklistoidaan seuraavan kaavan mukainen yhdiste:

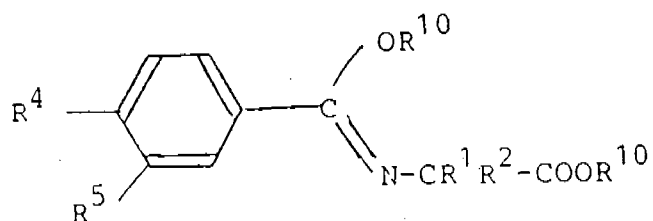
15



20

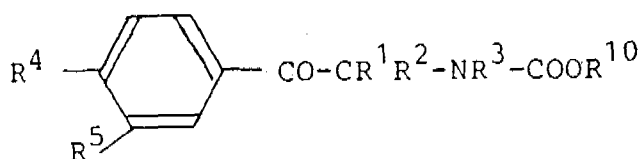
jossa R^1 , R^2 , R^4 ja R^5 merkitsevät samaa kuin missä tahansa patenttivaatimuksista 1-4 ja R^{10} merkitsee samaa kuin yllä; tai (d) yhdisteen, jossa X on $-NH-$ ja Y on $-CR^1R^2-$, valmistamiseksi annetaan seuraavan kaavan mukaisen yhdisteen:

25



30

jossa R^4 ja R^5 merkitsevät samaa kuin missä tahansa patenttivaatimuksista 1-4 ja R^{10} merkitsee samaa kuin yllä (substituenttien R^{10} ollessa samoja tai erilaisia korkeintaan 4 hiiliatomia sisältäviä alkyylejä), reagoida hydratsiinin kanssa; tai (e) yhdisteen, jossa X on $-CR^1R^2-$ ja Y on $-NR^3-$, valmistamiseksi annetaan seuraavan kaavan mukaisen yhdisteen:



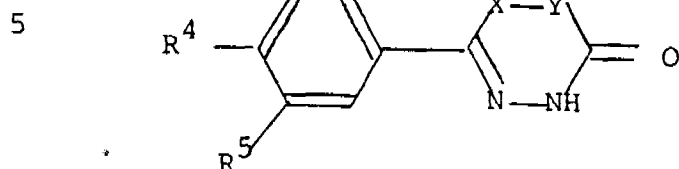
jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ja R^5 merkitsevät samaa kuin missä tahansa patenttivaatimuksista 1-4 ja R^{10} merkitsee samaa kuin yllä, reagoida hydratsiinin kanssa; jonka jälkeen yhdisteet, jossa R^3 on alkyyli, voidaan valmistaa alkyloimalla yhdistettä, jossa R^3 on vety.

9. Farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että se sisältää aktiivisena aineena ainakin yhtä patenttivaatimuksissa 1-5 määriteltä heterosyklistä yhdistettä yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän laimentimen tai kantajan kanssa.

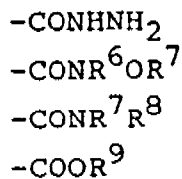
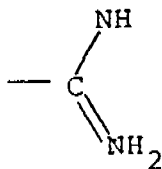
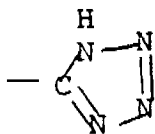
10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen valmiste, t u n n e t t u siitä, että se sisältää heterosyklisen yhdisteen lisäksi yhtä tai useampa lääkeainetta kuten rauhoittavaa ainetta, verisuonia laajentavaa ainetta, diureettia, sydänmembraania stabiloivaa ainetta, Parkinsonin taudin ja muiden vapinasairauksien hoidossa käytettävää ainetta tai kardiotonista ainetta.

Patentkrav:

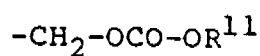
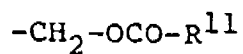
1. Heterocyklisk förening med formeln



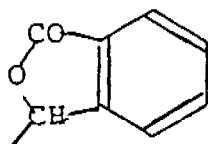
vari X antingen är $-\text{CR}^1\text{R}^2-$ och Y är $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ eller $-\text{NR}^3-$,
 10 vari R^1 , R^2 och R^3 , vilka kan vara lika eller olika, var
 och en är väte eller alkyl med upp till 4 kolatomer; eller
 X är $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ eller $-\text{NH}-$ och Y är $-\text{CR}^1\text{R}^2-$, vari R^1 och R^2
 har ovan angivna betydelse; R^4 och R^5 , vilka kan vara eller
 olika, är vardera väte (med villkor att ej vardera är väte)
 15 eller vardera har formeln



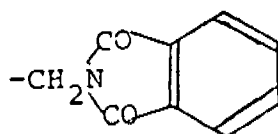
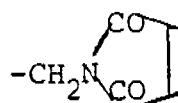
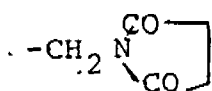
vari R^6 och R^7 , vilka kan vara lika eller olika, vardera
 är väte, alkyl med upp till 4 kolatomer, eller arylalkyl
 med upp till 10 kolatomer; och R^8 och R^9 , vilka kan vara
 lika eller olika, vardera har formeln



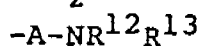
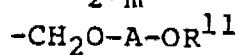
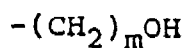
5



10



15



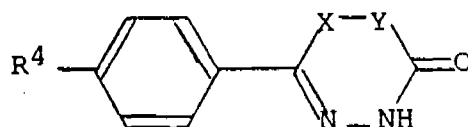
20

vari m är ett heltal 2-4, A är alkylen med 1-4 kolatomer, R^{11} är alkyl med upp till 4 kolatomer och R^{12} och R^{13} , vilka kan vara lika eller olika, vardera är väte eller alkyl med upp till 4 kolatomer; eller ett salt därav då

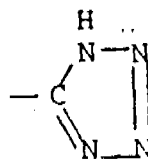
25 lämpligt.

2. Heterocyklisk förening med formeln

30



vari X antingen är $-\text{CH}_2-$ och Y är $-\text{NH}$; eller X är $-\text{O}-$ eller $-\text{S}-$ och Y är $-\text{CH}_2-$; och R^4 har formeln

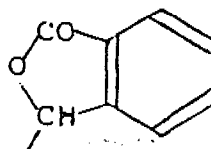
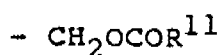


5

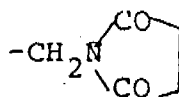


vari R^8 och R^9 , vilka kan vara lika eller olika, vardera har formeln

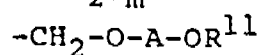
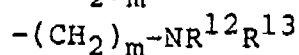
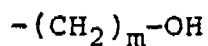
10



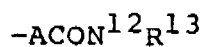
15



20



25



vari m är ett heltal 2-4, A är alkylen med 1-3 kolatomer, R^{11} är alkyl med upp till 4 kolatomer och R^{12} och R^{13} , vilka kan vara lika eller olika, vardera är väte eller alkyl med upp till 4 kolatomer.

3. Heterocyklisk förening enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a d därav, att m är 2, A är $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ eller $-(\text{CH}_2)_3-$, R^{11} är metyl, etyl eller t -butyl, R^{12} som del av $-\text{OR}^{12}$ är väte, metyl eller etyl och R^{13} som del av $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ är vardera väte, metyl eller etyl.

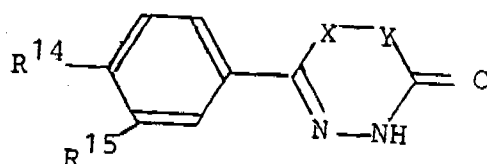
4. Heterocyklisk förening enligt patentkravet 3,
k ä n n e t e c k n a d därav, att X är -S- och Y är -CH₂.

5. Föreningen 3-etoxikarbonylpropyl-, 1-etoxikarbo-
nyletyl-, 1-N,N-dietylkarbamoyletyl- eller pivalyloximetyl-
5 p-(5,6-dihydro-5-oxo-4H-1,2,4-tidiazin-2-yl)bensoat.

6. Förfarande för framställning av en heterocyklisk
förening enligt något av patentkraven 1-5, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man

a) reagerar en syra med formeln

10



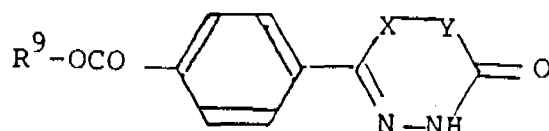
15

vari X och Y har den i något av patentkraven 1-4 angivna
betydelsen och vari R¹⁴ och/eller R¹⁵ är karboxi, eller
ett aktiverat derivat därav, med hydrazin, eller med en
hydroxylmain med formeln HNR⁶-OR⁷, eller med en amin med
20 formeln HNR⁷R⁸, eller med en alkohol med formeln HOR⁹, vari
R⁶, R⁷, R⁸ och R⁹ har de i patentkravet 1, 2 eller 3 an-
givna betydelserna, eller med ett aktiverat derivat därav;
eller

b) omvandlar en förening med ovan angivna formel,
25 vari R¹⁴ och/eller R¹⁵ är cyano, till motsvarande förening,
vari R¹⁴ och/eller R¹⁵ är amidino eller 5-tetrazolyl genom
konventionella metoder.

7. Förfarande för framställning av en förening med
formeln

30

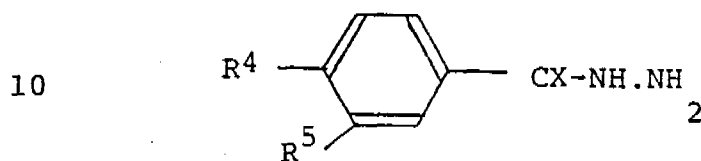


vari R⁹, X och Y har de i något av patentkraven 1-4 angiv-
35 na betydleserna, k ä n n e t e c k n a t därav, att man
reagerar motsvarande syra med en förening med formeln R⁹-Cl,

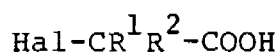
vari R^9 har ovan angivna betydelse.

8. Förfarande för framställning av en heterocyklisk förening enligt något av patentkraven 1-5, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man

- 5 a) för framställning av en förening, vari X är syre eller svavel och Y är $-CR^1R^2-$, reagerar en hydrazid eller tiohydrazid med formeln

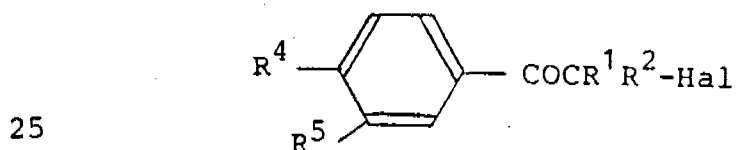


- vari R^4 och R^5 har de i något av patentkraven 1-4 angivna betydelserna och X är svavel eller syra, med en syra med
- 15 formeln



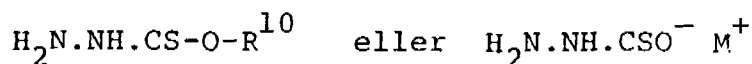
vari Hal är en halogenatom, eller med ett reaktivt derivat därav; eller

- 20 b) för framställning av en förening, vari X är $-CR^1R^2-$ och Y är svavel, reagerar en fenacylhalogenid med formeln



- vari R^1 , R^2 , R^4 och R^5 har de i något av patentkraven 1-4 angivna betydleserna och Hal har ovan angivna betydelse, med ett tiokarbazat med formeln

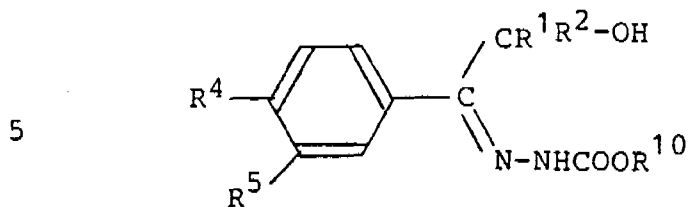
30



vari R^{10} är alkyl med upp till 4 kolatomer och M^+ är en alkalimetall- eller ammoniumjon; eller

- 35 c) för framställning av en förening, vari X är

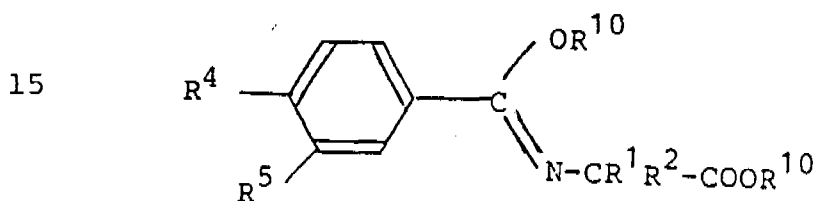
$-\text{CR}^1\text{R}^2-$ och Y är syre, cykliserar en förening med formeln



vari R^1 , R^2 , R^4 och R^5 har de i något av patentkraven 1-4 angivna betydelserna och R^{10} har ovan angivna betydelse;

10 eller

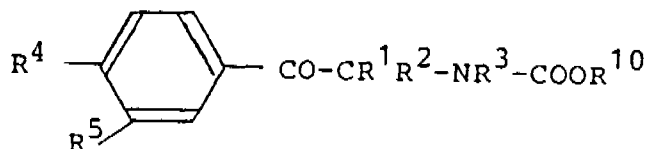
d) för framställning av en förening, vari X är $-\text{NH}-$ och Y är $-\text{CR}^1\text{R}^2-$, reagerar en förening med formeln



vari R^4 och R^5 har de i något av patentkraven 1-4 angivna betydelserna och R^{10} har ovan angivna betydelse (de bägge R^{10} -substituenterna är identiska eller olika alkylradikaler med upp till 4 kolatomer) med hydrazin; eller

e) för framställning av en förening, vari X är CR^1R^2- och Y är $-\text{NR}^3-$, reagerar en förening med formeln

25



30

vari R^1 , R^2 , R^3 , R^4 och R^5 har de i något av patentkraven 1-4 angivna betydelserna, och R^{10} har ovan angivna betydelse, med hydrazin; varefter en förening, vari R^3 är alkyl, kan erhållas genom alkylering av motsvarande förening, vari
35 R^3 är väte.

9. Farmaceutisk komposition, k ä n n e t e c k -
 n a d därav, att den som aktiv ingrediens innehåller åt-
 mintone en heterocyklisk förening enligt något av patent-
 kraven 1-5 i förening med ett farmaceutiskt godtagbart ut-
 5 spädningsmedel eller en dito bärare.

10. Komposition enligt patentkravet 9, k ä n n e -
 t e c k n a d därav, att den utöver den heterocykliska
 föreningen innehåller ett eller flera läkemedel, vilka valts
 bland sedativa medel, vasodilatorer, diuretika, hjärtmem-
 10 branstabiliserande medel, medel som används vid behandling
 av Parkinsonsjuka och andra darrningar, och kardiotoniska
 medel.