



C (15) Patenttiyhdistys
Patent 2 721 110 11 00 1000

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 513/04

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	842353
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	11.06.84
(24) Alkupäivä - Löpdag	11.06.84
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	19.12.84
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	28.02.90
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
18.06.83 GB 8316645	13.12.83 GB 8333231

(71) Hakija - Sökande

1. John Wyeth & Brother Limited, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire, United Kingdom, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Crossley, Roger, 45 Hazel Drive, Woodly, Reading, Berkshire, United Kingdom, (GB)
2. Meade, Peter Jonathan, 132 Cookham Road, Maidenhead, Berkshire, United Kingdom, (GB)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

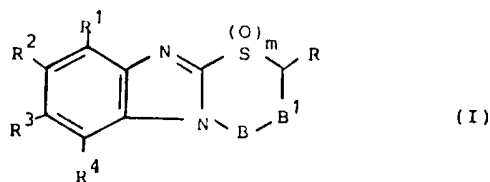
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 2-substituoitujen
tiatsolo/3,2-a/bentsimidatsolien ja niiden 2,3-dihydroanalogien valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara tiatsolo/3,2-a/bensimidazolier
och 2,3-dihydroanaloger därav

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

Khim. Geterosikl. Soedin (1969) p. 177-8 ja/och 321-4, (1970) p. 827-31,
(1972) p. 25-34, (1974) p. 778-83, (1983) p. 942-7 (CA:71 (1969)-13065,
71 (1969)-22067, 73 (1970)-109740, 76 (1972)-153678, 81 (1974)-151141
ja/och 99 (1983)-158324
Journal of Heterocyclic chemistry 6 (1969):6 p. 797-802 Bulletin of the
chemical society of Japan 52 (1979):6 p. 3096-8

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

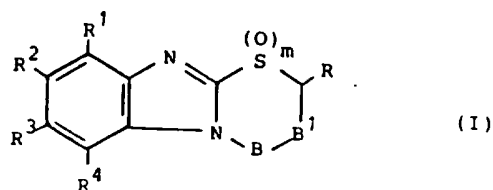
Keksintö koskee menetelmää kaavan I mukaisten tiatsolo-
tai tiatsinobentsimidatsolien ja niiden suolojen valmista-
miseksi:



jossa -B-B¹ on -(CHR⁵)_n-CHR⁶-, -CR⁵=CR⁶- tai -(CHR⁵)_n-CR⁶=;
R on valinnaisesti substituoitu aryyli- tai heteroaryyli-ryh-
mä (heteroatomeina N, O, S); R¹, R², R³ ja R⁴ ovat toisis-
taan riippumatta vety, alkyyli, alkoksi, halogeeni, alkan-
yylioksi, alkoksikarbonyyli, halogeenialkyyli, hydroksi,
syaani, amino, mono- tai dialkyyliamino, alkanoyyliamino,
karboksi, karboksialkyyli, hydroksialkyyli, karbamoyyli,
karbamoyylioksi, alkyyli- tai aryylikarbonyyli, alkoksi-
alkoksi tai valinnaisesti substituoitu fenyyli, tai vierei-
set ryhmät R¹, R², R³ ja R⁴ muodostavat 5- tai 6-jäsenisen
tyydytetyn tai tyydyttymättömän karbosyklisen tai hetero-
syklisen renkaan; R⁵ ja R⁶ ovat vety tai alkyyli; n ja m
ovat 0 tai 1.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ehkäisevät mahahapon liikaeri-
tystä ja haavaumien muodostumista.

Uppfinningen hänför sig till ett förfarande för framställning av tiazol- eller tiazinbensimidazoler och deras salt med formeln



vari $-B-B^1-$ är $-(CHR^5)_n-CHR^6$, $-CR^5=CR^6$ eller $-(CHR^5)_n-CR^6=$; R är en eventuellt substituerad aryl- eller heteroarylgrupp (heteroatomer = N, O, S); R^1 , R^2 , R^3 och R^4 är oberoende av varandra väte, alkyl, alkoxy, halogen, alkanoyloxy, alkoxykarbonyl, halogenalkyl, hydroxy, cyan, amino, mono- eller dialkylamino, alkanoylamino, karboxi, karboxialkyl, hydroxyalkyl, karbamoyl, karbamoyloxy, alkyl- eller arylkarbonyl, alkoxyalkoxy eller eventuellt substituerad fenyl, eller angränsande grupper R^1 , R^2 , R^3 och R^4 bildar en 5- eller 6-komponentig, mättad eller omättad karbocyklisk eller heterocyklisk ring; R^5 och R^6 är väte eller alkyl; n och m är 0 eller 1.

Föreningarna med formeln I förhindrar översekretion av magsyra och bildande av sår.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 2-substituoitujen tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsolien ja niiden 2,3-dihydroanalogien valmistamiseksi

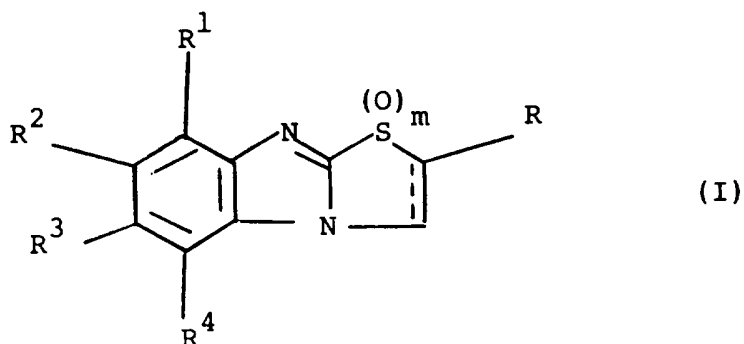
5 Keksintö koskee uusien farmaseuttisesti käyttökelpoisten 2-substituoitujen tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsolien ja niiden 2,3-dihydroanalogien valmistusta.

Verenpainetta alentavan vaikutuksen omaavia 2,3-dihydrotiatsiino-bentsimidatsoleja on kuvattu japanilaisessa Kokai-julkaisussa 8 118989 (Chemical Abstracts 95: 80 996d). Krasovskii OM, Farm. Zh (Kiev) 1979, (4) 33 036, on kuvannut naft[1',2':4,5]imidatso[2,1-b]tiatsoleja tutkimuksen yhteydessä (ei lukuarvoja), joka kohdistui yhdisteisiin, joilla oli bakteerien vastaisia ja sieniä torjuvia vaikutuksia.

15 Tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsoleja on kuvattu seuraavissa Chemical Abstracts'in viitteissä:
72:43565s; 76:52165w; 81:151141v; 37:109740z; 71:22067v;
71:13065r; 76:153678w; 76:153679x ja 92:41839y; mutta yhdisteillä ei ole mainittu olevan mitään farmaseuttista vaikutusta.

Nyt on löydetty sarja tiatsolo-bentsimidatsoleja, joilla on farmaseuttista vaikutusta, erityisesti mahahaavaumia ehkäisevä vaikutus ja/tai mahahapon erityistä ehkäisevää vaikutusta ja sen vuoksi ne ovat käyttökelpoisia mahahaavan vastaisina aineina tai hoidettaessa mahahapon liikaeritystä. Erityisesti yhdisteet ovat käyttökelpoisia hoidettaessa itsesulatushaavaumatautia. Yhdisteet ovat myös käyttökelpoisia sarjan muiden yhdisteiden väliyhdisteinä.

30 Tämän mukaisesti keksinnön kohteena on menetelmä kaavan (I) mukaisten terapeuttisesti käyttökelpoisten tiatsolo-[3,2-a]bentsimidatsolien ja niiden 2,3 dihydroanalogien sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suo-
35 lojen valmistamiseksi,



jossa kaavassa katkoviiva edustaa vaihtoehtoista sidosta, R merkitsee fenyyliä tai pyridyyliä, joissa on substituentteina 1-3 substituenttia ryhmästä alempi alkyylili, alempi alkoksi, halogeeni, hydroksi, syano, nitro, trifluorimetyyli tai fenyyli, tai R merkitsee naftyyliä, tienyyliä, furyyliä tai tiatsolyyliä tai fenyyllillä substituotua tiatsolyyliä, R^1 ja R^4 merkitsevät vetyä tai alempaa alkyyliä, R^2 ja R^3 merkitsevät vetyä, halogeenia, alempaa alkyyliä, alempaa alkoksia, alempialkoksikarbonyyliä, syanoa tai trifluorimetyyliä; ja m merkitsee lukua 0 tai 1; lukuunottamatta sellaisia kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 ovat kaikki vetyjä, R on fenyyli, p-kloorifenyyli, p-bromifenyyli, p-tolyyli, p-metoksifenyyli, p-fenyyli, 1-naftyyli tai 2-tienyyli, m on 0 ja vaihtoehtoinen sidos on läsnä.

Termi "alempi" ryhmien määrittelyssä käytettynä merkitsee ryhmää, jossa on 1-6 hiiliatomia.

Esimerkkejä ryhmistä R^2 ja R^3 substituentteina ovat metyyli, etyyli, propyyli, butyyli, isopropyyli, metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi, butoksi, kloori, bromi, fluori, metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, propoksikarbonyyli, trifluorimetyyli ja syano. Esimerkkejä ryhmistä R^1 ja R^4 substituentteina ovat metyyli, etyyli, propyyli ja butyyli.

Esimerkkinä R-ryhmästä on fenyyli, jossa voi olla substituentteina yksi tai useampia edellä luetelluista

ryhmistä, ja pyridyyli (esim. pyrid-2-yyli, pyrid-3-yyli), tienyyli (esim. tien-2-yyli), furyyli (esim. fur-2-yyli), tiatsolyyli, (esim. tiatsol-2-yyli), tai kinolyyli.

5 Kaavan I mukaisissa yhdisteissä R merkitsee ensisijaisesti fenyyli- tai pyridyyliryhmää, esim. pyrid-2-yyliä tai pyrid-3-yyliä, joissa voi olla substituentteina edellä selostettuja substituentteja, erityisesti alempialkyyli, alempialkoksi, ja halogeeni tai fenyyli. Symboli m on ensisijaisesti 1. R^2 tai R^3 tai kumpikin merkitsevät
10 ensisijaisesti substituentteja ryhmästä alempialkyyli (esim. metyyli tai etyyli), alempialkoksikarbonyyli, (esim. metoksikarbonyyli); halogeeni (esim. kloori tai bromi) tai R^2 ja R^3 ovat molemmat vetyjä.

Ensisijaisia keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat
15 2,3-dihydro-2-(2-pyridyyli)tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsoli-1-oksidi;
6,7-dikloori-2,3-dihydro-2-(2-metyylipyrid-5-yyli)-tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsoli; 2,3-dihydro-6,7-dimetyyli-2-(2-pyridyyli)-tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsoli-1-oksidi;
20 6- tai 7-kloori-2,3-dihydro-2-(2-pyridyyli)-tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsoli-1-oksidi; 2-(2-(5-etyylipyridyyli)-tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsoli-1-oksidi; 2-(2-(5-etyyli-pyridyyli)-tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsoli, ja 6- tai 7-etoksi-2-(2-pyridyyli)tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsoli.

25 Esimerkkejä happoadditiosuoloista ovat suolat, jotka on muodostettu epäorgaanisista ja orgaanisista hapoista, erityisesti farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat, kuten hydrokloridi, hydrobromidi, hydrojodidi, sulfaatti, nitraatti, fosfaatti, sulfonaatti, (kuten metaanisulfonaatti ja p-tolueenisulfonaatti), asetaatti, maleaatti, sitraatti, fumaraatti, tartraatti, malonatti ja formiaatti. Suoloihinsisällytetään myös kvaternääriset ammoniumsuolat, kuten suolat, jotka on muodostettu alkyyli- tai aralkyylihalogenideista.

35 Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on mahahaavan vastainen ja/tai mahahapon eritystä ehkäisevä vaikutus määritettynä standardikoemenetelmin ja tämän mukaisesti ne

ovat käyttökelpoisia nisäkkäiden mahahaavan tai mahahapon liikaerityksen hoitamiseksi.

Mahahaavan vastainen vaikutus määritettiin stressillä indusoidun syöpymiskokeen avulla, Senay ja Levine, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 124, 1221-3 (1967). Käytetty menetelmä oli seuraavanlainen.

Urosrottia, joiden paino oli 80-120 grammaa, pidettiin ravinnotta yön ajan saaden vettä vapaasti. Sitten rotat jaettiin kuuden ryhmiin ja niille annettiin suun kautta koeyhdistettä liuoksena tai väliainetta yksinään, 0,5 % karboksimeetyyliselluloosaa, tilavuuden ollessa 10 ml/kg.

30 minuutin kuluttua rotat pantiin ahtaisiin alumiiniputkiin, mitoiltaan 4,1 cm (lähimitta) x 12,7 cm, ja niitä pidettiin kylmässä ($4 \pm 1^{\circ}\text{C}$) 3 tuntia. Heti kylmäksittelyn jälkeen rotat tapettiin kallonsisäisesti annetulla alkoholilla ja niiden vatsat leikattiin irti ja avattiin isokaarretta pitkin. Kunkin vatsan sisältö pestiin varovasti pois lämpimällä juoksevilla vedellä ja vatsa kiinnitettiin neuloilla lautaan. Vatsan limakalvon tila arvoiteltiin sitten pistein 0-6 noudattamalla asteikkoa:

Haavaumat

	0 - 6	0 = ei haavaumia
		1 = pistemäisiä verenvuotokohtia
25		2 } useita erillisiä pistemäisiä verenvuotokohtia
		3 }
		4 }
		5 } suuria vertavuotavia syöpyneitä kohtia
30		6 }

Suurin mahdollinen pisteluku kunkin eläimen osalta oli 6 ja ryhmän osalta 36. Haavojen muodostumisen väheneminen laskettiin prosentteina kontrollin pisteluvusta, ts.

$$\text{Ehkäisyprosentti} = \frac{\text{Keskimääräinen kontrolliryhmän pisteluku} - \text{keskimääräinen koeryhmän pisteluku}}{\text{keskimääräinen kontrolliryhmän pisteluku}} \times 100$$

Vaikutuksen tilastollinen merkitys määritetään Student'in t-kokeen avulla. Kokemus on osoittanut, että 45 %:n ehkäisyä voidaan pitää kynnsarvona, jonka alapuolella yhdisteitä voidaan pitää inaktiivisina tai riittämättömän aktiivisina jatkossa huomioitavaksi.

Edellä mainitussa kokeessa seuraavat edustavat kaavan I mukaiset yhdisteet olivat erityisen aktiivisia antaen alla esitetyt tulokset:

	<u>Annos (mg/kg)</u>	<u>Ehkäisy</u>
2,3-dihydro-2-(2-pyridyyli-tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsoli	100	75 %
	30	86 %
2,3-dihydro-6,7-dimetyyli-2-(2-pyridyyli)tiatsolo[3,2-a]-bentsimidatsoli	100	82 %
2,3-dihydro-2-fenyylitiatsolo-[3,2-a]bentsimidatsoli	100	74 %

Mahahapon erittymistä ehkäisevä vaikutus osoitettiin H. Shay'n, D. Sun'in ja H. Gruenstein'in kokeen avulla, Gastroenterology, 1954, 26, 903-13, jota ovat valaisseet esimerkein Beattie ym., J. Med. Chem. 20, 714 (1977). Tässä kokeessa seuraavat edustavat kaavan I mukaiset yhdisteet olivat erityisen aktiivisia:

- a) 2,3-dihydro-2-(2-pyridyyli)tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsoli ja sen 1-oksidi,
- b) 2,3-dihydro-6- tai 7-metyyli-2-(2-pyridyyli)tiatsolo-[3,2-a]bentsimidatsoli,
- c) 2,3-dihydro-6,7-dimetyyli-2-(2-pyridyyli)tiatsolo-[3,2-a]bentsimidatsoli ja sen 1-oksidi,
- d) 2,3-dihydro-6- tai 7-metyyli-2-(2-pyridyyli)tiatsolo-[3,2-a]bentsimidatsoli-1-oksidi,
- e) 2,3-dihydro-6- tai 7-kloori-2-(2-pyridyyli)tiatsolo-[3,2-a]bentsimidatsoli-1-oksidi.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden osalta testattiin myös mahahapon erittymistä ehkäisevä vaikutus yhdisteiden kykynä ehkäistä erittäin spesifistä protonia kuljettavaa H^+/K^+ -ATPaasi-entsyymiä.

5 Tehokkaat H^+/K^+ -ATPaasin inhibiittorit arvioitiin menetelmällä, johon sisältyi aminopyridiinin kasautumisen määrittäminen kaniinin eristettyihin maharauhasiin. Aminopyriini kasautuu happoa erittäviin soluihin; sen vuoksi aminopyriinin sitoutumista lisäävät mahahapon eritystä
10 kiihottavat aineet, ja hapon erittymistä ehkäisevä aine alentaa reaktiota yhden tai useamman eritystä kiihottavan aineen osalta sen vaikutuskohdasta riippuen. Yhdisteiden, jotka alentavat dibutyryyli-syklisen adenosiinimonofosfaatin (DBcAMP) stimuloivaa reaktiota, oletetaan vaikuttavan
15 solunsisäiseen vaikutuskohtaan ja aineet, jotka heikentävät reaktiota sekä DBcAMP:n että suuren kalium-ionikonsentraation yhteydessä, katsotaan vaikuttavan solun sisäiseen vaikutuskohtaan seinämsolun erittävällä pinnalla, johon osallistuu erittäin spesifinen protonia kuljettava entsyymi,
20 H^+/K^+ -ATPaasi.

Tällöin on käytetty seuraavaa koemenetelmää:

Kaniinin maharauhaset eristetään mahan limakalvosta mahan corpus-alueelta menetelmällä, joka perustuu menetelmään, jonka ovat kuvanneet Berlindh T., Obrink K.J.,
25 Acta Physiol. Scand. 96, 150-159 (1976). Aminopyriinin sitoutumisen mittausta suoritetaan käyttämällä menetelmää, joka perustuu menetelmään, jonka ovat kuvanneet Berglindh T., Hellander H.F., Obrink K.J. (ibid. 97, 401-414, 1976).

Yhdisteitä on testattu alkukonsentraation ollessa
30 10^{-4} moolia, ja eräissä tapauksissa pienemmin konsentraatioin, niiden kykynä ehkäistä ^{14}C -aminopyriinin sitoutumista maharauhasiin, jota on stimuloitu DBcAMP:n ja vastaavasti suuren K^+ -konsentraatin avulla. Tulokset on ilmoitettu ehkäisy-%:na maksimivasteesta koeyhdisteen aiheuttamaan eritystä kiihottavaan aineeseen nähden. H^+/K^+ -ATP-
35

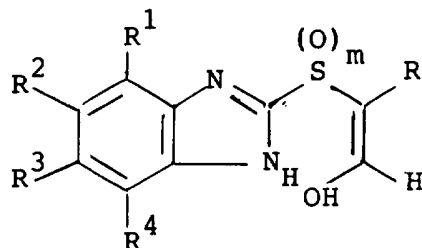
aasin inhibiittorin voi odottaa vähentävän vastetta molempien erityistä kiihottavien aineiden osalta.

Edellä mainitussa kokeessa seuraavat kaavan I mukaiset yhdisteet olivat erityisen aktiivisia saatujen koetulosten ollessa alla esitetyt:

	Yhdiste	Estymis-% stimulantin ollessa	
		DBcAMP	K ⁺
	2,3-dihydro-2-(2-pyridyyli)-tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsoli-1-oksidi	74 % / 10 ⁻⁴ mol. 73 % / 10 ⁻⁵ mol.	91 % / 10 ⁻⁴ mol. 26 % / 10 ⁻⁵ mol.
10	6,7-dikloori-2,3-dihydro-2-(6-metyylipyrid-3-yyli)-tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsoli	90 % / 10 ⁻⁴ mol.	187 % / 10 ⁻⁴ mol.
	6,7-dikloori-2,3-dihydro-2-(2-pyridyyli)-tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsoli	50,5 % / 10 ⁻⁴ mol.	74 % / 10 ⁻⁴ mol.
15	2,3-dihydro-6,7-dimetyyli-2-(2-pyridyyli)tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsoli-1-oksidi	30 % / 10 ⁻⁴ mol.	209 % / 10 ⁻⁴ mol.
	2-(2-(5-etyylipyridyyli)-tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsoli	56 % / 10 ⁻⁴ mol.	142 % / 10 ⁻⁴ mol.
20	6- tai 7-etoksi-2-(2-pyridyyli)-tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsoli	68 % / 10 ⁻⁴ mol.	162 % / 10 ⁻⁴ mol.
	2-(2-(6-fenyylipyridyyli)-tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsoli	22 % / 10 ⁻⁴ mol.	381 % / 10 ⁻⁴ mol.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä valmistetaan keksinnön mukaisesti siten, että

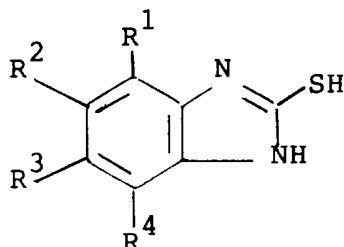
a) kaavan (II) mukainen yhdiste



(II)

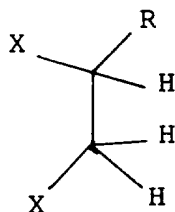
jossa kaavassa m, R, R¹, R², R³ ja R⁴ ovat edellä määritelt-

riteltyjä, syklisoidaan vettä poistamalla, tai
b) yhdisteen, jonka kaava (IV) on



(IV)

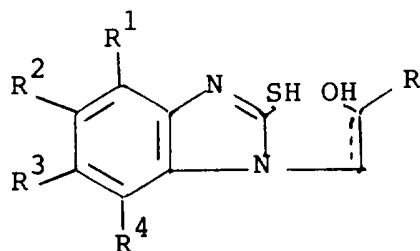
annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jonka kaava (V) on



(V)

joissa kaavoissa R, R¹, R², R³ ja R⁴ ovat edellä mää-
riteltyjä, X-ryhmien ollessa samoja tai erilaisia halogee-
neja, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa
m on O ja vaihtoehtoinen sidos ei ole läsnä, ja lisäksi
kun X on bromi kaavan (V) mukaisessa yhdisteessä, saadaan
kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa vaihtoehtoinen sidos
on läsnä, tai

c) yhdiste, jonka kaava on (VI), syklisoidaan hap-
pamissa tai emäksisissä olosuhteissa

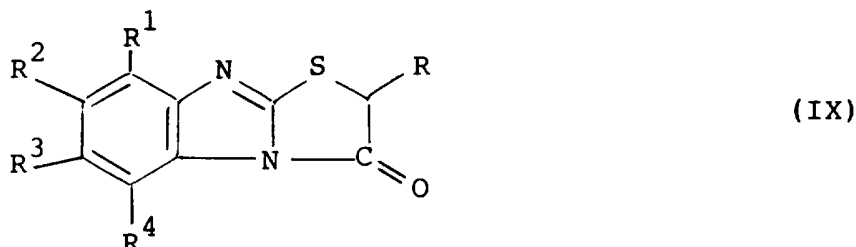


(VI)

jossa katkoviiva, R, R¹, R², R³ ja R⁴ ovat edellä määri-

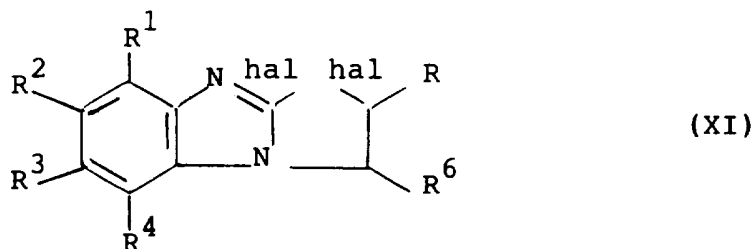
teltyjä, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa m on 0; tai

d) yhdiste, jonka kaava on



10 jossa R, R¹, R², R³ ja R⁴ ovat edellä määritellyjä, pelkistetään diboraanilla, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa m on 0 ja vaihtoehtoinen sidos puuttuu; tai

e) yhdisteen, jonka kaava on



jossa hal, R, R¹, R², R³ ja R⁴ ovat edellä määritellyjä, annetaan reagoida

(i) alkalimetallisulfidin tai hydrosulfidin,

25 (ii) ammoniumsulfidin tai polysulfidin tai

(iii) H₂S:n kanssa tertiäärin amiinin läsnäollessa, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa m on 0; tai

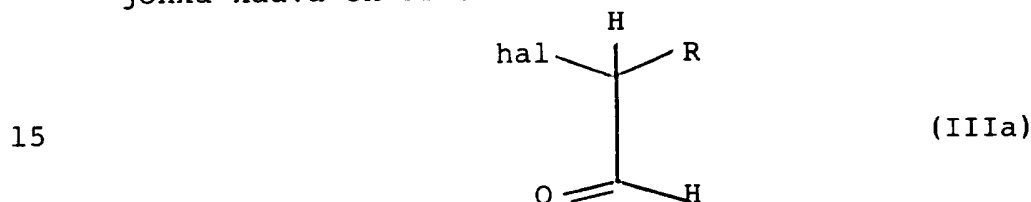
f) yhdiste, joka on kaavan (I) mukainen, jossa m on 30 0, hapetetaan vastaavaksi kaavan (I) mukaiseksi oksidiksi, jossa m on 1, tai kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa m on 1, pelkistetään, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa m on 0; tai

g) vapaana emäksenä oleva kaavan (I) mukainen yhdiste 35 muutetaan happoadditiosuolaksi tai kvaternääriseksi ammoniumsuolaksi tai happoadditiosuola neutraloidaan, jolloin saadaan vapaata emäsmuotoa.

Menetelmät ovat sinänsä tunnettuja tai analogisia tunnettujen menetelmien kanssa - katso edellä olevia kirjallisuusviitteitä.

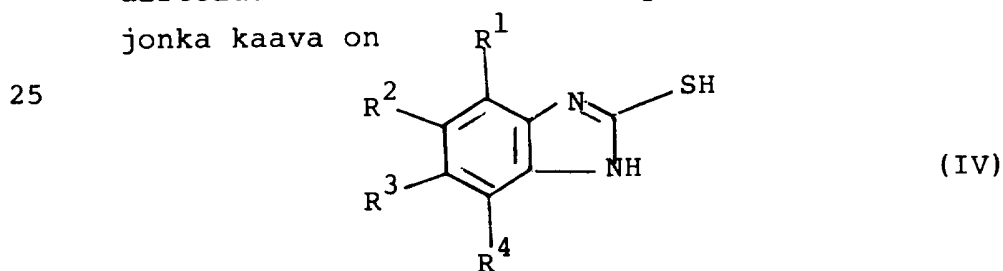
Menetelmässä (a) syklisointi suoritetaan mukavasti sopivassa liuottimessa, haluttassa emäksisissä olosuhteissa (esim. trietyyliamiini, kaliumkarbonaatti) ja lämmittämällä tarvittaessa. Syklisointi voidaan suorittaa happamassa liuottimessa, kuten etikkahappoanhydridissä.

Kaavan II mukaisia yhdisteitä, joissa vaihtoehtoinen sidos on läsnä, voidaan valmistaa antamalla sopivan 2-merkaptobentsimidatsolin reagoida halogeenialdehydin kanssa, jonka kaava on IIIa

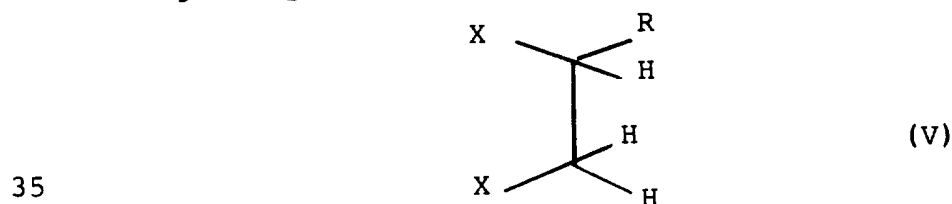


jossa R on edellä määritelty ja hal on halogeeni. Tätä reaktiota käyttäen voidaan päästä suoraan vastaaviin kaavan I mukaisiin yhdisteisiin eristämättä kaavan II mukaisia väliyhdisteitä.

Ensisijaisessa menetelmässä kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi sopivan 2-merkaptobenzimidatsolin, jonka kaava on



jossa R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 ovat edellä määriteltyjä, annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jonka kaava on



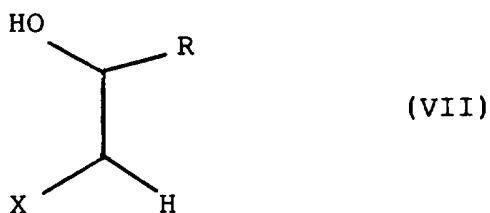
jossa R on edellä määritelty, X-ryhmien ollessa samoja tai erilaisia halogeeneja. Tämä reaktio suoritetaan mukavasti lämmittämällä sopivassa liuottimessa, esim. dime-

tyyliformamidissa, haluttaessa emäksen läsnäollessa. Kun X on bromi, silloin sellaisesta reaktioseoksesta voidaan eristää vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa vaihtoehtoinen sidos on läsnä.

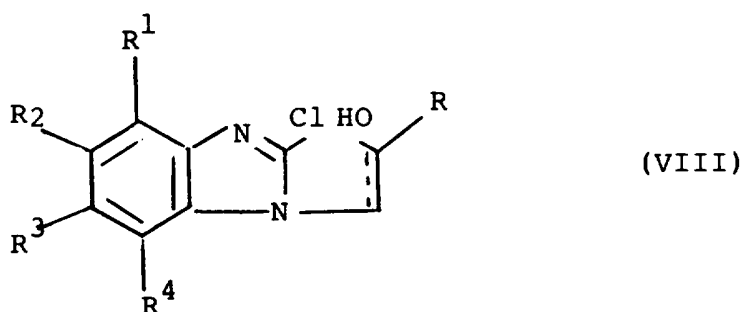
5 Huomattakoon, että tautomeriasta johtuen tietyt rengas-substituoiduista 2-merkaptobentsimidatsoli-lähtöaineista ovat seoksia ja niin ollen saadaan lopputuotteiden seoksia. Esim. 3-merkaptο-5-metyyli-bentsimidatsoli on tautomeerinen 2-merkaptο-6-metyyli-bentsimidatsolin kanssa ja lopputuote
10 on yhdisteiden seosta, joissa R^2 tai R^3 on metyyli.

Menetelmässä c) syklistointi voidaan suorittaa vahvan hapon, esim. HCl:n tai polyfosforihapon läsnäollessa.

Kaavan VI mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa a) antamalla sopivan 2-klooribentsimidatsolin reagoida yh-
15 disteen kanssa, jonka kaava on



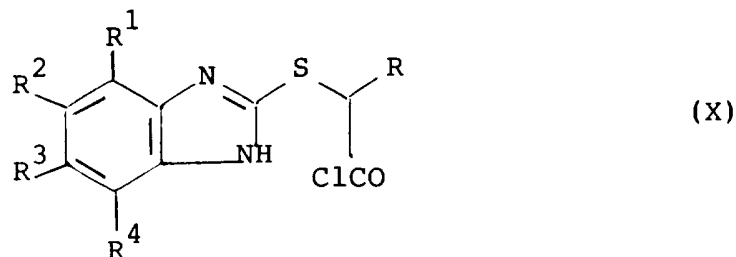
jossa X ja R ovat edellä määritellyjä, jolloin saadaan yhdistettä, jonka kaava VIII on



jossa R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 ovat edellä määritellyjä, ja
b) antamalla kaavan VIII mukaisen yhdisteen reagoida tio-
urean kanssa, jolloin saadaan 2-isotiouroniumyhdiste, ja
35 käsittelemällä tätä alkalimetallihydroksidilla tai ammo-

niumhydroksidilla lievissä olosuhteissa, esim. huoneen lämpötilassa tai ilman kuumennusta.

Kaavan IX mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa syklisoimalla vastaavaa yhdistettä, jonka kaava X on



jossa R, R¹, R², R³ ja R⁴ ovat edellä määritellyjä.

Kaavan X mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa antamalla sopivan 2-merkaptobentsimidatsolin reagoida halogeenihapon kanssa, jonka kaava on RCHBrCOOH (R on edellä määritelty) ja muuttamalla happo happokloridiksi.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa m on 0 ja 1, voidaan muuttaa toisikseen. Esimerkiksi kun m on 0, yhdisteet voidaan hapettaa vastaaviksi kaavan I mukaisiksi oksideiksi, joissa m on 1, käsittelemällä sopivilla hapettavilla aineilla, esim. vetyperoksidilla, natriumperjodaatilla, peroksihapoilla kuten peroksibentsoehapoilla ja peroksialkaanihapoilla. Kun m on 1, kaavan I mukainen yhdiste voidaan pelkistää vastaavaksi yhdisteeksi, jossa m on 0, käyttämällä pelkistintä, kuten metalli- tai boorihydridiä, esim. BHCl₂:a. Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa ei ole kaksoissidosta, voidaan hapettaa kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, joissa on kaksoissidos ja pelkistämällä taas päinvastoin. Näin ollen kaavan I mukaiset yhdisteet ovat väliyhdisteitä muita kaavan I mukaisia yhdisteitä valmistettaessa.

Kaavan I mukaisissa yhdisteissä on yksi tai useampia asymmetrisiä keskuksia ja siten optiset isomeerit ja niiden seokset ovat mahdollisia. Kaikki sellaiset isomeerit ja niiden seokset sisällytetään tämän keksinnön piiriin. Minkä tahansa reaktioprosessin tuottaessa sellaisten

isomeerien seoksia, spesifisen isomeerin erottamiseen voidaan käyttää standardin mukaisia erotusmenetelmiä.

5 Mistä tahansa edellä mainituista reaktioseoksista kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan eristää vapaana emäksenä tai haluttaessa happoadditiosuoloina. Kvaternäärisiä ammoniumsuoloja voidaan valmistaa antamalla reaktion tapahtua sopivan halogenidin kanssa.

10 Farmaseuttisten yhdistelmien valmistamiseen voidaan käyttää mitä tahansa sopivaa alalla tunnettua kantajaa. Sellaisessa yhdistelmässä kantaja voi olla kiinteä, neste tai kiinteän aineen ja nesteen seos. Kiinteitä seosmuotoja ovat jauheet, tabletit ja kapselit. Kiinteänä kantajana voi olla yksi tai useampia aineita, jotka voivat toimia myös aromiaineina, luistoaineina, liuot-

15 tavina aineina, suspendointiaineina, sideaineina, tai tablettia hajoittavina aineina; se voi olla myös kapselointiainetta. Jauheissa kantaja on hienojakoista kiinteätä ainetta, joka on seoksena hienojakoisen aktiivisen aineosan kanssa. Tableteissa aktiivinen aineosa on sekoitettuna sopivissa suhteissa kantajan kanssa, joka omaa

20 tarvittavat sitomisominaisuudet, ja puristettuna halutun muotoiseksi ja kokoiseksi. Jauheet ja tabletit sisältävät ensisijaisesti 5-99, ensisijaisemmin 10-80 % aktiivista aineosaa. Sopivia kiinteitä kantajia ovat magnesiumkarbonaatti, magnesiumstearaatti, talkki, sokeri, laktoosi, pektiini, dekstriini, tärkkelys, gelatiini, tragantti, metyyliiselluloosa, natriumkarboksimeyyliiselluloosa, alhaalla sulava vaha ja kaakaovoi. Termin "yhdistelmä"

25 piiriin on tarkoitus sisällyttää aktiivisen aineosan seosmuoto kantajana olevan kapselointiaineen kanssa kapselin saamiseksi, jossa aktiivinen aineosa (kantajan kanssa tai ilman muita kantajia) on kantajien ympäröimä, jotka ovat siten sen yhteydessä. Samalla tavalla näihin sisällytetään tärkkelyskapselit.

35 Steriileihin, nesteen muodossa oleviin yhdistelmiin sisältyvät steriilit liuokset, suspensiot, emulsiot, siirapit ja eliksiirit.

Aktiivinen aineosa voi olla liuotettuna tai suspendoituna farmaseuttisesti sopivaan kantajaan, kuten steriiliin veteen, steriiliin orgaaniseen liuottimeen tai kummankin seokseen. Aktiivinen aineosa voi usein olla liuotettuna sopivaan orgaaniseen liuottimeen, esim. vesipitoinen propyleeniglykoli, joka sisältää 10-75 paino-% glykolia, on tavallisesti sopiva. Muita yhdistelmiä voidaan valmistaa dispergoimalla hienojakoinen aktiivinen aineosa tarkkelyksen tai natriumkarboksimeetyyliselluloosan vesiliuokseen, tai sopivaan öljyyn, esim. arakisöljyyn.

Farmaseuttinen yhdistelmä on ensisijaisesti annosyksikkömuodossa, yhdistelmä on jaettuna yksikköannoksiksi, jotka sisältävät sopivin määrin aktiivista aineosaa; yksikköannosmuoto voi olla pakkausyhdistelmänä, pakkauksen sisältäessä spesifiset määrät yhdistelmiä, esim. pakattuina jauheina tai lääkepulloissa tai ampulleissa. Yksikköannosmuoto voi olla itse kapseli, kashetti tai tabletti, tai se voi olla sopiva lukumäärä mitä tahansa näistä pakatussa muodossa. Aktiivisen aineosan määrää yhdistelmän yksikköannoksessa voidaan vaihdella tai säätää välille 10-500 mg tai suuremmaksi, esim. välille 25 mg - 250 mg, tietyn tarpeen ja aktiivisen aineosan aktiivisuuden mukaisesti. Keksinnon piiriin sisältyvät myös yhdisteet ilman kantajaa, yhdisteiden ollessa yksikköannosmuodossa.

Mahahaavaa ehkäiseviä yhdistelmiä annetaan suun kautta joko nesteen tai kiinteän yhdistelmän muodossa. Yhdistelmät voivat sisältää yhtä tai useampaa happoa sitovaa aineosaa, esim. aluminiumhydroksidia, kalsiumkarbonaattia, magnesiumtrisilikaattia, natriumvetykarbonaattia tai aluminiumoksidi-geeliä, joka on kuvattu GB-patenttijulkaisussa 1 284 394.

Esimerkki 1

2,3-dihydro-2-(2-pyridyyli)tiatsolo(3,2-a)bentsimidatsoli

5 Liuokseen, jossa oli 2-(1,2-dibromietyyli)pyridiini-hydrobromidia (10 g) liuotettuna dimetyyliformamiidiin (250 ml), lisättiin 2-merkaptobentsimidatsolia (7 g) ja seosta sekoitettiin 60°C:ssa 36 tuntia. Liuotin poistettiin vakuuissa ja jäännös laimennettiin 2-norm. HCl:lla (250 ml), jolloin saatiin vähän sakkaa. Tämä poistettiin suodattamalla ja suodos pestiin eetterillä (3 x 150 ml), tehtiin emäksiseksi (Na₂SO₃) ja uutettiin CH₂Cl₂:lla (4 x 100 ml). Uutteet kuivattiin (MgSO₄) ja liuotin poistettiin vakuuissa. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin, jolloin saatiin vähän sakkaa, joka 15 poistettiin suodattamalla. Suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa ja jäännös liuotettiin ksyleeniin (500 ml), jolloin saatiin vähän sakkaa, joka poistettiin suodattamalla. Suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa ja jäännös liuotettiin metanoliin (500 ml) ja käsiteltiin värin poistavan puuhiilen kanssa 18 tuntia. Sitten liuos suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännös 20 puhdistettiin aluksi kromatografioimalla piidioksidilla käyttämällä eluenttina etyyliasetaattia, ja lopuksi hplc-menetelmällä käyttämällä 40 % etyyliasetaattia 25 CH₂Cl₂:ssa. Puhdistettua ainetta käsiteltiin kloorivedyn eetteriliuoksen kanssa ja kiteytettiin uudelleen propan-2-olista, jolloin saatiin otsikon yhdistettä di-HCl-suolana (1,8 g), sp. 226-229°C hajoten.

Analyysi:

30 Saatu: C, 51,1; H, 4,1; N, 13,05; C₁₄H₁₁N₃S.2HCl edellyttää:
C, 51,5; H, 4,0; N, 12,9 %.

Esimerkki 2

2,3-dihydro-2-(2-pyridyyli)tiatsolo(3,2,a)bentsimidatsoli-1-oksidi

35 2,3-dihydro-2-(2-pyridyyli)tiatsolo(3,2-a)bentsimidatsoli (2 g) liuotettiin etyyliasetaattiin (150 ml)

ja liuos jäädytettiin -50°C :seen. Lisättiin liuos, jossa oli m-klooriperoksibentsoehappoa (1,7 g) etyyliasetaatissa (30 ml) ja seoksen lämpötilan annettiin kohota ympäristön lämpötilaan. Seos pestiin kyllästetyllä natriumkarbonaattiliuoksella (5 ml) ja kuivattiin (MgSO_4).
 Liuotinta haihdutettiin pois vakuuissa pitämällä lämpötila 30°C :n alapuolella. Otsikon yhdiste saostui erilleen 1/4-hydraattina, (0,9 g), sp. 177°C hajoten.

Analyysi:

10 Saatu: C, 61,6; H, 4,2; N, 15,6; $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ edellyttää:
 C, 61,35; H, 4,2; N, 15,35 %.

Esimerkki 3

2,3-dihydro-2-fenyylitiatsolo(3,2-a)bentsimidatsoli (1,2-dibromietyyli)bentseeniä (21 g) käsiteltiin
 15 2-merkaptobentsimidatsolin (17 g) kanssa dimetyyliformamidissa (100 ml) ja seosta lämmitettiin 100°C :ssa 36 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen kiinteä aine poistettiin suodattamalla ja kiteytettiin uudelleen metanolista ja etyyliasetaatista, jolloin saatiin otsikon yhdistettä hydrobromidisuolana (13,68 g), sp. $207-210^{\circ}\text{C}$.
 20

Analyysi:

Saatu: C, 53,8; H, 4,1; N, 8,5; $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S} \cdot \text{HBr}$ edellyttää:
 C, 54,1; H, 3,9; N, 8,4 %.

Esimerkki 4

25 2,3-dihydro-2-fenyylitiatsolo(3,2-a)bentsimidatsoli-1-oksidi
 2,3-dihydro-2-fenyylitiatsolo(3,2-a)bentsimidatsoli (4,25 g) liuotettiin etyyliasetaattiin (250 ml) ja jäädytettiin -50°C :seen. Lisättiin kiinteätä m-klooriperoksibentsoehappoa ja seoksen annettiin lämmitä -30°C :seen,
 30 jolla kohdalla lisättiin kyllästettyä natriumkarbonaattiliuosta (10 ml) ja annettiin jähmettyä.

Reaktioseoksen saavutettua ympäristön lämpötilan suodatettiin ja kuivattiin (MgSO_4) ja liuotin haihdutettiin pois, jolloin saatiin valkeata jäännöstä. Tämä kiteytettiin uudelleen kahdesti etyyliasetaatista, jolloin saa-

35

tiin otsikon yhdistettä 1/4-hydraattina (0,75 g,
sp. 162,5-163°C.

Analyysi:

Saatu: C, 65,7; H, 4,7; N, 10,0; $C_{15}H_{12}N_2OS \cdot 1/4H_2O$ edellyttää:
5 C, 66,0; H, 4,6; N, 10,3 %.

Esimerkki 5

2,3-dihydro-2-(2-metyylipyrid-3-yyli)tiatsolo-
(3,2-a)bentsimidatsoli

3-(1,2-dibromietyyli)-6-metyylipyridiini-hydro-
10 bromidia (2,5 g) lisättiin 2-merkaptobentsimidatsoliin
(1,25 g), joka oli dimetyyliformamidissa (50 ml). Seosta
sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 4 päivää ja sitten
lämmitettiin edelleen 100°C:ssa 2 päivää. Liuotin pois-
tettiin vakuuissa ja jäännös laimennettiin 2-norm
15 HCl:lla, suodatettiin ja uutettiin etyyliasetaatilla.
Vesikerros tehtiin emäksiseksi natriumhydroksidilla ja
uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 100 ml), kuivattiin
($MgSO_4$) ja liuotin poistettiin. Jäännös puhdistettiin
20 kromatografioimalla Fluorisil'illa käyttämällä eluentti-
na 10 % sykloheksaania etyyliasetaatissa. Liuotin pois-
tettiin ja jäännös liuotettiin 25 ml:aan eetteriä ja
lisättiin HCl:n eetteriliuosta. Saatu kiinteä aine ki-
teytettiin uudelleen metanoli/etyyliasetaatista, jolloin
saatiin otsikon yhdistettä dihydrokloridi-hydraattisuo-
25 lana (1,3 g), sp. yli 270°C.

Analyysi:

Saatu: C, 49,9; H, 4,45; N, 11,65; $H_{15}H_{13}N_3S \cdot 2HCl \cdot H_2O$ edellyttää:
C, 50,3; H, 4,8; N, 11,7 %.

Esimerkki 6

30 6,7-dikloori-2,3-dihydro-2-(6-metyylipyrid-3-yyli)-
tiatsolo(3,2-a)bentsimidatsoli

Seokseen, jossa oli 5,6-dikloori-2-merkaptobents-
imidatsolia (7,5 g) dimetyyliformamidissa (200 ml), lisät-
tiin 3-(1,2-dibromietyyli)-6-metyylipyridiini-hydrobromi-
35 dia (7,5 g). Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilas-
sa 3 päivää, ja sitten lämmitettiin 100°C:ssa 3 päivää.

Liuotin poistettiin haihduttamalla ja jäännös laimennettiin 2-norm. HCl:lla, suodatettiin piimaan läpi ja uutettiin kloroformilla (3 x 125 ml). Vesiliuos tehtiin sitten emäksiseksi Na_2CO_3 :lla ja uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 300 ml). Uutteet kuivattiin (MgSO_4) ja liuotin poistettiin vakuumissa. Jäännös pestiin etyyliasetaatilla (5 x 2 ml), liuotettiin kuumaan propan-2-oliin ja lisättiin HCl:n eetteriliuosta. Saatu kiinteä aine kiteytettiin uudelleen metanoli/etyyliasetaatista, jolloin saatiin otsikon yhdistettä dihydrokloridi-1/4-hydraattisuolana (3,1 g), sp. $>325^\circ\text{C}$.

Analyysi:

Saatu: C, 43,9; H, 3,4; N, 10,00; $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$
edllyttää: C, 43,55; H, 3,3; N, 10,2 %.

Esimerkki 7

2,3-dihydro-6-metyyli-2-(2-pyridyyli)tiatsolo-(3,2-a)bentsimidatsoli ja 2,3-dihydro-7-metyyli-2-(2-pyridyyli)tiatsolo-(3,2-a)bentsimidatsoli
2-(1,2-dibromietyyli)pyridiini-hydrobromidia
(9,5 g) lisättiin seokseen, jossa oli 5-metyyli-2-merkaptobentsimidatsolia (5 g) dimetyyliformamidissa (100 ml) ja seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 3 tuntia ja sitten lämmitettiin 100°C :ssa 24 tuntia. Liuotin poistettiin ja jäännös liuotettiin 2-norm. HCl:ään. Saatu liuos suodatettiin piimaan läpi ja sitten uutettiin etyyliasetaatilla. Vesikerros tehtiin emäksiseksi (Na_2SO_3) ja uutettiin kloroformilla. Uutteet kuivattiin (MgSO_4) ja liuotin poistettiin vakuumissa. Jäännös puhdistettiin kromatografioimalla fluorisilla käyttämällä 25 tilavuus-% kloroformia etyyliasetaatissa ja sitten piidioksidilla käyttämällä 10 tilavuus-% heksaania etyyliasetaatissa. Liuotin poistettiin ja jäännös liuotettiin kuumaan propan-2-oliin ja lisättiin HCl:n eetteriliuosta. Saatu tuote kiteytettiin uudelleen metanoli/etyyliasetatti-seoksesta, jolloin saatiin seosta, jossa oli otsikon yhdisteitä dihydrokloridi-hemihydraattisuoloina (1,24 g), sp. $212-214^\circ\text{C}$ hajoten.

Analyysi:

Saatu: C, 51,4; H, 4,45; N, 12,0; $C_{15}H_{13}N_3S \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$
 edellyttää: C, 51,6; H, 4,6; N, 12,0 %.

Esimerkki 8

- 5 6,7-dikloori-2,3-dihydro-2-(2-pyridyyli)tiatsolo-
 {3,2-a}bentsimidatsoli
 2-(1,2-dibromietyyli)pyridiini-hydrobromidia (10,1 g)
 lisättiin seokseen, jossa oli 5,6-dikloori-2-merkaptobents-
 imidatsolia (7,1 g) dimetyyliformamidissa ja seos jätet-
 10 tiin ympäristön lämpötilaan 24 tunniksi, minkä jälkeen
 sitä lämmitettiin 100°C:ssa 3 päivää. Liuotin poistettiin
 vakuumissa ja jäännös liuotettiin 2-norm HCl:ään ja uutet-
 tiin etyyliasetaatilla. Vesikerros tehtiin emäksiseksi
 (Na_2SO_3) ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaniset uut-
 15 teet kuivattiin ($MgSO_4$) ja liuotin poistettiin vakuumis-
 sa. Jäännös puhdistettiin kromatografioimalla fluorisi-
 lillä käyttämällä eluenttina 30 tilavuus-% kloroformia
 etyyliasetaatissa ja sitten fluorisililla käyttämällä
 eluenttina etyyliasetaattia. Liuotin poistettiin vakuu-
 20 missa ja jäännös pestiin pienellä tilavuusmäärällä etyy-
 liasetaattia. Jäännös liuotettiin sitten kuumaan propan-
 2-oliin ja lisättiin HCl:n eetteriliuosta. Saatu kiin-
 teä aine suodatettiin erilleen ja kuivattiin, jolloin saa-
 tiin otsikon yhdistettä dihydrokloridisuolana (1,3 g),
 25 sp. 233-235°C.

Analyysi:

Saatu: C, 42,5; H, 3,1; N, 10,5; $C_{14}H_9Cl_2N_3S \cdot 2HCl$ edellyttää:
 C, 42,6; H, 2,8; N, 10,6 %.

Esimerkki 9

- 30 2,3-dihydro-6,7-dimetyyli-2-(2-pyridyyli)tiatsolo-
 {3,2-a}bentsimidatsoli
 2-(1,2-dibromietyyli)pyridiini-hydrobromidia (9,7 g)
 lisättiin seokseen, jossa oli 5,6-dimetyyli-2-merkaptob-
 entsimidatsolia (5,3 g) metanolissa (100 ml) ja seosta
 35 lämmitettiin kiehattaen 18 tuntia, minkä ajan jälkeen

liuotin poistettiin vakuuissa. Jäännöstä käsiteltiin kyllästetyn natriumkarbonaattiliuoksen kanssa ja uutettiin dikloorimetaaniin. Uutteet kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin ja jäännös puhdistettiin kromatografioimalla piidioksidilla käyttämällä eluenttina etyyliasetaatia. Liuotin poistettiin vakuuissa ja jäännös liuotettiin kuumaan propan-2-oliin ja lisättiin HCl :n eetteriliuosta. Saatu tuote kiteytettiin uudelleen metanolistasta ja etyyliasetaatista, jolloin saatiin otsikon yhdistettä dihydroklorid-hemihydraattina (0,75 g, 7,35 %), sp. 222°C hajoten.

Analyysi:

Saatu: C, 53,0; H, 4,8; N, 11,3; $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$
edellyttää: C, 52,9; h, 5,0; N, 11,6 %.

Esimerkki 10

2,3-dihydro-6-metyyli-2-(2-pyridyyli)tiatsolo(3,2-a)-bentsimidatsoli-1-oksidi ja 2,3-dihydro-7-metyyli-2-(2-pyridyyli)tiatsolo(3,2-a)-bentsimidatsoli-1-oksidi Seos, jossa oli 6- ja 7-metyyli-2,3-dihydro-2-(2-pyridyyli)tiatsolo(3,2-a)-bentsimidatsoleja (1,57 g), liuotettiin etyyliasetaattiin (120 ml) ja jäädytettiin 0°C :seen. Lisättiin m-klooriperoksibentsoehappoa (1,09 g) ja seosta sekoitettiin tunnin ajan. Lisättiin vielä m-klooriperoksibentsoehappoa (0,1 g) ja seos jätettiin paikoilleen vielä 1/2 tunniksi. Lisättiin kyllästettyä natriumkarbonaattiliuosta ja reaktioseos suodatettiin. Orgaaninen kerros kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin pienitilavuiseksi. Lisättiin asetonitriiliä (0,5 ml) ja tuote kiteytyi. Kiinteä aine eristettiin suodattamalla ja pestiin asetonitriilillä ja eetterillä, jolloin saatiin otsikon yhdisteiden neljänneshydraattien seosta (1 g), sp. 153°C .

Analyysi:

Saatu: C, 62,5; H, 4,6; N, 14,3; $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{S} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$
edellyttää: C, 62,6; H, 4,8; N, 14,6 %.

Esimerkki 11

2,3-dihydro-6-metoksikarbonyyli-2-(2-pyridyyli)-
tiatsolo(3,2-a)bentsimidatsoli ja 2,3-dihydro-7-
metoksikarbonyyli-2-(2-pyridyyli)tiatsolo(3,2-a)-
bentsimidatsoli

Metyyli-2-merkaptobentsimidatsoli-5-karboksylaat-
tia (13,18 g) suspendoitiin 2-metyyllipropaan-2-oliin
(180 ml) ja lisättiin kalium-tert.-butylaattia (7,08 g).
Seosta sekoitettiin tunnin ajan ja sitten lisättiin
2-(1,2-dibromietyyli)pyridiini-hydrobromidia (21,82 g).
Sekoittamista jatkettiin tunnin ajan ympäristön lämpöti-
lassa ja sitten 2 tuntia kiehua.

Seos suodatettiin ja saatu kiinteä aine pestiin
eetterillä. Suodos haihdutettiin kuiviin ja jäännös yh-
distettiin suodattamalla saadun kiinteän aineen kanssa
ja yhdistetty aine liuotettiin 2-norm.HCl:ään. Vesiliuos
uutettiin etyyliasetaatilla, tehtiin emäksiseksi (Na_2CO_3)
ja sitten uutettiin dikloorimetaanilla. Orgaaninen kerros
kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puh-
distettiin kromatografioimalla fluorisilillä käyttämällä
eluenttina kloroformia ja sitten piidioksidilla käyttä-
mällä tilavuussuhteessa 1:1 metyyliasetaattia ja kloro-
formia. Liuotin poistettiin ja jäännös kiteytettiin uudel-
leen metyyliasetaatti/sykloheksaani-seoksesta, jolloin
saatiin otsikon yhdisteiden seosta (5,30 g), sp. 123°C .
Analyysi:

Saatu: C, 61,9; H, 4,4; N, 13,3; $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ edellyttää:
C, 61,7; H, 4,2; N, 13,5 %.

Esimerkki 12

2,3-dihydro-6-metoksikarbonyyli-7-metyyli-2-(2-
pyridyyli)tiatsolo(3,2-a)bentsimidatsoli ja 2,3-
dihydro-7-metoksikarbonyyli-6-metyyli-2-(2-pyri-
dyyli)tiatsolo(3,2-a)bentsimidatsoli

2-merkaptio-6-metoksikarbonyyli-6-metyyllibents-
imidatsolia (2,8 g) suspendoitiin 2-metyyli-2-propano-
liin (50 ml) ja lisättiin kalium-tert.-butylaattia (1,41 g).

Reaktioseosta sekoitettiin typen suojaamana tunnin ajan 30°C:ssa. Sitten lisättiin kerralla 2-(1,2-dibromietyyli)pyridiini-hydrobromidia (4,36 g) ja reaktioseosta sekoitettiin 30°C:ssa tunnin ajan ja sitten kiehua-

5

en 2,5 tuntia.

Liuotin poistettiin vakuuissa ja saatua jäännöstä käsiteltiin 2-norm. HCl:n (10 ml) ja veden (100 ml) kanssa. Liukenematon kiinteä aine suodatettiin pois. Saadut suodokset pestiin etyyliasetaatilla ja tehtiin emäk-

10 siseksi (2-norm. NaOH) ja uutettiin dikloorimetaanilla. Dikloorimetaaniuute kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Saatu jäännös puhdistettiin kromatografioimalla kolonnissa, ensin aluminiumoksidilla (laatu III) käyttämällä eluenttina dikloorimetaania ja sitten

15 piidioksidilla käyttämällä eluenttina seosta CH_2Cl_2 /metyyliasetaatti (til.suhde 1:1). Liuottimet poistettiin vakuuissa ja saatua jäännöstä käsiteltiin metyyliasetaatin (1 ml), heksaanin (1 ml) ja dietyylieetterin (1 ml) kanssa. Saatu kiinteä aine poistettiin suodattamalla,

20 pestiin pienellä määrällä eetteriä ja kuivattiin, jolloin saatiin otsikon yhdisteiden seosta (0,75 g), sp. 104-106°C.

Analyysi:

Saatu: C, 62,7; H, 4,9; N, 12,6; $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ edellyttää:
C, 62,75; H, 4,65; N, 12,9 %.

25

Esimerkki 13

2,3-dihydro-6,7-dimetyyli-2-(2-pyridyyli)tiatsolo-(3,2-a)bentsimidatsoli-1-oksidi

Samalla tavalla kuin esimerkissä 10 2,3-dihydro-6,7-dimetyyli-2-(2-pyridyyli)tiatsolo-(3,2-a)bentsimidatsolin (2,63 g) annettiin reagoida m-klooriperoksibentsoehapon (1,45 g) kanssa, jolloin saatiin otsikon yhdistettä 1/4-hydraattina, sp. 177-8°C hajoten.

30

Analyysi:

Saatu: C, 64,0; H, 5,1; N, 13,7; $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$
edellyttää: C, 63,7; H, 5,2; N, 13,9 %.

35

Esimerkki 14

6-kloori-2,3-dihydro-2-(2-pyridyyli)tiatsolo(3,2-a)-
bentsimidatsoli ja 7-kloori-2,3-dihydro-2-(2-pyri-
dyyli)tiatsolo(3,2-a)bentsimidatsoli

5 5-kloori-2-merkaptobentsimidatsolia (9,25 g) li-
sättiin liuokseen, jossa oli natriumia (1,15 g) etano-
lissa (200 ml) ja sekoitettiin 5 minuuttia. Lisättiin
2-(1,2-dibromietyyli)pyridiini-hydrobromidia (17,3 g) ja
seosta lämmitettiin kiehuaen 1,25 tuntia. Lisättiin
10 vielä natriumetylaattia (1 ekvivalentti) ja seosta läm-
mitettiin kiehuaen 3 tuntia. Reaktioseos suodatettiin
ja liuotin haihdutettiin pois vakuuissa. Jäännös liuotet-
tiin kloroformiin (200 ml) ja pestiin 2-prosenttisella
natriumhydroksidi-liuoksella (200 ml) ja suolaliuoksella
15 ja sitten kuivatettiin (MgSO_4). Liuotin poistettiin vakuu-
missa ja jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin ja suoda-
tettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa ja jään-
nös puhdistettiin kromatografioimalla toistuvasti pii-
dioksidilla käyttämällä eluenttina etyyliasetaattia. Liuo-
20 tin poistettiin vakuuissa ja saatu kiinteä aine kuivat-
tiin vakuuissa, jolloin saatiin otsikon yhdisteiden seos-
ta (1,4 g), sp. 89,5-93°C.

Analyysi:

Saatu: C, 58,8; H, 3,6; N, 14,5; $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{S}$ edellyttää:
25 C, 58,4; H, 3,5; N, 14,6 %.

Esimerkki 15

7-etoksi-2,3-dihydro-2-(2-pyridyyli)tiatsolo-
(3,2-a)bentsimidatsoli

30 5-etoksi-2-merkaptobentsimidatsolia (6,03 g) sus-
pendoitiin 2-metyylipropan-2-oliin (100 ml) 50°C:ssa.
Lisättiin kalium-tert.-butylaattia (3,48 g) ja seosta se-
koitettiin tunnin ajan. Lämpötilan annettiin pudota
35°C:seen ja lisättiin 2-(1,2-dibromietyyli)pyridiini-
hydrobromidia (10,76 g). Saatua seosta sekoitettiin tun-
35 nin ajan 35°C:ssa ja sitten 2 tuntia kiehuaen.

Reaktioseos suodatettiin ja kiinteä aine pestiin

eetterillä. Emäliuokset haihdutettiin kuiviin vakuuissa ja jäännös yhdistettiin suodattamalla saadun kiinteän aineen kanssa. Yhdistetyt kiinteät aineet liuotettiin 2-norm.HCl:ään ja pestiin etyyliasetaatilla (4 x 75 ml),
 5 tehtiin emäksiseksi (Na_2CO_3) ja uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 100 ml). Orgaaninen kerros kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännös puhdistettiin kromatografioimalla fluorisililla käyttämällä eluenttina kloroformia. Liuotin poistettiin vakuuissa, jolloin
 10 jäännös kiteytyi ja saatiin otsikon yhdistettä (1,2 g), sp. 164-166°C.

Analyysi:

Saatu: C, 64,4; H, 5,2; N, 14,3; $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ edellyttää:
 C, 64,6; H, 5,1; N, 14,1 %.

Esimerkki 16

2,3-dihydro-7-metoksikarbonyyli-6-metyyli-2-(2-pyridyyli)tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsoli-1-oksidi ja 2,3-dihydro-6-metoksikarbonyyli-7-metyyli-2-(2-pyridyyli)tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsoli-1-oksidi

20 Samalla tavalla kuin esimerkissä 10 liuoksen, jossa oli 2,3-dihydro-6-metoksikarbonyyli-7-metyyli-2-(2-pyridyyli)tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsolia ja 2,3-dihydro-7-metoksikarbonyyli-6-metyyli-2-(2-pyridyyli)tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsolia (0,65 g) dikloorimetaanissa (15 ml),
 25 annettiin reagoida m-klooriperoksibentsoehapon (0,43 g) kanssa, jolloin saatiin otsikon yhdisteiden seosta (117 mg), 150-151°C.

Analyysi:

Saatu: C, 59,7; H, 4,7; N, 12,40; $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ edellyttää:
 30 C, 59,8; H, 4,4; N, 12,3 %.

Esimerkki 17

2,3-dihydro-6-metoksikarbonyyli-2-(2-pyridyyli)-
tiatsolo(3,2-a)bentsimidatsoli-1-oksidi ja 2,3-di-
hydro-7-metoksikarbonyyli-2-(2-pyridyyli)tiatsolo-
[3,2-a]bentsimidatsoli-1-oksidi

Samalla tavalla kuin esimerkissä 10 2,3-dihydro-6-
(ja 7-)metoksikarbonyyli-2-(2-pyridyyli)tiatsolo[3,2-a]-
bentsimidatsoli-seoksen (valmistettu esimerkin 12 mukai-
sesti, 1,81 g) annettiin reagoida m-klooriperoksibentsoe-
hapon (1,16 g) kanssa, jolloin saatiin otsikon yhdistei-
den seosta (500 mg), sp. 128-35°C.

Analyysi:

Saatu: C, 58,5; H, 4,3; N, 12,6; $C_{16}H_{13}N_3O_3S$ Edellyttää:
C, 58,7; H, 4,0; N, 12,8 %.

Esimerkki 18

6-kloori-2,3-dihydro-2-(2-pyridyyli)tiatsolo[3,2-a]-
bentsimidatsoli-1-oksidi ja 7-kloori-2,3-dihydro-2-
(2-pyridyyli)tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsoli-1-oksidi

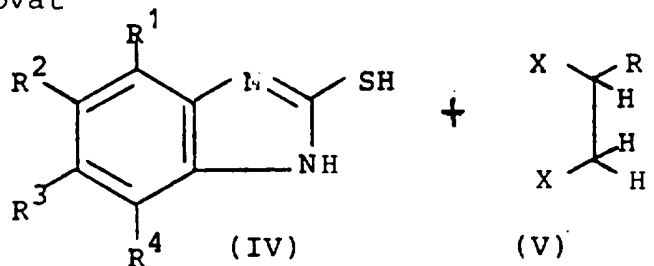
Samalla tavalla kuin esimerkissä 10 6- ja 7-kloori-
2,3-dihydro-2-(2-pyridyyli)-tiatsolo[3,2-a]bentsimidatso-
li-seoksen (valmistettu esimerkin 13 mukaisesti, 2,62 g)
annettiin reagoida n-klooriperoksibentsoehapon (1,81 g)
kanssa, jolloin saatiin otsikon yhdisteiden seosta (1,9 g),
sp. 163,5-4,5°C.

Analyysi:

Saatu: C, 55,6; H, 3,6; N, 14,0; $C_{14}H_{10}ClN_3OS$ edellyttää:
C, 55,4; H, 3,3; N, 13,8 %.

Esimerkki 19

Käyttämällä samanlaista menetelmää kuin esimerkis-
sä 1 ja käyttämällä reaktioissa yhdisteitä, joiden kaa-
vat IV ja V ovat



joissa X on Cl tai Br, valmistetaan seuraavia kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa m on 0:

<u>Esimerkki 19</u>					
<u>R</u> ¹	<u>R</u> ²	<u>R</u> ³	<u>R</u> ⁴	<u>R</u>	<u>sp</u> ^o C
Me	H	H	Me	2-pyridyyli	
H	CO ₂ Me	CO ₂ Me	H	2-pyridyyli	
H	H	H	H	4-kloori-2-pyridyyli	
H	H	H	H	2-tienyyli	
H	H	H	H	4-pyridyyli	
H	H	H	H	3-kloorifenyyli	
H	H	H	H	4-metyylifenyyli	
H	H	H	H	4-metoksifenyyli	
H	H	H	H	4-metoksikarbonylifenyyli	
H	H	H	H	3-syanofenyyli	230-232 ^o C (HCl-suola)
H	H	H	H	2,4-dimetyylifenyyli	192-194 ^o C (hajoaa, HCl-suola)
H	H	H	H	4-trifluorimetyylifenyyli	145-147 ^o C
H	H	H	H	3-metyyli-4-metoksifenyyli	134-137 ^o C
H	H	H	H	6-syano-2-pyridyyli	180-182 ^o C
H	Cl	Cl	H	6-fenyyli-2-pyridyyli	188 ^o C (1/4-hydraatti)
H	H	H	H	2-kinolyyli	133-135 ^o C
H	CH ₃	CH ₃	H	6-fenyyli-2-pyridyyli	227-229 ^o C
H	H	H	H	2-fenyyli-4-tiatso-lyyli	177-179 ^o C
H	Cl	Cl	H	2-kinolyyli	199-201 ^o C
H	H	H	H	3-nitrofenyyli	159-163 ^o C

jotka yhdisteet voidaan muuttaa S-oksidoiksi esimerkiksi 2 kuvatulla tavalla.

Esimerkki 20

2,3-dihydro-5-metyyli-2-(2-pyridyyli)tiatsolo[3,2-a]-
bentsimidatsoli

4-metyyli-2-merkaptobentsimidatsoli (13,32 g)

- 5 suspendoitiin 2-metyylipropan-2-oliin (150 ml) ja lisät-
tiin kalium-tert.-butylaattia (9,04 g). Seosta sekoitet-
tiin 2 tuntia ja lisättiin 2-(1,2-dibromietyyli)pyridiini-
hydrobromidia (27,68 g). Seosta sekoitettiin ympäristön
lämpötilassa tunnin ajan ja sitten kiehutettiin 2 tuntia.
10 Reaktioseos suodatettiin ja kiinteä aine pestiin eette-
rillä. Suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa ja jäännös
yhdistettiin saadun ensimmäisen kiinteän aineen kanssa.
Yhdistetty aine liuotettiin 2-norm. HCl:ään (100 ml). Ve-
siliuos uutettiin etyyliasetaatilla, tehtiin emäksisek-
15 si (Na_2CO_3) ja uutettiin dikloorimetaanilla. Orgaaninen
kerros kuivattiin (MgSO_4) ja liuotin poistettiin vakuumis-
sa. Jäännös puhdistettiin Florisil'illa käyttämällä elu-
enttina kloroformia ja piidioksidilla käyttämällä eluent-
tina etyyliasetaattia, jolloin saatiin otsikon yhdistet-
20 tä (1,55 g), sp. 128-130°C.

Analyysi:

Saatu: C, 67,1; H, 5,0; N, 16,1; $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$ edellyttää
C, 67,4; H, 4,9; N, 15,7 %.

Esimerkki 21

- 25 2,3-dihydro-8-metyyli-2-(2-pyridyyli)tiatsolo-
[3,2-a]bentsimidatsoli

Esimerkin 20 puhdistusvaiheessa eristettiin myös
otsikon yhdistettä (1,5 g), sp. 96°C.

Analyysi:

- 30 Saatu: C, 67,05; H, 4,9; N, 15,7; $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$ edellyttää:
C, 67,4; H, 4,9; N, 15,7 %.

Esimerkki 22

2,3-dihydro-5-metyyli-2-(2-pyridyyli)tiatsolo-
[3,2-a]bentsimidatsoli-1-oksidi

- 35 Samalla tavalla kuin esimerkissä 4 2,3-dihydro-
5-metyyli-2-(2-pyridyyli)tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsolin
(1,07 g) annettiin reagoida m-klooriperoksibentsoehapon

kanssa, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (0,74 g, 70 %),
sp. 148,5°C.

Analyysi:

Saatu: C, 63,4; H, 4,6; N, 14,7; $C_{15}H_{13}N_3OS$ edellyttää:

5 C, 63,6; H, 4,6; N, 14,8 %.

Esimerkki 23

2,3-dihydro-8-metyyli-2-(2-pyridyyli)tiatsolo-
[3,2-a]bentsimidatsoli-1-oksidi

10 Samalla tavalla kuin esimerkissä 4 2,3-dihydro-8-
metyyli-2-(2-pyridyyli)tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsolin
(1,04 g) annettiin reagoida m-klooriperoksibentsoehapon
(0,85 g) kanssa, jolloin saatiin otsikon yhdistettä
(0,83 g, 80 %), sp. 182°C hajoten.

Analyysi:

15 Saatu: C, 63,2; H, 4,6; N, 15,0; $C_{15}H_{13}N_3OS$ edellyttää:

C, 63,6; H, 4,6; N, 14,8 %.

Esimerkki 24

6-etoksi-2-(2-pyridyyli)tiatsolo[3,2-a]bents-
imidatsoli ja 7-etoksi-2-(2-pyridyyli)tiatsolo-
20 [3,2-a]bentsimidatsoli

5-etoksi-2-merkaptobentsimidatsolia (10,43 g)
liuotettiin 2-metyyli-2-propanoliin (250 ml) 30°C:ssa.
Lisättiin kalium-tert.-butylaattia (5,95 g) ja seosta
sekoitettiin tunnin ajan. Lisättiin 2-(1,2-dibromietyy-
25 li)pyridiini-hydrobromidia (18,4 g) ja seosta sekoitet-
tiin 30°C:ssa tunnin ajan ja kiehutettiin 2 tuntia.
Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin vakuu-
missa. Jäännös yhdistettiin saadun ensimmäisen kiinteän
aineen kanssa ja liuotettiin 2-norm. HCl:ään. Vesiliuos
30 uutettiin etyyliasetaatilla, tehtiin emäksiseksi (Na_2CO_3)
ja uutettiin dikloorimetaanilla. Orgaaninen kerros kuivat-
tiin ($MgSO_4$) ja liuotin poistettiin vakuuissa. Jäännös
puhdistettiin kromatografioimalla Florisil'illa käyttä-
mällä eluenttina kloroformia ja sitten piidioksidilla
35 käyttämällä eluenttina etyyliasetaattia. Liuotin poistet-
tiin, jolloin saatiin otsikon yhdisteiden seosta (0,2 g),
sp. 150-151°C.

Analyysi:

Saatu: C, 65,3; H, 4,1; N, 14,6; $C_{16}H_{13}N_3OS$ edellyttää:
C, 65,1; H, 4,4; N, 14,2 %.

Esimerkki 25

5 7-etoksi-2,3-dihydro-2-(2-pyridyyli)tiatsolo-
[3,2-a]bentsimidatsoli-1-oksidi

Samalla tavalla kuin esimerkissä 4 7-etoksi-2,3-
dihydro-2-(2-pyridyyli)tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsolin
(1,65 g) annettiin reagoida m-klooriperoksibentsoehapon
10 (1,25 g) kanssa, jolloin saatiin otsikon yhdistettä
(0,56 g, sp. 145-147°C).

Analyysi:

Saatu: C, 61,3; H, 4,8; N, 13,7; $C_{16}H_{15}N_3O_2S$ edellyttää:
C, 61,3; H, 4,8; N, 13,4 %.

15 Esimerkki 26

2,3-dihydro-2-(2-(5-etyylipyridyyli))tiatsolo-
[3,2-a]bentsimidatsoli

5-etyyli-2-vinyylipyridiiniä (12,0 g) (J. Amer.
Chem. Soc., 68 1368 (1946)) liuotettiin dikloorimetaa-
20 niin (40 ml) ja jäähdytettiin sekoittaen jään lämpöti-
laan. Sitten lisättiin tiputtamalla bromia (15,8 g)
liuotettuna dikloorimetaaniin (30 ml) 5 minuutin kulues-
sa ja reaktioseosta sekoitettiin edelleen 10 minuuttia
jään lämpötilassa.

25 Kuivaa HBr-kaasua johdettiin kuplina reaktioliuok-
sen läpi ylimäärin ja liuotin poistettiin vakuuissa.
Saatua jäännöstä käsiteltiin propan-2-olin kanssa (10 ml)
ja saatu keltainen kiinteä aine suodatettiin erilleen,
pestiin eetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin 2-(1,2-
30 dibromietyyli)-5-etyylipyridiini-hydrobromidia (29,0 g)
(86 %).

2-merkaptobentsimidatsolia (10,84 g) suspendoitiin
2-metyylipropan-2-oliin (170 ml) ja lisättiin kalium-
tert.-butylaattia (8,1 g) 2-metyylipropan-2-olissa (70 ml)
35 ja reaktioseosta sekoitettiin typen suojaamana tunnin
ajan 50°C:ssa. Reaktioseos jäähdytettiin sitten huoneen

lämpötilaan ja lisättiin kerralla 2-(1,2-dibromietyyli)-
5-etyylipyridiinihydrobromidia (27,0 g) ja reaktioseosta
sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia ja sitten kie-
hutettiin 2 tuntia. Lisättiin vielä kalium-tert.-buty-
5 laattia (8,1 g) ja reaktioseosta kiehutettiin 2,5 tuntia.

Liuotin poistettiin vakuuissa ja saatua jäännöstä
käsiteltiin 2-norm. HCl:n (200 ml) kanssa ja veden (100 ml)
kanssa ja liukenematon kiinteä aine suodatettiin pois.
Saatu suodos pestiin etyyliasetaatilla ja tehtiin emäksi-
10 seksi (2-norm. NaOH) ja uutettiin dikloorimetaanilla. Di-
kloorimetaani-uutteet kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutet-
tiin kuiviin vakuuissa.

Saatu jäännös puhdistettiin kromatografioimalla
kolonnissa, ensin aluminiumoksidilla (laatu III) käyttä-
15 mällä eluenttina dikloorimetaania ja sitten piidioksidil-
la käyttämällä eluenttina etyyliasetaatti/heksaaniseosta
(til.suhde 85:15). Liuottimet poistettiin vakuuissa
fraktioista, joiden R_f -arvo oli noin 0,29, ja saatua jään-
nöstä käsiteltiin metyyliasetaatin (2 ml) kanssa. Saatu
20 valkea kiinteä aine poistettiin suodattamalla, pestiin
pienellä määrällä heksaania ja kuivattiin, jolloin saatiin
otsikon yhdistettä (7,4 g), sp. 101-102°C.

Analyysi:

Saatu: C, 68,6; H, 5,4; N, 14,7; $C_{16}H_{15}N_3S$ edellyttää
25 C, 68,3; H, 5,4; N, 14,9 %.

Esimerkki 27

2-(2-(5-etyylipyridyyli))tiatsolo(3,2-a)bents-
imidatsoli

Liuotin poistettiin edellisen esimerkin fraktiois-
30 ta, joiden R_f -arvo oli noin 0,44, ja saatua jäännöstä kä-
siteltiin metyyliasetaatin (2 ml) kanssa. Saatu kiinteä
aine poistettiin suodattamalla, pestiin pienellä määrällä
heksaania ja kuivattiin, jolloin saatiin otsikon yhdis-
tettä (0,4 g), sp. 174-175°C.

35 Analyysi:

Saatu: C, 68,7; H, 4,9; N, 14,7; $C_{16}H_{13}N_3S$ edellyttää:
C, 68,8; H, 4,7; N, 15,0 %.

Esimerkki 28

2,3-dihydro-2-(2-(5-etyylipyridyyli))tiatsolo-
 /3,2-a/bentsimidatsoli-1-oksidi

Samalla tavalla kuin esimerkissä 4 2,3-dihydro-2-
 5 (2-(5-etyylipyridyyli))tiatsolo/3,2-a/bentsimidatsolin
 annettiin reagoida m-klooriperoksibentsoehapon (1,2 g)
 kanssa, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (0,91 g),
 sp. 154-155°C.

Analyysi:

10 Saatu: C, 64,5; H, 5,3; N, 13,7; $C_{16}H_{15}N_3OS$ edellyttää:
 C, 64,6; H, 5,1; N, 14,1 %.

Esimerkki 29

6-syaano-2,3-dihydro-2-(2-pyridyyli)tiatsolo-
 /3,2-a/bentsimidatsoli ja 7-syaano-2,3-dihydro-2-
 15 (2-pyridyyli)tiatsolo/3,2-a/bentsimidatsoli

Samalla tavalla kuin esimerkissä 12 5-syaano-2-
 merkaptobentsimidatsolin (10,46 g) annettiin reagoida
 2-(1,2-dibromietyyli)pyridiini-hydrobromidin (20,76 g)
 kanssa kalium-tert.-butylaatin (15,46 g) läsnäollessa,
 20 jolloin saatiin otsikon yhdistettä (0,24 g), sp. 158-160°C.

Analyysi:

Saatu: C, 64,4; H, 3,6; N, 19,85; $C_{15}H_{10}N_4S$ edellyttää:
 C, 64,7; H, 3,6; N, 20,1 %.

Esimerkki 30

25 2,3-dihydro-2-(2-(4-metoksipyridyyli))tiatsolo-
 /3,2-a/bentsimidatsoli

(a) 2-bromiasetyyli-4-metoksipyridiiniä (11,5 g,
 0,05 moolia) ja 2-klooribentsimidatsolia (7,5 g, 0,05
 moolia) liuotettiin dimetyyliformamidiin (75 ml) ja jääh-
 30 dytettiin 2°C:seen. Lisättiin K_2CO_3 :a (12 g, 0,08 moolia)
 ja lämpötila kohosi 9°C:seen sekoitettaessa suspensiota
 1/2 tuntia. Seos lisättiin H_2O :hon (200 ml), jolloin saa-
 tiin kiinteätä ainetta, joka poistettiin suodattamalla.
 Emäliuokset uutettiin etyyliasetaatilla ja kiinteä aine
 35 liukeni uutteisiin. Orgaaninen liuos pestiin (suolaliuok-
 sella) ja kuivattiin ($MgSO_4$) ja puhdistettiin laskemalla
 piidioksidi-kolonnin läpi ja haihdutettiin kuiviin, jol-

lolin saatiin tarttuisaa kiinteätä ainetta. Trituroimalla propan-2-oli/di-isopropyylieetteri-seoksella saatiin 2-kloori-1-(2-(2-(4-metoksipyridyyli))-2-oksoetyyli)-bentsimidatsolia (7,2 g).

5 (b) Seosta, jossa oli vaiheen (a) tuotetta (7,2 g) ja tioureaa (2,4 g) etanolissa (50 ml), sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 1/4 tuntia ja lämmitettiin 2 tuntia 60°C:ssa. Liuos suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin ja jäännös liuotettiin veteen ja käsiteltiin NH₄OH-yli-
10 määrän kanssa, jolloin saatiin kiinteätä ainetta, joka puhdistettiin kromatografioimalla piidioksidilla etyyliasetaatilla, jolloin saatiin 2-merkaptio-1-(2-(2-(4-metoksipyridyyli))-2-oksoetyyli)bentsimidatsolia (2 g).

(c) Vaiheen (b) tuote liuotettiin 0,1-norm. NaOH:iin
15 (70 ml) ja etanoliin (30 ml) ja liuosta käsiteltiin NaBH₄:n (0,3 g) kanssa. Tunnin ajan ympäristön lämpötilassa sekoittamisen jälkeen saatua liuosta käsiteltiin puuhiilen kanssa, suodatettiin ja haihdutettiin pienitilavuiseksi. Jäännös tehtiin happameksi pH-arvoon 5 etikahapolla ja vesiliuos dekantoitiin erilleen. Jäännös
20 kiteytettiin propan-2-olista, jolloin saatiin 1-(2-hydroksi-2-(2-(4-metoksipyridyyli))etyyli)-2-merkaptobentsimidatsolia (1,1 g).

(d) Vaiheen (c) tuote (0,5 g) liuotettiin poly-
25 fosforihappoon (1,7 g) ja lämmitettiin sekoittaen 1 1/2 tuntia 120°C:ssa. Lisättiin vielä 1-(2-hydroksi-2-(2-(4-metoksipyridyyli))etyyli)-2-merkaptobentsimidatsolia (0,5 g) ja lämmittämistä jatkettiin 1 1/2 tuntia. Liuos tehtiin emäksiseksi Na₂CO₃-liuoksella, jolloin saatiin
30 kiinteätä ainetta, joka uutettiin etyyliasetaatilla. Uutteet kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin ja jäännöstä trituroitiin di-isopropyylieetterin kanssa, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (0,85 g), sp. 107-8°C.

Analyysi:

35 Saatu: C, 63,5; H, 4,8; N, 14,5; C₁₅H₁₃N₃O₅ edellyttää:
C, 63,6; H, 4,6; N, 14,8 %.

Esimerkki 31

2-(2-pyridyyli)tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsoli

Liuosta, jossa oli 2-merkpto-1-[2-okso-2-(2-pyridyyli)etyyli]bentsimidatsolia (1 g) polyfosforihapossa, lämmitettiin tunnin ajan 140°C:ssa. Liuos neutraloitiin Na₂CO₃-liuoksella ja uutettiin etyyliasetaatilla (700 ml). Uutteet kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin kiinteätä ainetta, joka kiteytettiin uudelleen etyyliasetaattietanoli-seoksesta, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (0,35 g), sp. 222-4°C.

Analyysi:

Saatu: C, 67,3; H, 3,5; N, 16,4; C₁₄H₉N₃S edellyttää:
C, 66,9; H, 3,6; N, 16,7 %.

Esimerkki 32

2,3-dihydro-2-[2-(6-metyylipyridyyli)tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsoli
Samalla tavalla kuin esimerkin 30 vaiheissa a)→d) 2-bromiasetyyli-6-metyylipyridiinin (11,4 g) annettiin reagoida 2-klooribentsimidatsolin (8,2 g) kanssa, jolloin saatiin 1-[2-(6-metyylipyrid-2-yyli)-2-oksoetyyli]-2-klooribentsimidatsolia (8,4 g). Tämän annettiin reagoida tioureaan kanssa, sitten NH₄OH:n kanssa, jolloin saatiin 1-[2-(6-metyylipyrid-2-yyli)-2-oksoetyyli]-2-merkptobentsimidatsolia (6,9 g); joka yhdiste pelkistettiin NaBH₄:lla, jolloin saatiin 1-[2-hydroksi-2-(6-metyylipyrid-2-yyli)etyyli]-2-merkptobentsimidatsolia (5,0 g). Käsittelemällä tätä polyfosforihapon kanssa saatiin otsikon yhdistettä (2,1 g), sp. 79-81°C.

Analyysi:

Saatu: C, 67,0; H, 4,8; N, 15,6 %; C₁₅H₁₃N₃S edellyttää:
C, 67,4; H, 4,9; N, 15,7 %.

Esimerkki 33

2,3-dihydro-2-[2-(6-metyylipyridyyli)tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsoli-1-oksidi

Samalla tavalla kuin esimerkissä 4 2,3-dihydro-2-[2-(6-metyylipyridyyli)tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsolin (1,0 g) annettiin reagoida m-klooriperoksibensoehapon

(0,71 g) kanssa, jolloin saatiin otsikon yhdistettä
1/4-hydraattina, 0,9 g, sp. 175-177°C.

Analyysi:

Saatu: C, 62,2; H, 4,4; N, 14,4 %; $C_{15}H_{13}N_3OS \cdot 1/4H_2O$

5 edellyttää: C, 62,6; H, 4,7; N, 14,6 %.

Esimerkki 34

2-[2-(6-metyylipyridyyli)]tiatsolo[3,2-a]bentsimi-
datsoli

Samalla tavalla kuin esimerkissä 31 1-[2-(6-metyy-
10 lipyrid-2-yyli)-2-oksoetyyli-2-merkaptobentsimidatsolin
(1,7 g) (valmistettu esimerkin 32 mukaisesti) annettiin
reagoida polyfosforihapon (20 g) kanssa, jolloin saatiin
otsikon yhdistettä 1/4-hydraattina, (0,8 g), sp. 235-7°C.
Analyysi:

15 Saatu: C, 67,15; H, 4,1; N, 15,4%; $C_{15}H_{11}N_3S \cdot 1/4H_2O$

Edellyttää: C, 66,8; H, 4,3; N, 15,6 %.

Esimerkki 35

2,3-dihydro-2-[2-(6-fenyylipyridyyli)]tiatsolo-
[3,2-a]bentsimidatsoli

20 Samalla tavalla kuin esimerkin 30 vaiheissa a)→d)
2-bromiasetyyli-6-fenyylipyridiini (14,1 g) muutetaan ot-
sikon yhdisteeksi seuraavien väliyhdisteiden kautta:

1-[2-(6-fenyylipyrid-2-yyli)-2-oksoetyyli]-2-klooribents-
imidatsoli,

25 1-[2-(6-fenyylipyrid-2-yyli)-2-oksoetyyli]-2-merkaptobents-
imidatsoli ja

1-[2-hydroksi-2-(6-fenyylipyrid-2-yyli)etyyli]-2-merkpto-
benstsimidatsoli; otsikon yhdisteen sp.=145-147°C.

Analyysi:

30 Saatu: C, 73,25; H, 4,9; N, 13,1 %; $C_{20}H_{15}N_3S$

Edellyttää: C, 72,9; H, 4,6; N, 12,75 %.

Esimerkki 36

2-[2-(6-fenyylipyridyyli)]tiatsolo[3,2-a]bents-
imidatsoli

35 Samalla tavalla kuin esimerkissä 31 1-[2-fenyyli-
pyrid-2-yyli)-2-oksoetyyli]-2-merkaptobentsimidatsolin

(2,0 g) (valmistettu väliyhdisteenä esimerkissä 35) annetaan reagoida polyfosforihapon kanssa, jolloin saadaan otsikon yhdistettä (1,7 g), sp. 267-268°C.

Analyysi:

5 Saatu: C, 73,3; H, 4,0; N, 12,5 %; $C_{20}H_{13}N_3S$

Edellyttää: C, 73,4; H, 4,0; N, 12,8 %.

Esimerkki 37

10 (R*R*)-2,3-dihydro-2-(4-metoksipyrid-2-yyli)tiatsolo[3,2-a]bentsimid-atsoli-1-oksidi ja sen (R*,S*)-isomeeri

Liuos, jossa oli 2,3-dihydro-2-[2-(4-metoksipyridyyli)]-tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsolia (0,6 g) CH_2Cl_2 :ssä (30 ml), jäähdytettiin 0°C:seen. Lisättiin puhdistettua m-klooriperoksibentsoehappoa (0,4 g) ja seosta sekoitettiin 15 1 1/2 tuntia. Lisättiin vielä m-klooriperoksibentsoehappoa (0,05 g) ja seosta sekoitettiin tunnin ajan ja pestiin (Na_2CO_3 -liuoksella ja suolaliuoksella), kuivatettiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografioimalla piidioksidilla seoksen etanoli/20 etyyliasetaattiseoksen ollessa eluenttina, minkä jälkeen kiteytettiin uudelleen asetonitriilistä, jolloin saatiin ensimmäisenä tuotteena otsikon yhdisteen R*R*-isomeeria (105 mg), sp. 193-5°C.

Analyysi:

25 Saatu: C, 60,5; H, 4,5; N, 14,1; $C_{15}H_{13}N_3O_2S$ edellyttää C, 60,2; H, 4,4; N, 14,0 %.

Asetonitriilistä eristettiin ja kiteytettiin uudelleen toista komponenttia, jonka Rf-arvo oli alhaisempi, jolloin saatiin otsikon yhdisteen vastaavaa R*S*-isomeeria (puhtaus 90 %) (115 mg), sp. 172-7°C.

Esimerkki 38

2,3-dihydro-2-(2-pyridyyli)tiatsolo [3,2-a]-bentsimidatsoli

35 a) 2-(2-bentsimidatsolyylitio)-2-(2-pyridyyli)-etikkahappoa (3,5 g) suspendoitiin dikloorimetaaniin (100 ml) ja jäähdytettiin 0°C:seen. Lisättiin N,N'-di-

sykloheksyylikarbodi-imidiä (2,55 g) ja seosta sekoitettiin kunnes ohkokromatograafinen analyysi osoitti, että lähtöainetta ei ollut enää jäljellä.

5 Liuotin poistettiin vakuuissa ja jäännös suspensioitiin asetoniin ja suodatettiin. Liuotin poistettiin vakuuissa ja jäännös liuotettiin kloroformiin. Orgaaninen liuos pestiin laimealla natriumvetykarbonaattiliuoksella, sitten vedellä ja kuivattiin (MgSO_4). Jäännös puhdistettiin piidioksidilla käyttämällä eluenttina kloroformia, jolloin saatiin 2-(2-pyridyyli)-tiatsolo/ $\sqrt[3]{3,1-a}$ /bentsimidatsol-3(2H)-oni.

b) Vaiheen a) tuote pelkistetään käyttämällä diboraania, jolloin saadaan otsikon yhdistettä, di-HCl-suolan sp. 226 - 229°C (haj.).

15 Esimerkki 39

2,3-dihydro-2-(2-pyridyyli)tiatsolo/ $\sqrt[3]{3,2-a}$ /bentsimidatsoli.

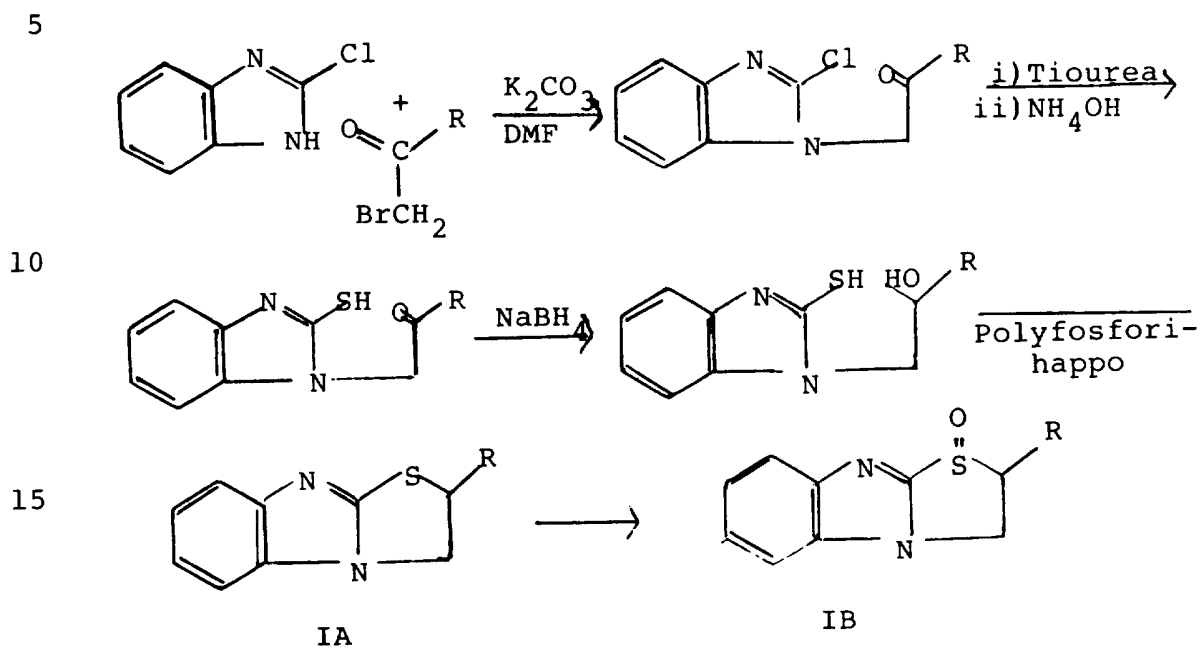
a) Samalla tavalla kuin esimerkissä 30(a) 2-bromiasetyyliopyridiinin annetaan reagoida 2-klooribentsimidatsolin kanssa, jolloin saadaan 2-kloori-1-/ $\sqrt[2]{2-(2-pyridyyli)2-oksoetyyli}$ /bentsimidatsoli. Tämä yhdiste pelkistetään esimerkissä 30(c) kuvatulla tavalla käyttäen natriumborohydridiä, jolloin saadaan 2-kloori-1-/ $\sqrt[2]{2-(2-pyridyyli)-2-hydroksietyyli}$ /bentsimidatsoli.

b) Vaiheesta (a) saadaan tuote liuotetaan ylimäärin käytettyyn kylmään tionyylikloridiin, ja muodostunutta liuosta keitetään palautusjäähdyttären 15 minuuttia. Jäähdytettäessä ja haihdutettaessa tionyylikloridi saadaan 2-kloori-1-/ $\sqrt[2]{2-(2-pyridyyli)-2-kloorietyyli}$ /bentsimidatsoli hydrokloridisuolana.

c) Vaiheesta (b) saatua tuotetta metanolissa käsitellään 2 moolilla natriumvetysulfidia, jolloin saadaan otsikon mukainen yhdiste, di-HCl-suolan sp. 226-229°C.

Esimerkki 40

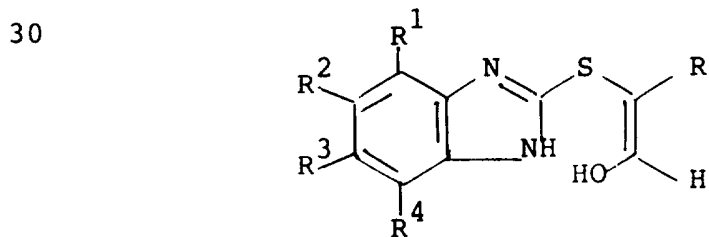
Esimerkissä 30 kuvatulla tavalla valmistetaan seuraavat kaavan (IA) ja (IB) mukaiset yhdisteet seuraavan reaktiokaavion mukaan:



	<u>Kaava</u>	<u>R</u>	<u>sp^oC</u>
20			
a)	I A	2-tienyyli	124-6 ^o C
b)	I B	2-tienyyli	187-9 ^o C
c)	I A	2-furyyli	124-6 ^o C
d)	I B	2-furyyli	194-6 ^o C
25	e)	I A	2-tiatsolyyli
	f)	I A	2-naftyyli
			152-4 ^o C
			264-8 ^o C

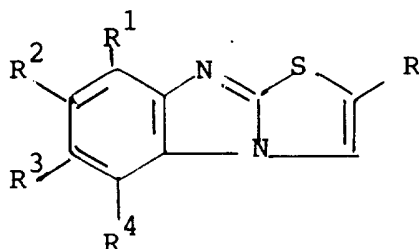
Esimerkki 41

Yhdiste, jolla on kaava:



syklisoidaan kuumentamalla sitä tolueenissa poistaen samanaikaisesti vettä atseotrooppisesti, jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava:

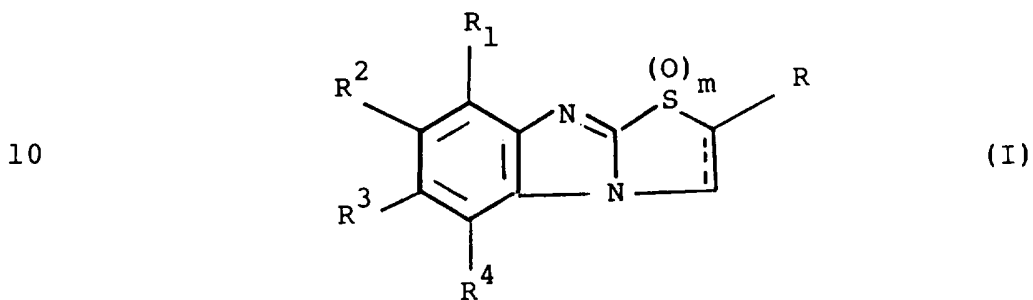
5



10	jossa R, R ¹ , R ² , R ³ ja R ⁴ merkitsevät seuraavaa:					
	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>R</u>	<u>mp</u> ^{°C}
	H	CF ₃	H	H	2-pyridyyli	234 ^{°C} (seos)
	H	H	CF ₃	H	2-pyridyyli	
	H	MeO	H	H	2-pyridyyli	177-187 ^{°C}
15	H	H	MeO	H	2-pyridyyli	(3/4-hydraatti, seos)
	H	H	H	H	4-fenyyli-2-pyridyyli	113-5 ^{°C}
						(1/4-hydraatti)
	H	MeO	MeO	H	2-pyridyyli	199,5 ^{°C}
20	H	H	H	H	3-metyyli-2-pyridyyli	212 ^{°C}
	H	Me	Me	H	2-pyridyyli	255-257 ^{°C}
	H	H	H	H	3,4-dikloorifenyyli	227-232 ^{°C}
	H	H	H	H	4-metyyli-2-pyridyyli	235 ^{°C}
	H	H	H	H	3-hydroksi-2-pyridyyli	209-210 ^{°C}
25	H	Cl	Cl	H	4-metyylifenyyli	174-177 ^{°C}
	H	H	H	H	3,5-dimetyyli-2-pyridyyli	230 ^{°C} (1/4-hydraatti)
	H	Cl	Cl	H	3,5-dikloori-2-pyridyyli	307-9 ^{°C} (haj.)
	H	H	H	H	4-metoksi-2-pyridyyli	182-183 ^{°C}
30	H	H	H	H	3,5-dimetyyli-4-metoksi-2-pyridyyli	218-221 ^{°C} (1/2-hydraatti)

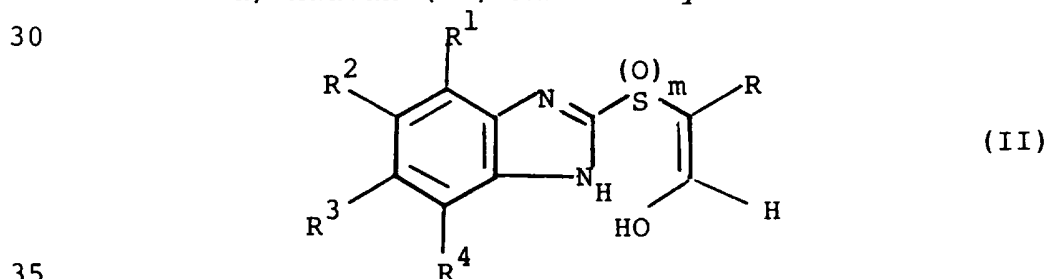
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan (I) mukaisten terapeuttisesti
käyttökelpoisten tiatsolo- $\overline{[3,2-a]}$ bentsimidatsolien ja nii-
den 2,3-dihydroanalogien sekä niiden farmaseuttisesti hy-
väksyttävien suolojen valmistamiseksi,



jossa kaavassa katkoviiva edustaa vaihtoehtoista sidosta,
R merkitsee fenyyliä tai pyridyyliä, joissa on substituent-
tina 1-3 substituenttia ryhmästä alempi alkyyli, alempi
alkoksi, halogeeni, hydroksi, syano, nitro, trifluorimet-
yyli tai fenyyli, tai R merkitsee naftyyliä, tienyyliä,
furyyliä tai tiatsolyyliä tai fenyyllillä substituotua
tiatsolyyliä, R¹ ja R⁴ merkitsevät vetyä tai alempaa al-
kyyliä, R² ja R³ merkitsevät vetyä, halogeenia, alempaa
alkyyliä, alempaa alkoksia, alempialkoksikarbonyyliä, sya-
noa tai trifluorimetyyliä; ja m merkitsee lukua 0 tai 1;
lukuunottamatta sellaisia kaavan (I) mukaisia yhdisteitä,
joissa R¹, R², R³ ja R⁴ ovat kaikki vetyjä, R on fenyyli, p-kloo-
rifenyyli, p-bromifenyyli, p-tolyyli, p-metoksifenyyli, p-fe-
nyylifenyyli, 1-naftyyli tai 2-tienyyli, m on 0 ja vaihto-
ehtoinen sidos on läsnä, t u n n e t t u siitä, että

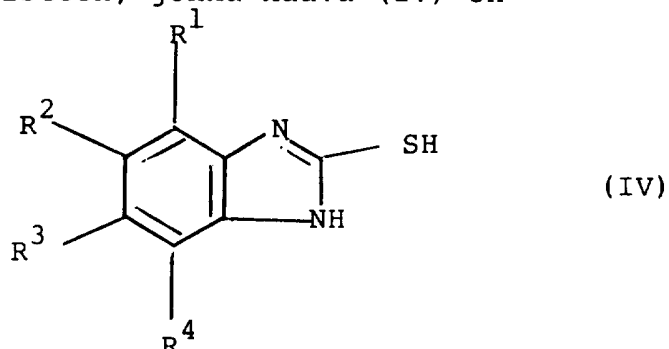
a) kaavan (II) mukainen yhdiste



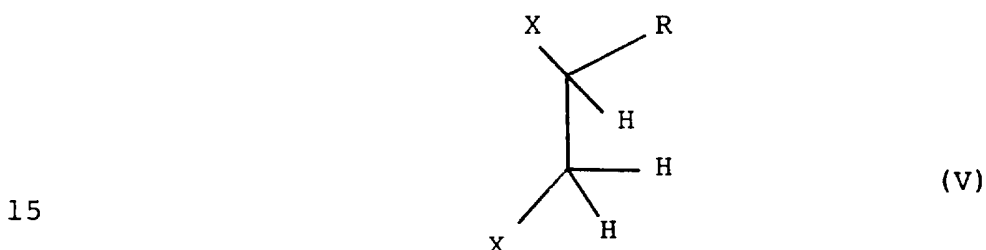
jossa kaavassa m, R, R¹, R², R³ ja R⁴ ovat edellä määri-

teltyjä, syklisoidaan vettä poistamalla; tai

b) yhdisteen, jonka kaava (IV) on

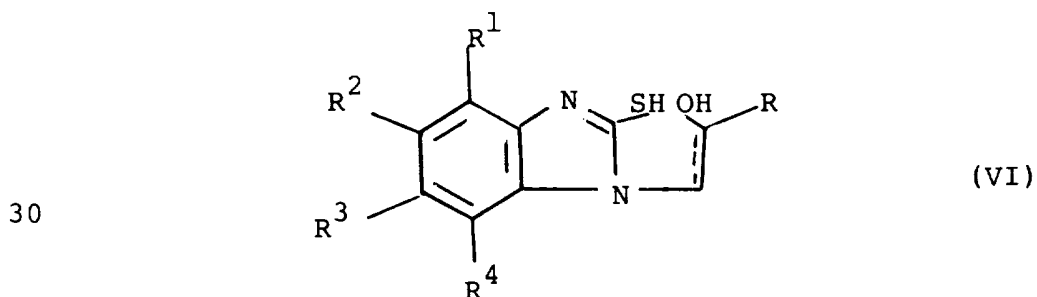


10 annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jonka kaava (V) on



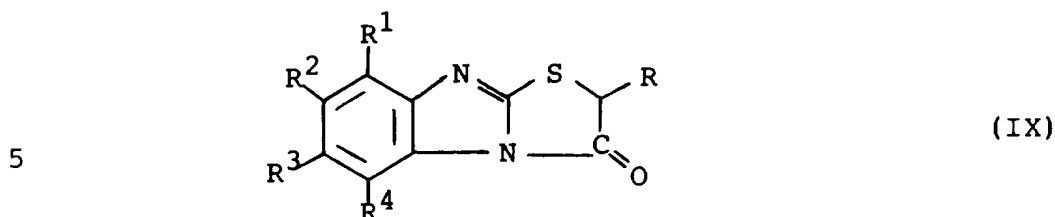
joissa kaavoissa R, R¹, R², R³ ja R⁴ ovat edellä määriteltäviä, X-ryhmien ollessa samoja tai erilaisia halogeeni-
 20 neja, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa m on 0 ja vaihtoehtoinen sidos ei ole läsnä, ja lisäksi kun X on bromi kaavan (V) mukaisessa yhdisteessä, saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa vaihtoehtoinen sidos on läsnä; tai

25 c) yhdiste, jonka kaava on (VI), syklisoidaan happamissa tai emäksisissä olosuhteissa



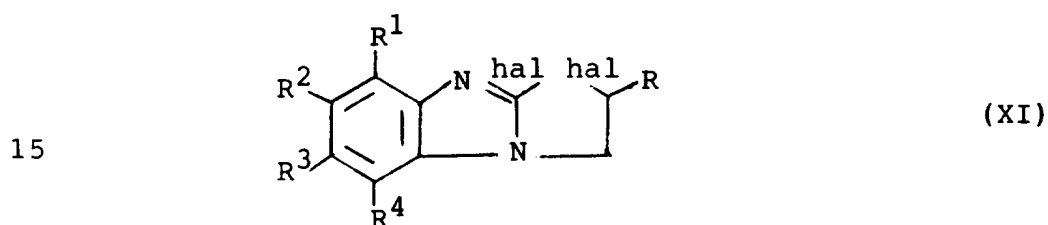
jossa
 35 katkoviiva, R, R¹, R², R³ ja R⁴ ovat edellä määriteltäviä, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa m on 0; tai

d) yhdiste, jonka kaava on



jossa R, R¹, R², R³ ja R⁴ ovat edellä määriteltäviä, pelkistetään diboraanilla, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa m on 0 ja vaihtoehtoinen sidos ei ole läsnä; tai

e) yhdisteen, jonka kaava on



jossa

hal, R, R¹, R², R³ ja R⁴ ovat edellä määriteltäviä, annetaan reagoida

(i) alkalimetallisulfidin tai hydrosulfidin,
 (ii) ammoniumsulfidin tai polysulfidin tai
 (iii) H₂S:n kanssa tertiäärisen amiinin läsnäollessa,
 jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa m on 0;
 25 tai

f) yhdiste, joka on kaavan (I) mukainen, jossa m on 0, hapetetaan vastaavaksi kaavan (I) mukaiseksi oksidiksi, jossa m on 1, tai kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa m on 1, pelkistetään, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste,
 30 jossa m on 0; tai

g) vapaana emäksenä oleva kaavan (I) mukainen yhdiste muutetaan happoadditiosuolaksi tai kvaternääriseksi ammoniumsuo-
 laksi tai happoadditiosuola neutraloidaan, jolloin saadaan vapaata emäsmuotoa.

35 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
 n e t t u siitä, että valmistetaan 2,3-dihydro-2-(2-pyri-

dyyli)tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsoli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että valmistetaan 2,3-dihydro-2-(2-pyri-
5 dyyli)tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsoli-1-oksidei tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

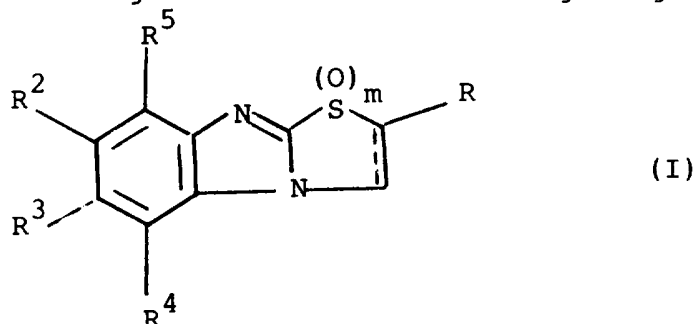
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että valmistetaan 6,7-dikloori-2,3-dihydro-2-(2-metyyli-pyrid-5-yyli)tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsoli
10 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että valmistetaan 2,3-dihydro-6,7-dimetyyli-2-(2-pyridyyli)tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsoli-1-oksidei
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

15 6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että valmistetaan 2-(2-(5-etyylipyridyyli)-tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsoli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

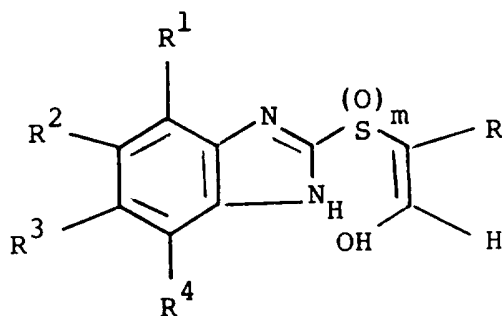
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara tiazolo-[3,2-a]bensimidazoler med formeln (I) och 2,3-dihydroanaloger samt farmaceutiskt godtagbara salter därav,



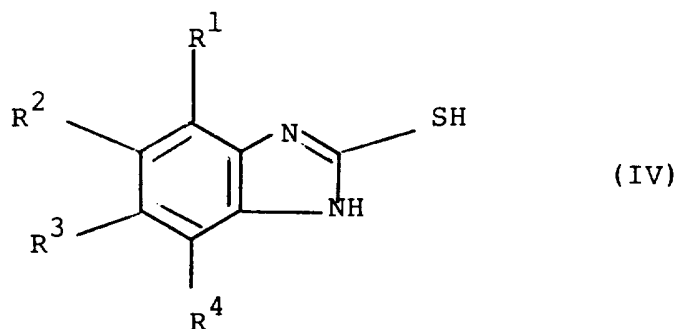
i vilken formel den streckade linjen står för en valfri bindning, R betecknar fenyl eller pyridyl, vilka som substituenten innehåller 1-3 substituenten från gruppen lägre alkyl, lägre alkoxi, halogen, hydroxi, cyano, nitro, trifluormetyl eller fenyl, eller R betecknar naftyl, tienyl, furyl eller tiazolyl eller tiazolyl som substituerats med fenyl, R¹ och R⁴ betecknar väte eller lägre alkyl, R² och R³ betecknar väte, halogen, lägre alkyl, lägre alkoxi, lägrealkoxikarbonyl, cyano eller trifluormetyl; och m betecknar talet 0 eller 1; med undantag av sådana föreningar med formeln (I); där R¹, R², R³ och R⁴ alla är väte, R är fenyl, p-klorfenyl, p-bromfenyl, p-tolyl, p-metoxifenyl, p-fenylfenyl, 1-naftyl eller 2-tienyl, m är 0 och den valfria bindningen är närvarande, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

a) cykliserar en förening med formeln (II)

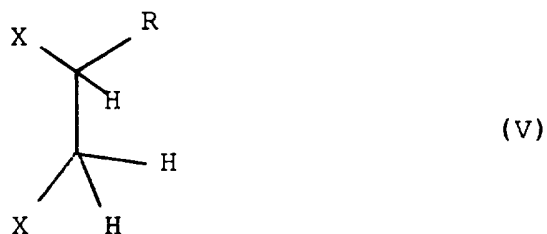


i vilken formel m, R, R¹, R², R³ och R⁴ har samma betydelse som ovan, genom eliminerande av H₂O; eller

b) omsätter en förening med formeln (IV)



med en förening med formeln (V)

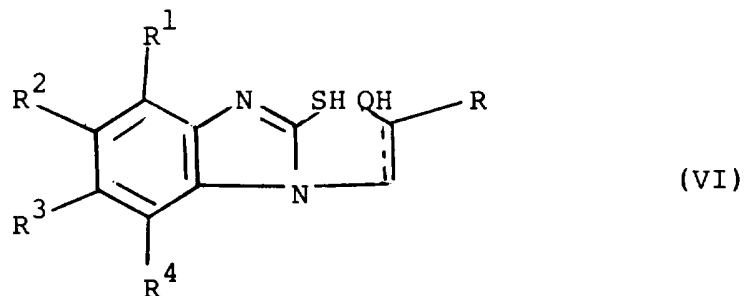


i vilka formler R, R¹, R², R³ och R⁴ har samma betydelse som ovan, varvid X-grupperna är lika eller olika halogener, för erhållande av en förening med formeln (I), där m är 0 och den valfria bindningen inte är närvarande, och ytterligare då X är brom i föreningen med formeln (V), för erhållande av en förening med formeln (I), där den valfria bindningen är närvarande, eller

20

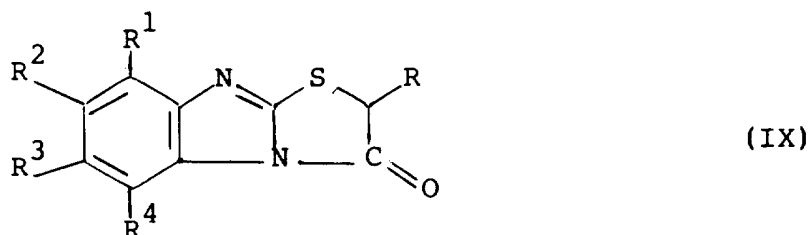
25

c) cykliserar en förening med formeln (VI) vid syra eller basiska betingelser,



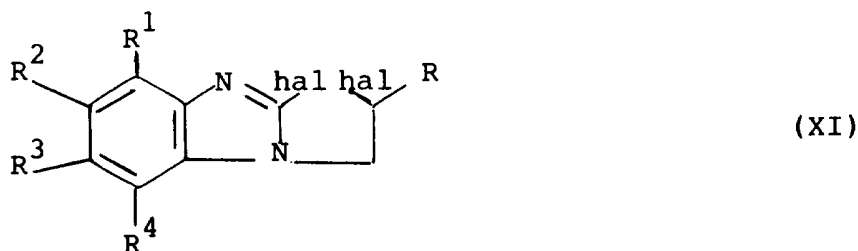
vari den streckade linjen, R , R^1 , R^2 , R^3 och R^4 har samma betydelse som ovan, för erhållande av en förening med formeln (I), där m är 0; eller

d) reducerar en förening med formeln



vari R , R^1 , R^2 , R^3 och R^4 har samma betydelse som ovan, med diboran, för erhållande av en förening med formeln (I), där m är 0 och den valfria bindningen inte är närvarande; eller

e) omsätter en förening med formeln



vari hal , R , R^1 , R^2 , R^3 och R^4 har samma betydelse som ovan, med

(i) en alkalimetallsulfid eller hydrosulfid,

(ii) ammoniumsulfid eller polysulfid eller

(iii) H_2S i närvaro av en tertiär amin,

för erhållande av en förening med formeln (I), där m är 0; eller

f) oxiderar en förening med formeln (I), där m är 0,

till en motsvarande oxid med formeln (I), där m är 1,

eller reducerar en förening med formeln (I), där m är 1,

för erhållande av en förening med formeln (I), där m är 0; eller

g) omvandlar en förening med formeln (I) i form av

en fri bas till ett syraadditionssalt eller kvaternärt

ammoniumsalt eller neutraliserar syraadditionssaltet, för
erhållande av en fri basform.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 2,3-dihydro-2-
5 (2-pyridyl)thiazolo[3,2-a]bensimidazol eller ett farmaceu-
tiskt godtagbart salt därav.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 2,3-dihydro-2-
(2-pyridyl)thiazolo[3,2-a]bensimidazol-1-oxid eller ett
10 farmaceutiskt godtagbart salt därav.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 6,7-diklor-2,3-
dihydro-2-(2-metylpyrid-5-yl)thiazolo[3,2-a]bensimidazol
eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 2,3-dihydro-6,7-
dimetyl-2-(2-pyridyl)thiazolo[3,2-a]bensimidazol-1-oxid
15 eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav.

6. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 2-(2-(5-etylpy-
ridyl)thiazolo[3,2-a]bensimidazol eller ett farmaceutiskt
20 godtagbart salt därav.