



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

81585

C (12) *Patent*
PUBLISHED FOR INFORMATION

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

C 07D 513/14
// (C 07D 513/14, 239/00, 249/00, 277/00, 285/00)

(21) Patentihakemus - Patentansökning	851617
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	24.04.85
(24) Alkupäivä - Löpdag	24.04.85
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	26.10.85
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.07.90
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
25.04.84 JP 59-83232 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Daiichi Seiyaku Co., Ltd., 14-10, Nihonbashi 3-chome, Chuo-ku, Tokyo, Japan, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Isoda, Sumiro, c/o Daiichi Seiyaku Research Laboratories, 16-13, Kitakasai 1-chome, Edogawaku, Tokyo, Japan, (JP)
2. Suzuki, Norio, c/o Daiichi Seiyaku Research Laboratories, 16-13, Kitakasai 1-chome, Edogawaku, Tokyo, Japan, (JP)
3. Miwa, Tamotsu, c/o Daiichi Seiyaku Research Laboratories, 16-13, Kitakasai 1-chome, Edogawaku, Tokyo, Japan, (JP)
4. Aibara, Shunzo, c/o Daiichi Seiyaku Research Laboratories, 16-13, Kitakasai 1-chome, Edogawaku, Tokyo, Japan, (JP)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

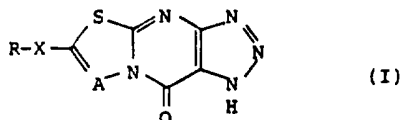
Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten tiatsolo- ja
/1,3,4/tiadiatsolo/3,2-a//1,2,3/triatsolo/4,5-d/pyrimidin-9(1H)-onijohdannaisten
valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva tiatsolo- och
/1,3,4/tiadiazolo/3,2-a//1,2,3/triazolo/4,5-d/pyrimidin-9(1H)-onderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI C 53457 (C 07D 487/04), FI C 74472 (C 07D 513/04), US A 4223032 (A 61K 31/475)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön kohteena on menetelmä uusien kaavan I mukaisten triatsolopyri-
midiiniyhdisteiden ja niiden fysiologisesti hyväksyttävien suolojen val-
mistamiseksi



jossa A on CH tai N; R on aryyli-ryhmä tai heterosyklinen ryhmä, joissa kummassakin voi olla substituenttina yksi tai useampia substituentteja ryhmästä, jonka muodostavat alkyyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia, alkyleeniryhmä, jossa on 1-10 hiiliatomia, sykloalkyyliryhmä, jossa on 3-10 hiiliatomia, alkoksiryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia, alkyleenidioksiryhmä, jossa on 1-8 hiiliatomia ja halogeeniatomi; ja X on yksinkertainen sidos, alkyleeniryhmä, jossa on 1-10 hiiliatomia tai alkenyleeniryhmä, jossa on 2-10 hiiliatomia, jotka kumpikin voivat olla sitoutuneina substituenttiin R tai kondensoituneeseen renkaaseen happi- tai rikkiatomin välityksellä ja joissa voi olla substituenttina yksi tai useampia substituentteja ryhmästä, jonka muodostavat alkyyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia, aryyli-ryhmä ja heterosyklinen ryhmä. Näillä yhdisteillä on erinomainen allergian vastainen vaikutus suun kautta annettuna ja ne ovat käyttökelpoisia hoidettaessa ja ehkäistäessä ennakolta allergisia sairauksia kuten keuhkoastmaa, allergisia maha-suoli-sairauksia, herkistymänuhaa, heinäkuumetta, nokkosihottumaa ja näiden kaltaisia sairauksia.

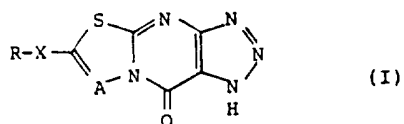
Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av nya triaxolpyramidinföreningar med formeln I, och deras fysiologiskt godtagbara salt, varvid

A är CH eller N;

R är en arylgrupp eller en heterocyklisk grupp, vilka vardera som substituent kan bära en eller flera substituent, vilka valts bland en alkylgrupp med 1-6 kolatomer, en alkylengrupp med 1-10 kolatomer, en cykloalkylgrupp med 3-10 kolatomer, en alkoxigrupp med 1-6 kolatomer, en alkylendioxygrupp med 1-8 kolatomer och en halogenatom; och

X är en enkel bindning, en alkylengrupp med 1-10 kolatomer eller en alkylengrupp med 2-10 kolatomer, vilka vardera kan vara bundna vid substituenten R eller vid den kondenserade ringen via en syre- eller svavelatom och vilka som substituent kan bära en eller flera substituent, vilka valts bland en alkylgrupp med 1-6 kolatomer, en arylgrupp och en heterocyklisk grupp.

Dessa föreningar har utmärkt antiallergisk aktivitet vid oral administration och är användbara vid behandling och profylax av allergiska sjukdomar, såsom vid bronkial astma, allergiska mag/tarm-störningar, allergisk rhinitis, höfeber, nässelfeber och liknande.

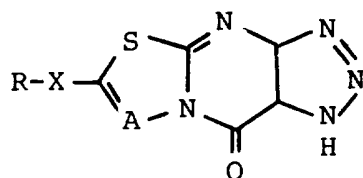


Menetelmä terapeutisesti aktiivisten tiatsolo- ja [1,3,4]tiadiatsolo[3,2-a][1,2,3]triatsolo[4,5-d]pyrimidin-9(1H)-onijohdannaisten valmistamiseksi

5 Tämä keksintö koskee menetelmää triatsolopyrimidiini-johdannaisten ja niiden fysiologisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, jotka ovat käyttökelpoisia liikaherkkyyden vastaisina aineina.

Hyvin tunnettua on, että kemiallinen välittäjä, jota vapautuu antigeenivasta-ainereaktiossa, esim. histamiini, esittää merkittävää osaa allergian aiheuttajana. Tyypillisiä tunnettuja aineita, joilla on ehkäisevä vaikutus kemiallisten välittäjien vapautumiseen, on natriumkromoglykaatti, joka on esitetty GB-patentissa 1 144 906. 10 Tämä yhdiste ei kuitenkaan ole tehokas suun kautta annettuna ja yleensä sitä annetaan sisäänhengittämällä tai toisin paikallisoin antotavoin vesiliuoksenaan. Yhdisteen anto sisäänhengittämällä tuottaa selviä vaikeuksia annettaessa sitä pikkulapsille tai lapsille eikä sitä lisäksi 20 voida antaa potilaille, jotka ovat herkkiä jauheen aiheuttamalle ärsytykselle, ja vesiliuoksen paikallinen anto rajoittuu vain antoon nenäonteloon. Täten erinomaisten allergian vastaisten, oraaliseen antoon sopivien aineiden kehittäminen on ollut toivottavaa jo kauan.

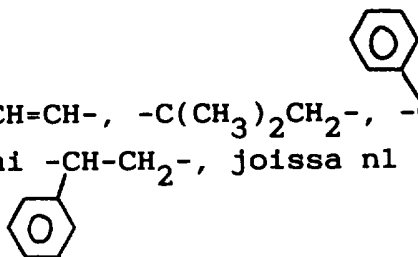
25 Tuloksena laajoista tutkimuksista antiallergisesti aktiivisten yhdisteiden löytämiseksi tämän keksinnön tekijät totesivat, että uusilla triatsolopyrimidiini-johdannaisilla, joita esittää alla oleva kaava (I), on erinomainen allergian vastainen vaikutus. Keksinnön kohteena on siten menetelmä tiatsolo- ja [1,3,4]tiadiatsolo- 30 [3,2-a][1,2,3]triatsolo[4,5-d]pyrimidin-9(1H)-onijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava (I)



(I)

- 5 jossa A on CH tai N; R on fenyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla ryhmästä, jonka muodostavat 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyyli-ryhmä, sykloheksyyli-ryhmä, 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alkoksiryhmä, halogeeniatomi, metyleenidiksiryhmä,
 15 $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$ ja $-(CH_2)_4-$, tai tienyyli-, furyyli-, pyridyyli-, kromanyyli-, kromenyyli-, isokromanyyli-, bentsodioksanyyli- tai isoksatsolyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla ryhmästä, jonka muodostavat 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyyli-ryhmä, halogeeniatomi,
 20 $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ ja $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$, ja X on yksinkertainen sidos,

- 25 $-(CH_2)_{n1}-$, $-CH=CH-$, $-C(CH_3)_2CH_2-$, $-C=CH-$, $-O(CH_2)_{n2}-$, $-S(CH_2)_{n3}-$ tai $-CH-CH_2-$, joissa $n1$ on 1 - 4 ja $n2$ ja $n3$



- 30 ovat 1 tai 2, ja niiden fysiologisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.

- Kondensoitu rengas, joka on oleellisena osana tämän keksinnön yhdisteissä, so tiatsolo[3,2-a][1,2,3]triatsolo[4,5-d]pyrimidiini ja [1,3,4]tiadiatsolo[3,2-a]-[1,2,3]triatsolo[4,5-d]pyrimidiini, on uusi kondensoitu
 35 rengas, joka on ensimmäisen kerran syntetisoitu tämän keksinnön yhteydessä.

Tämän keksinnön mukaisesti valmistetuilla kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on seuraavat tyypilliset ominaisuudet:

5 a) Näillä yhdisteillä on ehkäisevä vaikutus kemiallisten välittäjien vapautumiseen, joita muodostuu antigeenivasta-ainereaktiossa, ei ainoastaan histamiinin vapautumiseen, joka on ollut hyvin tunnettu kemiallisena välittäjänä, vaan myös niin sanotun "hitaasti reagoivan anafylaksis"-aineen (SRS-A) vapautumiseen, jonka on viime
10 aikoina todettu esittävän merkittävää osaa kemiallisena välittäjänä astmakohtauksessa.

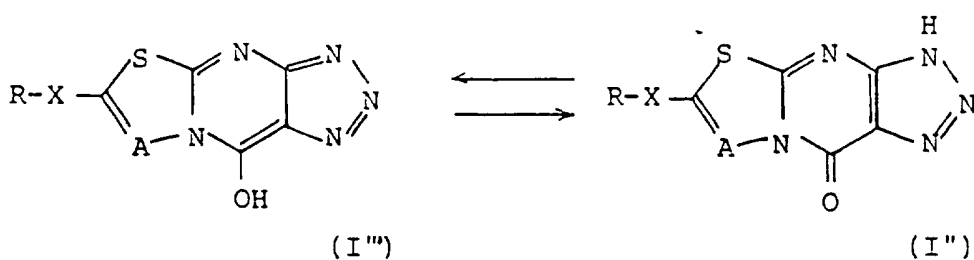
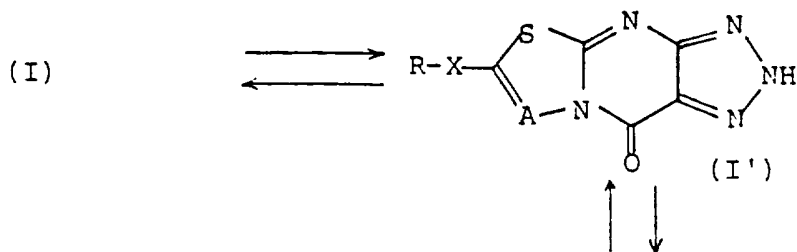
b) Näillä yhdisteillä on tällainen ehkäisevä vaikutus suun kautta annettuna.

Nämä yhdisteet ovat sen vuoksi käyttökelpoisia
15 hoidettaessa ja ennaltaehkäistäessä allergisia sairauksia kuten keuhkoastmaa, allergisia maha-suoli-sairauksia, allergista nuhaa, heinänuhaa, nokkosihottumaa ja näiden kaltaisia sairauksia.

Esimerkkejä kaavan I mukaisissa yhdisteissä substituentteina olevista alkyyliryhmistä ovat metyyli-,
20 etyyli-, n-propyyli-, isopropyyli-, n-butyli-, tert-butyyliryhmät ja näiden kaltaiset ryhmät.

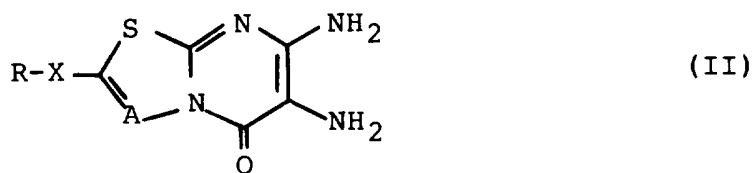
Allergian vastaisen vaikutuksen kannalta edullisia ovat kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa X merkitsee
25 alkyleeniryhmää ja R merkitsee fenyyli-ryhmää, jossa voi olla substituenttina yksi tai useampia substituentteja ryhmästä, jonka muodostavat alkyyliryhmä, alkoksiryhmä ja halogeeniatomi. Edullisimpia ovat kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa X merkitsee etyleeniryhmää ja R merkitsee
30 fenyyli-ryhmää, halogeenifenyyli-ryhmää tai alkyylifenyyli-ryhmää.

Vaikkakin kaavan (I) mukaiset yhdisteet on esitetty mukavuussyistä 1H-9-okso-yhdisteinään, on selvää, että
näillä yhdisteillä on seuraavat tautomeerimuodot (I'),
35 (I'') ja (I'''), joiden valmistus sisältyy tämän keksinnön piiriin.



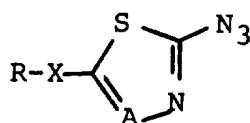
Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä valmistetaan keksinnön mukaisesti siten, että

a) yhdiste, jolla on kaava (II)



jossa R, X ja A ovat edellä määritellyt, tai sen suola diatsotoidaan natriumnitriitillä hapossa tai typpihapokkeen esterillä, tai

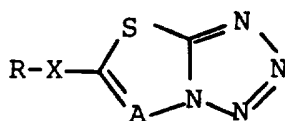
b) yhdiste, jolla on kaava (III)



(III)

5

tai sen tautomeeri, jolla on kaava (IV)



(IV)

10

joissa kaavoissa A, R ja X ovat edellä määritellyt, tai
 näiden tautomeerien seos saatetaan reagoimaan syaanietik-
 kahappoesterin kanssa liuottimessa emäksen läsnäollessa,
 ja haluttaessa muutetaan saatu kaavan (I) mukainen yhdis-
 te fysiologisesti hyväksyttäväksi suolakseen.

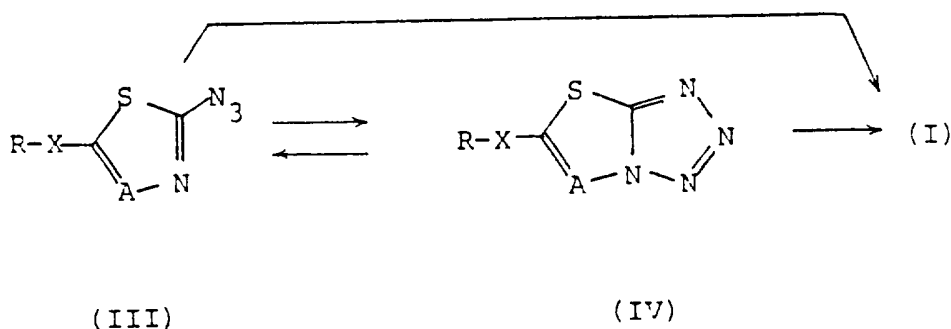
Diatsotoitaessa kaavan (II) mukaista yhdistettä
 tai sen suolaa natriumnitriilillä hapossa (menetelmävaih-
 toehto a) voidaan happona käyttää epäorgaanista happoa
 kuten esimerkiksi kloorivetyhappoa, bromivetyhappoa tai
 näiden kaltaisia happoja, orgaanista happoa kuten esimer-
 kiksi etikkahappoa, propionihappoa tai näiden kaltaisia
 happoja tai niiden seoksia. Diatsotointireaktiossa nit-
 riittiä käytetään ainakin ekvimoolimäärin kaavan (II) mu-
 kaiseen yhdisteeseen nähden, ja happoa käytetään tavalli-
 sesti suuri ylimäärä kaavan (II) mukaiseen yhdisteeseen
 nähden. Reaktio voidaan suorittaa yleensä jäällä jäähdyt-
 täen tai enintään huoneen lämpötilassa (noin 1-30 °C:ssa)
 noin 30 minuutin - noin 10 tunnin aikana.

Vaihtoehtoisesti edellä mainittu diatsotointi voi-
 daan suorittaa antamalla kaavan (II) mukaisen yhdisteen
 reagoida typpihapoke-esterin kuten isoamyylinitriitin,
 tert-butyylinitriitin, jne kanssa liuottimessa kuten di-
 metyyliformamidissa, jne.

35

Menetelmävaihtoehtoa (b) kuvaa seuraava reaktio-
kaavio

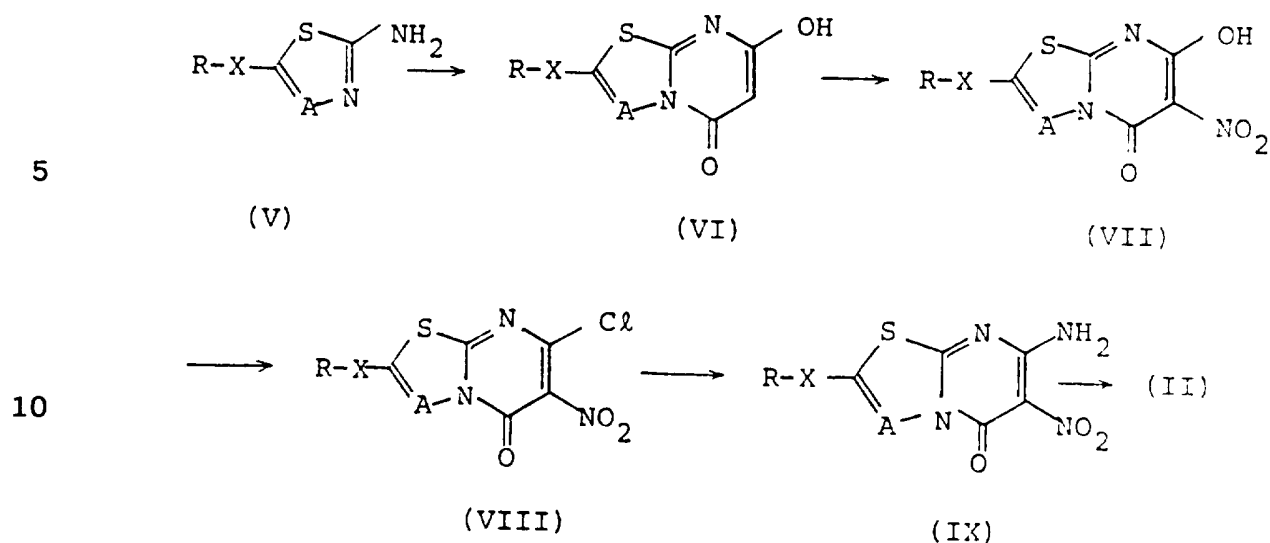
5



10

15 jossa A, R ja X ovat edellä määriteltäviä. Tässä menetel-
mässä kaavan (III) mukainen yhdiste tai sen tautomeeri,
jota esittää kaava (IV), tai niiden seos saatetaan rea-
goimaan syaanietikkahappoesterin kuten metyyllisyaniase-
taatin, etyyllisyaniasetaanin ja näiden kaltaisen esterin
20 kanssa, liuottimessa kuten metanolissa, etanolissa jne,
alkalin kuten natriumalkoholaatin, so natriummetylaatin
tai natriummetylaatin läsnäollessa. Reaktio voidaan suo-
rittua lämpötilan ollessa rajoissa huoneen lämpötila -
käytettävän liuottimen kiehumispiste noin 30 minuutin -
25 noin 10 tunnin aikana.

Edellä mainituissa menetelmissä käytettävät kaavo-
jen (II), (III) ja (IV) mukaiset lähtöaineet ovat uusia
yhdisteitä ja niitä voidaan valmistaa seuraavin menetel-
min



15 jossa A, R ja X ovat edellä määriteltäviä.

Myöskin eräät kaavan (V) esittämistä yhdisteistä ovat uusia yhdisteitä, joita voidaan valmistaa tunnetun menetelmän mukaisesti, jolla valmistetaan tiadiatsolijohdannaissia kuten on kuvattu esimerkiksi patenttihakemuksessa JP (OPI) nro 177997/83 (tässä käytettynä termi "OPI" tarkoittaa tutkimatonta julkaistua patenttihakemusta), tai tunnetulla menetelmällä, jolla valmistetaan tiatsolijohdannaissia kuten on kuvattu esimerkiksi artikkelissa Ya.G. Bálon, M.D. Shul'man, N.V. Kuznetsov; Zh. Org. Khim., Vol. 15, nro 11, s 2351, 1979.

Edellä mainittuja menetelmiä lähtöaineiden valmistamiseksi selostetaan seuraavassa yksityiskohtaisesti.

Kaavan (VI) mukaista yhdistettä voidaan valmistaa antamalla kaavan (V) mukaisen yhdisteen reagoida malonihappoesterin, edullisesti 2,4,6-trikloorifenyyylimalonatnin kanssa, ilman liuotinta tai inertin liuottimen, esimerkiksi Dowtherm A:n, jne läsnäollessa. Reaktio voidaan suorittaa lämpötilan ollessa välillä noin 100 - noin 250 °C noin 30 minuutin - noin 10 tunnin kuluessa.

35 Kaavan (VII) mukaista yhdistettä voidaan valmistaa antamalla kaavan (VI) mukaisen yhdisteen reagoida savua-

van typpihapon kanssa ilman liuotinta tai inertin liuottimen läsnäollessa, esimerkiksi etikkahapon, dietyylietterin jne läsnäollessa. Reaktio voidaan suorittaa jäällä jäähdyttäen tai lämpötilan ollessa enintään noin 80 °C
5 noin 30 minuutin - noin 15 tunnin aikana.

Kaavan (VIII) mukaista yhdistettä voidaan valmistaa antamalla kaavan (VII) mukaisen yhdisteen reagoida fosforioksikloridin kanssa happoa sitovan aineen läsnäollessa ja liuottimen läsnäollessa tai ilman sitä. Ensisi-
10 jaisia happoa sitovia aineita ovat orgaaninen emäs kuten dimetyylianiiliini, dietyylianiiliini, tripropyyliamiini jne. Reaktio voidaan suorittaa lämpötilan ollessa huoneen lämpötilan - noin 100 °C:n välillä, noin 30 minuutin -
noin 5 tunnin kuluessa.

15 Kaavan (IX) mukaista yhdistettä voidaan valmistaa antamalla kaavan (VIII) mukaisen yhdisteen reagoida ammoniakkin kanssa liuottimen, esimerkiksi alkoholin, dimetyylliformamidin, dioksaanin ja näiden kaltaisen liuottimen läsnäollessa tai ilman sitä. Reaktio voidaan suorittaa
20 jäällä jäähdyttäen tai enintään noin 80 °C:n lämpötilassa noin 30 minuutin - noin 5 tunnin kuluessa.

Kaavan (II) mukaista lähtöyhdistettä voidaan valmistaa käsittelemällä kaavan (IX) mukaista yhdistettä tavallisen pelkistysreaktion mukaisesti, esimerkiksi pel-
25 kistämällä katalyyttisesti käyttäen palladiumia tai pelkistämällä metallin ja hapon, esimerkiksi tinan ja kloorivetyhapon avulla.

Kaavojen (III) ja (IV) mukaisia lähtöaineita, jotka esiintyvät tautomeereina, voidaan valmistaa antamalla
30 kaavan (V) mukaisen yhdisteen reagoida alkalien ja p-tolu-eenisulfonyyliatsidin kanssa liuottimen kuten dikloorime-taanin läsnäollessa tai ilman sitä.

Esimerkkejä kaavan (I) mukaisten yhdisteiden suo-
loista ovat alkalimetallisuolat kuten natrium- ja kalium-
35 suolat, maa-alkalimetallisuolat kuten kalsiumsuola, ja amiinisuolat kuten ammonium-, tris(hydroksimetyyli)amino-

metaani- ja N-metyyli-glukamiinisuolat, ja näiden kaltaiset suolat.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden erinomainen allergian vastainen vaikutus on vahvistettu arvioimalla ehkäisevä vaikutus histamiinin ja SRS-A:n vapautumiseen, joka on aiheutettu passiivisen vatsakalvo-anafylaksia-(PPA)-reaktion avulla rotalla, samoin kuin ehkäisevä vaikutus passiiviseen iho-anafylaksia (PCA)-reaktioon rotilla.

Näiden kokeiden tuloksena on todettu, että kaavan I mukaiset yhdisteet ehkäisevät ei ainoastaan histamiinin vapautumista vaan merkittävästi myös SRS-A:n vapautumista PPA-reaktiossa, ja ne ehkäisevät merkittävästi myös PCA-reaktiota, kun niitä annetaan suun kautta. Täten keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä on todettu olevan voimakas allergian vastainen vaikutus ja sen vuoksi ne ovat käyttökelpoisia allergian vastaisina aineina suun kautta annettuina.

Sitä vastoin natriumkromiglykaatti, joka on ollut tunnettu allergian vastaisena aineena, jolla on ehkäisevä vaikutus kemiallisten välittäjien vapautumiseen, ei ehkäissyt SRS-A:n vapautumista PPA-reaktiossa eikä myöskään ehkäissyt PCA-reaktiota suun kautta annettuna.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä ja niiden suoloja voidaan yleisesti antaa suun kautta annosmäärän ollessa noin 150 mg - noin 600 mg, 2-3 kertaa päivässä täysikavuiselle ihmiselle, farmaseuttisen valmisteen kuten tablettien, kapselien, siirappien ja näiden kaltaisten valmisteiden muodossa.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden toksisuus on suhteellisen alhainen, ja LD₅₀-arvot, jotka on määritetty rotilla suun kautta annettuna, ovat korkeammat kuin 2 g/kg esimerkeissä 1, 9, 17, 18, 20, 21, 23, 42, 47, 48, 49, 50, 53, 54 ja 55 valmistettujen yhdisteiden osalta.

Keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden allergian vastaista vaikutusta kuvataan seuraavassa yksityiskohtaisesti, koe-esimerkkien avulla.

Koe-esimerkki 1

(i) Vastaseerumin valmistus

1 mg munanvalkuaista, liuotettuna 0,2 ml:aan suolaliuosta, annettiin lihaksensisäisesti kullekin Sprague-Dawley-urosrotista, joiden paino oli 300-350 g (Charles River Japan Inc.), ja sitten rotille annettiin vatsaontelon sisäisesti 1 ml suspensiota, jossa oli steriloituja Bordetella pertussis-soluja (2×10^{10} solua) suolaliuoksessa. 14 päivän kuluttua rotista otettiin verta vastaseerumin saamiseksi. Tämän seerumin PCA-tiitterin todettiin olevan noin 1:64 - 128 mitattuna 48 tunnin kuluttua PCA-rotilta.

(ii) Passiivinen vatsakalvo-anafylaksia (PPA)-koe

Koe suoritettiin Orange'n ym:n menetelmän mukaisesti [Orange, R.P., Stechschulte, D.J., Austen, K.F., J.Immunol., 105, s 1087-1095 (1970)]. Sprague-Dawley-urosrottia, joiden paino oli 250-400 g (5 rottia ryhmässä), herkistettiin passiivisesti antamalla 5 ml 5-kertaisesti laimennettua vastaseerumia (valmistettu laimentamalla edellä mainittua vastaseerumia suolaliuoksella). 2 tunnin kuluttua rotille annettiin vatsaontelon sisäisesti 5 ml munanvalkuaista fosfaattipuskuroituun suolaliuokseen, jossa oli 0,9 mmoolia kalsiumkloridia. 5 minuutin kuluttua rotat tapettiin katkaisemalla kaula, ja vatsaonteloneste sekoitettiin ja sentrifugoitiin ($300 \times G/4^{\circ}C$) 10 minuuttia. Sitten pintakerroksesta määritettiin SRS-A ja histamiinimäärät.

SRS-A:n kvantitatiivinen määrittäminen suoritettiin Stechschulte'n ym:n menetelmän mukaisesti [Stechschulte, D.J., Austen, K.F., Bloch, K.J., J. Exp. Med., 125, s 127-147 (1967)] käyttämällä marsun sykkyräsuolinäytettä mepyramiinin ja atropiinin läsnäollessa. SRS-A:n määrä ilmoitettiin yksikköinä, so yksi SRS-A-aktiivisuusyksikkö määritettiin konsentraationa, joka tarvittiin aiheuttamaan marsun sykkyräsuolen supistumisen amplituudin samaksi

kuin amplituudi, jonka aiheutta 5 ng:tä histamiinia, ja laskettiin vapautuneen SRS-A:n kokonaismäärä rottaa kohden (yksikköä/rotta).

5 Histamiinin kvantitatiivinen määrittäminen suoritettiin Shore'n ym:n menetelmän mukaisesti [Shore, P.A., Bunkhalter, A.H., Cohn, V.H., J. Pharmacol. Exp. Ther., 127, s 182-186 (1959)], ja laskettiin vapautuneen histamiinin kokonaismäärä rottaa kohden (µg/rotta).

10 Tässä kokeessa keksinnön mukaisesti valmistettua koeyhdistettä annettiin seuraavalla tavalla. 2 mg koeyhdistettä liuotettiin 10 ml:aan fosfaattipuskuroitua suolaliuosta, jossa oli 0,9 mmoolia kalsiumkloridia, koeyhdisteeseen nähden ekvimoolimäärä natriumhydroksidia, 2 % dimetyylisulfoksidia ja 2 % etanolia, ja liuosta annettiin 15 vatsaontelon sisäisesti rottille annoksena 1 mg/kg 30 sekuntia ennen kuin injektoidiin munanvalkuaista PPA:n aiheuttamiseksi. Kontrolliryhmälle annettiin samaa liuosta ilman koeyhdistettä ja natriumhydroksidia.

20 Histamiinin ja SRS-A:n vapautumista ehkäisevä vaikutus PPA-reaktion yhteydessä käsitellyllä ryhmällä laskettiin seuraavan kaavan mukaisesti:

$$\text{Ehkäisy (\%)} = \frac{a-b}{a-c} \times 100$$

25 jossa a merkitsee kontrolliryhmässä vapautuneen määrän keskiarvoa, b merkitsee käsitellyssä ryhmässä vapautuneen määrän keskiarvoa, ja c merkitsee spontaanisesti vapautuneen määrän keskiarvoa.

30 Keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden inhibioivat vaikutukset, jotka määritettiin edellä esitettyin kokein, on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1

Yhdiste esimerkissä	Ehkäisy (%)	
	Histamiini	SRS-A
1	83	64
2	85	52
3	93	42
8	83	37
9	80	50
11	89	66
12	87	52
17	82	55
23	84	51
27	81	63
32	87	63
33	82	70
35	88	45
36	83	41
41	91	62
42	99	54
43	75	59
44	81	70
57	86	61
62	94	55
66	89	47
80	91	42
82	82	52
DSCG*	93	0

*) DSCG: Natriumkromoglykaatti (annettuna 1 mg/kg kehon painoa)

Koe-esimerkki 2

PCA-koe

Tässä kokeessa koe-esimerkissä 1 selostettua vastaseerumia käytettiin sen jälkeen kun sitä oli laimennettu suolaliuoksella siten, että saatiin sininen täplä, jonka läpimitta oli noin 10 mm seuraavassa koeryhmässä.

Sprague-Dowley-urosrottia, joiden paino oli noin 180 g (5 rottia ryhmässä), herkistettiin injektoimalla 0,05 ml laimennettua vastaseerumia ajeltuun selkänahkaan. 48 tunnin kuluttua eläimet altistettiin 1 ml:lla suolaliuosta, jossa oli 5 mg munanvalkuaista, ja häntälaskimon kautta annettiin 5 mg Evans blue-väriainetta. 30 minuutin kuluttua rotat tapettiin katkaisemalla kaula. Selkänahka poistettiin, ja mitattiin kunkin täplän pituus- ja poikittaisakselit.

Tässä kokeessa koeyhdistettä annettiin seuraavasti. 20 mg koeyhdistettä suspendoitiin 0,5-prosenttiseen CMC:n vesiliuokseen, ja suspensiota annettiin kullekin rotista määrä 20 mg/kg 30 minuuttia ennen antigeenille altistamista. Kontrolliryhmälle annettiin ainoastaan 0,5-prosenttista CMC-liuosta.

Ehkäisevä vaikutus PCA-reaktioon käsiteltyllä ryhmällä laskettiin seuraavan kaavan mukaisesti:

$$\text{Ehkäisy (\%)} = \frac{a-b}{a} \times 100$$

jossa

a merkitsee sinisen täplän pinta-alan keskiarvoa kontrolliryhmällä,

b merkitsee sinisen täplän pinta-alan keskiarvoa käsiteltyllä ryhmällä.

Keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden inhibioiva vaikutus, joka määritettiin edellä esitetyin kokein, on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2

Yhdiste esimerkissä	Ehkäisy (%)
------------------------	-------------

1	46
6	36
7	40
9	52
11	32
12	36
13	34
17	50
21	35
23	31
24	45
28	34
29	39
31	32
32	35
33	47
35	45
36	40
39	38
42	48
45	57
47	38
64	33
69	34

(jatkuu)

Taulukko 2 (jatkoa)

Yhdiste

esimerkissä Ehkäisy (%)

5	73	48
	75	32
	80	31
	83	44
	DSCG	8

10 *) DSCG: Natriumkromoglykaatti (annettuna 100 mg/kg kehon painoa)

15 Keksinnön mukaista menetelmää ja siinä käytettyjen lähtöaineiden valmistusta valaistaan yksityiskohtaisemmin seuraavilla esimerkeillä ja viite-esimerkeillä.

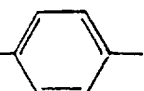
Esimerkki 1

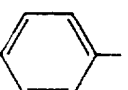
20 6-(4-tert-butyylifenyyli)-[1,3,4]tiadiatsolo-
 [3,2-a][1,2,3]triatsolo[4,5-d]pyrimidin-9(1H)-oni
 1,0 g 6,7-diamino-2-(4-tert-butyylifenyyli)-5H-
 20 [1,3,4]tiadiatsolo[3,2-a]pyrimidin-5-onia suspendoitiin
 seokseen, jossa oli 20 ml väkevää suolahappoa ja 20 ml
 vettä, ja siihen lisättiin tiputtamalla 2 ml vesiliuosta,
 jossa oli 0,70 g natriumnitriittiä, jäähdyttämällä 5 °C:n
 alapuolelle ja sekoittaen. Seosta sekoitettiin tuossa
 25 lämpötilassa 1,5 tuntia ja sitten laimennettiin vedellä.
 Muodostunut sakka suodatettiin erilleen ja kiteytettiin
 uudelleen kloroformi-etanoliseoksesta, jolloin saatiin
 0,88 g otsikon yhdistettä vaaleankeltaisina prismoina.
 Sulamispiste: 293-296 °C (hajoten).

30 Samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 1 valmistettiin kutakin seuraavista kaavan (I) mukaisista esimerkkien 2 - 8 yhdisteistä.

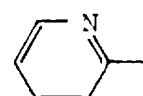
Esim. A nro		R-X-	Sulamispiste °C
----------------	--	------	-----------------

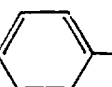
5

2	N	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ 	269 - 271
---	---	---	-----------

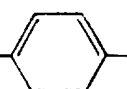
3	N	$\text{CH}_3\text{O}-$ 	285 - 287
---	---	--	-----------

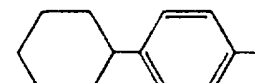
10

4	N		> 300
---	---	---	-------

5	CH	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ 	305 - 307
---	----	---	-----------

15

6	CH	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ 	> 300
---	----	---	-------

7	CH		> 300
---	----	---	-------

20

8	CH		> 300
---	----	---	-------

25

Esimerkki 9

6-(2-fenyylietyyli)-[1,3,4]tiadiatsolo[3,2-a]-

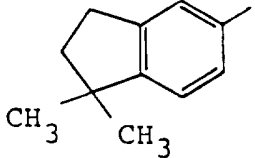
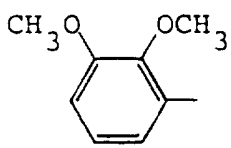
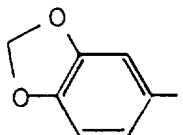
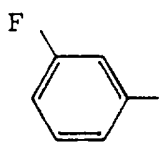
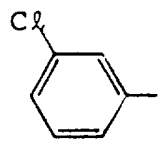
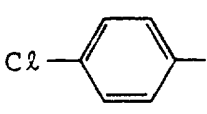
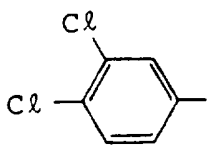
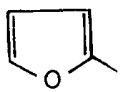
[1,2,3]triatsolo[4,5-d]pyrimidin-9(1H)-oni

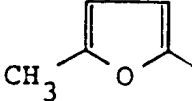
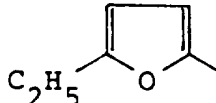
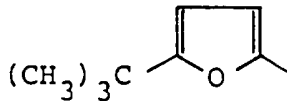
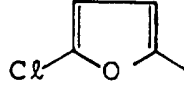
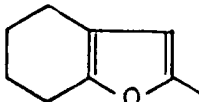
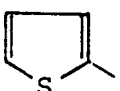
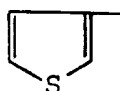
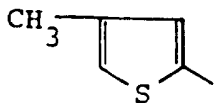
10,7 g 7-amino-6-nitro-2-(2-fenyylietyyli)-5H-

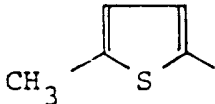
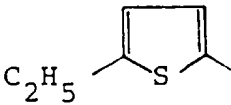
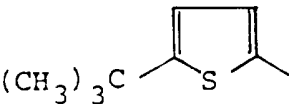
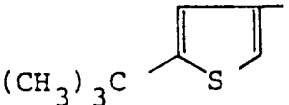
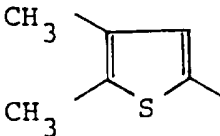
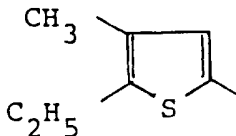
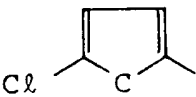
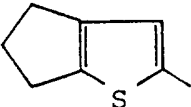
30 [1,3,4]tiadiatsolo[3,2-a]pyrimidin-5-onia suspendoitiin
130 ml:aan dioksaania ja siihen lisättiin 18 g tinajau-
hetta. Sitten varovaisesti kiehutettuun ja palautusjääh-
dytettyyn suspensioon lisättiin tiputtamalla 22 ml väke-
vää suolahappoa. Varovaista kiehuttamista ja palautus-
35 jäähdytystä jatkettiin edelleen, ja kun oli todettu läh-
töaineen kadonneen liukenematon aines poistettiin suodat-

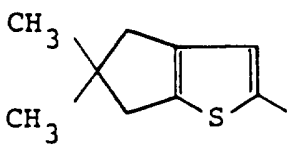
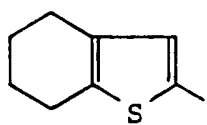
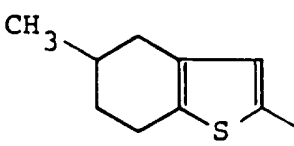
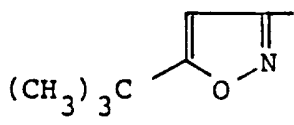
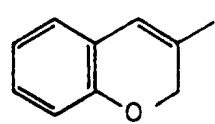
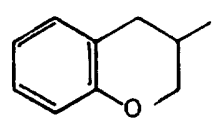
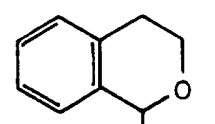
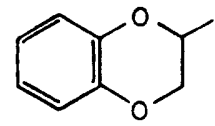
- tamalla. Suodos konsentroitiin ja sakka erotettiin suodattamalla ja suspendoitiin 300 ml:aan väkevän suolahapon ja veden seosta (til.suhde 1:1). Suspensioon lisättiin sitten 5 °C:n alapuolella olevassa lämpötilassa tiputtamalla 20 ml vesiliuosta, jossa oli 6,2 g natriumnitriittiä ja sen jälkeen kun seosta oli sekoitettu 5 °C:ssa 3 tuntia, sakka erotettiin suodattamalla. Vedellä pesemisen ja kuivauksen jälkeen sakka kiteytettiin uudelleen kloroformi-etanoli-seoksesta, jolloin saatiin 5,3 g otsikon yhdistettä. Sp. 295-296 °C.

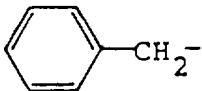
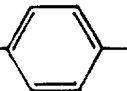
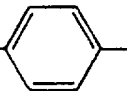
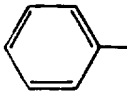
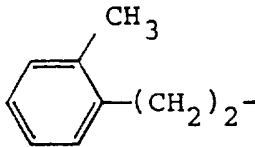
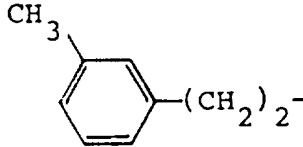
Samalla tavalla kuin esimerkissä 9 on selostettu valmistettiin kutakin seuraavista kaavan (I) mukaisista esimerkkien 10 - 79 yhdisteistä.

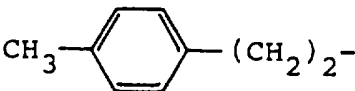
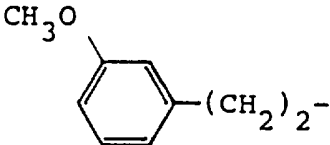
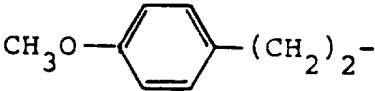
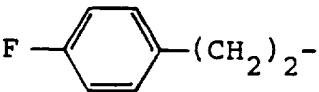
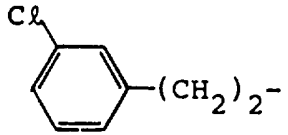
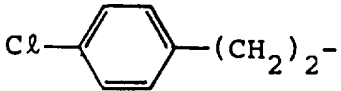
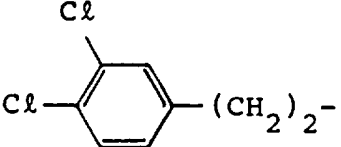
<u>Esim. nro</u>	<u>A</u>	<u>R-X-</u>	<u>Sp (°C)</u>
10	N		> 300
11	N		276 - 278
12	N		> 300
13	N		296 - 298
14	N		290 - 292
15	N		296 - 299
16	N		> 300
17	N		> 300

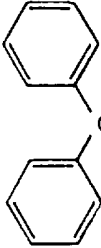
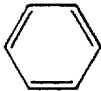
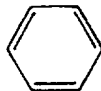
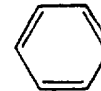
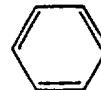
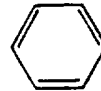
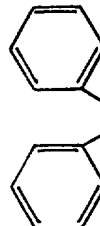
<u>Esim. nro</u>	<u>A</u>	<u>R-X-</u>	<u>Sp (°C)</u>
18	N		> 300
19	N		> 300
20	N		> 300
21	N		> 300
22	N		> 300
23	N		> 300
24	N		> 300
25	N		280 - 283

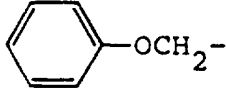
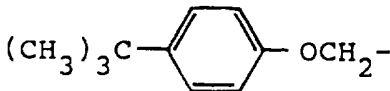
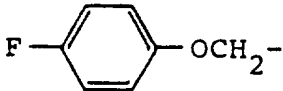
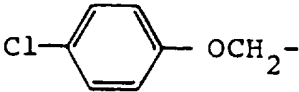
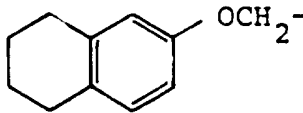
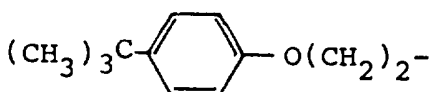
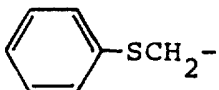
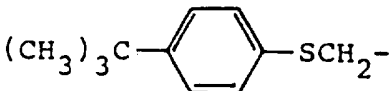
Esim. nro	A	R-X-	Sp (°C)
26	N		295 - 297
27	N		> 300
28	N		253 - 256
29	N		225 - 230
30	N		> 300
31	N		270 - 273
32	N		> 300
33	N		> 300

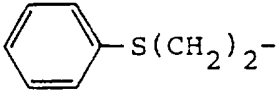
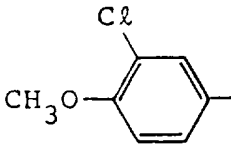
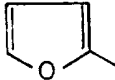
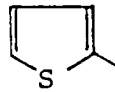
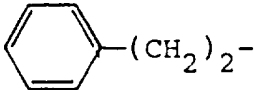
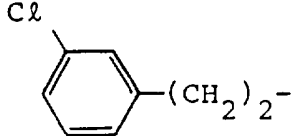
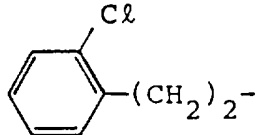
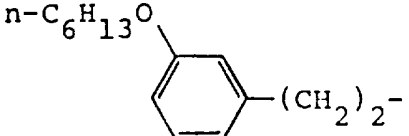
Esim. nro	A	R-X-	Sp (°C)
34	N		> 300
35	N		> 300
36	N		298 - 303
37	N		297 - 300
38	N		> 300
39	N		> 300
40	N		260 - 280 (ei selvä)
41	N		> 300

Esim. nro	A	R-X-	Sp (°C)
42	N		> 300
43	N	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$  $-\text{CH}_2-$	267 (hajoten) (ei selvä)
44	N	$\text{CH}_3\text{O}-$  $-\text{CH}_2-$	> 300
45	N	$\text{F}-$  $-\text{CH}_2-$	285 - 288
46	N	$\text{Cl}-$  $-\text{CH}_2-$	> 300
47	N		> 300
48	N		277 - 279
49	N		276 - 278

Esim. nro	A	R-X-	Sp (°C)
50	N		284 - 285
51	N		285 - 287
52	N		270 - 272
53	N		284 - 286
54	N		277 - 279
55	N		290 - 292
56	N		295 - 297

Esim. nro	A	R-X-	Sp (°C)
57	N	 <chem>c1ccccc1C(c2ccccc2)CC</chem>	265 - 267
58	N	 <chem>c1ccccc1C(C)CC</chem>	276 - 278
59	N	 <chem>c1ccccc1C(C)(C)CC</chem>	297 - 302
60	N	 <chem>c1ccccc1CCC</chem>	265 - 267
61	N	 <chem>c1ccccc1CCCC</chem>	279 - 281
62	N	 <chem>c1ccccc1C=C</chem>	> 300
63	N	 <chem>c1ccccc1C(=C)c2ccccc2</chem>	> 300

ESim. nro	A	R-X-	Sp (°C)
64	N		> 300
65	N		> 300
66	N		283 - 285
67	N		> 300
68	N		> 300
69	N		245 - 248 (hajoten)
70	N		249 - 251
71	N		288 - 290

Esim. nro	A	R-X-	Sp (°C)
72	N		228 - 230
73	CH		270 - 275
74	CH		> 300
75	CH		> 300
76	CH		250 - 253 (hajoten)
77	CH		232 - 233 (hajoten)
78	N		273 - 276
79	N		212 - 214

Esimerkki 80

6-(4-metyylifenyyli)-[1,3,4]tiadiatsolo[3,2-a]-
[1,2,3]triatsolo[4,5-d]pyrimidin-9(1H)-oni-mono-
hydraatti

- 5 3,12 g etyyllisyaaniasetaattia lisättiin 15 ml:aan
etanoliliuosta, jossa oli 1,88 g natriumetylaattia ja se-
koittamisen jälkeen liuokseen lisättiin 3,0 g 2-atsido-5-
(4-metyylifenyyli)-1,3,4-tiadiatsolia. Seosta sekoitet-
tiin huoneen lämpötilassa 20 minuuttia ja sitten kiehu-
10 tettiin varovaisesti palautusjäähdyttään 2 tuntia. Sen
jälkeen kun seoksen oli annettu jäähtyä, sakka erotettiin
suodattamalla, pestiin etanolilla ja lisättiin laimeaan
suolahappoon. Muodostunut sakka erotettiin suodattamalla
ja pestiin vedellä, jolloin saatiin 2,54 g otsikon yhdistettä
15 värittömänä jauheena. Sp yli 300°C.

Samalla tavalla kuin esimerkissä 80 on selostettu,
valmistettiin kutakin seuraavista kaavan (I) mukaisista
esimerkkien 81-84 yhdisteistä.

20	Esim. nro	A	R-X-	Sp °C
	81	N		> 300
25	82	N		250 - 253
30	83	N		284 - 287
35	84	CH		> 300

Esimerkki 85

6-(4-tert-butyylifenyyli)-[1,3,4]tiadiatsolo-
[3,2-a][1,2,3]triatsolo[4,5-d]pyrimidin-9(1H)-
oni, tris(hydroksimetyyli)aminometaanisuola

- 5 Seosta, jossa oli 0,80 g esimerkissä 1 saatua
tuotetta ja 0,296 g tris(hydroksimetyyli)aminometaania,
lämmitettiin etanolissa. Sen jälkeen kun seoksen oli an-
nettu jäähtyä, muodostunut sakka erotettiin suodattamalla,
jolloin saatiin 0,861 g otsikon yhdistettä. Sp 160-165°C
10 (ei selvä).

Esimerkki 86

6-(4-metoksifenyyli)-[1,3,4]tiadiatsolo[3,2-a]-
[1,2,3]triatsolo[4,5-d]pyrimidin-9(1H)-oni, tris-
(hydroksimetyyli)aminometaanisuola

- 15 Samalla tavalla kuin esimerkissä 85 on selostettu,
esimerkissä 3 saadusta yhdisteestä ja tris(hydroksimetyy-
li)aminometaanista valmistettiin otsikon yhdistettä.
Sp: 160-165°C (ei selvä).

Esimerkki 87

6-(2-fenyylietyyli)-[1,3,4]tiadiatsolo[3,2-a]-
[1,2,3]triatsolo[4,5-d]pyrimidin-9(1H)-oni, nat-
riumsuola-monohydraatti

- 20 22,35 g esimerkissä 9 saatua tuotetta suspendoi-
tiin 300 ml:aan vettä, ja suspensioon lisättiin 79 ml
25 1-norm.natriumhydroksidin vesiliuosta, minkä jälkeen se-
koitettiin tunnin ajan. Kaikki liukenematon aines ero-
tettiin suodattamalla, ja suodos konsentroitiin vakuumis-
sa noin 100 ml:n tilavuiseksi. Konsentraattiin lisättiin
500 ml isopropanolia ja sen jälkeen kun seoksen oli annet-
30 tu olla paikoillaan jäällä jäähdyttäen, muodostunut sakka
erotettiin suodattamalla, pestiin isopropanolilla ja kui-
vattiin vakuuimissa 80°C:ssa 4 tuntia, jolloin saatiin
19,4 g otsikon yhdistettä vaaleankeltaisena aineena.
Sp: yli 300°C (kidevettä poistui noin 150°C:ssa).
35 NMR (δ D₂O:ssa): 2,6-3,3 (4H,m), 6,90 (5H,s).

Esimerkki 88

6-(2-fenyylietyyli)-[1,3,4]tiadiatsolo[3,2-a]-
[1,2,3]triatsolo[4,5-d]pyrimidin-9(1H)-oni, ka-
liumsuola-seskvihydraatti

5 Otsikon yhdistettä saatiin samalla tavalla kuin
on selostettu esimerkissä 87 käyttämällä esimerkissä 9
saatua tuotetta ja 1-norm.kaliumhydroksidin vesiliuosta,
kuivaamalla kuitenkin tuotetta ilmassa 3 päivää. Sp. yli
300°C (kidevettä poistui noin 90°C:ssa).

10 NMR (δ D₂O:ssa): 2,6-3,3 (4H,m), 6,90 (5H,s).

Esimerkki 89

6-(2-fenyylietyyli)-[1,3,4]tiadiatsolo[3,2-a]-
[1,2,3]triatsolo[4,5-d]pyrimidin-9(1H)-oni, li-
tiumsuola-dihydraatti

15 Otsikon yhdistettä saatiin samalla tavalla kuin
on selostettu esimerkissä 87 käyttämällä esimerkissä 9
saatua tuotetta ja 1-norm. litiumhydroksidin vesiliuosta,
kuivaamalla kuitenkin tuotetta ilmassa 3 päivää. Sp.
247-255°C (hajoten ja kideveden poistuessa noin 150°C:ssa).

20 NMR (δ D₂O:ssa): 2,6-3,3 (4H,m), 6,90 (5H,s).

Edellä olevissa esimerkeissä käytettyjen kaavojen
(II), (III), (IV) ja (IX) mukaisten lähtöaineiden synte-
sejä on selostettu seuraavissa viite-esimerkeissä. Näissä
viite-esimerkeissä lähtöaineiden substituentit A, R ja X
25 ovat samoja kuin substituentit vastaavan numeron omaavien
esimerkkien kaavan (I) mukaisissa yhdisteissä.

Kaavan (II) mukaisen lähtöyhdisteen synteesi

Viite-esimerkki 1

30 6,7-diamino-2-(4-tert-butyylifenyyli)-5H-[1,3,4]-
tiadiatsolo[3,2-a]pyrimidin-5-oni

(i) Seosta, jossa oli 9,3 g 2-amino-5-(4-tert-butyylifenyyli)-1,3,4-tiadiatsolia, 20 g 2,4,6-trikloorifenyyli-
malonaattia ja 50 ml Dowtherm A:ta, lämmitettiin 120-130°C:n
lämpötilassa 2 tuntia. Senjälkeen kun seoksen oli annettu
35 jäähtyä, sakka erotettiin suodattamalla, pestiin peräkkäin

- isopropanolilla ja dietyylieetterillä, jolloin saatiin 11,6 g 2-(4-tert-butyylifenyyli)-7-hydroksi-5H- $\langle 1,3,4 \rangle$ -tiadiatsolo $\langle 3,2-a \rangle$ pyrimidin-5-onia värittömänä kiteisenä jauheena, jonka sulamispiste oli 265-268°C (hajoten).
- 5 Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{15}H_{15}N_3O_2S$:
 Laskettu: C 59,78, H 5,02, N 13,94 %
 Löydetty: C 60,19, H 5,34, N 13,62 %
- (ii) 10,0 g 2-(4-tert-butyylifenyyli)-7-hydroksi-5H- $\langle 1,3,4 \rangle$ -tiadiatsolo $\langle 3,2-a \rangle$ pyrimidin-5-onia suspendoitiin
 10 100 ml:aan etikkahappoa, ja suspensioon lisättiin tiputtamalla 15 ml savuavaa typpihappoa pitäen lämpötila 80°C:ssa. Reaktion päätyttyä seos jäähdytettiin ja sakka erotettiin suodattamalla, jolloin saatiin 7,1 g 2-(4-tert-butyylifenyyli)-7-hydroksi-6-nitro-5H- $\langle 1,3,4 \rangle$ -tiadiatsolo-
 15 $\langle 3,2-a \rangle$ pyrimidin-5-onia vaaleankeltaisina prismoina, joiden sulamispiste oli 245-246°C (hajoten).
 Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{15}H_{14}N_4O_4S$:
 Laskettu: C 52,01, H 4,07, N 16,18 %
 Löydetty: C 52,08, H 4,43, N 16,18 %
- (iii) 6,0 g 2-(4-tert-butyylifenyyli)-7-hydroksi-6-nitro-5H- $\langle 1,3,4 \rangle$ -tiadiatsolo $\langle 3,2-a \rangle$ pyrimidin-5-onia lisättiin seokseen, jossa oli 25 ml fosforioksidikloridia ja 4 ml dietylianiliinia, ja saatua seosta lämmitettiin 70-80°C:n
 20 lämpötilassa 2 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen muodostunut sakka suodatettiin erilleen, pestiin peräkkäin vedellä, isopropanolilla ja dietyylieetterillä, jolloin saatiin 4,3 g 2-(4-tert-butyylifenyyli)-7-kloori-6-nitro-5H- $\langle 1,3,4 \rangle$ -tiadiatsolo $\langle 3,2-a \rangle$ pyrimidin-5-onia kiteinä, joiden
 25 sp. oli 245-248°C.
- 30 Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{15}H_{13}ClN_4O_3S$:
 Laskettu: C 49,38, H 3,32, N 15,36 %
 Löydetty: C 49,02, H 3,27, N 15,48 %
- (iv) 1,9 g 2-(4-tert-butyylifenyyli)-7-kloori-6-nitro-5H- $\langle 1,3,4 \rangle$ -tiadiatsolo $\langle 3,2-a \rangle$ pyrimidin-5-onia suspendoi-
 35 tiin seokseen, jossa oli 20 ml etanolia ja 10 ml dimetyy-

liformamidia, ja suspensioon lisättiin tiputtamalla 5 ml väkevää ammoniakkin vesiliuosta pitämällä lämpötila välillä 60-70°C. Kun seosta oli pidetty tässä lämpötilassa 2 tuntia, se jäähdytettiin ja muodostunut sakka erotettiin suodattamalla, jolloin saatiin 1,3 g 7-amino-2-(4-tert-butyylifenyyli)-6-nitro-5H- $\langle 1,3,4 \rangle$ tiadiatsolo $\langle 3,2-a \rangle$ -pyrimidin-5-onia vaaleankeltaisina prismoina, joiden sp. oli yli 300°C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{15}H_{15}N_5O_3S$:

10 Laskettu: C 52,16, H 4,38, N 20,28 %

Löydetty: C 51,23, H 4,62, N 20,37 %

(v) 2,75 g 7-amino-2-(4-tert-butyylifenyyli)-6-nitro-5H- $\langle 1,3,4 \rangle$ tiadiatsolo $\langle 3,2-a \rangle$ -pyrimidin-5-onia liuotettiin 200 ml:aan lämmitettyä dimetyyliformamidia, ja liuokseen lisättiin 20 ml etikkahappoa ja 2,0 g 5-prosenttista palladium-hiiltä. Katalyyttinen pelkistys suoritettiin lämpötilan ollessa 40-60°C. Senjälkeen kun laskettu määrä vetyä oli absorboitunut, katalyytti poistettiin suodattamalla kuumana, ja suodos konsentroitiin vakuuissa. Muodostunut sakka erotettiin suodattamalla, jolloin saatiin 2,0 g 6,7-diamino-2-(4-tert-butyylifenyyli)-5H- $\langle 1,3,4 \rangle$ tiadiatsolo $\langle 3,2-a \rangle$ -pyrimidin-5-onia keltaisina neulasina.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{16}H_{17}N_5OS$:

Laskettu: C 57,12, H 5,43, N 22,21 %

25 Löydetty: C 57,06, H 5,33, N 22,21 %

Samalla tavalla kuin on selostettu viite-esimerkissä 1 valmistettiin kutakin viite-esimerkkien 2-7 kaavan (II) mukaista yhdisteistä. Näissä kaavan (II) mukaisissa yhdisteissä substituentit A, R ja X ovat samoja kuin vastaavat esimerkkien 2-7 substituentit.

Viite-esimerkin
yhdiste

Sulamispiste (°C)

	2	279 - 282
5	3	> 300
	4	293 - 296 (hajoten)
	5	255 - 258
	6	270 - 275
10	7	265 - 275

Viite-esimerkki 8

6,7-diamino-2-fenyyli-5H-tiatsolo[3,2-a]pyrimidin-5-oni

15

(i) Samalla tavalla kuin on selostettu viite-esimerkin 1 vaiheissa (i), (ii), (iii) ja (iv), saatiin 7-amino-6-nitro-2-fenyyli-5H-tiatsolo[3,2-a]pyrimidin-onia, jonka sp. oli 291-294°C.

20

(ii) 2,0 g 7-amino-6-nitro-2-fenyyli-5H-tiatsolo[3,2-a]pyrimidin-5-onia suspendoitiin 50 ml:aan 90-prosenttista dioksaania, ja siihen lisättiin 3,0 g tinajauhetta ja 5 ml väkevää kloorivetyhappoa, minkä jälkeen seosta sekoitettiin 30 minuuttia 80-90°C:ssa. Kaikki liukenematon aines poistettiin suodattamalla, ja suodos konsentroitiin. Jäähdyttämisen jälkeen muodostunut sakka erotettiin suodattamalla ja lisättiin väkevään ammoniakkin vesiliuokseen. Sakka erotettiin suodattamalla ja kiteytettiin uudelleen dimetyyli-formamidista, jolloin saatiin 6,7-diamino-2-fenyyli-5H-tiatsolo[3,2-a]pyrimidin-5-onia keltaisina neulasina, joiden sp. oli yli 300°C.

30

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₂H₁₀N₄OS:
Laskettu: C 55,80, H 3,90, N 21,69 %
Löydetty: C 56,01, H 4,09, N 21,60 %

35

Samalla tavalla kuin on selostettu viite-esimerkin 1 vaiheissa (i), (ii), (iii) ja (iv), saatiin kutakin vii-

te-esimerkkien 9-79 kaavan (IX) esittämistä yhdisteistä.

Näissä yhdisteissä substituentit A, R ja X ovat samoja kuin vastaavat esimerkkien 9-79 substituentit.

Viite-esimerkin yhdiste		Sulamispiste (°C)
5	9	268 - 270
	10	> 300
	11	279 - 285
10	12	> 300
	13	> 300
	14	> 300
	15	> 295
15	16	280 - 286
	17	> 300
	18	> 280 (ei selvä)
20	19	282 - 284
	20	> 300
	21	> 300
25	22	> 290 (ei selvä)
	23	> 300
	24	> 300
30	25	292 - 296
	26	> 300
	27	> 300
	28	272 - 275
35	29	281 - 284

(jatkuu)

	Viite-esimerkin yhdiste	Sulamispiste (°C)
	30	> 300
5	31	> 300
	32	> 300
	33	> 300
	34	> 300
10	35	> 300
	36	> 300
	37	240 - 248
	38	> 300
15	39	> 300
	40	> 300
	41	> 300
20	42	286 - 289
	43	258 - 261
	44	298 - 300
	45	285 - 287
25	46	286 - 287
	47	> 300
	48	264 - 268
30	49	262 - 264
	50	273 - 274
	51	264 - 267
	52	254 - 257
35	53	260 - 264

	Viite-esimerkin yhdiste	Sulamispiste (°C)
	54	248 - 249
5	55	248 - 250
	56	272 - 273
	57	220 - 222
	58	252 - 260
10		(hajoaa)
	59	> 300
	60	252 - 255
	61	249 - 252
15	62	> 300
	63	287 - 290
	64	267 - 268
20	65	274 (hajoten)
	66	249 - 251
	67	> 300
	68	269 - 271
25	69	243 (hajoten)
	70	150 - 155
	71	200 - 202
30	72	234 - 237
	73	> 300
	74	280 (hajoten)
35	75	290 - 297

	Viite-esimerkin yhdiste	Sulamispiste (°C)
--	----------------------------	-------------------

	76	218-223
	77	215-218
5	78	235-243
	79	180-187
		(ei selvä)

Viite-esimerkki 80

- 10 2-atsido-5-(4-metyylifenyyli)-1,2,4-tiadiatsoli
- Seosta, jossa oli 3,67 g 2-amino-5-(4-metyylife-
nyyli)-1,3,4-tiadiatsolia, 3,89 g p-tolueenisulfonyyli-
atsidia, 0,68 g tetrabutyyliammoniumvetysulfaattia, 40 ml
40-prosenttista natriumhydroksidin vesiliuosta ja 60 ml
15 dikloorimetaania, sekoitettiin voimakkaasti huoneen läm-
pötilassa. 2 tunnin kuluttua seokseen lisättiin kylmää
vettä ja dikloorimetaania, ja kaikki liukenematon aines
poistettiin suodattamalla. Dikloorimetaanikerros pestiin
vedellä, kuivatettiin ja dikloorimetaani tislattiin pois.
- 20 Saatu jäännös kiteytettiin uudelleen metanolista, jolloin
saatiin 3,02 g otsikon yhdistettä värittöminä kiteinä,
joiden sp. oli 129-130°C (hajoten).
- Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₉H₇N₅S:
Laskettu: C 49,76, H 3,25, N 32,24 %
25 Löydetty: C 49,96, H 3,33, N 32,51 %

Viite-esimerkki 81

- 2-atsido-5-(3-pyridyyli)-1,3,4-tiadiatsoli
- Otsikon yhdistettä saatiin 2-amino-5-(3-pyridyy-
li)-1,3,4-tiadiatsolista samalla tavalla kuin on selos-
tettu viite-esimerkissä 80. Sulamispiste: 121-123°C
30 (hajoaa).

Viite-esimerkit 82 ja 83

- Samalla tavalla kuin on selostettu viite-esimer-
kissä 80, saatiin kumpaakin kaavan (IV) esittämää viite-
35 esimerkkien 82 ja 83 yhdistettä.

Viite-esimerkin yhdiste	Sulamispiste (°C)
----------------------------	-------------------

82	129-131
----	---------

83	113-114
----	---------

5

Viite-esimerkki 84

2-atsido-5-styryylitiatsoli

Otsikon yhdistettä valmistettiin 2-amino-5-styryylitiatsolista samalla tavalla kuin on selostettu viite-esimerkissä 80. Sulamispiste 112-130°C (hajoten).

Eräät (V) mukaiset lähtöaineet ovat uusia yhdisteitä ja niiden sulamispisteet on todettu seuraavassa taulukossa esitetyiksi. Seuraavissa yhdisteissä olevat substituentit A, R ja X ovat identtiset vastaavan numeron omaavien esimerkkien kaavan (I) mukaisissa yhdisteissä olevien substituenttien kanssa.

Kaavan (V) mukainen lähtöaine	Sulamispiste °C
-------------------------------	-----------------

20	2	215 - 217
----	---	-----------

	5	175 - 180
--	---	-----------

	6	198 - 200
--	---	-----------

	7	- 270
--	---	-------

25

	10	(ei selvä, hajoten) 220 - 222
--	----	----------------------------------

	18	237 - 239
--	----	-----------

	19	195 - 199
--	----	-----------

30

	20	273 - 278
--	----	-----------

	22	241 - 243
--	----	-----------

	25	221 - 225
--	----	-----------

	27	206 - 209
--	----	-----------

35

	28	203 - 205
--	----	-----------

Kaavan (V) mukainen lähtöaine	Sp. (°C)
29	235 - 239
30	237 - 238
31	195 - 197
32	207 - 209
33	255 - 260
34	251 - 253
35	250 - 253
36	265 - 270
37	213 - 215
38	263 - 267
39	224 - 226
40	172 - 174
41	230 - 233
43	223
48	193 - 194
49	173,5 - 174,5
50	- 214
	(ei selvä)
51	167 - 168
52	212 - 213
54	170 - 172
55	219 - 221
56	199 - 201
58	- 230
	(ei selvä)

<u>Kaavan (V) mukainen lähtöaine</u>	<u>Sp. (°C)</u>
59	192 - 194
65	219
67	220 - 223
68	205 - 207
69	222
71	167 - 169
73	198 - 206
74	81 - 82
75	153 - 156
76	135 - 137
77	110 - 111
78	196 - 198
79	164 - 165
83	181 - 188
84	- 254
	(ei selvä)

Esimerkeissä selostettujen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden alkuaineanalyysit ja infrapuna-absorptiospektri on esitetty seuraavassa taulukossa.

Yhdiste esim:ssä	Kaava	Alkuaineanalyysi % (laskettu)				IR-absorptiospektri (KBr) cm ⁻¹									
		(saatu)		C	H	N									
1	C ₁₅ H ₁₄ N ₆ OS	55,20	4,32	25,75			3140	3060	2940	1735	1690				
		55,39	4,54	25,82			1550	1480	1430	1255	1190				
2	C ₁₄ H ₁₂ N ₆ OS	53,83	3,87	26,91			3050	2850	1720	1670	1550				
		54,27	4,08	26,93			1520	1490	1290	1255	1190				
3	C ₁₂ H ₈ N ₆ O ₂ S C ₃ H ₇ NO•H ₂ O	45,69	3,83	25,66			3070	1695	1600	1530	1495				
		45,40	3,56	25,59			1440	1310	1260	1175	835				
4	C ₁₀ H ₅ N ₇ OS 4H ₂ O	43,48	2,17	35,50			3080	1700	1565	1515	1470				
		43,88	2,25	34,97			1455	1430	1235	990	775				
5	C ₁₅ H ₁₃ N ₅ OS	57,86	4,21	22,50			3160	3100	2950	1690	1570				
		57,78	4,33	22,33			1520	1470	1240	1150	770				
6	C ₁₆ H ₁₅ N ₅ OS 4H ₂ O	58,25	4,74	21,23			3160	3100	2950	1685	1570				
		58,73	5,16	20,98			1525	1465	1240	1150	770				
7	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ OS 4H ₂ O	60,74	4,95	19,67			3160	3100	2910	1685	1560				
		60,62	4,89	19,35			1520	1460	1240	1150	755				
8	C ₁₂ H ₇ N ₅ OS 2C ₃ H ₇ NO	53,01	3,46	25,19			3080	2920	2780	1710	1565				
		53,02	3,79	24,89			1510	1450	1395	1235	755				
9	C ₁₃ H ₁₀ N ₆ OS	52,34	3,38	28,17			3140	3080	1700	1565	1520				
		52,50	3,56	28,20			1470	1265	1000	970	770				
10	C ₁₆ H ₁₄ N ₆ OS	56,79	4,17	24,84			3130	3070	2940	1740	1700				
		56,51	4,31	24,65			1555	1530	1480	1420	1190				

Alkuaineanalyysi
(laskettu)

Yhdiste esimerkissä	Kaava	% (saatu)			IR-absorptiospektri (KBr) cm ⁻¹				
		C	H	N					
11	C ₁₃ H ₁₀ N ₆ O ₃ S	47,27 47,18	3,05 3,34	25,44 25,10	1725 1470	1635 1270	1570 1235	1530 1080	1510 990
12	C ₁₂ H ₆ N ₆ O ₃ S C ₃ H ₇ NO	46,51 46,23	3,38 3,30	25,31 25,22	3420 1485	1730 1445	1650 1270	1560 1245	1525 1030
13	C ₁₁ H ₅ FN ₆ OS	45,83 46,29	1,75 2,24	29,16 28,90	3060 1440	1690 1250	1580 895	1520 800	1470 760
14	C ₁₁ H ₅ ClN ₆ OS	43,36 43,85	1,65 1,94	27,58 27,15	3400 1415	3150 1240	1710 1190	1550 1170	1525 670
15	C ₁₁ H ₅ ClN ₆ OS	43,36 43,47	1,65 1,95	27,58 27,65	2830 1520	1725 1475	1680 1255	1585 1190	1550 1080
16	C ₁₁ H ₄ Cl ₂ N ₆ OS	38,96 39,36	1,19 1,58	24,78 24,72	3060 1520	2850 1470	1725 1195	1685 990	1550 965
17	C ₉ H ₄ N ₆ O ₂ S	41,54 41,69	1,55 1,92	32,30 32,05	3100 1250	1680 1225	1565 870	1510 780	1470 750
18	C ₁₀ H ₆ N ₆ O ₂ S ‡C ₃ H ₇ NO	44,13 44,12	2,67 2,76	29,92 29,98	2980 1480	2880 1260	1690 1240	1575 1010	1530 895
19	C ₁₁ H ₈ N ₆ O ₂ S	45,83 45,97	2,80 2,99	29,15 28,71	3080 1410	1720 1370	1640 1235	1525 750	1470 730
20	C ₁₃ H ₁₂ N ₆ O ₂ S	49,98 49,37	3,87 3,96	26,91 26,47	3180 1510	3080 1250	1710 1000	1565 890	1530 800

Yhdiste esimerkissä	Kaava	Alkuaineanalyysi (laskettu) % (saatu)			IR-absorptiospekttri (KBr) cm ⁻¹					
		C	H	N						
21	$C_9H_3C_0N_6O_2S$ C_3H_7NO	39,19 39,53	2,74 2,82	26,66 26,86	3090 1510	1735 1460	1665 1200	1600 1010	1545 970	
22	$C_{13}H_{10}N_6O_2S$	49,67 49,30	3,21 3,26	26,74 26,43	3140 1545	3090 1525	2930 1155	1705 1005	1570 890	
23	$C_9H_4N_6OS_2$ $\frac{1}{2}C_2H_5OH$	39,39 39,02	1,70 1,83	29,80 29,81	3000 1410	1695 1245	1565 1230	1530 970	1450 720	
24	$C_9H_4N_6OS_2$	39,12 39,52	1,46 2,09	30,42 30,23	3060 1405	1680 1235	1570 1230	1520 845	1470 730	
25	$C_{10}H_6N_6OS_2$	41,37 41,37	2,08 2,19	28,95 29,00	3400 1480	2760 1450	1710 1410	1560 1245	1510 1170	
26	$C_{10}H_6N_6OS_2$	41,37 41,49	2,08 2,50	28,95 28,71	3150 1500	3080 1440	1690 1235	1570 875	1530 750	
27	$C_{11}H_8N_6OS_2$	43,41 43,50	2,65 3,26	27,62 27,70	3080 1525	2920 1490	1725 1475	1650 1415	1580 750	
28	$C_{13}H_{12}N_6OS_2$	46,97 46,85	3,64 3,64	25,29 24,96	2940 1520	2850 1490	1720 1430	1670 1250	1540 1160	
29	$C_{13}H_{12}N_6OS_2$	46,97 47,46	3,64 3,98	25,29 25,55	2950 1235	2640 1205	1740 1190	1540 1170	1270 750	
30	$C_{11}H_8N_6OS_2$ $\frac{1}{2}H_2O$	42,16 42,28	2,90 2,88	26,82 26,82	3480 1475	2720 1235	1720 1170	1570 980	1510 590	

Yhdiste esimerkissä	Kaava	Alkuaineanalyysi (laskettu) % (saatu)				IR-absorptionsspektri (KBr) cm					
		C		H		N					
31	$C_{12}H_{10}N_6O_2S$ C_3H_7NO	46,07 46,11	4,38 4,39	25,05 25,08			2920 1510	1735 1475	1650 1440	1570 1385	1535 870
32	$C_9H_3ClN_6O_2S$ C_3H_7NO	37,55 37,84	3,00 2,83	25,54 25,46			2700 1500	1730 1475	1640 1425	1580 1385	1530 1240
33	$C_{12}H_8N_6O_2S$	45,56 45,54	2,55 2,69	26,57 26,22			3180 1475	1710 1435	1565 1415	1530 1230	1500 1160
34	$C_{14}H_{13}N_5O_3S_2$ $\frac{1}{2}H_2O$	47,58 47,53	3,71 3,56	23,78 23,64			3170 1505	3120 1430	1695 1245	1570 1005	1540 770
35	$C_{13}H_{10}N_6O_2S$ $\frac{1}{2}C_2H_5OH$	47,42 46,91	3,39 3,23	24,58 24,50			3170 1510	1710 1470	1690 1440	1560 1230	1530 735
36	$C_{14}H_{12}N_6O_2S$ $\frac{1}{2}C_3H_7NO$	48,84 48,89	3,82 4,31	24,14 24,15			3400 1515	2910 1450	1730 1380	1640 1250	1555 1205
37	$C_{12}H_{11}N_7O_2S$ H_2O	42,98 43,33	3,91 3,59	29,24 29,28			3100 1550	2950 1530	1730 1450	1705 1230	1570 910
38	$C_{14}H_8N_6O_2S$ $\frac{1}{2}C_3H_7NO$	51,59 51,90	3,21 3,46	25,23 25,11			3050 1510	1730 1470	1635 1450	1555 1230	1530 755
39	$C_{14}H_{10}N_6O_2S$	51,52 51,67	3,09 2,72	25,76 25,55			3050 1470	1735 1450	1555 1270	1530 1235	1515 755
40	$C_{14}H_{10}N_6O_2S$ $\frac{1}{2}C_3H_7NO$	51,30 51,55	3,75 3,52	25,09 24,24			1705 1150	1560 1100	1520 995	1260 965	1230 745

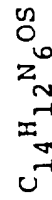
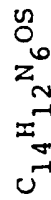
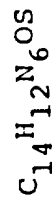
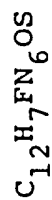
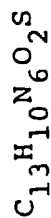
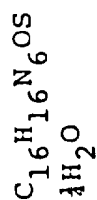
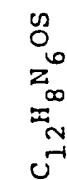
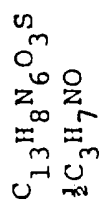
Alkuaineanalyysi
(laskettu)
% (saatu)

IR-absorptiospektri
(KBr) cm^{-1}

Yhdiste
esimerkissä

Kaava

C H N



3040	1700	1560	1530	1490
1270	1260	1240	1090	765
3150	1705	1570	1530	1490
1150	970	770	695	610
3155	2950	1720	1710	1625
1575	1530	1480	1130	770
3150	1710	1570	1530	1510
1470	1250	1140	1020	970
3050	1705	1600	1570	1525
1500	1470	1230	1215	1110
3140	1710	1570	1530	1490
1475	1150	970	770	610
3060	3030	1690	1575	1520
1480	1440	1240	990	770
3180	1700	1560	1515	1470
1450	1140	990	770	740
3140	2900	1710	1570	1550
1530	1475	1210	970	770
3210	1705	1560	1520	1470
1445	1230	1220	995	770

Alkuaineanalyysi
%
(laskettu)
(saatu)

IR-absorptiospektri
(KBr) cm^{-1}

Yhdiste

esimerkissä Kaava

C	H	N
---	---	---

51	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$	51,21 51,19	3,68 3,92	25,59 25,31	3150 1525	1710 1270	1590 1250	1570 1160	1540 1030
52	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$	51,21 51,25	3,68 3,76	25,59 25,48	3150 1470	1700 1260	1560 1235	1520 970	1500 800
53	$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{FN}_6\text{OS}$	49,36 49,30	2,87 3,06	26,57 26,63	3160 1210	1690 1045	1550 990	1510 810	1490 750
54	$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}_6\text{OS}$	46,92 46,93	2,73 2,87	25,26 25,30	3060 1475	1710 970	1570 890	1550 865	1530 770
55	$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}_6\text{OS}$	46,92 46,68	2,73 2,99	25,26 24,80	3150 1210	1700 1085	1560 970	1520 805	1480 765
56	$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_6\text{OS}$	42,52 42,44	2,20 2,35	22,89 22,83	3130 1210	1700 1125	1560 985	1520 970	1455 820
57	$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{OS}$ H_2O	58,15 58,66	4,11 3,89	21,42 21,05	3170 1480	1715 1465	1700 740	1555 690	1515 590
58	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{OS}$	53,83 53,88	3,87 3,96	26,91 26,54	3150 1470	1705 1135	1570 980	1525 765	1490 695
59	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{OS}$	55,20 55,56	4,32 4,38	25,75 25,89	3150 1470	2940 1430	1710 1140	1560 760	1515 690
60	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{OS}$	53,83 53,58	3,87 3,93	26,91 24,48	3130 1470	1710 1445	1570 970	1525 770	1490 745

45

81585

Alkuaineanalyysi
(laskettu)
% (saatu)

IR-absorptiospektri
(KBr) cm^{-1}

Yhdiste esimerkissä	Kaava	C H N								
		C	H	N						
61	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_5$	55,20 54,91	4,32 4,27	25,75 25,36	3140 1485	2920 1470	1700 1445	1560 770	1520 745	
62	$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_6\text{O}_5$ $\frac{1}{3}\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}$	52,49 52,57	3,12 3,49	27,83 27,25	3400 1565	3120 1520	3060 1470	1700 970	1610 770	
63	$\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_5$ $\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$	60,54 60,28	3,34 3,54	22,30 22,24	3130 1435	1715 1255	1690 1190	1540 1140	1490 770	
64	$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ $\frac{1}{3}\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}$	48,07 47,77	3,09 2,93	27,48 27,33	3180 1245	1710 1230	1560 1210	1530 1170	1485 760	46
65	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$	53,92 54,74	4,53 4,90	23,58 22,87	2970 1250	1720 1230	1560 1185	1530 1170	1510 825	
66	$\text{C}_{12}\text{H}_7\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}$	45,28 45,45	2,22 2,42	26,41 26,57	3200 1230	1730 1205	1565 1170	1400 830	1250 770	
67	$\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$	43,05 43,47	2,11 2,53	25,11 24,85	3150 1240	1710 1220	1565 1170	1530 1060	1490 820	81585
68	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$	54,22 53,98	3,98 4,06	23,72 23,35	3200 1550	1725 1495	1710 1260	1575 1235	1565 1170	
69	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ $\frac{1}{3}\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}$	54,59 54,15	5,33 4,94	22,37 22,45	2960 1510	1710 1245	1580 1185	1555 1155	1530 775	
70	$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$	45,30 45,63	2,55 2,60	26,57 26,41	3130 1430	1690 1225	1550 1210	1515 1000	1465 760	

Alkuaineanalyysi
(laskettu)
% (saatu)

Yhdiste

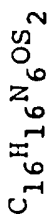
esimerkissä

Kaava

C	H	N
---	---	---

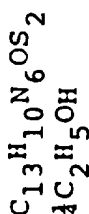
IR-absorptiospektri
(KBr) cm^{-1}

71



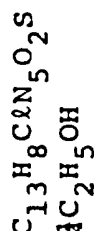
51,59 4,33 22,57
51,58 4,26 23,04
3150 2950 1720 1710 1565
1525 1480 1235 1105 825

72



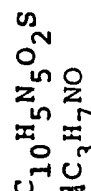
47,49 3,25 24,62
47,50 3,31 24,54
3400 3130 1700 1600 1560
1520 1470 1425 1225 730

73



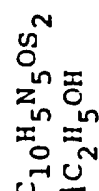
46,96 2,77 20,29
47,22 2,55 20,20
3080 1720 1710 1635 1590
1520 1490 1460 1280 1265

74



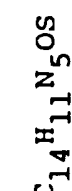
46,52 2,45 26,50
46,39 2,40 26,26
1695 1575 1525 1485 1240
985 965 750 740 590

75



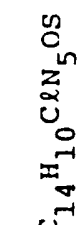
43,97 2,28 24,42
43,53 2,12 24,64
3170 3080 1680 1570 1520
1465 1235 1140 765 730

76



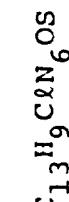
56,55 3,73 23,55
56,64 3,93 23,28
2730 1725 1570 1520 1460
1345 1330 1040 770 740

77



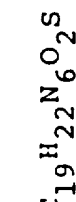
50,68 3,04 21,11
50,57 3,18 20,99
3100 1685 1570 1520 1460
1420 1340 1320 1230 770

78



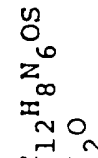
46,92 2,72 25,26
47,15 3,04 24,98
3170 1700 1555 1520 1475
1445 1125 1035 770 740

79



57,27 5,56 21,09
57,16 5,57 21,11
2950 1705 1575 1530 1480
1450 1265 1120 975 775

80



47,68 3,33 27,80
47,79 3,45 27,85
3480 1720 1575 1530 1500
1475 1230 985 745 600

47

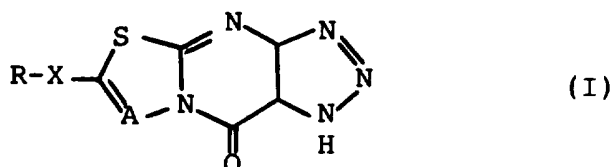
81585

Yhdiste esimerkissä	Kaava	Alkuaineanalyysi % (laskettu) % (saatu)			IR-absorptiospektri (KBr) cm ⁻¹					
		C	H	N						
81	C ₁₀ H ₅ N ₇ OS ½H ₂ O	44,59 44,46	2,34 2,24	35,08 35,32	1730 1525	1675 1480	1600 1240	1570 1170	1545 745	
82	C ₁₅ H ₁₄ N ₆ OS	55,20 55,13	4,32 4,29	25,75 26,03	3100 1470	2960 1240	1735 990	1580 750	1525 630	
83	C ₁₅ H ₁₂ N ₆ OS	55,54 55,70	3,73 3,94	25,91 25,50	2930 1420	1710 1240	1560 1160	1525 825	1480 750	48
84	C ₁₄ H ₉ N ₅ OS	56,94 56,64	3,07 3,32	23,71 22,96	3100 1310	2880 1150	1685 940	1670 775	1545 750	
85	C ₁₉ H ₂₅ N ₇ O ₄ S ½H ₂ O	49,99 50,24	5,74 6,00	21,48 21,25						
86	C ₁₆ H ₁₉ N ₇ O ₅ S 2H ₂ O	42,01 42,01	5,07 4,64	21,14 21,97						
87	C ₁₃ H ₉ NaN ₆ OS H ₂ O	46,15 45,86	3,28 3,40	24,84 24,80						
88	C ₁₃ H ₉ KN ₆ OS 1.5H ₂ O	42,96 42,76	3,33 3,40	23,13 23,23						
89	C ₁₃ H ₉ LiN ₆ OS 2H ₂ O	45,88 45,58	3,85 3,80	24,70 24,55						

81585

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten tiatsolo-
ja [1,3,4]tiadiatsolo[3,2-a][1,2,3]triatsolo[4,5-d]pyr-
imidin-9(1H)-onijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on
5 kaava (I)



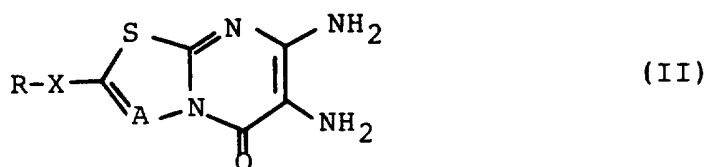
15 jossa A on CH tai N; R on fenyyli-ryhmä, joka voi olla
substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla ryh-
mästä, jonka muodostavat 1 - 4 hiiliatomia sisältävä al-
kyyli-ryhmä, sykloheksyyli-ryhmä, 1 - 6 hiiliatomia sisäl-
tävä alkoksiryhmä, halogeeniatomi, metyleenidioksiryh-
mä, $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$ ja $-(CH_2)_4-$, tai tienyyli-, furyyli-,
20 pyridyyli-, kromanyyli-, kromenyyli-, isokromanyyli-,
bentsodioksanyyli- tai isoksatsolyyli-ryhmä, joka voi olla
substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla ryhmäs-
tä, jonka muodostavat 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyy-
li-ryhmä, halogeeniatomi, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_3-$,
25 $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ ja $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$, ja X on yksinker-
tainen sidos,

30 $-(CH_2)_{n1}-$, $-CH=CH-$, $-C(CH_3)_2CH_2-$, $-C=CH-$, $-O(CH_2)_{n2}-$,
 $-S(CH_2)_{n3}-$ tai $-CH-CH_2-$, joissa $n1$ on 1 - 4 ja $n2$ ja $n3$

35 ovat 1 tai 2, ja niiden fysiologisesti hyväksyttävien
suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) yhdiste, jolla on kaava (II)

5

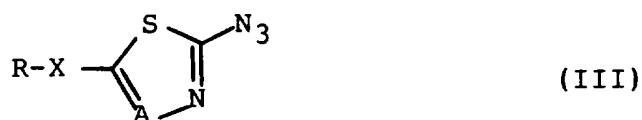


10

jossa R, X ja A ovat edellä määritellyt, tai sen suola diatsotoidaan natriumnitriitillä hapossa tai typpihapokkeen esterillä, tai

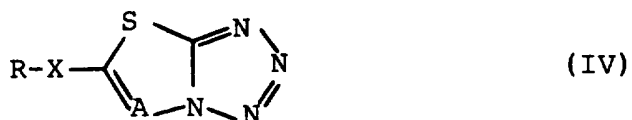
b) yhdiste, jolla on kaava (III)

15



20

tai sen tautomeeri, jolla on kaava (IV)



25

joissa kaavoissa A, R ja X ovat edellä määritellyt, tai näiden tautomeerien seos saatetaan reagoimaan syaanietikahappoesterin kanssa liuottimessa emäksen läsnäollessa, ja haluttaessa muutetaan saatu kaavan (I) mukainen yhdiste fysiologisesti hyväksyttäväksi suolakseen.

30

35

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan 6-(2-fenyyletyyli)-[1,3,4]tiadiatsolo[3,2-a][1,2,3]triatsolo[4,5-d]pyrimidin-9(1H)-oni tai sen suola.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 6-[2-(3-kloori-
fenyyli)etyyli][1,3,4]tiadiatsolo[3,2-a][1,2,3]triatsolo-
[4,5-d]pyrimidin-9(1H)-oni tai sen suola.

5 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 6-[2-(3,4-di-
kloorifenyyli)etyyli][1,3,4]tiadiatsolo[3,2-a][1,2,3]tri-
atsolo[4,5-d]pyrimidin-9(1H)-oni tai sen suola.

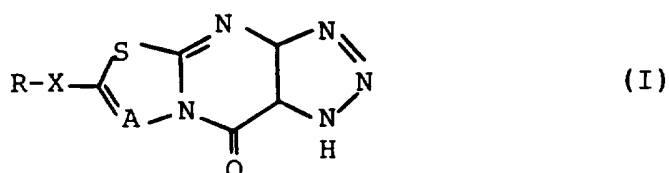
10 5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 6-[2-(2-kloori-
fenyyli)etyyli][1,3,4]tiadiatsolo[3,2-a][1,2,3]triatsolo-
[4,5-d]pyrimidin-9(1H)-oni tai sen suola.

15 6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 6-[2-(2-metyy-
lifenyli)etyyli][1,3,4]tiadiatsolo[3,2-a][1,2,3]triatso-
lo[4,5-d]pyrimidin-9(1H)-oni tai sen suola.

Patentkrav

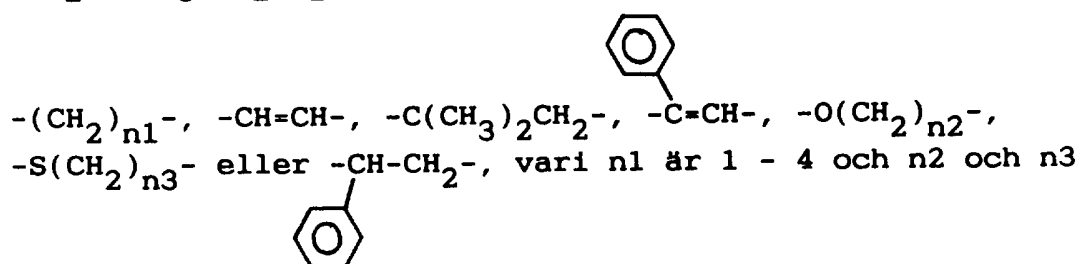
1. Förfarande för framställning av terapeutiskt
aktiva tiazolo- och [1,3,4]tiadiazolo[3,2-a][1,2,3]tri-
5 azolo[4,5-d]pyrimidin-9(1H)-onderivat med formeln (I)

10



- 15 vari A är CH eller N; R som kan vara substituerad med en
eller flera substituenten av gruppen bestående av en al-
kylgrupp med 1 - 4 kolatomer, en cyklohexylgrupp, en alk-
oxigrupp med 1 - 6 kolatomer, en halogenatom, metylendi-
oxigrupp, $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$ och $-(CH_2)_4-$, eller en tienyl-,
20 furyl-, pyridyl-, kromanyl-, kromenyl-, isokromanyl-,
bensodioxanyl- eller isoxazolylgrupp som kan vara substi-
tuerad med en eller två substituenten av gruppen bestående
de av en alkylgrupp med 1 - 4 kolatomer, en halogenatom,
 $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ och
25 $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$, och X är en enkel bindning,

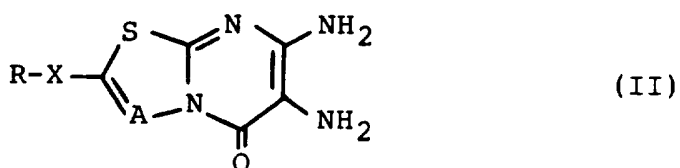
30



är 1 eller 2, och deras fysiologiskt godtagbara salter,
k ä n n e c k n a t därav, att

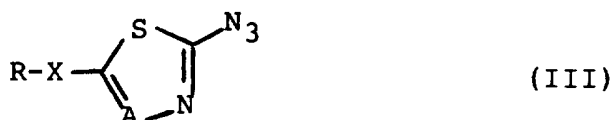
a) en förening med formeln (II)

35

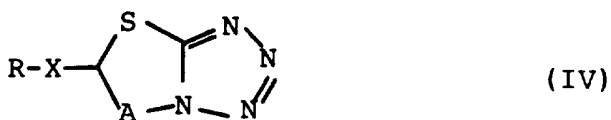


10 vari R, X och A är som ovan definierats, diazotiseras med natriumnitrit i en syra eller med en ester av salpetersyrslighet, eller

b) en förening med formeln (III)



eller dess tautomer med formeln (IV)



25 i vilka formler, A, R och X är som ovan definierats, eller en blandning av dessa tautomerer omsätts med en cyantättiksyraester i ett lösningsmedel i närvaro av en bas, och om så önskas, omvandlas den erhållna föreningen med
30 formeln (I) till ett fysiologiskt godtagbart salt därav.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 6-(2-fenyl-
ethyl)[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a][1,2,3]triazolo[4,5-d]pyr-
imidin-9(1H)-on eller ett salt därav.

35 3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 6-[2-(3-klor-

fenyl)ethyl][1,3,4]tiadiazolo[3,2-a][1,2,3]triazolo
[4,5-d]pyrimidin-9(1H)-on eller ett salt därav.

5 4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 6-[2-(3,4-di-
klorfenyl)ethyl][1,3,4]tiadiazolo[3,2-a][1,2,3]triazolo-
[4,5-d]pyrimidin-9(1H)-on eller ett salt därav.

10 5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 6-[2-(2-klorfe-
nyl)ethyl][1,3,4]tiadiazolo[3,2-a][1,2,3]triazolo[4,5-d]-
pyrimidin-9(1H)-on eller ett salt därav.

6. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 6-[2-(2-metyl-
fenyl)ethyl][1,3,4]tiadiazolo[3,2-a][1,2,3]triazolo-
[4,5-d]pyrimidin-9(1H)-on eller ett salt därav.