

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 760267 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 760267

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 04.02.1976

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 04.02.1976

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 14.08.1976

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

13.02.1975 CH 177675

13.02.1975 CH 178075

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Sandoz AG**, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Ascher, Gerd**, SVEITSI, (CH)

2 • **Reinshagen, Hellmuth**, SVEITSI, (CH)

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

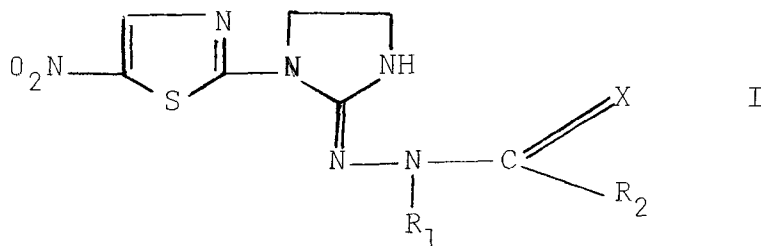
Uudet orgaaniset yhdisteet ja menetelmä niiden valmistamiseksi

Nya organiska föreningar och förfarande för framställning av dem

Sandoz AG., Basel, Sveitsi.

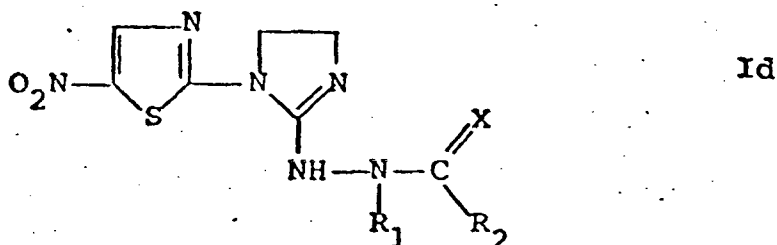
Uudet orgaaniset yhdisteet ja menetelmä niiden valmistamiseksi
- Nya organiska föreningar och förfarande för framställning av dem

Keksintö koskee 5-nitrotiatsolyyli-imidatsolidiinejä, joilla on kaava I,



jossa R_1 on vety, alempi alkyyli tai fenyyli, R_2 on vety, alempi alkyyli tai alempi alkoksi, trifluorimetyyli, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$ -ryhmä tai $-\text{N}(\text{R}_3)(\text{R}_4)$ -ryhmä, jossa R_3 ja R_4 ovat samoja tai erilaisia ja ovat kulloinkin vety tai alempi alkyyli, ja X on happi, rikki tai imino-ryhmä, sillä määrityksellä, että, jos R_2 on alempi alkyyli tai $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$ -ryhmä, niin X on happi.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voivat samoin esiintyä niiden tautomeerisessä muodossa, joka ilmaistaan kaavalla Id,

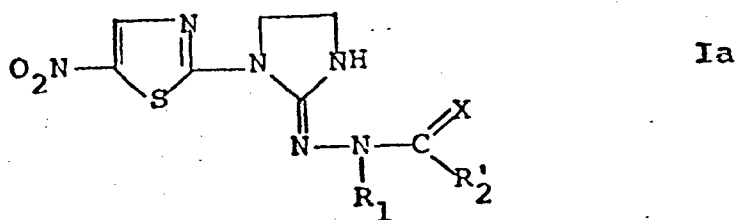


jossa R_1 , R_2 ja X merkitsevät samaa kuin edellä.

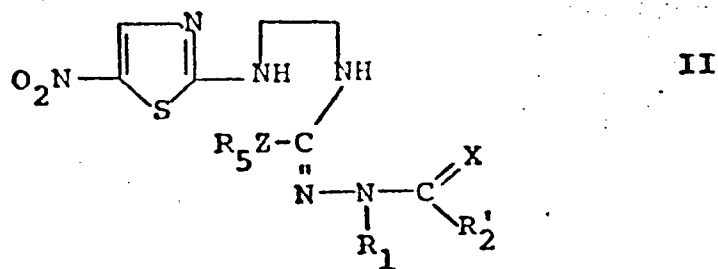
Vaikkakin seuraavassa on kuvattu keksinnön mukaisia yhdisteitä ainoastaan kaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden kanssa yhtäpitävillä kemiallisilla nimillä, on luonnollista, että keksintö ei rajoitu johonkin yhdisteiden määrättyyn muotoon.

Keksinnön mukaisesti saadaan joko

a) kaavan Ia mukaisia yhdisteitä,

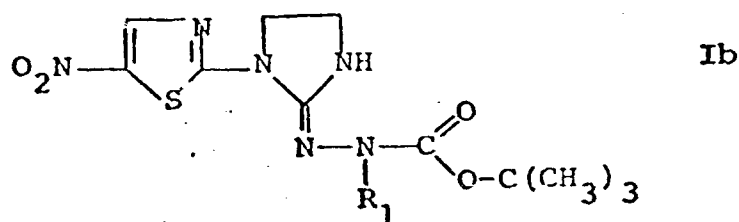


jossa R_1 ja X merkitsevät samaa kuin edellä, ja R_2' on vety, alempi alkoksiryhmä, trifluorimetyyli tai $-N(R_3)(R_4)$ -ryhmä, jossa R_3 ja R_4 merkitsevät samaa kuin edellä, siten, että suoritetaan renkaaksisulkeminen yhdisteille, joilla on kaava II,



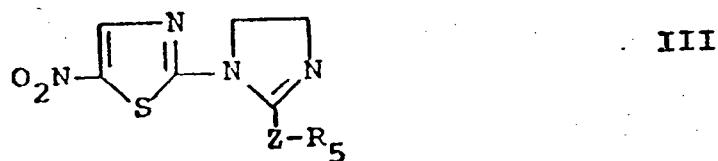
jossa R_1 , R_2' ja X merkitsevät samaa kuin edellä, R_5 on alempi alkyyli ja Z on happi tai rikki, tai

b) kaavan Ib mukaisia yhdisteitä,

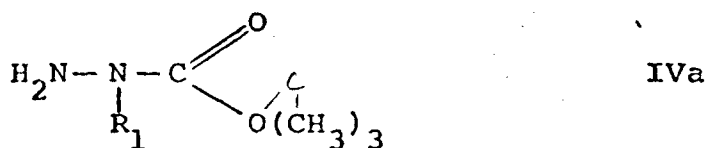


jossa R_1 merkitsee samaa kuin edellä,

siten, että annetaan yhdisteiden, joilla on kaava III,

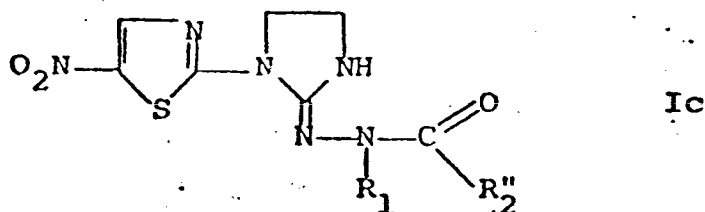


jossa R_5 ja Z merkitsevät samaa kuin edellä, reagoida yhdisteiden kanssa, joilla on kaava IVa,



jossa R_1 merkitsee samaa kuin edellä, niiden vapaiden emästen muodossa, tai

c) kaavan Ic mukaisia yhdisteitä,



jossa R_1 merkitsee samaa kuin edellä, ja R_2'' on vety, alempi alkyyli, alempi alkoksi, poikkeuksena t-butoksi; trifluorimetyyli, -CH=CH-COOH-ryhmä tai -N(R_3')(R_4')-ryhmä, jossa R_3' ja R_4' ovat samoja tai erilaisia ja ovat kulloinkin alempi alkyyli, siten, että asyloidaan kaavan Ib mukaiset yhdisteet sopivalla asylointiaineella, jolloin samanaikaisesti lohkaistaan kaavan Ib mukaisten yhdisteiden tert.-butyylioksikarbonyyliryhmä.

Merkitys "alempi", jota käytetään alkyylin ja alkoksin yhteydessä, merkitsee, että näissä ryhmissä on esim. 1-4, edullisesti 1 tai 2, erityisesti 1 hiiliatomi.

Menetelmässä a) kuvattu renkaaksisulkeminen voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla, esim. lämpötiloissa, jotka ovat huoneenlämpötilan (25°C) ja kiehumislämpötilan välillä, edullisesti reaktioseoksen kiehumislämpötilassa, tarkoituksenmukaisesti inertissä liuottimessa, esim. emäksisessä liuottimessa, kuten pyridiinissä, tai eetterissä, kuten dioksaanissa tai vedessä.

Kohdassa b) kuvattu menetelmä voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla, esim. lisäämällä kaavan IV mukaisia yhdisteitä niiden vapaan emäksen muodossa kaavan III mukaisten yhdisteiden liuokseen inertissä liuottimessa, esim. klooratussa hiilivedyssä, kuten kloroformissa. Reaktio tapahtuu tarkoituksenmukaisesti lämpötiloissa, jotka ovat huoneenlämpötilasta (25°C) kiehumislämpötilaan, erityisesti reaktioseoksen kiehumislämpötilassa.

Kohdassa c) kuvattu menetelmä voidaan suorittaa käyttämällä tavanomaisia asylointiaineita, jotka soveltuvat $R_2\text{CO}$ -ryhmän liittämiseen kaavan Ib mukaisiin yhdisteisiin t-butylioksikarbonyyli-ryhmän

samanaikaisesti lohjetessa (CO_2 :n poistuessa). Esimerkiksi käytetään tällöin mono- tai diemäksisiä happoja tai niiden happohalogenideja tai -anhydridejä. Reaktio tapahtuu tarkoituksenmukaisesti $20-150^\circ\text{C}$:een välisessä lämpötilassa.

Saadut kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan eristää ja puhdistaa sinänsä tunnetulla tavalla. Haluttaessa voidaan kaavan I mukaiset vapaat emäkset muuttaa niiden happoadditiosuoloiksi ja päinvastoin.

Edullisena pidettyjä kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa R_1 , R_2 ja X merkitsevät seuraavaa:

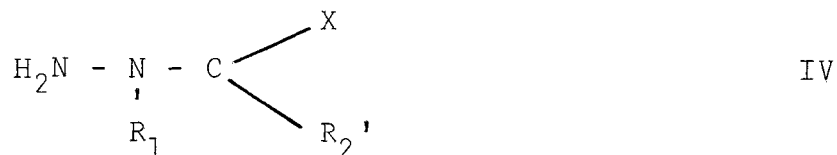
R_1 : vety tai alempi alkyyli, erityisesti vety tai metyyli, aivan erityisesti vety,

R_2 : vety, alempi alkoksi, erityisesti t-butoksi, amino tai trifluorimetyyli, aivan erityisesti vety tai t-butoksi,

X: happi tai imino, erityisesti happi.

Erittäin edullisena pidetyt yhdisteet sisältävät edelläolevien merkitysten kombinaatioita.

Kaavan II mukaisia yhdisteitä voidaan saada siten, että annetaan kaavan III mukaisten yhdisteiden reagoida kaavan IV mukaisten yhdisteiden happoadditiosuolan kanssa,

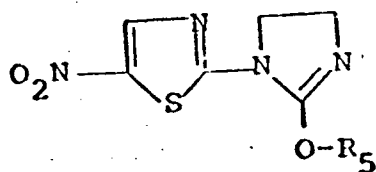


jossa X, R_1 ja R_2' merkitsevät samaa kuin edellä.

Reagointi tapahtuu tarkoituksenmukaisesti poolisessa liuottimessa, esim. di-(alempi)-alkyyliamidissa, esim. dimetyyliformamidissa, jolloin kaavan IV mukaisia yhdisteitä käytetään tarkoituksenmukaisesti niiden hydrokloridien muodossa.

Saadut kaavan II mukaiset yhdisteet voidaan eristää ja puhdistaa sinänsä tunnetulla tavalla. Haluttaessa voidaan kaavan II mukaisten yhdisteiden vapaat emäkset muuttaa sinänsä tunnetulla tavalla niiden happoadditiosuoloiksi ja päinvastoin.

Muutamat kaavan III mukaiset yhdisteet, erityisesti sellaiset, joilla on kaava IIIa,



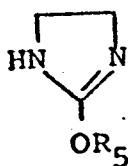
IIIa

jossa R_5 merkitsee samaa kuin edellä, ovat uusia ja niitä voidaan saada siten, että annetaan kaavan VI mukaisten yhdisteiden,



VI

jossa R_6 on halogeeni, reagoida kaavan VII mukaisten yhdisteiden kanssa,



VII

jossa R_5 merkitsee samaa kuin edellä.

Reagointi voidaan suorittaa esim. liuottamalla tai suspensioimalla kaavan VI mukaiset yhdisteet, joissa R_6 on tarkoituksenmukaisesti bromi, inerttiin liuottimeen, esim. dimetyylisulfoksidiin, ja sen jälkeen lisäämällä kaavan VII mukaisia yhdisteitä edullisesti jäähdyttäen, jolloin seos pidetään huoneenlämpötilassa.

Saadut kaavan IIIa mukaiset yhdisteet voidaan eristää ja puhdistaa sinänsä tunnetulla tavalla.

Muut kaavan III mukaiset yhdisteet, niitä ovat sellaiset, joissa Z on rikki, ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla tunnetuista lähtöyhdisteistä.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden farmakologisesti siedettävillä happoadditiosuoloilla on mielenkiintoisia kemoterapeuttisia ominaisuuksia ja niitä voidaan sen vuoksi käyttää kemoterapeutikoina. Niillä on estovaikutus sisälmysmatoja kohtaan, etupäässä imumatoja, erityisesti halkiomatoja kohtaan. Niitä voidaan

senjohdosta käyttää matotaudin, erityisesti trematodes-imumato-tartunnan ja aivan erityisesti halkiomatotaudin hoitoon, mikä voidaan saada selville tuloksista, jotka saatiin käyttämällä julkaisussa "J. Pellegrino und Naftale Katz, Advances in Parasitology 6, 233-290 (1968), und Duvall, R.H. und De Witt, W.B., Am. J. Trop. Med. Hyg. 16, 483-486 (1967)" kuvattua testiä.

Yhdisteet soveltuvat samoin käytettäväksi alkueläinten aiheuttamien häiriötilojen hoidossa, esim. ameebataudin, trichomonas-infektion ja kokkidioosin hoidossa.

Halkiomatotaudin, ameebataudin ja trichomonasinfektion hoidossa on soveliasta antaa kulloinkin päivittäisiä annostuksia, jotka ovat 500-5000 mg, 400-3000 mg, 250-700 mg, jolloin annon tulisi tapahtua tarkoituksenmukaisesti pienemmissä annoksissa, jotka ovat 125-2500 mg, 100-1500 mg, 62,5-350 mg 2-4 kertaa päivässä tai retardimuodossa. Kokkidioosin hoidossa eläimillä lisätään kaavan I mukaisia yhdisteitä tarkoituksenmukaisesti eläinten rehuun tai juomaan konsentraation ollessa 125 ppm.

Edullisena pidettyjä yhdisteitä näissä käytöissä ovat 1-(5-nitrotiatsolyyli-2)-2-(N-formyyliamino)iminoimidatsolidiini ja 1-(5-nitrotiatsolyyli-2)-2-[(N-trifluoriasetyyli-N-metyyli)-amino]-iminoimidatsolidiini.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on samoin estovaikutus bakteereja kohtaan ja niitä voidaan senvuoksi käyttää estämään bakteerien kasvua. Tämä vaikutus ilmenee tutkittaessa in vitro joukkolaimennustestissä konsentraation ollessa noin 3-50 µg/ml ja in vivo hiirellä käyttämällä eri bakteerikantoja annostuksien ollessa noin 25-200 mg/kg oraalisesti tai subkutaanisesti. Bakteerikantoina tulevat tällöin kysymykseen esim. Staphylokokkus aureus, E. coli, Shigella flexneri, Klebsiella pneumoniae ja Salmonella.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää edelläolevaa käyttöä varten annostuksen ollessa 2-5 g, joka annetaan tarkoituksenmukaisesti pienemmissä annoksissa, jotka ovat 500 mg - 2,5 g 2-4 kertaa päivässä ja retardimuodossa. Tässä käyttötarkoituksessa on edullisenapidetty yhdiste 1-(5-nitrotiatsolyyli-2)-2-(N-formyyliamino)iminoimidatsolidiini.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan sekoittaa yhdessä kemo-terapeuttisesti hyväksyttävien laimennusaineiden tai kantaja-aineiden kanssa ja ne voidaan antaa tablettien, kapsleiden tai injektio-liuosten muodossa.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää niiden vapaina emäksinä, tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävinä happoadditiosuo-loina, jolloin näillä suoloilla on sama vaikutusaste kuin emäksillä.

Seuraavissa esimerkeissä, joissa kaikki lämpötila-arvot on ilmoitettu Celsius-asteina, valaistaan keksintöä lähemmin.

Esimerkki 1: 1-(5-nitrotiatsolyyli-2)-2-(N-ureido)iminoimidatsolidiini

a) 1-(ζ (5-nitrotiatsolyyli-2)amino η etyyli)-2-metyyli-3-ureido-isotiovirtsa-aine

Seosta, jossa on 10 g 2-metyylimerkapto-1-(5-nitrotiatsolyyli-2)- Δ_2 -imidatsoliinia ja 5,3 g semikarbatsidi-hydrokloridia 100 ml:ssa dimetyyliformamidia sekoitetaan huoneenlämpötilassa 20 tunnin ajan. Lopuksi tislataan dimetyyliformamidi alhaisimmassa mahdollisessa lämpötilassa vakuuissa ja senjälkeen lisätään kloroformia. Tällöin saostuu otsikonyhdiste sen hydrokloridin muodossa, sp.:n ollessa 230° (hajoten). Sen jälkeen kun on lisätty ekvimolaarisia määriä natriumbikarbonaattia hydrokloridin vesipitoiseen liuokseen saadaan vapaa emäs, jonka sp. on $230-232^{\circ}$.

b) 1-(5-nitrotiatsolyyli-2)-2-(N-ureido) iminoimidatsolidiini

4,1 g 1-(ζ (5-nitrotiatsolyyli-2)amino η etyyli)-2-metyyli-3-ureidoisotiovirtsa-ainetta suspensoidaan 850 ml:aan vettä ja seosta kuumennetaan 30 min. ajan kiehuvana. Sen jälkeen suodatetaan muodostunut otsikonyhdiste ja pestään alkoholilla ja eetterillä. Sp. $>300^{\circ}$ (hajoten).

Esimerkki 2: 1-(5-nitrotiatsolyyli-2)-2-(N-guanidino)iminoimidatsoli-diini

a) 1-(ζ (5-nitrotiatsolyyli-2)-2mino η etyyli)-2-metyyli-3-guanidinoisotiovirtsa-aine

Liuokseen, jossa on 8,4 g 2-metyylimerkapto-1-(5-nitrotiatsolyyli-2)- Δ_2 -imidatsoliinia 80 ml:ssa dimetyyliformamidia lisätään 6 g aminoguanidiini-hydrokloridia. Seosta sekoitetaan 20 tunnin ajan huoneenlämpötilassa ja suodatetaan sen tällöin dihydrokloridin muodossa saostuva otsikonyhdiste ja pestään kloroformilla, etanolilla ja eetterillä. Tämä suola sulaa $>195^{\circ}$:ssa (hajoten).

b) 1-(5-nitrotiatsolyyli-2)-2-(N-guanidino)iminoimidatsolidiini

Liuokseen, jossa on 4,6 g 1-(5-nitrotiatsolyyli-2)amino-etyyli)-2-metyyli-3-guanidinoisotiovirtsa-aine-dihydrokloridia 190 ml:ssa vettä lisätään varovaisesti 5,7 ml 2N natriumhydroksidiliuosta. Muodostunut sakka suodatetaan. Jäännös pistetään 80 ml:aan vettä ja seosta kuumennetaan 15 minuutin ajan kiehuvana. Sen jälkeen jäädytetään, muodostunut sakka suodatetaan ja pestään isopropanolilla ja eetterillä. Näin saatu otsikonyhdisteen hydrokloridi sulaa 215-218^o:ssa (hajoten).

Esimerkit 3 - 7:

Käyttämällä esimerkeissä 1 tai 2 kuvattuja menetelmiä ja sopivia lähtöyhdisteitä suunnilleen ekvivalenttisissa määrissä saadaan seuraavat yhdisteet:

3a) 1-(5-nitrotiatsolyyli-2)-amino-etyyli)-2-metyyli-3-(N-t-butylioksikarbonyyli)amino-isotiovirtsa-aine, sp. 268-271^o,

b) 1-(5-nitrotiatsolyyli-2)-2-(N-t-butoksikarbonyyli)amino-iminoimidatsolidiini, sp. 240-242^o (hajoaminen),

4a) 1-(5-nitrotiatsolyyli-2)amino-etyyli)-2-metyyli-3-(N-trifluoriasetyyli)amino-isotiovirtsa-aine,

b) 1-(5-nitrotiatsolyyli-2)-2-(N-trifluoriasetyyli)amino-iminoimidatsolidiini, sp. 252-255^o (hajoaminen),

5a) 1-(5-nitrotiatsolyyli-2)amino-etyyli)-2-metyyli-3-(N-trifluoriasetyyli-N-metyyli)amino-isotiovirtsa-aine,

b) 1-(5-nitrotiatsolyyli-2)-2-(N-trifluoriasetyyli-N-metyyli)amino-iminoimidatsolidiini, sp. > 220^o (hajoaminen),

6a) 1-(5-nitrotiatsolyyli-2)amino-etyyli)-2-metyyli-3-(N-formyyli)amino-isotiovirtsa-aine,

b) 1-(5-nitrotiatsolyyli-2)-2-(N-formyyli)amino-imidatsolidiini, sp. 230-240^o (hajoaminen),

7a) 1-(5-nitrotiatsolyyli-2)amino-etyyli)-2-metyyli-3-(N-tioureido)isotiovirtsa-aine, sp. 176-178^o,

b) 1-(5-nitrotiatsolyyli-2)-2-(N-tioureido)iminoimidatsolidiini, sp. 214-217^o.

Esimerkki 8: 1-(5-nitrotiatsolyyli-2)-2-[(N-tert.-butoksykarbonyyli)-amino]iminoimidatsolidiini

38,2 g 2-metyylimerkapto-1-(5-nitrotiatsolyyli-2)-4-imidatsoliinia liuotetaan kiehumislämpötilassa 800 ml:aan kloroformia ja lisätään liuokseen, jossa on 47,5 g t-butylikarbatsaattia. Seosta kuumennetaan vielä 22 tunnin ajan kiehuvana ja lopuksi jäädytetään. Saostunut otsikonyhdiste suodatetaan ja pestään kloroformilla; sp. 240-242° (hajoten).

Esimerkki 9: 1-(5-nitrotiatsolyyli-2)-2-[(N-formyyli)amino]iminoimidatsolidiini

90 g 1-(5-nitrotiatsolyyli-2)-2-[(N-t-butyloksikarbonyyli)-amino]iminoimidatsolidiinia liuotetaan hitaasti 900 ml:aan muura-haishappoa ja seosta pidetään 80°:ssa, kunnes CO₂-kehitys on päätynyt. Kirkkaaseen liuokseen lisätään eläinhiltä ja suodatetaan. Suodos haihduutetaan kuiviin. Jäännöstä sekoitetaan 500 ml:n metanolia kanssa, suodatetaan ja suodatinjäännös pestään eetterillä, jolloin saadaan otsikonyhdiste, jonka sp. on 230-240° (hajoten).

Esimerkit 10 - 13:

Käyttämällä esimerkissä 9 kuvattua menetelmää ja sopivia lähtöyhdisteitä suunnilleen ekvivalenttisissa määrissä saadaan seuraavat yhdisteet:

10. 1-(5-nitrotiatsolyyli-2)-2-[(N-trifluoriasetyyli-N-metyyli)-amino]iminoimidatsolidiini, sp. > 220° (hajoten),

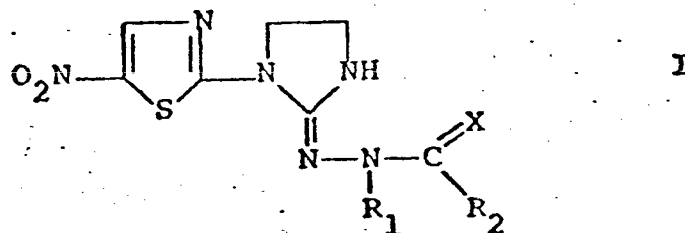
11. 1-(5-nitrotiatsolyyli-2)-2-[(N-trifluoriasetyyli)amino]iminoimidatsolidiini, sp. 252-255° (hajoten),

12. 1-(5-nitrotiatsolyyli-2)-2-[(N-asetyyli)amino]iminoimidatsolidiini, sp. 280° (hajoten), ja

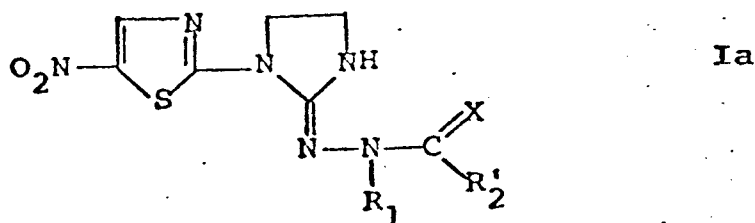
13. 1-(5-nitrotiatsolyyli-2)-2-[(N-(3-karboksi-propenoyyli)-amino]iminoimidatsolidiini, sp. 210° (hajoten).

Patenttivaatimus.

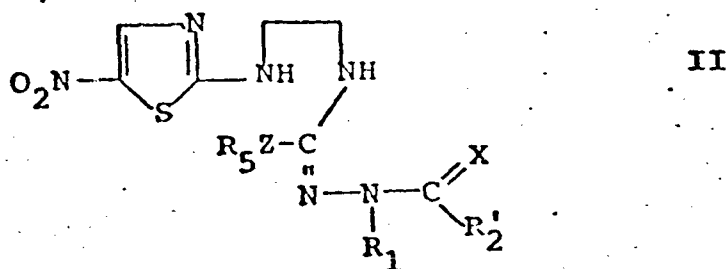
Tapa valmistaa 5-nitrotiatsolyyli-imidatsolidiinejä, joilla on kaava I,



jossa R_1 on vety, alempi alkyyli tai fenyyli,
 R_2 on vety, alempi alkyyli tai alempi alkoksi, trifluorimetyyli,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$ -ryhmä tai $-\text{N}(\text{R}_3)(\text{R}_4)$ -ryhmä, jossa R_3 ja R_4 ovat samoja
tai erilaisia ja ovat kulloinkin vety tai alempi alkyyli, ja X on
happi, rikki tai iminoryhmä, sillä määrityksellä, että jos R_2 on
alempi alkyyli tai $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$ -ryhmä, niin X on happi,
t u n n e t t u siitä, että saadaan joko
a) kaavan Ia mukaisia yhdisteitä,

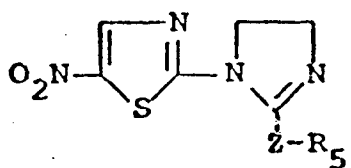


jossa R_1 ja X merkitsevät samaa kuin edellä, ja R_2' on vety, alempi
alkoksiryhmä, trifluorimetyyli tai $-\text{N}(\text{R}_3)(\text{R}_4)$ -ryhmä, jossa
 R_3 ja R_4 merkitsevät samaa kuin edellä,
siten, että suoritetaan renkaaksisulkeminen yhdisteille, joilla on
kaava II,



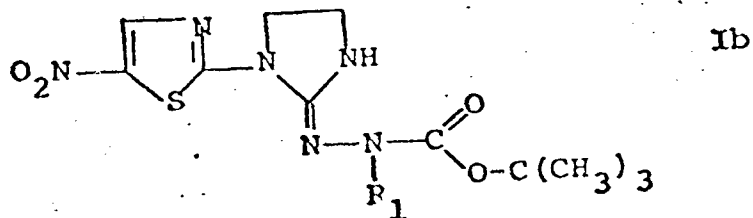
jossa R_1 , R_2' ja X merkitsevät samaa kuin edellä, R_5 on alempi alkyyli ja Z on happi tai rikki, tai

b) kaavan Ib mukaisia yhdisteitä,

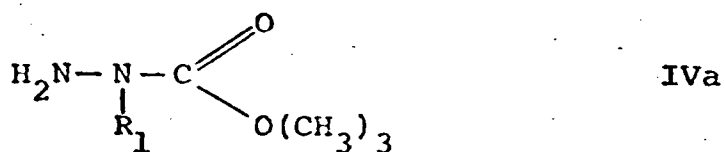


jossa R_1 merkitsee samaa kuin edellä;

siten, että annetaan yhdisteiden, joilla on kaava III,

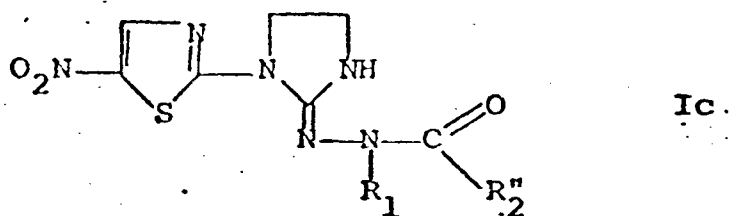


jossa R_5 ja X merkitsevät samaa kuin edellä, reagoida yhdisteiden kanssa, joilla on kaava IVa,



jossa R_1 merkitsee samaa kuin edellä, niiden vapaiden emästen muodossa, tai

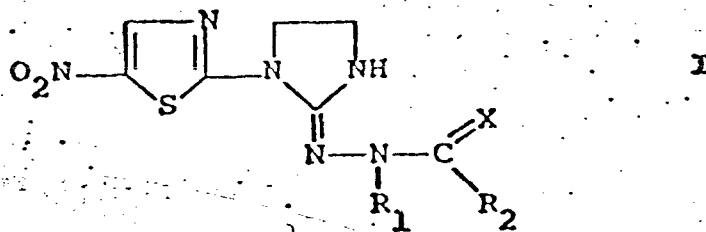
c) kaavan I_c mukaisia yhdisteitä,



jossa R_1 merkitsee samaa kuin edellä, ja R_2 on vety, alempi alkyyli, alempi alkoksi, lukuunottamatta t-butoksia, trifluorimetyyli, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$ -ryhmä tai $-\text{N}(\text{R}_3')(\text{R}_4')$ -ryhmä, jossa R_3' ja R_4' ovat samoja tai erilaisia ja ovat kulloinkin alempi alkyyli, siten, että kaavan Ib mukaiset yhdisteet asyloidaan sopivalla asylointiaineella, jolloin samanaikaisesti lohkaistaan kaavan Ib mu-
kaisten yhdisteiden tert.-butyylioksikarbonyyliryhmä.

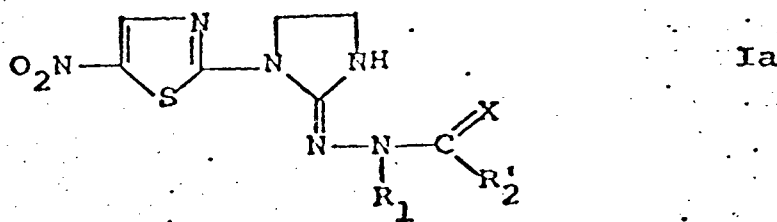
Patentkrav:

Förfarande för framställning av 5-nitrotiazolylimidazilidiner med formel I

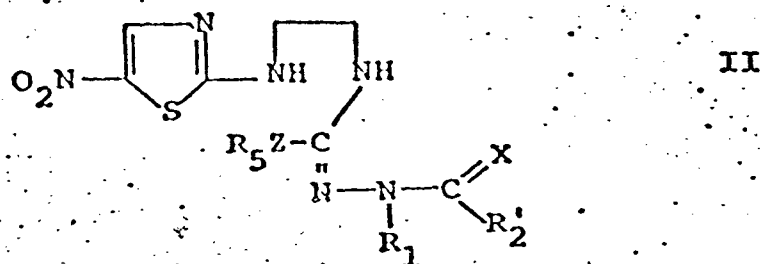


vari R_1 står för väte, lägre alkyl eller fenyl, R_2 för väte, lägre alkyl eller lägre alkoxi, trifluormetyl, en $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$ -grupp eller en $-\text{N}(\text{R}_3)(\text{R}_4)$ -grupp, vari R_3 och R_4 är lika eller olika och i varje enskilt fall är väte eller lägre alkyl, och X står för syre, svavel eller iminogruppen, under förutsättning, att ifall R_2 står för lägre alkyl eller en $-\text{CH}=\text{COOH}$ -grupp, är X syre, k ä n n e t e c k n a t därav, att man antingen erhåller

a) föreningar med formel Ia

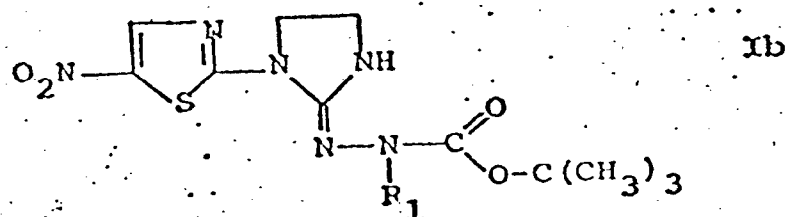


vari R_1 och X har ovan angivna betydelse och R_2' står för väte, en lägre alkoxigrupp, trifluormetyl eller en $-\text{N}(\text{R}_3)(\text{R}_4)$ -grupp, vari R_3 och R_4 har ovan angivna betydelse, genom att föreningar med formel II:

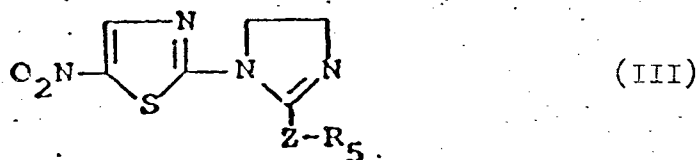


vari R_1 , R_2' och X har ovan angivna betydelse, R_5 står för lägre alkyl och Z för syre eller svavel, underkastas en ringslutning, eller erhåller

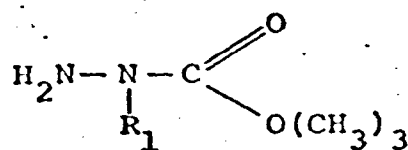
b) föreningar med formel Ib



vari R_1 har ovan angivna betydelse genom att föreningar med formel III

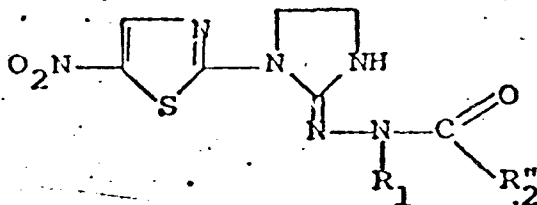


vari R_5 och Z har ovan angivna betydelse omsätts med föreningar med formel IVa



IVa

vari R_1 har ovan angivna betydelse, i form av deras fria baser, eller erhåller c) föreningar med formel Ic



Ic.

vari R_1 har ovan angivna betydelse och R_2'' står för väte, lägre alkyl, lägre alkoxi med undantag av t-butoxi, trifluormetyl, en $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$ -grupp eller en $-\text{N}(\text{R}_3')(\text{R}_4')$ -grupp, vari R_3' och R_4' är lika eller olika och i varje enskilt fall är alkyl, genom att man acylerar föreningar med formel Ib med ett lämpligt acyleringsmedel, varvid samtidigt tert.-butyloxikarbonylgruppen i föreningarna med formel Ib avspjälks.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utlägg-
nings- och patentskrifter:

Suomi - Finland FI-K-46379 (LOTD 49/30)

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland DE-AS-1670441 (LOTD 417/04)
DE-OS-1963749 (LOTD 47/36)

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron
eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

4.12.81
Keesi Tirkonen

Allekirjoitus