

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11)

192964

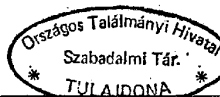
Bejelentés napja: (22) 1983.09.27. (21) (3353/83)

Elsőbbsége: (33) GB: (32) 1982.09.28.
(31) (82/27614)

Közzététel napja: (41) (42) 1984.07.28.

Megjelent: (45) 1988.09.30.

Nemzetközi
osztályozás:
(51) NSZ04
C 07 D 285/00
C 07 D 417/12
C 07 D 417/14
A 61 K 31/54



Feltalálók: (72)

Ross Barry Clive, Bedfordshire,
Michael Jeffrey Daniel, Cousing Simon John,
Buckinghamshire, GB

Szabadalmas: (73)

Hoechst Uk Ltd., Hounslow
Middx, GB

(54) ELJÁRÁS TIAZIAZIN-SZÁRMAZÉKOK ÉS A VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

1

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű vegyületeket és gyógyászatilag elfogadható sóik - ahol

A jelentése	2-guanidino-tiazol-4-il -illetve 2-(diamino-metilénamino)-tiazol-4-il-csoport, 5-(rövidszénláncú-alkil)-imidazol-4-il, 5-[di-rövidszénláncú-alkil)-amino-metil)-fúril-2-csoport, di-(rövidszénláncú-alkil)-amino-metil)-vagy piperidino-metil-csoporttal szubsztituált fenil-csoport,	10
X jelentése	oxigén- vagy kénatom;	15
n jelentése	0 vagy 1;	
m jelentése	2 vagy 3;	
p jelentése	1 vagy 2;	20
R ³ jelentése	hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-csoport, fenil-csoport, p-nitro-fenil-(rövidszénláncú)alkil-csoport;	25
R ⁴ jelentése	1-4 szénatomos alkil-, fenil- vagy rövidszénláncú alkoxi-csoport-, vagy 1-4 szénato-	

2

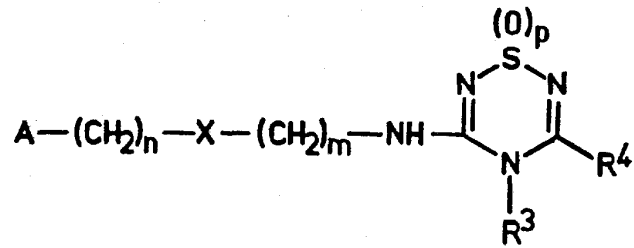
mos alkil- csoporttal szubsztituált fenoxi-csoport, piperidino- vagy -NR ⁵ R ⁶ képletű csoport - ahol hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkenil-, 3-5 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, ciano-, fenil-(rövidszénláncú)alkil-csoport, 1-2 rövidszénláncú alkoxi-csoporttal, egy metiléndioxicssoporttal, halogénatommal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, CF ₃ vagy -N(CH ₃) ₂ csoporttal helyettesített fenil-(rövidszénláncú)-alkil-csoport, vagy -(CH ₂) ₁₋₃ Y képletű csoport - ahol fúril-, tetrahydrofúril-, ti-enil-, piridil-, dihidropiránil-, imidazolil-, piperidino-, adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált pirrolidinil, 3-5 szén-	5 R ⁵ jelentése
	R ⁶ jelentése
	10
	15
	20
	Y jelentése
	25

192964

atomos cikloalkilcsoport,
hidroxil, 2-5 szénatomos
karbalkoxi, 1-4 szénatomos
alkoxicsoport vagy $-NR^5R^6$
általános képletű csoport, -
ahol R^5 és R^6 azonos
vagy különböző, és jelenté-

sük hidrogénatom, vagy 1-4
szénatomos alkilcsoport, -
előállítására.

Az (I) általános képletű vegyületeket ismert
módon állítjuk elő. Az (I) általános képletű
vegyületek hisztamin H-2 antagonistá hatású-
ak.



A találmány tárgya eljárás hisztamin H-2 antagonistá hatású tiatriazin-származékok és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

A hisztamin az egyike a természetes előfordulású számos fiziológiailag hatásos anyagoknak, melyekről feltételezik, hogy összefüggésben vannak a fajlagos receptorokkal. A hisztamin esetében legalább két típusú receptor ismeretes, az egyik neve H-1 receptor (Ash and Schild, Brit. J. Pharmac. 1966, 27 427) és a másik neve H-2 receptor (Black és társai Nature 1972, 236, 385). A H-1 receptoroknál a hisztamin hatása például a hörgő és gasztro-intesztinális simaizom stimulálásában nyilvánul meg és ezt a hatást általában antihisztaminokként ismeretes vegyületek gátolják, ezeket a vegyületeket hisztamin H-1 antagonistáknak is nevezik, pl. ilyen a mepiramin. A H-2 receptoroknál kifejtett hisztamin-hatást, pl. a gyomorsavválasztás és a szívfrekvencia stimulálását, nem gátolja a mepiramin, de más vegyületek gátolják, pl. a burimamid és cimetidin.

A hisztamin H-2 antagonistákat olyan állapotok kezelésére használhatjuk, amelyek a H-2 receptorok hisztaminnal történő stimulálásából erednek vagy egyedül, pl. gátolhatjuk a gyomorsavválasztást és így ennek következményeit is kezeljük, pl. a gyomor-és nyombélfekélyt, vagy együtt a H-1 antagonistákkal, pl. allergiás és bizonyos gyulladásos betegségeket kezelhetünk.

A találmány szerint (I) általános képletű hisztamin H-2 antagonistákat állítunk elő, ahol a képletben

A jelentése	2-guanidino-tiazol-4-il -illetve 2-(diamino-metilénamino)-tiazol-4-il-csoport, 5-(rövidszénláncú-alkil)-imidazol-4-il, 5-[dialkil-amino-metil]-furil-2-csoport, di-(rövidszénláncú-alkil)-amino-metil- vagy piperidino-metil-csoporttal szubsztituált fenil-csoport,
X jelentése	oxigén- vagy kénatom;
n jelentése	0 vagy 1;
m jelentése	2 vagy 3;
p jelentése	1 vagy 2;
R ³ jelentése	hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-csoport, fenil-csoport, vagy p-nitro-fenil-(rövidszénláncú)alkil-csoport;
R ⁴ jelentése	1-4 szénatomos alkil-, fenil- vagy rövidszénláncú alkoxi-csoport-, vagy 1-4 szénatomos alkil-csoporttal szubsztituált fenoxi-csoport, piperidino- vagy -NR ⁵ R ⁶ képletű csoport - ahol
R ⁵ jelentése	hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R⁶ jelentése

hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-5 szénatomos alkenil-, 3-5 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, ciano-, fenil-(rövidszénláncú)alkil-csoport, 1-2 rövidszénláncú alkoxi-csoporttal, egy metiléndioxicssoporttal, halogénatommal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, CF₃ vagy -N<CH₃ csoporttal helyettesített fenil-(rövidszénláncú)-alkil-csoport, vagy -(CH₂)₁₋₃ Y képletű csoport - ahol

Y jelentése

furil-, tetrahydrofuril-, tienil-, piridil-, dihidropiridinil-, imidazolil-, piperidino-, adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált pirrolidinil-, 3-5 szénatomos cikloalkilcsoport, hidroxil, 2-5 szénatomos karbalkoxi, 1-4 szénatomos alkoxicssoport vagy -NR⁵R⁶ általános képletű csoport, - ahol R⁵ és R⁶ azonos vagy különböző, és jelentésük hidrogénatom, vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.

A találmány leírása során a „rövidszénláncú” kifejezés legfeljebb 4 szénatomos. A „halogén” kifejezés jelentése klór-, bróm-, jód- vagy fluoratom.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy olyan szubsztituens-kombináció, amely szterikus okoknál fogva nem kompatibilis vagy egymás közötti reakciók veszélye miatt nem megfelelő, nem alkalmas a találmány céljára. A szakember tehát eldönti a szubsztituensek számát.

A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy

- a) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R³ hidrogénatomtól eltérő egy (II) általános képletű 1,2,4,6-tiatriazint - ahol L¹ jelentése halogénatom, alkoxi- vagy ariloxi-csoport, alkil-tio- vagy aril-tio-csoport, alkil-szulfonil- vagy aril-szulfonil-csoport, p és R⁴ jelentése a fenti és R^{3a} jelentése ugyanaz mint R³, feltéve, hogy R^{3a} nem jelenthet hidrogénatomot - egy (III) általános képletű vegyülettel - ahol A, X, m és n jelentése a fenti - reagáltatunk; vagy
- b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R³ hidrogénatomtól eltérő, és R⁴ = NR⁵R⁶, egy (IV) általános képletű 1,2,4,6-tiatriazint - ahol L¹ és L² azonos vagy különböző és jelenthet halogénatomot, alkoxi- vagy ariloxicssoportot, alkil-tio- vagy aril-tio-csoportot, alkil-szulfonil- vagy aril-szulfonil-csoportot és p és R^{3a} jelentése az a) eljárásnál megadott, fenti - egy (III) általános kép-

letű vegyülettel reagáltatunk és a kapott (V) általános képletű vegyületet egy NHR^5R^6 általános képletű amino-vegyülettel reagáltatunk - ahol R^5 és R^6 jelentése a fenti, és kívánt esetben bármilyen sorrendben az alábbi lépések közül egyet vagy többet hajtunk végre:

- i) az R^3 csoportot hidrogénatommá alakítjuk,
- ii) egy R^4 tililoxi-csoportot alkoxi-csoporttá alakítunk,
- iii) egy (I) általános képletű vegyület savaddíciós sóját a megfelelő szabad bázissá alakítjuk vagy a szabad bázist savaddíciós sóvá alakítjuk,
- iv) az (I) általános képletű vegyületet - ahol p jelentése 1 - a megfelelő (I) általános képletű vegyületté alakítjuk, ahol p jelentése 2.

Azonkívül, hogy R^3 a végtermékben szubsztituens, R^3 védőcsoportként is szerepelhet a fenti átalakításokban és ezt követőleg eltávolítható, pl. hidrogenolízissel vagy sav- vagy báziskatalizált hidrolízissel és így olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben a tiatriazin-gyűrű 4-es helyzetében levő N-hez hidrogén kapcsolódik. Az (I) általános képletű vegyületekben ilyen védőcsoportként megemlíthető az R^3 jelentésében a t-butil- és a p- NO_2 -benzil-csoport.

Az oxidációt ismert módon, pl. a későbbiekben közölt ismert módon hajthatjuk végre. A szubsztituensek egymás közötti átalakítását ismert módon végezhetjük.

A (II) és (III) általános képletű vegyületeket általában oldószerben vagy hígító-szerben reagáltatjuk egymással, előnyösen alkoholban, dimetil-formamidban vagy dimetil-szulfoxidban 0 és 100 °C, előnyösen 0 és 60 °C közötti hőmérsékleten. A (III) általános képletű vegyületet szabad bázis formájában célszerű reagáltatni. Ha a vegyület kezdetben savaddíciós só, pl. hidroklorid vagy hidrobromid formájában van jelen, ezt a szabad bázissá alakítjuk, a (II) általános képletű vegyülettel való reagáltatás előtt vagy alatt. Az átalakítást bázissal, pl. trietil-aminnal, nátrium-hidroxiddal vagy kálium-hidroxiddal végezzük.

A (IV) általános képletű vegyületet a (III) általános képletű vegyülettel a fentiekhez hasonló körülmények között reagáltatjuk, de általában előnyösebb az alacsonyabb reakcióhőmérséklet, hogy az L^1 és L^2 kilépő csoportokat szelektíven távolíthassuk el.

A (V) általános képletű vegyület NHR^5R^6 általános képletű amino-vegyülettel történő reakcióját általában alkoholos oldószerben végezzük, 0-60 °C-on. A reakció minden esetben gyorsabb, ha $p = 2$, mintha $p = 1$.

Az (I) általános képletű vegyületet sóvá alakíthatjuk ismert módon, ha savval reagáltatjuk. Fiziológiailag elfogadható savaddíciós sóként megemlíthetők a hidrogén-bromiddal, sósavval, kénsavval, ecetsav-

val, malonsavval, maleinsavval, fumársavval, horostyánkósavval, citromsavval, borkósavval és izetionsavval képezett sók.

A savaddíciós só formájában lévő (I) általános képletű vegyületet bázissal reagáltatva szabad bázissá alakíthatjuk.

Számos (III) általános képletű vegyület ismert pl. az alábbi szabadalmakból: 2 001 624 A sz. nagy-britanniai szabadalmi leírás, 3 950 333 sz. és a 4 128 658 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások és a 867 106 és 875 846 sz. belga szabadalmi leírások.

A kívánt (II) és (IV) általános képletű tiatriazin-intermedierek a kémiai-irodalomban előfordulnak, lásd pl. a 2 026 625 sz. és 2 943 703 sz. német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírásokat, a 4 013 447 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást és a Heterocycles 12, 1199 (1979) és Chem. Ber. 109, 2107 (1975) irodalmi helyeket.

A találmányhoz szükséges további intermediereket azonban még nem írták le az irodalomban és így ezért ezek is a találmány részét képezik.

Néhány (II) általános képletű tiatriazin előállítását az 1. reakcióvázlat szemlélteti. R^{11} jelentése alkil-, dialkilamino-, acilamino-, nitro-csoport, halogénatom, aril-, ciano-, alkoxi-, ariloxi- vagy aciloxi-csoport és X jelentése 1 vagy 2. Előnyösen egy R^{11} csoport van jelen orto- vagy előnyösen para-helyzetben az -OCN csoporthoz viszonyítva.

A (IX) általános képletű szulfamidot a (X) általános képletű aril-cianáttal bázis, pl. nátrium-karbonát jelenlétében reagáltatjuk a 2 026 625 sz. német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírás szerint és így a (XI) képletű tiatriazint kapjuk. Ezt a vegyületet a nitrogénatomon a 4-helyzetben alkilezhetjük alkilezőszer, pl. alkil-halogenid vagy alkil-szulfát, pl. metil-jodid, benzil-bromid vagy dimetil-szulfát segítségével.

A 4-helyzetben az alkilezést ismert módon, pl. bázis, pl. nátrium-metoxid vagy diizopropil-etilamin jelenlétében oldószerben, pl. metanolban vagy acetonitrilben, általában 20-100 °C közötti hőmérsékleten végezhetjük.

Bizonyos (IV) általános képletű tiatriazinokat a 2. vagy 3. reakcióvázlat szerint állíthatunk elő. A 2. reakcióvázlatban a (X) általános képletű aril-cianátot, ahol R^{11} és x jelentése a fenti, szubsztituált. (XIII) általános bisz-(trialkil-szilil)-aminnal reagáltatjuk, ahol R^3 jelentése a fenti, és így (XIV) általános képletű vegyületet kapunk. A trialkilcsoport előnyösen trimetilcsoport. Ezt a reakciót a Chem. Ber. 101, 3185 (1968) módszere szerint végezhetjük. A (XIV) képletű vegyület (XV) általános képletű tiatriaziná ciklizáljuk úgy, hogy a (XIV) általános képletű vegyületet tionil-kloriddal, tionil-anilinnel vagy tionil-diimidazollal reagáltatjuk. A (XV) általános képletű vegyületet közvetlenül is felhasználhatjuk a (III) általános képletű

vegyülettel végzett kondenzálási reakcióban és így is (I) általános képletű vegyületet kapunk, vagy először a megfelelő (XVI) általános képletű 1,1-dioxiddá oxidáljuk, oxidálószer, pl. persav, pl. m-klór-perbenzoesav, hidrogénperoxid, alkil-hidrogénperoxid, pl. t-butil-hidroperoxid vagy permanganát, pl. nátrium-permanganát segítségével.

A (XVII) általános képletű szulfonil-dizocianátot (XVIII) általános képletű primer aminnal - ahol R^3 jelentése a fenti - reagáltatjuk a 2 337 867 sz. német szövetségi köztársaságbeli közrebocsátási irat szerint és így a (XIX) általános képletű tiatriazint kapjuk. Ezt a vegyületet (XX) képletű tiatriazinná alakítjuk, ahol a 3- és 5- helyzetben L^1 és L^2 kilépő csoport van, azaz olyan (IV) általános képletű vegyülettel, ahol $p = 2$. Ezt a reakciót többféle módszerrel végezhetjük, pl. úgy, hogy foszfor-pentakloriddal vagy foszgen és dimetil-formamid elegyével reagáltatjuk oldószerben, pl. foszforoxi-kloridban, széntetrakloridban vagy etilén-dikloridban és így olyan vegyületet kapunk, ahol L^1 és $L^2 = \text{klór}$, vagy foszfor-pentaszulfid vagy p-metoxi-fenil-tionofoszfin-szulfid-dimerrel reagáltatjuk, majd alkilezzük és így olyan vegyületet kapunk, ahol $L^1 = L^2 = \text{alkil-tio-csoport}$.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy a (IV) általános képletű tiatriazin-intermediert (II) általános képletű tiatriazin-intermedierré alakíthatjuk, pl. úgy, hogy az 5-reakcióvázlat szerint NHR^5R^6 általános képletű primer vagy szekunder aminnal reagáltatjuk.

A (II) általános képletű tiatriazinok közül néhányat a 4. reakcióvázlat szerint állíthatunk elő. A 4. reakcióvázlatban R^3 , R^4 és L^1 jelentése a fenti, R^2 jelentése alkilcsoport, pl. legfeljebb 4 szénatomos, különösen metilcsoport, vagy arilcsoport, különösen fenilcsoport, vagy aralkilcsoport, különösen benzilcsoport. A (XXVI) képletben a két R^2 csoport azonos vagy különböző. A (XXI) képletű vegyületnél R^2 pl. metilcsoport és a (XXVI) képletű vegyületben pl. az egyik R^2 csoport metil- a másik fenilcsoport vagy mindkettő metilcsoport vagy mindkettő fenilcsoport.

A (XXVII) általános képletű acilamino-szulfonil-kloridok ismertek, lásd pl. a 931 225 sz. és a 931 467 sz. német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírást. A (XXVI) általános képletű ditio-iminokarbonátok is ismertek, lásd pl. Z. Chem. 8, 459-460. (1968). Az ismert fogalom itt azt jelenti, hogy az irodalomban leírt.

A (XXI) képletű N-szubsztituált izotio-karbamidot (XXVII) képletű acilamido-szulfonil-kloriddal reagáltathatjuk bázis, pl. trietil-amin vagy diizopropil-etilamin jelenlétében aprotikus oldószerben, pl. diklór-metánban, tetrahydrofuranban vagy acetonitrilben, általában -20 és +30 °C hőmérsékleten, hogy

a (XXV) képletű kulcs-intermediert kapjuk / (i) reakció/.

A (XXV) általános képletű vegyületet előállíthatjuk a (XXI) képletű izotio-karbamidból más úton is /lásd (ii) és (iii) reakció/.

A (XXI) képletű izotio-karbamidot először (XXII) képletű karbonsav-kloriddal reagáltatjuk bázis, pl. trietil-amin vagy diizopropil-etilamin jelenlétében aprotikus oldószerben, pl. diklór-metánban, tetrahydrofuranban vagy acetonitrilben, általában -50 és 0 °C közötti hőmérsékleten és így izomerelegyeket kapunk, amelyből a (XXIII) képletű vegyület a domináló, ezt ismert módon választhatjuk el, pl. frakcionált kristályosítással vagy kromatografálással. A (XXIII) képletű vegyületet ezután (XXIV) képletű amino-szulfonil-kloriddal reagáltatjuk az (i) reakciónál megadott feltételek mellett. Az acilcsoportok átrendeződése (XXV) képletű vegyület keletkezését eredményezi. A (XXV) képletű vegyületet egy harmadik módon is előállíthatjuk / (iv) és (v) reakciók/, ez abból áll, hogy egy (XXVI) képletű ditioiminokarbonátot (XXVII) képletű acilamino-szulfonil-kloriddal reagáltatunk az (i) reakciónál megadott körülmények között, majd az egyik $-\text{SR}^{12}$ csoportot a keletkező (XXVIII) képletű vegyületben (XXIX) képletű primer aminnal kiszorítjuk.

A (XXV) képletű vegyületet aprotikus oldószerben, pl. tetrahydrofuranban, dioxánban, toluolban, xilolban vagy etilén-glikol-dimetil-éterben, általában 80-160 °C-on melegítjük és így a (XXX) képletű tiatriazint kapjuk.

Bizonyos (XXX) általános képletű vegyületekben az $R^{12}\text{S}$ - megfelelő L^1 kilépő csoport, azaz a vegyületek a (II) képletű vegyületek körébe esnek, de más (XXX) képletű vegyületeknél az $R^{12}\text{S}$ - csoportot előnyös vagy szükségszerű olyan L^1 kilépő csoporttá alakítani, amely könnyen kiszorítható egy nukleofilszerrel. Ezt az átalakítást ismert módon végezhetjük, pl. úgy, hogy az $R^{12}\text{S}$ -szulfidcsoportot a megfelelő szulfoxiddá oxidáljuk, pl. persavval, pl. m-klór-perbenzoesavval, hidrogén-peroxiddal, perjodáttal, perboráttal vagy permanganát-sóval; vagy az $R^{12}\text{S}$ -szulfidcsoportot halogénatommal helyettesítjük, pl. oly módon, hogy egy (XXX) képletű vegyületet klór-felesleggel kezelünk inert oldószerben, pl. kloroformban, tetrahydrofuranban vagy etil-acetátban, általában 20-100 °C-on és előnyösen katalizátor, pl. cink-klorid jelenlétében.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy az (I) általános képletű vegyületek egy vagy több tautomer izomer formájában fordulhatnak elő, különösen azoknál a szerkezeteknél, ahol R^3 jelentése hidrogénatom és R^4 jelentése $-\text{NR}^5\text{R}^6$, ahol R^5 vagy R^6 hidrogénatom, pl. a 6. reakcióvázlat szerint. Valamennyi (I) általános képletű tautomer forma előállítására a találmány tárgyához tartozik.

Nyilvánvaló, hogyha p jelentése 1, akkor az (I) általános képletben a kén-oxigén kötés két sztereoiszomer konfigurációban fordulhat elő: R és S. A találmányhoz tartozik valamennyi (I) általános képletű sztereoiszomer előállítására is.

Ha az (I) általános képletű vegyületet említjük, akkor valamennyi tautomer és sztereoiszomer formáját értjük. Ezenkívül a leírásban említett más vegyületek valamennyi lehetséges tautomer és sztereoiszomer formája is beletartozik a találmány tárgyába.

Mint fent említettük, a találmány szerint előállított vegyületek hisztamin H-2 antagonistákkal rendelkeznek. A hisztamin H-2 antagonisták különböző teszt-állatnál és az emberen is gátolják a gyomorsav-elválasztást. Ezek a vegyületek képesek arra is, hogy gátolják az exogén adagolással hisztaminnal vagy pentagasztrinnal stimulált gy-

morsav-elválasztást, lásd: Brimblecombe és társai: J. Int. Med. Res. 3, 86 (1975).

A találmány szerint előállított vegyületek antiszekrécios hatását átáramoltatott patkánygyomorban teszteltük. Gosh és Schild, Brit. J. Pharmacol. 13, 54 (1958) módszerét Lawrence és Smith módosították, Europ. J. Pharmacol. 25, 389 (1974) és ezt a módszert használtuk, hogy előkészítsük a teszt-állatot és a savszekréciónál úgy idéztük elő, hogy vagy hisztamint vagy pentagasztrint vezetünk be infúzióval állandó sebesség mellett. A szekréciónál elérése után a teszt-vegyületet intravenásan adagoltuk és meghatároztuk a stimulált szekréciónál 50%-os gátlásához szükséges anyagmennyiséget. A vegyületek ID₅₀ értékeit az alábbi táblázat szemlélteti. Minden meghatározáshoz 2-4 patkányt használtunk.

Táblázat

(az R⁴-et az (1) képletű vegyületben az alábbiakban megadjuk)

	ID ₅₀ (µmól/kg) Patkány átáramoltatott gyomor i.v.
Cimetidin	10.8
R ⁴ (2) képletű csoport	0.083
(3) képletű csoport	0.065
(4) képletű csoport	0.10
(5) képletű csoport	0.10
(6) képletű csoport	0.022
-NHCN	0.34
-NH ₂	0.15
-N(CH ₃) ₂	0.095
(7) képletű csoport	0.12
-NHCH ₂ C=CH	0.12
-NH-CH(CH ₃) ₂	0.28

A találmány szerinti eljárással tehát (I) általános képletű vegyületeket és fiziológiailag elfogadható sóit hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítményeket állítunk elő, amelyek gyógyászatiilag elfogadható hordozókat is tartalmaznak. A készítmény enterális vagy parenterális adagolásra, pl. orális vagy intravenás adagolásra alkalmas. A készítményt egységdózis formájában, pl. tableta vagy kapszula formájában, vagy egységnyi vagy többszörös dózist tartalmazó ampulla vagy fiola formájában állítjuk elő. Testsúly kg-onként 0,1-10 mg hatóanyagot adagolhatunk.

Az alábbi példákkal szemléltetjük a találmány további részleteit.

A. példa

(1) 3-[N-[2-(/2-guanidino-4-tiazolil/-metil-tio)-etil]-amino]-4-metil-5-amino-1,2,4,6-tiazin-1,1-dioxid

100 mg 4-metil-3-(4-metil-fenoxi)-5-amino-1,2,4,6-tiazin-1,1-dioxid 5 ml metanollal készített oldatához 90 mg 2-guanidino-4-[(2-amino-etil)-tiometil]-tiazol 10 ml etanollal készített oldatát adjuk. A kapott oldatot 16 óra hosszat szobahőmérsékleten tartjuk, majd 4 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Az oldószert vákuumban lepároljuk és a maradék szilárd anyagot szilikagél-oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként kloroform/metanol és 30%-os vizes ammónia elegyet használjuk. A cím szerinti terméket 45 mg mennyiségben szintelen szilárd anyag formájában kapjuk.

¹H NMR (60 MHz, DMSO) δ: 2,62 (2H, t), 3,20 (3H s), 3,34 (2H, t), 3,61 (2H, s), 6,54 (1H, s), 6,81 (4H, széles), 7,44 (1H, széles), 7,60 (1H, széles).

Analóg reakció-körülmények között a következő vegyületeket állítottuk elő:

(2) 3-[N-[2-(/2-guanidino-4-tiazolil/-metil-tio)-

-etil]-amino)-4-etil-5-amino-1,2,4,6-tiatriazin-1,1-dioxid

Op.: 134-136 °C.

¹H NMR (250 MHz, DMSO) δ:1,13 (3H, t), 2,67 (2H, t), 3,39 (2H, m), 3,61 (2H, s), 3,77 (2H, q), 6,57 (1H, s), 6,87 (5H, széles s, ex), 7,40 (2H, széles s, ex), 7,64 (1H, t, ex).

(3) 3-[N-[-2-(-/2-guanidino-4-tiazolil/-metiltio)-etil]-amino)-4-(4-nitro-benzil)-5-amino-1,2,4,6-tiatriazin-1,1-dioxid

Op.: 160-162 °C

¹H NMR (250 MHz, DMSO) δ:2,50 (2H, t), 3,37 (2H, t), 3,54 (2H, s), 5,21 (2H, s), 6,50 (1H, s), 6,84 (6H, széles m), 7,45 és 8,24 (4H, ABq), 7,46 (1H, t, ex), 7,80 (1H, t, ex).

B. példa

(4) 3-(4-metil-fenoxi)-4-metil-5-amino-1,2,4,6-tiatriazin-1,1-dioxid

508 mg 5-amino-3-(4-metil-fenoxi)-4H-1,2,4,6-tiatriazin-1,1-dioxid 10 ml metanollal készített szuszpenzióját hozzáadjuk 46 mg nátrium 20 ml metanollal készített kevert oldatához és az elegyet 15 percig keverjük. A kapott oldatot szárazra pároljuk és a kapott sötét 25 ml acetonitrilben szuszpendáljuk. A kevert szuszpenzióhoz metil-jodidot adunk, majd az elegyet 3 óra hosszat melegítjük visszafolyatós hűtő alatt, mielőtt vákuumban szárazra pároljuk. A szilárd maradékot vízben felvesszük és etil-acetáttal extraháljuk egyszer. Az etil-acetátos réteget szárítjuk, bepároljuk és egy habot kapunk, melyet szilikagél-oszlopon kromatografálással továbbtisztítjuk. Eluálószerként kloroform és metanol elegyét használjuk. 120 mg cím szerinti terméket kapunk. Op.: 279-(278)-280 °C.
¹H NMR (60 MHz, DMSO) δ:2,18 (3H, s), 3,27 (3H, s), 7,05 (4H, ABq), 7,60 (2H, széles).

Analog reakciókörülmények között a következő vegyületeket állítottuk elő:

(5) 3-(4-metil-fenoxi)-4-etil-5-amino-1,2,4,6-tiatriazin-1,1-dioxid

Op.: 292-295 °C.

¹H NMR (250 MHz, DMSO) δ:1,29 (t, 3H), 2,33 (s, 3H), 4,01 (q, 2H), 7,15 és 7,27 (ABq, 4H), 7,88 (széles s, ex, 2H).

(6) 3-(4-metil-fenoxi)-4-(4-nitro-benzil)-5-amino-1,2,4,6-tiatriazin-1,1-dioxid

Op.: 303-307 °C.

¹H NMR (250 MHz, DMSO) δ:2,30 (3H, s), 5,42 (2H, s), 6,98 és 7,23 (4H, ABq), 7,57 és 8,31 (4H, ABq), 8,21 (2H, széles s, ex).

C. példa

(7) 3,5-bisz-(4-metil-fenoxi)-4-metil-1,2,4,6-tiatriazin-1-oxid

13,3 g frissen készített 4-metil-fenil-cianáthoz hozzáadunk 8,7 g bisz-(trimetil-szilil)-metil-amint szobahőmérsékleten, inert atmoszférában. A kapott elegyet ezen a hőmérsékleten tartjuk 70 óra hosszat egy lezárt lombikban. A sárga olajat, amelyet így kapunk, a kis mennyiségű szilárd fehér anyagról ledekantáljuk és feloldjuk 25 ml diklór-metánban, lehütjük -5 °C-ra és keverés közben 2,0 ml tionil-kloridot csepegtetünk hozzá 20 perc alatt, miközben a hőmérsékletet nem hagyjuk 10 °C fölé emelkedni. Az oldatot ezután 1 óra hosszat 10 °C-on keverjük. 10 ml vizet adunk óvatosan hozzá és rétegeket elkülönítjük, a szerves fázist 10 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk és bepárolva olajat kapunk. Éterrel eldörzsölve 4-metil-3,5-bisz-(4'-metil-fenoxi)-1,2,4,6-tiatriazin-1-oxidot kapunk fehér szilárd anyag formájában. Termelés: 3,82 g. Etanolból kristályosítva analitikailag tiszta mintát kapunk tük formájában, op.: 231-233 °C.
 ν_{\max} (CHCl₃): 1670(s), 1396(s), 1368(s), 1172(m), 1105(m) cm⁻¹;
¹H NMR (60 MHz, CHCl₃) δ:2,31 (6H, s), 3,62 (3H, s), 7,00 (8H, ABq).

D. példa

(8) 3,5-bisz-(4-metil-fenoxi)-4-metil-1,2,4,6-tiatriazin-1,1-dioxid

5,0 g 4-metil-3,5-bisz-(4-metil-fenoxi)-1,2,4,6-tiatriazin-1-oxid 20 ml kloroformmal készített kevert oldatához szobahőmérsékleten 1-2 perc alatt hozzáadjuk 3,5 g m-klór-perbenzoesav 10 ml kloroformmal készített oldatát. Az exoterm reakció az elegyet visszafolyatási hőmérsékletig melegíti és néhány perc múlva hűtés válhat szükségessé és fehér szilárd termék válik ki. Visszafolyatási hőmérsékleten további 5 percig melegítjük az anyagot, majd a szilárd anyagot leszűrjük és kismennyiségű hideg kloroformmal mossuk. 4,4 g cím szerinti terméket kapunk. Op.: 288-289 °C.
 ν_{\max} : 1690(s), 1673(s), 1380(m), 1160(m), 831(m), 823(m) cm⁻¹;
¹H NMR (60 MHz, DMSO) δ:2,25 (6H, s), 3,54 (3H, s), 7,08 (8H, ABq).

60

E. példa

- (9) 3-{N-[2-(/2-guanidino-4-tiazolil/-metiltio)-etil]-amino}-4-metil-5-(4-metil-fenoxi)-1,2,4,6-tiatriazin-1,1-dioxid

4,4 g 4-metil-3,5-bisz-(4'-metil-fenoxi)-1,2,4,6-tiatriazin-1,1-dioxid 25 ml acetonitril-lel készített kevert oldatához 2,8 g 2-guanidino-4-(/2-amino-etil/-tiometil)-tiazolt adunk 10 ml etanollal készített oldat formájában. A kapott elegyet szobahőmérsékleten 6 óra hosszat keverjük, szárazra pároljuk és szilikagéllel kromatografáljuk. Kloroform, metanol és 30%-os vizes ammónium elegyből eluálva az elegyet, a cím szerinti terméket 4,4 g szilárd anyag formájában kapjuk. Op.: 194-196 °C.

¹H NMR (250 MHz, DMSO) δ:2,33 (3H, s), 2,67 (2H, t), 3,43 (5H, m), 3,67 (2H, s), 6,71 (1H, s), 7,15-7,29 (8H, m inc 4H, ex), 8,18 (1H, t, ex).

Analóg reakciókörülmények között a következő vegyületeket állítottunk elő:

- (10) 3-{N-[2-(/5-metil-4-imidazolil/-metiltio)-etil]-amino}-4-metil-5-(4-metil-fenoxi)-1,2,4,6-tiatriazin-1,1-dioxid

¹H NMR (60 MHz, DMSO) δ:2,20 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,70 (2H, t), 3,35 (2H, t), 3,50 (3H, s), 3,78 (2H, s), 7,25 (4H, ABq), 8,01 (1H, s).

- (11) 3-{N-[2-(/5-dimetilaminometil-2-furanil/-metiltio)-etil]-amino}-4-metil-5-(4-metil-fenoxi)-1,2,4,6-tiatriazin-1,1-dioxid

¹H NMR (60 MHz, DMSO) δ:2,20 (6H, s), 2,30 (3H, s), 2,70 (2H, t), 3,35 (2H, t), 3,48 (3H, s), 3,50 (2H, s), 3,80 (2H, s), 6,20 (2H, m), 7,25 (4H, ABq).

- (12) 3-N{[3-(/3-piperidinometil/-fenoxi)-propil]-amino}-4-metil-5-(4-metil-fenoxi)-1,2,4,6-tiatriazin-1,1-dioxid

¹H NMR (60 MHz, DMSO) δ:1,55 (széles, 6H), 2,00 (m, 2H), 2,30 (m, 6H), 2,32 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 4,00 (t, 2H), 7,10 (m, 8H).

- (13) 3-{N-[2-(/2-guanidino-4-tiazolil/-metiltio)-etil]-amino}-4-metil-5-(4-metil-fenoxi)-1,2,4,6-tiatriazin-1-oxid

Op.: 96-98 °C.

¹H NMR (250 MHz, DMSO) δ:2,32 (3H, s), 2,69 (2H, m), 3,44 (3H, s), 3,46 (2H, m), 3,64 (2H, s), 6,57 (1H, s), 6,93 (4H, széles s, ex), 7,10 és 7,24 (4H, ABq), 7,78 (1H, t, ex).

Az utóbbi vegyületet a D. példa szerinti oxidálva a (9) példa szerinti terméket kapjuk.

F. példa

- (14) 3-{N-[2-(/2-guanidino-4-tiazolil/-metiltio)-etil]-amino}-4-metil-5-amino-1,2,4,6-tiatriazin-1,1-dioxid

Vizmentes ammóniagázt buborékolatunk 4,2 g E (9) példa szerinti termék 50 ml etanol és acetonitril 1:1 arányú elegyével készített oldatába, 10 perc alatt, szobahőmérsékleten. A kapott oldatot ezen a hőmérsékleten tartjuk 24 óráig, majd szárazra pároljuk. A nyers terméket szilikagéllel kromatografáljuk, kloroform, metanol és 30%-os vizes ammónia elegyével eluáljuk és 2,9 g cím szerinti terméket kapunk.

Ezt az anyagot melegítés közben metanolban oldjuk és a jéggel hűtött oldaton keresztül 5 percig vizmentes hidrogén-bromid-gázt buborékolatunk. A nitrogént ezután a jéggel hűtött oldaton keresztül fűjjük és a hidrobromid-só kikristályosodik. 2,27 g terméket kapunk, amely 248-250 °C-on olvad.

λ_{max}: 272 nm. E: 10.000;

ν_{max} (nujol) 3450-2500(B), 1655(m), 1605(m), 1375(m), 1135(m) cm⁻¹;

¹H NMR (60 MHz, D₂O) δ:2,70 (2H, t), 3,27 (3H, s), 3,37 (2H, t), 3,73 (2H, s), 6,98 (1H, s).

Analóg reakciókörülmények között a következő vegyületeket állítottunk elő:

- (15) 3-{N-[2-(/5-metil-4-imidazolil/-metiltio)-etil]-amino}-4-metil-5-amino-1,2,4,6-tiatriazin-1,1-dioxid

¹H NMR (60 MHz, DMSO) δ:2,14 (3H, s), 2,60 (2H, t), 3,18 (3H, s), 3,33 (2H, t), 3,64 (2H, s), 6,08 (1H, széles), 7,18 (1H, széles), 7,54 (1H, s).

- (16) 3-{N-[3-(/3-dimetilaminometil/-fenoxi)-propil]-amino}-4-metil-5-amino-1,2,4,6-tiatriazin-1,1-dioxid

¹H NMR (60 MHz, DMSO) δ:1,98 (2H, m), 2,13 (6H, s), 3,30 (2H, m), 3,33 (3H, s), 4,04 (2H, t), 6,9 (4H, m).

- (17) 3-{N-[2-(/5-dimetilaminometil-2-furanil/-metiltio)-etil]-amino}-4-metil-5-amino-1,2,4,6-tiatriazin-1,1-dioxid

¹H NMR (60 MHz, DMSO) δ:2,18 (6H, s), 2,68 (2H, t), 3,25 (3H, s), 3,35 (2H, t), 3,52 (2H, s), 3,78 (2H, s), 6,10 (2H, m).

- (18) 3-{N-[3-(/3-piperidinil-metil/-fenoxi)-propil]-amino}-4-metil-5-amino-1,2,4,6-tiatriazin-1,1-dioxid

¹H NMR (60 MHz, DMSO) δ:1,43 (széles, 6H), 1,95 (m, 2H), 2,30 (m, 6H), 3,20 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 3,95 (t, 2H), 6,85 (m, 4H).

65

G. példa

A megfelelő primer vagy szekunder aminok alkalmazásával az F. példában használt ammónia helyett, az alábbi vegyületeket állítottuk elő:

(1a) általános képletű vegyületek

(19) $R_5 = H$, $R_6 = -CH_3$, op.: 135-137 °C.

1H NMR (250 MHz, DMSO) δ : 2,62 (2H, t), 2,70 (3H, s), 3,19 (3H, s), 3,38 (2H, t), 3,61 (2H, s), 6,56 (1H, s), 6,83 (4H, széles), 7,49 (1H, széles), 7,61 (1H, széles).

(20) $R_5 = H$, $R_6 = -CH_2CH_3$, op.: 127-129 °C

1H NMR (250 MHz, DMSO) δ : 1,12 (3H, t), 2,62 (2H, t), 3,19 (2H, q), 3,20 (3H, s), 3,34 (2H, t), 3,61 (2H, s), 6,54 (1H, s), 6,81 (4H, széles), 7,44 (1H, széles), 7,60 (1H, széles).

(21) $R_5 = H$, $R_6 = -(CH_2)_2CH_3$, op.: 202-203 °C.

1H NMR (δ rms = 0) (250 MHz): 0,87 (triplett, 3H), 1,51 (sextett, 2H), 3,20 (szingulett, 3H), 2,61 (triplett, 2H), 3,10 (kvartett, 2H), 3,40 (triplett, 2H), 3,60 (szingulett, 2H), 5,55 (szingulett, 1H), 5,83 (széles szingulett, 4H, ex), 7,46 (triplett, 1H, ex), 7,62 (triplett, 1H, ex).

(22) $R_5 = H$, $R_6 = -(CH_2)_3CH_3$, op.: 96-98 °C.

1H NMR (δ rms = 0) (250 MHz): 0,85 (multiplett, 3H), 1,28 (multiplett, 2H), 1,46 (multiplett, 2H), 2,60 (triplett, 2H), 3,14 (multiplett, 2H), 3,19 (szingulett, 3H), 3,34 (triplett, 2H), 3,60 (szingulett, 2H), 6,54 (szingulett, 1H), 6,83 (széles szingulett, 4H, ex), 7,46 (nagyon széles szingulett, 2H, ex).

(23) $R_5 = H$, $R_6 = -(CH_2)_4CH_3$, op.: 124-125 °C.

1H NMR (δ rms = 0) (250 MHz): 0,87 (triplett, 3H), 1,28 (multiplett, 4H), 1,51 (kvintett, 2H), 2,61 (triplett, 2H), 3,13 (multiplett, 2H), 3,21 (szingulett, 3H), 3,36 (triplett, 2H), 3,64 (szingulett, 2H), 6,69 (szingulett, 1H), 7,13 (széles szingulett, 4H, ex), 7,48 (triplett, 1H, ex), 7,67 (triplett, 1H, ex).

(24) $R_5 = CH_3$, $R_6 = -CH_3$, op.: 120-122 °C.

1H NMR (δ rms = 0) (250 MHz): 2,66 (triplett, 2H), 2,88 (szingulett, 6H), 3,33 (szingulett, 3H), 3,38 (triplett, 2H), 3,66 (szingulett, 2H), 6,62 (szingulett, 1H), 6,94 (széles szingulett, 4H, ex), 7,84 (triplett, 1H, ex).

(25) $R_5 = H$, $R_6 = -CH(CH_3)_2$, op.: 139-141 °C.

1H NMR (δ rms = 0) (250 MHz): 1,16 (dublett, 6H), 2,62 (triplett, 2H), 3,21 (szingulett, 3H), 3,36 (triplett, 2H), 3,61 (szingulett, 2H), 3,90

(multiplett, 1H), 6,56 (szingulett, 1H), 6,83 (széles szingulett, 4H, ex), 7,14 (szingulett, 1H, ex), 7,60 (széles szingulett, 1H, ex).

5 (26) $R_5 = H$, $R_6 = -CH_2CH=CH_2$, op.: 204-205 °C.

1H NMR (δ rms = 0) (250 MHz): 2,67 (triplett, 2H), 3,26 (szingulett, 3H), 3,38 (triplett, 2H), 3,85 (szingulett, 2H), 3,82 (triplett duplettje, 2H), 5,19 (kvartett kvartettje, 2H), 5,90 (multiplett, 1H), 6,60 (szingulett, 1H), 6,86 (széles szingulett, 4H, ex), 7,70 (szingulett, 1H, ex).

15 (27) $R_5 = H$, $R_6 = -CH_2C=CH$, op.: 210-212 °C.

1H NMR (δ rms = 0) (250 MHz): 2,63 (triplett, 2H), 3,21 (szingulett, 3H), 3,23 (triplett, 1H), 3,36 (triplett, 2H), 3,62 (szingulett, 2H), 3,97 (dublett, 2H), 6,58 (szingulett, 1H), 6,87 (széles szingulett, 4H, ex), 7,72 (triplett, 1H, ex), 7,78 (triplett, 1H, ex).

(28) $R_5 = H$, $R_6 = -CH_2CH_2OCH_3$, op.: 113-115 °C.

1H NMR (δ rms = 0) (250 MHz): 2,60 (triplett, 2H), 3,18 (szingulett, 3H), 3,25 (szingulett, 3H), 3,36 (kvartett, 4H), 3,46 (triplett, 2H), 3,60 (szingulett, 2H), 6,54 (szingulett, 1H), 6,82 (széles szingulett, 4H, ex), 7,55 (szingulett, 1H, ex), 7,65 (szingulett, 1H, ex).

(29) $R_5 = H$, $R_6 =$ ciklopropil-csoport, op.: 139-143 °C.

1H NMR (δ rms = 0) (250 MHz): 0,55 (multiplett, 2H), 0,71 (multiplett, 2H), 2,62 (triplett, 3H), 3,16 (szingulett, 3H), 3,34 (triplett, 2H), 3,61 (szingulett, 2H), 6,56 (szingulett, 1H), 6,83 (széles szingulett, 4H, ex), 7,53 (szingulett, 1H, ex), 7,63 (triplett, 1H, ex).

(30) $R_5 = H$, $R_6 =$ ciklohexil-csoport, op.: 136-138 °C.

1H NMR (δ rms = 0) (250 MHz): 1,28 (triplett, 4H), 1,69 (multiplett, 6H), 2,63 (triplett, 2H), 3,21 (szingulett, 3H), 3,36 (triplett, 2H), 3,60 (multiplett, 1H), 3,62 (szingulett, 2H), 6,57 (szingulett, 1H), 6,85 (széles szingulett, 4H, ex), 7,14 (szingulett, 1H, ex), 7,66 (széles szingulett, 1H, ex).

(31) $R_5, R_6 = -CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$, op.: 220-222 °C.

1H NMR (δ rms = 0) (250 MHz): 1,58 (szingulett, 6H), 2,63 (triplett, 2H), 3,20 (szingulett, 4H), 3,28 (szingulett, 3H), 3,37 (triplett, 2H), 3,62 (szingulett, 2H), 6,55 (szingulett, 1H), 6,83 (széles szingulett, 4H, ex), 7,80 (széles szingulett, 1H, ex).

(32) $R_5 = H$, $R_6 =$ benzilcsoport, op.: 112-114 °C.

- ¹H NMR (δ rms = 0) (250 MHz): 2,62 (triplett, 2H), 3,26 (szingulett, 3H), 3,34 (triplett, 2H), 3,60 (szingulett, 2H), 4,40 (szingulett, 2H), 6,55 (szingulett, 1H), 6,84 (széles szingulett, 4H, ex), 7,31 (multiplett, 5H), 7,70 (v. széles szingulett, 1H, ex), 8,06 (v. széles szingulett, 1H, ex).
- (33) R₅ = H, R₆ = -CH₂CH₂OH, op.: 209-211 °C.
- 2,64 (2H, t), 3,22 (3H, s), 3,28 (2H, t), 3,39 (2H, t), 3,56 (2H, t), 3,65 (2H, s), 4,82 (1H, széles s, ex), 6,60 (1H, s), 6,87 (4H, széles s, ex), 7,58 (2H, v. széles s, ex).
- (34) R₅ = H, R₆ = -CH₂CH₂CH₂OH, op.: 189-190 °C.
- 1,68 (2H, m), 2,62 (2H, t), 3,22 (3H, s), 3,28 (2H, t), 3,42 (2H, t), 3,46 (2H, t), 3,62 (2H, s), 4,54 (1H, széles s, ex), 6,57 (1H, s), 6,84 (4H, széles s, ex), 7,48 (2H, széles s, ex).
- (35) R₅ = H, R₆ = -CH(CH₃)CH₂CH₃, op.: 134-136 °C.
- 0,87 (3H, t), 1,13 (3H, d), 1,53 (2H, m), 2,64 (2H, t), 3,24 (3H, s), 3,40 (2H, t), 3,62 (2H, s), 3,74 (1H, m), 6,58 (1H, s), 6,85 (4H, széles s, ex), 7,11 (1H, d, ex), 7,65 (1H, széles s, ex).
- (36) R₅ = H, R₆ = (8) képletű csoport, op.: 109-111 °C.
- 2,61 (2H, t), 3,22 (3H, s), 3,37 (2H, t), 3,61 (2H, s), 4,38 (2H, d), 6,34 és 6,42 (2H, m), 6,57 (1H, s), 6,84 (4H, széles s, ex), 7,60 (1H, széles s), 7,69 (1H, t, ex), 8,01 (1H, t, ex).
- (37) R₅ = H, R₆ = (9) képletű csoport, op.: 100-102 °C.
- 1,42-2,00 (4H, m), 2,62 (2H, t), 3,20 (3H, s), 3,38 (2H, t), 3,61 (2H, s), 3,63 (2H, m), 3,75 (2H, m), 4,00 (1H, m), 6,57 (1H, s), 6,84 (4H, széles s, ex), 7,50 (2H, nagyon széles s, ex).
- (38) R₅ = H, R₆ = (10) képletű csoport, op.: 116-118 °C.
- 2,63 (2H, t), 3,22 (3H, s), 3,40 (2H, t), 3,61 (2H, s), 4,54 (2H, d), 6,57 (1H, s), 6,86 (4H, széles s, ex), 6,98 (1H, dd), 7,06 (1H, d), 7,42 (1H, dd), 7,68 (1H, t, ex), 8,14 (1H, t, ex).
- (39) R₅ = H, R₆ = (11) képletű csoport, op.: 111-112 °C.
- 2,62 (2H, t), 3,33 (3H, s), 3,42 (2H, t), 3,62 (2H, s), 4,48 (2H, széles s), 6,56 (1H, s), 6,84 (4H, széles s, ex), 7,28 (1H, m), 7,37 (1H, d), 7,75 (2H, m, /1H, ex/), 8,12 (1H, t, ex), 8,51 (1H, m).
- (40) R₅ = H, R₆ = (12) képletű csoport, op.: 120-122 °C.
- 1,52 (1H, m), 2,00 (3H, m), 2,63 (2H, t), 3,23 (3H, s), 3,40 (4H, m), 3,67 (2H, s), 3,99 (1H, q), 4,72 (1H, széles m), 6,40 (1H, d), 6,77 (1H, s), 7,26 (4H, széles s, ex), 7,73 (2H, q, ex).
- 5 (41) R₅ = H, R₆ = (13) képletű csoport, op.: 105-106 °C.
- 2,63 (2H, t), 3,24 (3H, s), 3,43 (2H, t), 3,61 (2H, s), 4,29 (2H, s), 5,99 (2H, s), 6,57 (1H, s), 6,78-6,94 (7H, m, /4H, ex/), 7,75 (1H, széles s, ex), 8,00 (1H, széles s, ex).
- 15 (42) R₅ = H, R₆ = (14) képletű csoport, op.: 118-120 °C.
- 0,23 (2H, m), 0,43 (2H, m), 1,05 (1H, m), 2,62 (2H, t), 3,02 (2H, d), 3,22 (3H, s), 3,36 (2H, t), 3,61 (2H, s), 6,57 (1H, s), 6,86 (4H, széles s, ex), 7,70 (2H, nagyon széles s, ex).
- 20 (43) R₅ = H, R₆ = -CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, op.: 199-200 °C.
- 1,66 (2H, m), 2,16 (6H, s), 2,28 (2H, t), 2,64 (2H, t), 3,31 (3H, s), 3,21 (2H, m, szuperimpónált), 3,40 (2H, t), 3,64 (2H, s), 3,57 (1H, s), 6,88 (4H, széles s, ex), 7,72 (2H, nagyon széles m, ex).
- 30 (44) R₅ = H, R₆ = -CH₂CH₂N(CH₃)₂, op.: 96-98 °C.
- 2,24 (6H, s), 2,50 (2H, az oldószer részben eltakarja), 2,62 (2H, t), 3,20 (3H, s), 3,32 (4H, m), 3,61 (2H, s), 6,57 (1H, s), 6,84 (4H, széles s, ex), 7,44 (1H, széles s, ex), 7,70 (1H, t, ex).
- 35 (45) R₅ = H, R₆ = -CH₂CH₂NHCH₃, op.: 157-159 °C.
- 1,60 (1H, nagyon széles s, ex), 2,27 (3H, s), 2,61 (4H, m), 3,20 (3H, s), 3,27 (2H, t), 3,37 (2H, t), 3,61 (2H, s), 6,57 (1H, s), 6,85 (4H, széles s, ex), 7,06 (1H, nagyon széles s, ex), 7,64 (1H, széles s, ex).
- 50 (46) R₅ = H, R₆ = -CH₂CH₂NH₂, op.: 138-140 °C.
- spektrum d₆-DMSO + 5% D₂O-ban
2,58 (2H, t), 2,67 (2H, t), 3,18 (3H, s), 3,21 (2H, t), 3,34 (2H, t), 3,58 (2H, s), 6,57 (1H, s).
- 55 (47) R₅ = H, R₆ = (15) képletű csoport, op.: 218-224 °C.
- 1,91 (4H, széles s), 2,65 (2H, t), 3,11 (6H, m), 3,29 (3H, s), 3,44 (2H, m), 3,54 (2H, m), 3,63 (2H, s), 6,63 (1H, s), 6,93 (4H, széles s, ex), 7,85 (2H, t, ex).
- 65 (48) R₅ = H, R₆ = (16) képletű csoport, op.: 198-200 °C.
- 1,45 (2H, széles s), 1,66 (4H, széles s), 2,62

(2H, t), 2,90 (6H, széles s), 3,23 (3H, s), 3,37 (2H, t), 3,45 (2H, m), 3,61 (2H, s), 6,59 (1H, s), 6,94 (4H, széles s, ex), 7,78 (1H, széles s, ex), 7,82 (1H, t, ex).

(49) $R_5 = H$, $R_6 = (17)$ képletű csoport, op.: 108-110 °C

1H NMR (250 MHz, DMSO) δ : 1,02 (3H, t), 1,50-1,88 (4H, m), 2,14 (2H, m), 2,28 (2H, m), 2,62 (2H, t), 2,76 (1H, m), 3,00 (2H, m), 3,20 (3H, s), 3,36 (2H, m), 3,62 (2H, s), 6,58 (1H, s), 6,85 (4H, széles s, ex), 7,36 (1H, nagyon széles s, ex), 7,64 (1H, széles s, ex).

(50) $R_5 = H$, $R_6 = -(CH_2)_5CH_3$, op.: 89-91 °C

1H NMR (250 MHz, DMSO) δ : 0,87 (3H, m), 1,27 (6H, m), 1,50 (2H, m), 2,62 (2H, t), 3,14 (2H, t), 3,20 (3H, s), 3,36 (2H, m), 3,61 (2H, s), 6,57 (1H, s), 6,86 (6H, széles s, ex).

(51) $R_5 = H$, $R_6 = (18)$ képletű csoport, op.: 79-81 °C

1H NMR (250 MHz, DMSO) δ : 1,51 (4H, m), 1,67 (2H, m), 1,88 (2H, m), 2,63 (2H, t), 3,21 (3H, s), 3,32 (2H, m), 3,61 (2H, s), 3,98 (1H, m), 6,57 (1H, s), 6,86 (4H, széles s, ex), 7,19 (1H, m, ex), 7,65 (1H, széles s, ex).

(52) $R_5 = H$, $R_6 = (19)$ képletű csoport, op.: 110-111 °C

1H NMR (250 MHz, DMSO) δ : 0,96 (6H, t), 2,48 (4H, q), 2,52 (2H, t), 2,62 (2H, t), 3,19 (5H, m), 3,35 (2H, m), 3,61 (2H, s), 6,57 (1H, s), 6,85 (4H, széles s, ex), 7,39 (1H, széles s, ex), 7,63 (1H, széles s, ex).

(53) $R_5 = H$, $R_6 = -CH_2C(=O)OCH_2CH_3$, op.: hab

1H NMR (250 MHz, DMSO) δ : 1,21 (3H, t), 2,64 (2H, t), 3,27 (3H, s), 3,39 (2H, m), 3,66 (2H, s), 3,92 (2H, d), 4,13 (2H, quartet), 6,74 (1H, s), 7,21 (4H, széles s, ex), 7,82 (1H, t, ex), 8,08 (1H, t, ex).

(54) $R_5 = H$, $R_6 = (21)$ képletű csoport, op.: 148-150 °C

1H NMR (250 MHz, DMSO) δ : 2,64 (2H, t), 3,29 (3H, s), 3,37 (2H, m), 3,61 (2H, s), 3,82 (3H, s), 4,36 (2H, s), 6,57 (1H, s), 6,76-7,31 (8H, m inc. 4H, ex), 7,71 (1H, széles s, ex), 7,87 (1H, széles s, ex).

(55) $R_5 = H$, $R_6 = (22)$ képletű csoport, op.: 114-115 °C

1H NMR (250 MHz, DMSO) δ : 2,63 (2H, t), 3,27 (3H, s), 3,40 (2H, m), 3,61 (2H, s), 3,74 (3H, s), 4,37 (2H, s), 6,57 (1H, s), 6,81-7,28 (8H, m inc. 4H, ex), 7,68 (1H, széles s, ex), 8,02 (1H, széles s, ex).

(56) $R_5 = H$, $R_6 = (23)$ képletű csoport, op.: 118-120 °C

1H NMR (250 MHz, DMSO) δ : 2,63 (2H, t), 3,25 (3H, s), 3,37 (2H, m), 3,61 (2H, s), 3,73 (3H, s), 4,32 (2H, s), 6,57 (1H, s), 6,89 (2H, széles s, ex), 6,90 és 7,27 (4H, ABq), 7,7 (2H, széles s, ex), 8,01 (2H, széles s, ex).

(57) $R_5 = H$, $R_6 = (24)$ képletű csoport, op.: 159-160 °C

1H NMR (250 MHz, DMSO) δ : 2,63 (2H, t), 3,25 (3H, s), 3,37 (2H, m), 3,61 (2H, s), 3,74 (3H, s), 3,76 (3H, s), 4,31 (2H, s), 6,58 (1H, s), 6,83-7,02 (7H, m inc. 4H ex), 7,73 (1H, széles s, ex), 8,01 (1H, széles s, ex).

(58) $R_5 = H$, $R_6 = (25)$ képletű csoport, op.: 129-130 °C

1H NMR (250 MHz, DMSO) δ : 2,30 (3H, s), 2,64 (2H, t), 3,27 (3H, s), 3,40 (2H, m), 3,62 (2H, s), 4,37 (2H, s), 6,57 (1H, s), 6,84 (4H, széles s, ex), 7,06-7,27 (4H, m), 7,71 (1H, széles s, ex), 8,01 (1H, széles s, ex).

(59) $R_5 = H$, $R_6 = (26)$ képletű csoport, op.: 140-141 °C

1H NMR (250 MHz, DMSO) δ : 2,30 (3H, s), 2,64 (2H, t), 3,28 (3H, s), 3,39 (2H, m), 3,62 (2H, s), 4,36 (2H, s), 6,57 (1H, s), 6,86 (4H, széles s, ex), 7,18 (4H, m), 7,69 (1H, széles s, ex), 7,91 (1H, széles s, ex).

(60) $R_5 = H$, $R_6 = (27)$ képletű csoport, op.: 129-130 °C

1H NMR (250 MHz, DMSO) δ : 2,28 (3H, s), 2,64 (2H, t), 3,26 (3H, s), 3,38 (2H, m), 3,62 (2H, s), 4,35 (2H, s), 6,56 (1H, s), 6,83 (4H, széles s, ex), 7,08-7,24 (4H, ABq), 7,80 (2H, széles s, ex).

(61) $R_5 = H$, $R_6 = (28)$ képletű csoport

1H NMR (250 MHz, DMSO) δ : 2,64 (2H, t), 3,28 (3H, s), 3,40 (2H, m), 3,62 (2H, s), 4,42 (2H, s), 6,57 (1H, s), 6,84 (4H, széles s, ex), 7,05-7,43 (4H, m), 7,69 (1H, széles s, ex), 8,07 (1H, széles s, ex).

(62) $R_5 = H$, $R_6 = (29)$ képletű csoport, op.: 127-128 °C

1H NMR (250 MHz, DMSO) δ : 2,63 (2H, t), 3,26 (3H, s), 3,39 (2H, m), 3,61 (2H, s), 4,38 (2H, s), 6,52 (1H, s), 6,86 (4H, széles s, ex), 7,13-7,42 (4H, m), 7,72 (1H, széles s, ex), 8,08 (1H, széles s, ex).

(63) $R_5 = H$, $R_6 = (30)$ képletű csoport

1H NMR (250 MHz, DMSO) δ : 2,64 (2H, t), 3,28 (3H, s), 3,40 (2H, m), 3,62 (2H, s), 4,49 (2H,

d), 6,57 (1H, s), 6,83 (4H, széles s, ex), 7,58-7,71 (5H, m inc. 1H ex), 8,11 (1H, t, ex).

(64) $R_5 = H$, $R_6 = (31)$ képletű csoport, op.: 228-230 °C

1H NMR (250 MHz, DMSO) δ : 2,63 (2H, t), 2,86 (6H, s), 3,23 (3H, s), 3,40 (2H, m), 3,61 (2H, s), 4,26 (2H, s), 6,57 (1H, s), 6,69 és 7,17 (4H, ABq), 6,84 (4H, széles s, ex), 7,66 (1H, széles s, ex), 7,90 (1H, széles s, ex).

(65) $R_5 = H$, $R_6 = (32)$ képletű csoport, op.: 214-215 °C

1H NMR (250 MHz, DMSO) δ : 2,63 (2H, t), 2,85 (2H, t), 3,16 (3H, s), 3,39 (4H, m), 3,62 (2H, s), 6,58 (1H, s), 6,86 (4H, széles s, ex), 7,27 (5H, m), 7,63 (2H, széles s, ex).

(65a) $R_5 = H$, $R_6 = -C=N$

1H NMR (250 MHz, DMSO) δ : 2,64 (2H, t), 3,24 (3H, s), 3,34 (2H, m), 3,62 (2H, s), 6,56 (1H, s), 6,57 (1H, széles s, ex), 6,82 (4H, széles s, ex), 7,94 (1H, széles s, ex).

(65b) $R_5 = H$, $R_6 = (33)$ képletű csoport, op.: 216-218 °C

1H NMR (250 MHz, D_2O) δ : 2,72 (2H, t), 2,95 (2H, t), 3,20 (3H, s), 3,42 (2H, t), 3,60 (2H, t), 3,72 (2H, s), 6,84 (1H, s), 7,11 (1H, s), 8,16 (1H, s).

(66) 3-[N-(3-/3-piperidinmetil-fenoxi/-propil)-amino]-4-metil-5-(/2-dimetilamino-etil/-amino)-1,2,4,6-tiatriazin-1,1-dioxid

1H NMR (250 MHz, DMSO) δ : 1,45 (m, 6H), 2,07 (m, 2H), 2,14 (2, 6H), 2,34 (s, 4H), 2,40 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,28 (m, 4H), 3,40 (s, 2H), 4,02 (t, 2H), 6,85 (m, 4H), 7,21 (t, 1H).

H. példa

(67) 3-[N-[2-(/2-guanidino-4-tiazolil/-metiltio)-etil]-amino]-4-metil-5-metilamino-1,2,4,6-tiatriazin-1-oxid

Ezt a vegyületet a C., E. és F. példákban leírt módon állítottuk elő, csak kihagytuk a D. példában adott oxidációs lépést. Op.: 98-101 °C.

1H NMR (60 MHz, DMSO) δ : 2,55 (2H, t), 2,60 (3H, d), 3,12 (3H, s), 3,35 (2H, t), 3,56 (2H, s), 6,50 (1H, s).

Ugyanazzal a módszerrel állítottuk elő a

(68) 3-[N-[2-(/2-guanidino-4-tiazolil/-metiltio)-etil]-amino]-4-metil-5-amino-1,2,4,6-tiatriazin-1-oxidot.

Op.: 171-173 °C.

1H NMR (250 MHz, DMSO) δ : 2,64 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,38 (2H, m), 3,62 (2H, s), 6,56 (1H, s), 6,89 (6H, széles s, ex), 7,22 (1H, t, ex).

5

I. példa

(69) 3-[N-[2-(/2-guanidino-4-tiazolil/-metiltio)-etil]-amino]-4H-5-amino-1,2,4,6-tiatriazin-1,1-dioxid

200 mg 3-[N-[2-(/2-guanidino-4-tiazolil/-metiltio)-etil]-amino]-4-(4-nitrobenzil)-5-amino-1,2,4,6-tiatriazin-1,1-dioxidot 30 ml etil-acetátban feloldunk és az oldathoz 24 mg nátrium-karbonát 10 ml vízzel készített oldatát és 200 mg 10%-os palládium-csontszén-katalizátort adunk. Az elegyet 3 óra hosszat Parr-féle hidrogénező készüléken 3,4 atm nyomáson hidrogénezzük. A reakcióelegyet „Hyflow” szűrési sedéganyagon keresztül le-szűrjük és a fázisokat elkülönítjük. A vizes fazist fagyasztva szárítjuk és így 114 mg cím szerinti terméket kapunk nátriumsó formájában.

1H NMR (250 MHz, D_2O) δ : 2,72 (2H, t), 3,41 (2H, t), 3,76 (2H, s), 6,76 (1H, s).

^{13}C NMR (250 MHz, D_2O /DMSO) δ : 32,03, 32,40, 40,68, 108,60, 149,24, 158,50, 161,20, 163,63, 30 175,66.

J. példa

(70) 3-[N-[2-(/2-guanidino-4-tiazolil/-metiltio)-etil]-amino]-4-fenil-5-metil-1,2,4,6-tiatriazin-1,1-dioxid

53 mg 2-guanidino-4-(/2-amino-etil/-tio-metil)-tiazol 5 ml etanollal készített kevert oldatához 5 ml száraz acetonitrilben feloldott 51 mg 3-klór-4-fenil-5-metil-1,2,4,6-tiatriazin-1,1-dioxidot csepegtetünk. Az elegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert vákuumban lepároljuk. A terméket oszlopkromatográfálással szilikagél-oszlopon tisztítjuk és kloroform és metanol 9:1 arányú elegyével eluáljuk. 76 mg cím szerinti terméket kapunk amorf szilárd anyag formájában.

1H NMR (250 MHz, DMSO) δ : 1,80 (s, 3H), 2,53 (t, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,52-7,63 (m, 5H).

Analóg reakciófeltételek mellett állítottuk elő az alábbi vegyületeket:

55

(71) 3-[N-[2-(/2-guanidino-4-tiazolil/-metiltio)-etil]-amino]-4-metil-5-fenil-1,2,4,6-tiatriazin-1,1-dioxid

Op.: 238-240 °C (bomlik).

1H NMR (250 MHz, DMSO) δ : 2,70 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,46 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,5-7,67 (m, 5H).

(72) 3-[N-[2-(/2-guanidino-4-tiazolil/-metil-

tio)-etil-amino]-4-metil-5-metil-1,2,4,6-tiatriazin-1,1-dioxid

¹H NMR (250 MHz, DMSO) δ:2,33 (3H, s), 2,63 (2H, t), 3,29 (3H, s), 3,39 (2H, m), 3,78 (2H, s), 7,19 (1H, s), 7,99 (1H, t, ex), 8,21 (4H, széles s, ex).

Az I. példában kiindulási anyagként használt klór-tiatriazinokat az alábbi módszerekkel állítottuk elő (K. példa):

K. példa

(73) 3-klór-4-fenil-5-metil-1,2,4,6-tiatriazin-1,1-dioxid

54 mg 3-metil-4-fenil-5-metil-1,2,4,6-tiatriazin-1,1-dioxidot 5 ml vízmentes etil-acetátban szuszpendálunk keverés közben és lassan klórgázt buborékolatunk az elegyen keresztül, ameddig a szilárd anyag fel nem oldódik. Kismértékű hűtésre van szükség, hogy a reakcióelegyet szobahőmérsékleten tartjuk. A klór feleslegét az etil-acetátos oldat vákuumban történő bepárlásával távolítjuk el és a terméket hexán hozzáadásával kristályosítjuk. A kristályos terméket elkülönítjük és etil-acetát és hexán elegyből át-kristályosítjuk. Fehér tüket kapunk, termelés: 32 mg, op.: 198-200 °C.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ:2,07 (s, 3H), 7,36-7,62 (m, 5H).

Tömegspektrum: 259 (M + 2), 257 (m/4), 216 (M-CH₃CN), 117 (M-C₆H₅NCN).

Ezzel a módszerrel állítottuk elő az alábbi vegyületet is:

(74) 3-klór-4-metil-5-metil-1,2,4,6-tiatriazin-1,1-dioxid

¹H NMR (250 MHz, DMSO) δ:2,40 (3H, s), 3,28 (3H, s).

L. példa

(75) 3-klór-4-metil-5-fenil-1,2,4,6-tiatriazin-1,1-dioxid

100 mg 3-metil-4-metil-5-fenil-1,2,4,6-tiatriazin-1,1-dioxidot 5 mg vízmentes cink-klorid 10 ml etil-acetáttal készített oldatában szuszpendáljuk. Lassan klórgázt buborékolatunk az elegyen keresztül, amíg tiszta oldat nem keletkezik és mialatt a reakcióelegyet hűtéssel szobahőmérsékleten tartjuk. A klór feleslegét és az oldószer egy részét vákuumban eltávolítjuk és a terméket hexán hozzáadásával kristályosítjuk. 74 mg cím szerinti terméket kapunk, fehér tük formájában. ¹H NMR (60 MHz, CDCl₃/aceton-d₆): 3,63 (s, 3H), 7,60 (széles s, 5H).

M. példa

(76) 3-metil-4-fenil-5-metil-1,2,4,6-tiatriazin-1,1-dioxid

5 2,8 g 1-fenil-2-metil-3-(N¹-acetyl-sulfamoil)-izotiokarbamidot 50 ml diglimben oldunk és 5 óra hosszat nitrogén-atmoszférában visszafolyató hűtő alatt melegítünk. Az oldatot gyapjún keresztül leszűrjük és az oldószert vákuumban lepároljuk. A maradék terméket etanol és hexán elegyből kristályosítjuk. 370 mg cím szerinti terméket kapunk, op.: 295-299 °C (bomlik).

15 ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ:1,90 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 7,58-7,71 (m, 5H).

A fenti módszerrel állítjuk elő az alábbi vegyületet is:

20 (77) 3-metil-4-metil-5-fenil-1,2,4,6-tiatriazin-1,1-dioxid

Op.: 188-190 °C.

25 ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ:2,58 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 7,55 (m, 5H).

(78) 3-metil-4-metil-5-metil-1,2,4,6-tiatriazin-1,1-dioxid

30 Op.: 233-235 °C.

¹H NMR (250 MHz, DMSO) δ:2,38 (3H, s), 2,46 (3H, s), 3,45 (3H, s).

35 N. példa

(79) 1-fenil-2-metil-3-(N¹-acetyl-sulfamoil)-izotiokarbamid

40 2,23 g 1-acetyl-1-fenil-2-metil-izotiokarbamidot (lásd: H. Wheeler, Am. Chem. J., 27, 270 /1902/) 50 ml vízmentes acetonitrilben oldunk és szobahőmérsékleten keverünk. 10 ml vízmentes acetonitrilben 1,25 g trietil-amin 10 ml vízmentes acetonitrilben és 1,47 g amino-szulfonil-kloridot csepegtetünk hozzá egyidejűleg. A reakcióelegyet 30 percig kevertetjük, majd vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot diklór-metánnal és vízzel kirázzuk. A vizes fázist extraháljuk diklór-metánnal. Az egyesített szerves fázisokat egyszer mossuk vízzel, magnézium-sulfáttal szárítjuk bepároljuk és a cím szerinti vegyületet fehér kristályos termék formájában kapjuk, 2,8 g mennyiségben. Op.: 144-148 °C.

50 ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ:2,18 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 7,32-7,45 (m, 5H).

60 Ezzel a módszerrel kapjuk a következő vegyületet:

(80) 1,2-dimetil-3-(N¹-benzoyl-sulfamoil)-izotiokarbamid

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃) δ:2,37 (s, 3H), 3,10 (d, 3H), 7,3-8,1 (m, 5H).

A nyers termék NMR és vékonyréteg-kromatográfiás elemzése azt mutatja, hogy bizonyos mennyiségben ciklizált tiatriazin van jelen. A nyers terméket tisztán tiatriazinná alakítjuk oly módon, hogy az M. példa szerint melegítjük.

(81) 1,2-dimetil-3-(N'-acetyl-szulfamoil)-izotiokarbamid

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃) δ:2,14 (3H, s), 2,44 (3H, s), 3,06 (3H, d).

O. példa

(82) 1-Benzoil-1,2-dimetil-izotiokarbamid

2,32 g N,S-dimetil-izotiokarbamid-hidrodiod-sót 40 ml tetrahidrofurán-szuszpenzióban keverünk -20 °C-on. Hozzáadunk 2,1 g trietil-amint, majd hozzásepegtetünk 1,4 g benzoil-kloridot. A reakcióelegyet 30 percig -20 °C-on keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Az oldószert vákuumban bepároljuk és a maradékot szilikagél-oszlopon kromatografálással tisztítjuk és etil-acetát és hexán elegyével eluáljuk. 1,1 g cím szerinti terméket kapunk gumi formájában.

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃) δ:2,23 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 7,1-7,6 (m, 5H).

Az izomer 1,2-dimetil-3-benzoil-izotiokarbamidot a fenti vegyülettel 1:1 arányú elegy formájában kapjuk, ha a fenti módszert szobahőmérsékleten hajtjuk végre oldószerként diklór-metánt alkalmazva.

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃) δ:2,62 (s, 3H), 3,02 (d, 3H), 7,15-8,30 (m, 5H).

(83) 1-acetyl-1,2-dimetyl-izotiokarbamid

¹H NMR (60 MHz, DMSO) δ:2,48 (3H, s), 2,66 (3H, s), 3,45 (3H, s).

P. példa

(84) 3-{N-[2-(/2-guanidino-4-tiazolil/-metiltio)-etil]-amino}-4-metil-5-etoxi-1,2,4,6-tiatriazin-1,1-dioxid

0,23 g nátrium 100 ml etanollal készített oldatához 5 g 3-{N-[2-(/2-guanidino-4-tiazolil/-metiltio)-etil]-amino}-4-metil-5-(4-metil-fenoxi)-1,2,4,6-tiatriazin-1,1-dioxidot adunk és az elegyet visszafolyató hűtő alatt 1 óra hosszat keverjük és melegítjük. Az elegyet lehűtjük, szárazra pároljuk és a maradékot szilikagél-oszlopon kromatografáljuk. Kloroform és metanol elegyével eluálva 3,21 g cím szerinti terméket kapunk fehér szilárd anyag formájában. Op.: 188-190 °C.

¹H NMR (60 MHz, DMSO) δ:1,23 (3H, q), 2,61

(2H, t), 3,22 (3H, s), 3,35 (3H, m), 3,60 (2H, s), 4,47 (2H, q), 6,50 (1H, s), 6,73 (3H, széles s, ex), 7,75 (1H, széles s, ex).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik - ahol

- 10 A jelentése 2-guanidino-tiazol-4-il -il-
 illetve 2-(diamino-metilénamino)-tiazol-4-il-csoport, 5-(rövidszénláncú-alkil)-imidazol-4-il, 5-[di-rövidszénláncú-alkil)-amino-metil]-furyl-2-csoport, di-(rövidszénláncú-alkil)-amino-metil)-vagy piperidino-metil-csoporttal szubsztituált fenil-csoport,
 X jelentése oxigén- vagy kénatom;
 n jelentése 0 vagy 1;
 m jelentése 2 vagy 3;
 p jelentése 1 vagy 2;
 25 R³ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-csoport, fenil-csoport, p-nitro-fenil-(rövidszénláncú)alkil-csoport;
 30 R⁴ jelentése 1-4 szénatomos alkil-, fenil- vagy rövidszénláncú alkoxi-csoport-, vagy 1-4 szénatomos alkil-csoporttal szubsztituált fenoxi-csoport, piperidino- vagy -NR⁵R⁶ képletű csoport - ahol
 35 R⁵ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,
 R⁶ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-5 szénatomos alkenil-, 3-5 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, ciano-, fenil-(rövidszénláncú)alkil-csoport, 1-2
 40 rövidszénláncú alkoxi-csoporttal, egy metiléndioxicssoporttal, halogénatommal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, CF₃ vagy -N< $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ csoporttal helyettesített fenil-(rövidszénláncú)-alkil-csoport, vagy -(CH₂)₁₋₃ Y képletű csoport - ahol
 Y jelentése furyl-, tetrahidrofuryl-, tienil-, piridil-, dihidropiridinil-, imidazolil-, piperidino-, adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált pirrolidinil, 3-5 szénatomos cikloalkilcsoport, hidroxil, 2-5 szénatomos karbalkoxi, 1-4 szénatomos alkoxicssoport vagy -NR^{a5}R^{a6} általános képletű csoport, - ahol R^{a5} és R^{a6} azonos vagy különböző, és jelenté-

sük hidrogénatom, vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, - előállítására, azzal jellemezve, hogy a) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

R^3 jelentése a fenti, de hidrogénatomtól eltérő, egy (II) általános képletű 1,2,4,6-tiatriazint - ahol

L^1 jelentése hidrogénatom, alkoxi-, vagy ariloxi-, alkil-tio vagy aril-tio-csoport, alkil-szulfonil- vagy aril-szulfonil-csoport,

p és R^4 jelentése a fenti, R^3_a jelentése ugyanaz, mint R^3 jelentése azzal a megkötéssel, hogy R^3_a hidrogénatomtól eltérő - egy (III) általános képletű vegyülettel - ahol A, X, m és n jelentése a fenti - reagáltatunk, vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^3 jelentése a tárgyi kör szerinti, de hidrogénatomtól eltérő és

$R^4 = -NR^5R^6$ képletű csoport, egy (IV) általános képletű 1,2,4,6-tiatriazint - ahol L^1 és L^2 azonos vagy különböző és jelentésük hidrogénatom, alkoxi- vagy ariloxi- alkil-tio- vagy aril-tio-, alkil-szulfonil- vagy aril-szulfonil-csoport és p és R^3_a jelentése az a) el-

járásnál megadott - egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk és egy kapott (V) általános képletű vegyületet - ahol A, n, X, m, p és R^3 jelentése az a) eljárásnál megadott és L^2 jelentése a fenti - egy NHR^5R^6 általános képletű aminos-vegyülettel reagáltatunk - ahol R^5 és R^6 jelentése a fenti-, majd kivánt esetben egy a) vagy b) eljárással kapott terméket

10 i) egy R^3_a csoportot hidrogenolízissel vagy hidrolízissel hidrogénatommá alakítjunk,

ii) egy R^4 helyén tolioxi-csoportot tartalmazó terméket alkoxi-csoportot tartalmazó terméké alakítunk,

15 iii) egy (I) általános képletű savaddíciós sót a megfelelő szabad bázissá alakítunk vagy egy szabad bázist savaddíciós sóvá alakítunk,

20 iv) egy olyan (I) általános képletű vegyületet, melyben p jelentése 1 a megfelelő olyan vegyületté oxidálunk, ahol p jelentése 2.

2. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy egy az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet - ahol a szubsztituensek jelentése az 1. igénypontban megadott - a szokásos gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagokkal összekeverünk és gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

12 rajz

A kiadásért felel a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

88.569.66-4 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Benkó István vezérigazgató

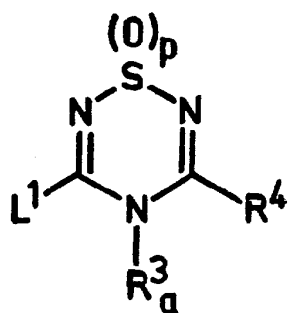
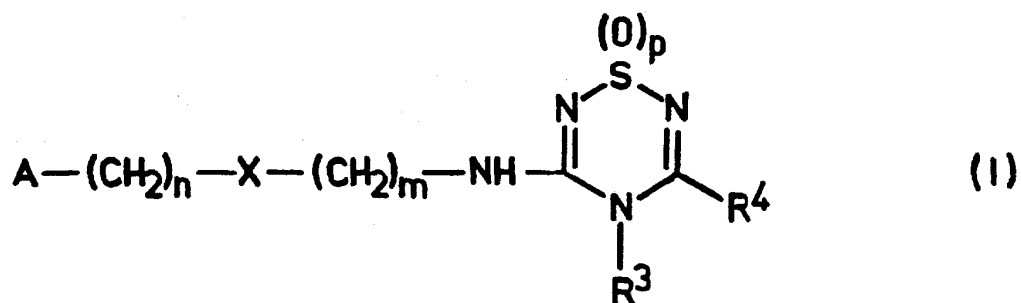
Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 285/00

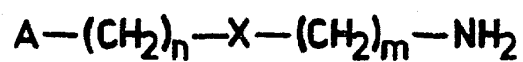
C 07 D 417/12

C 07 D 417/14

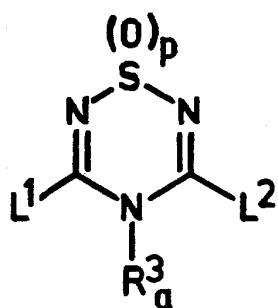
A 61 K 31/54



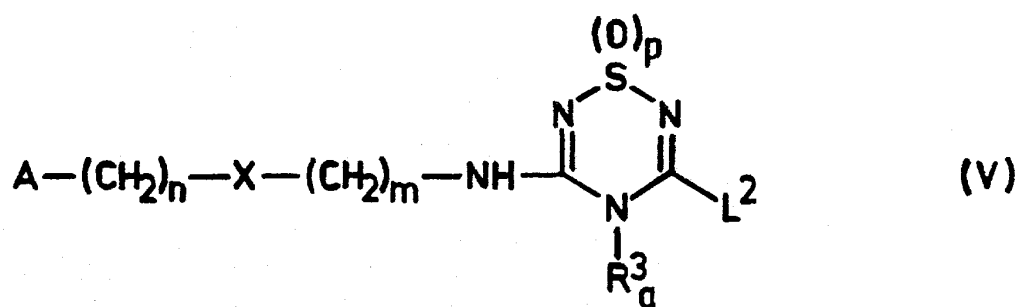
(II)



(III)



(IV)



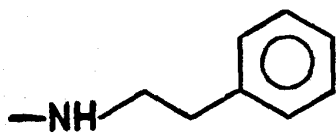
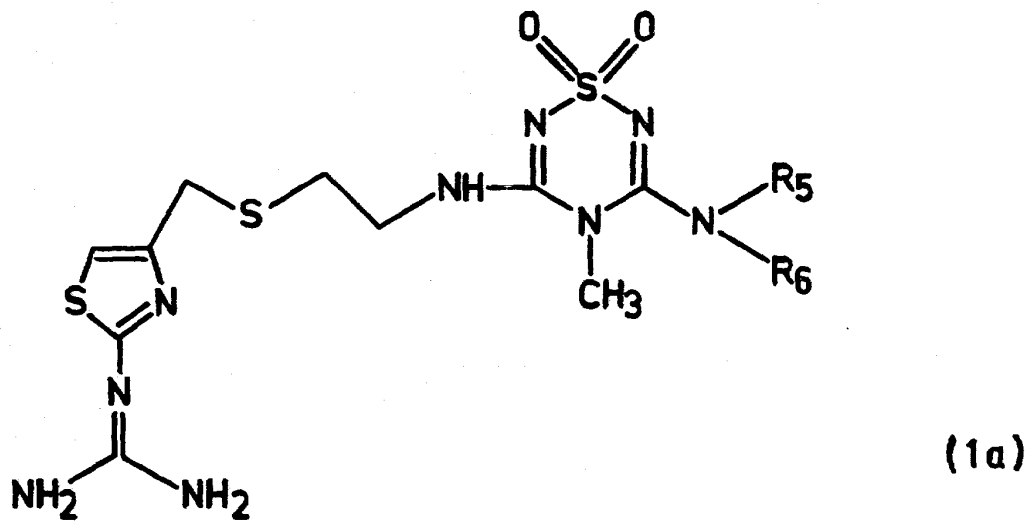
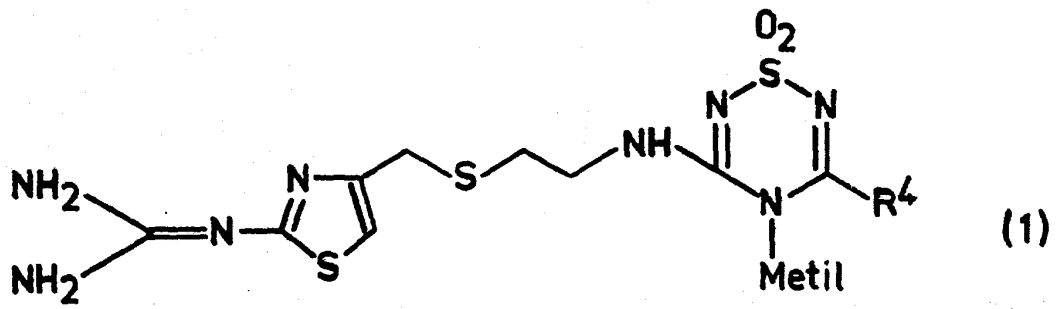
Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 285/00

C 07 D 417/12

C 07 D 417/14

A 61 K 31/54



192964

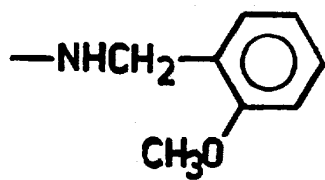
Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 285/00

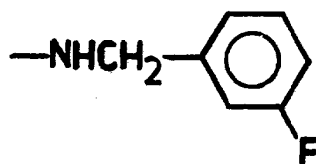
C 07 D 417/12

C 07 D 417/14

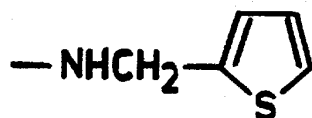
A 61 K 31/54



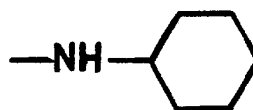
(4)



(5)



(6)



(7)

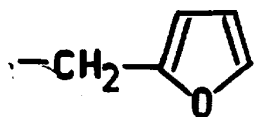
Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 285/00

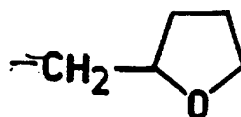
C 07 D 417/12

C 07 D 417/14

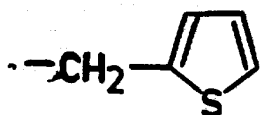
A 61 K 31/54



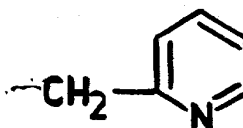
(8)



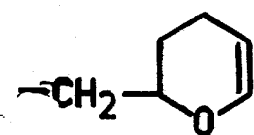
(9)



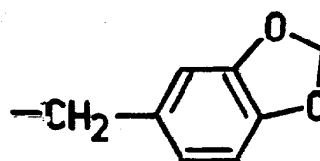
(10)



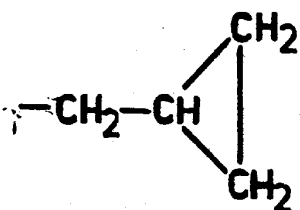
(11)



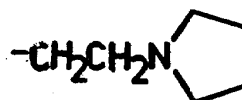
(12)



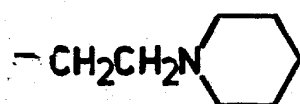
(13)



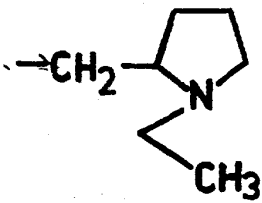
(14)



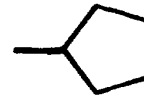
(15)



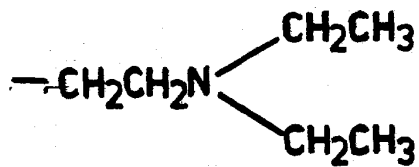
(16)



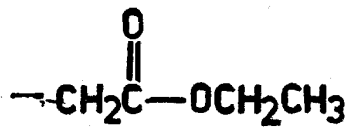
(17)



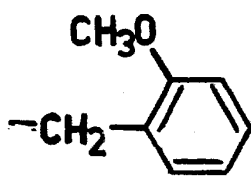
(18)



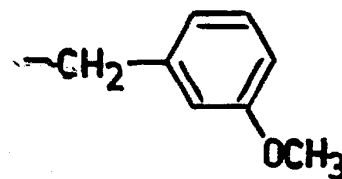
(19)



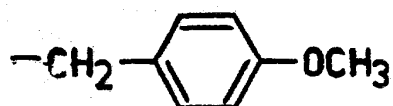
(20)



(21)



(22)



(23)

192964

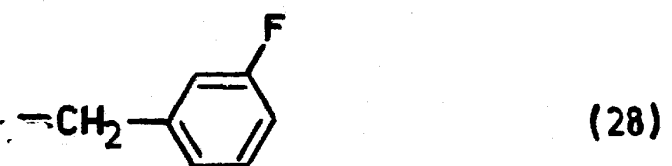
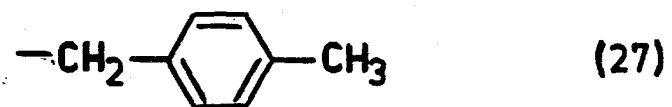
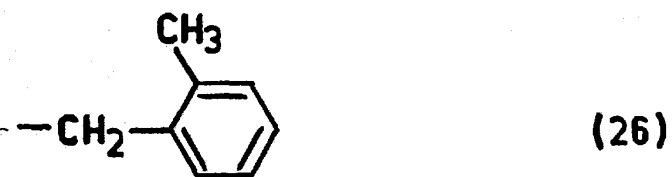
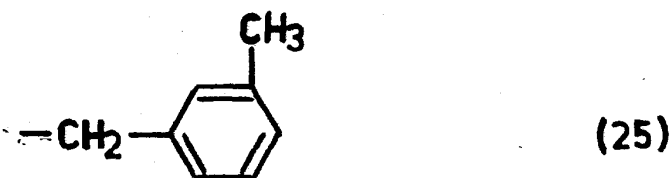
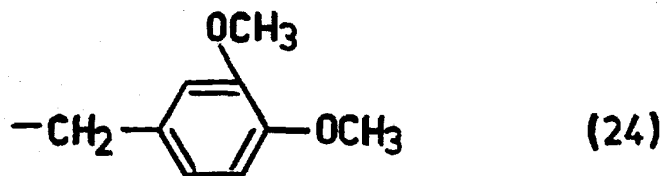
Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 285/00

C 07 D 417/12

C 07 D 417/14

A 61 K 31/54



192964

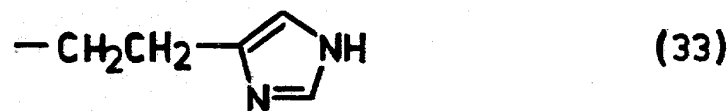
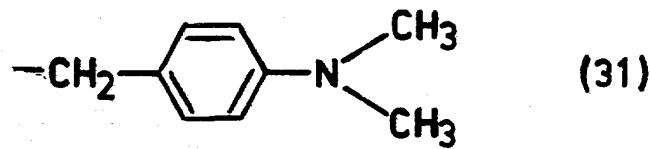
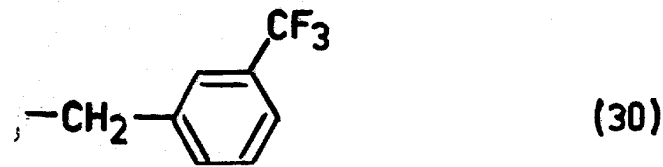
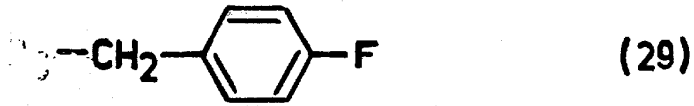
Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 285/00

C 07 D 417/12

C 07 D 417/14

A 61 K 31/54



192964

Nemzetközi osztályozás:

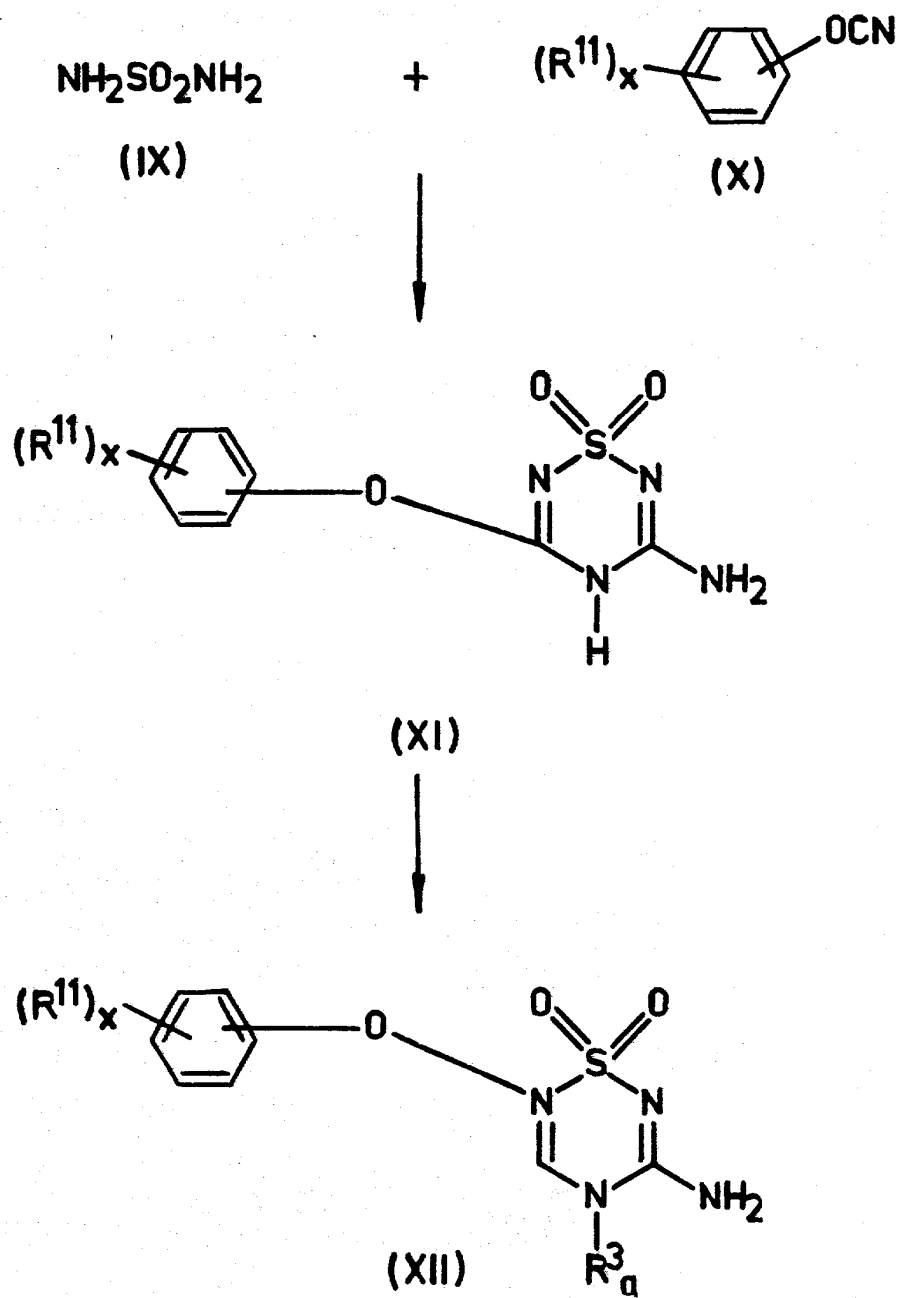
C 07 D 285/00

C 07 D 417/12

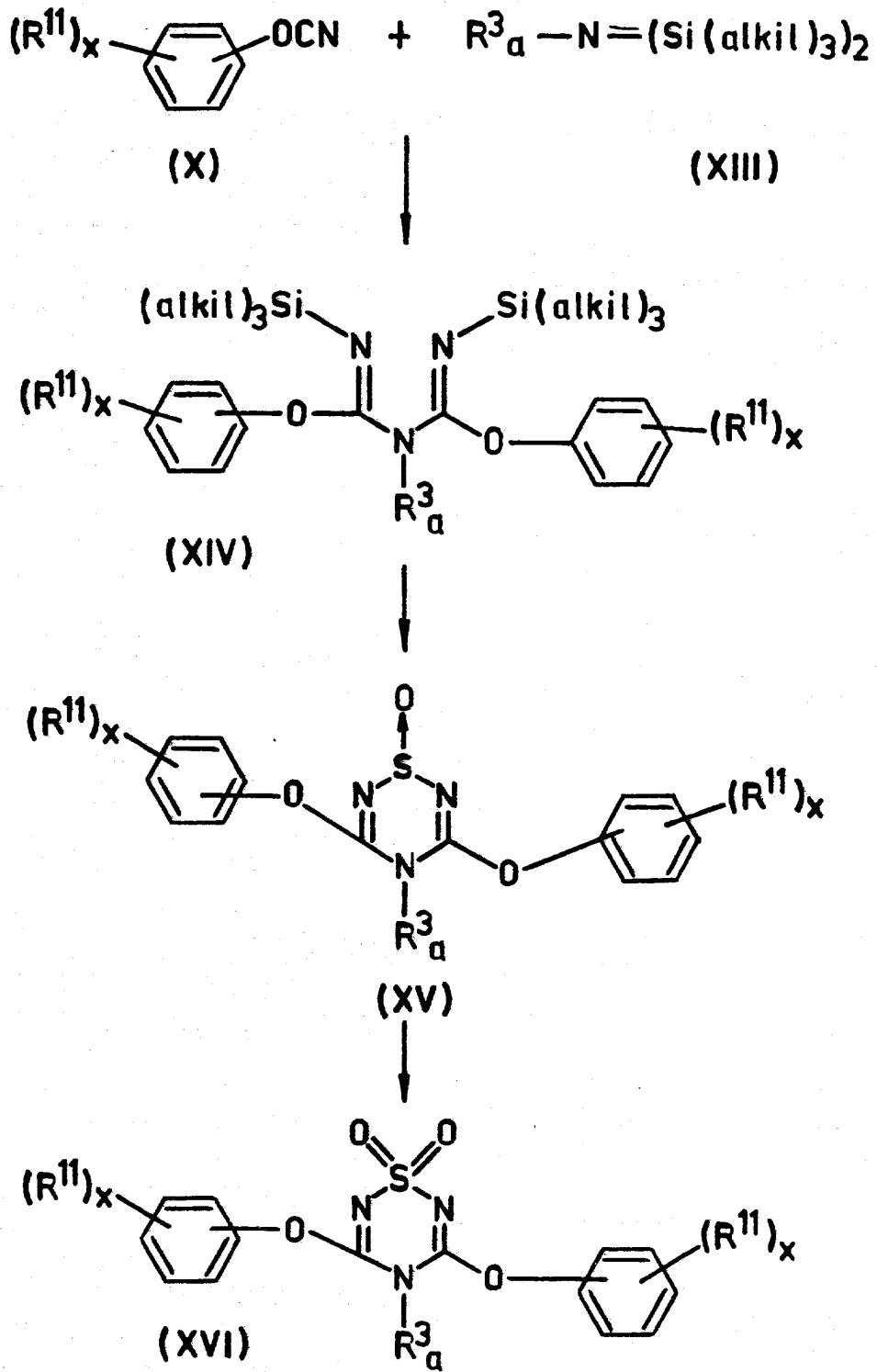
C 07 D 417/14

A 61 K 31/54

1. reakcióvázlat



2. reakcióvázlat



192964

Nemzetközi osztályozás:

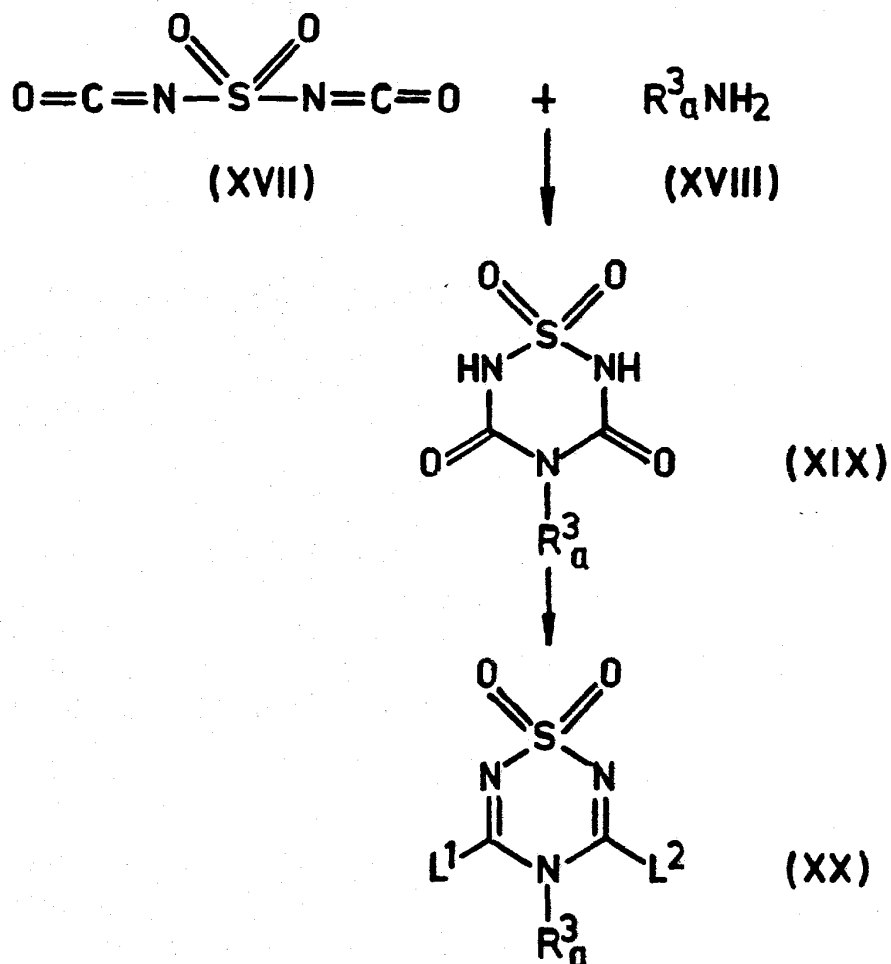
C 07 D 285/00

C 07 D 417/12

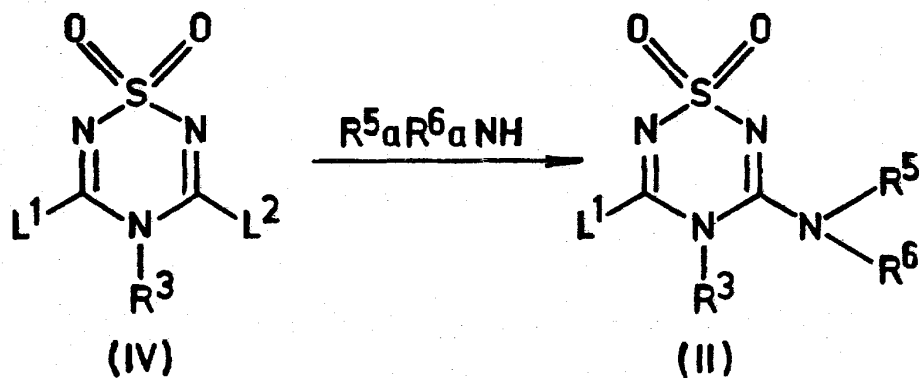
C 07 D 417/14

A 61 K 31/54

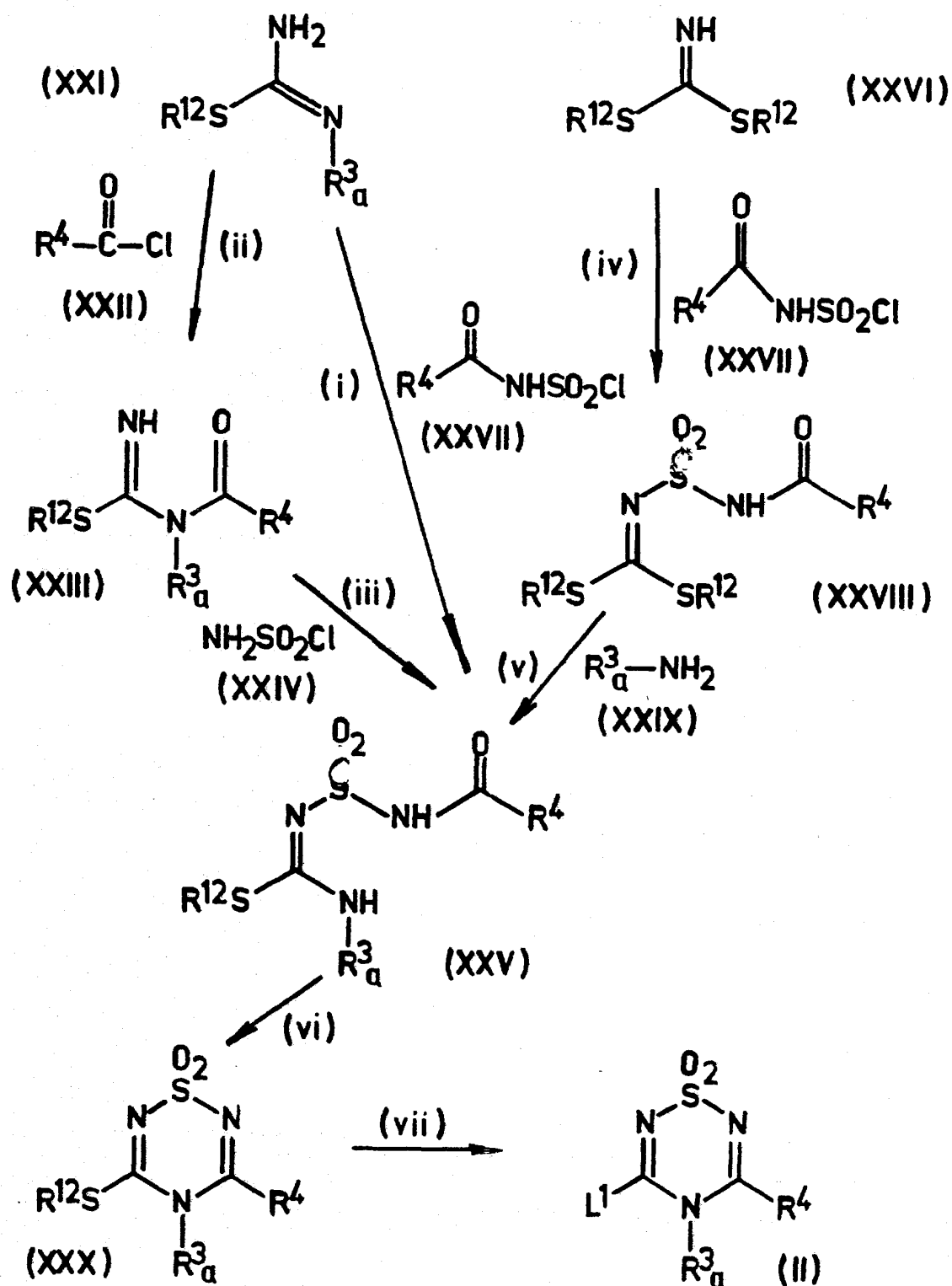
3. reakcióvázlat



5. reakcióvázlat



4. reakcióvázlat



192964

Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 285/00

C 07 D 417/12

C 07 D 417/14

A 61 K 31/54

6. reakcióvázlat

