



FI000100401B



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) FI 100401 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats 28.11.97

(51) Kv.lk.6 - Int.kl.6

C 07D 487/04
// (C 07D 487/04, 239:00, 249:00)

(21) Patenttihakemus - Patentansökning 920776

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 21.02.92

(24) Alkupaivä - Löpdag 21.02.92

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 23.08.92

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

22.02.91 HU 587/91 P

(73) Haltija - Innehavare

1. EGIS Gyogyszergyár, 30-38, Kereszturi ut., Budapest X., Hungary, (HU)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Reiter, Jozsef, 32/b, Mihályfi E. u., Budapest 1022, Hungary, (HU)
2. Berecz, Gábor, VIII/a, Vági I. lkt., Nagykorös 2750, Hungary, (HU)
3. Zsila, Giella, 94, Jász u., Budapest 1131, Hungary, (HU)
4. Petocz, Lujza, 2, Rákoczi ter, Budapest 1084, Hungary, (HU)
5. Gigler, Gábor, 95, Terez krt., Budapest 1067, Hungary, (HU)
6. Fekete, Márton, 49, Fo u., Budapest 1027, Hungary, (HU)
7. Szecsey nee Hegedus, Mária, 6, Kero u., Budapest 1112, Hungary, (HU)
8. Szirt nee Kiszelly, Eniko, 24, Teglaveto u., Budapest 1105, Hungary, (HU)
9. Rohács nee Zamkovaja, Ludmila, 73, Szakasits A. u., Budapest 1119, Hungary, (HU)
10. Görgenyi, Frigyes, 60/a, Szakasits A. u., Budapest 1115, Hungary, (HU)
11. Csörgö, Margit, 9, Buljovszky u., Budapest 1174, Hungary, (HU)

(74) Asiamies - Ombud: Seppo Laine Oy, Lönnrotinkatu 19 A, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

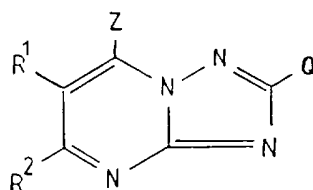
Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 2,5-disubstituoitujen sykloalka[d]-1,2,4-triaatsolo[1,5-a]pyrimidiini johdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara 2,5-disubstituerade cykloalka[d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidinderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

DD C 279675, DD C 280111 (C 07D 487/04), DE A 1620694 (12 p 10/10),
GB B 1423266 (C 07D 487/22), US A 4497814 (A 61K 31/505), US A 4617303 (C 07D 487/04),
Indian Journal of Chemistry, vol. 27B (1988), p. 825-9,
Indian Journal of Chemistry, vol. 28B (1989), p. 242-6,
Journal of Heterocyclic Chemistry, 24 (1989):4, p. 1149-54

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten, yleiskaavan (I)

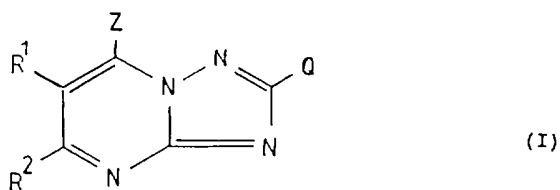


(I)

mukaisten 5-(substituoitu amino)-1,2,4-triaatsolo-
[1,5-a]pyrimidiini johdannaisten ja niiden farmaseuttisesti
hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi. Keksinnön edullisen sovellutusmuodon mukaan kaavassa (I) Q edustaa 6-jäsenistä heterosyklistä ryhmää, jossa on ainakin yksi typpi- ja/tai happiatomi tai (C₁₋₆-alkyyli)tioryhmä, R¹ ja R²

kumpikin edustavat vetyä tai suoraa tai haarautunutta C_{1-4} -alkyyliketjua, tai yhdessä muodostavat $(-CH_2)_4$ -ryhmää, Z edustaa kaavan NR^7R^8 mukaista ryhmää, jossa R^7 ja R^8 kumpikin edustavat suoraa tai haarautunutta C_{1-6} -alkyyliä, joka mahdollisesti sisältää 6-jäsenisen heterosykli-ryhmän, jossa on ainakin yksi typpi- ja/tai happiatomi. Keksinnön mukaan aikaansaavilla yhdisteillä on arvokkaita positiivisia inotrooppisia ja antianginaalisia vaikutuksia, joihin liittyy akuuttisia anti-inflammatorisia ulkus- ja vatsahapon eritystä estäviä ominaisuuksia, lisäksi niillä on heikosti rauhoittava, spasmolyttinen ja analgeettinen vaikutus.

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara, 5-(substituerad amino)-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidinderivat och farmaceutiskt acceptabla syraadditionssalter därav med den allmänna formeln (I)



Enligt uppfinningens föredragna utföringsform representerar Q i formel (I) en heterocyklisk grupp med 6 atomer med åtminstone en kväve- och/eller syreatom eller en $(C_{1-6}$ -alkyl)-tio-grupp, R^1 och R^2 vardera representerar väte eller C_{1-4} -alkyl-grupp med en rak eller förgrenad kolked, eller de bildar tillsammans en $(-CH_2)_4$ -grupp, Z står för en grupp med formeln NR^7R^8 , vari R^7 och R^8 vardera representerar en rak eller förgrenad C_{1-6} -alkyl, som eventuellt innehåller en heterocyklisk grupp med 6 atomer och uppvisande åtminstone en kväve- och/eller syreatom. Föreningarna med formeln (I) uppvisar värdefulla positiva inotropa och antianginala verkningar, vilka kompletteras av akut antiinflammatoriska, ulkus och magsyresekretion förhindrande egenskaper, vidare har de svagare lugnande, spasmolytiska och analgetiska egenskaper.

Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 2,5-disubstituoitujen sykloalka[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini johdannaisten valmistamiseksi

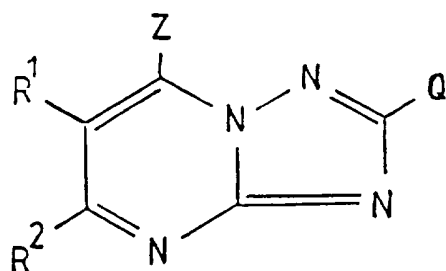
5

Esillä oleva keksintö liittyy uusiin terapeuttisesti käyttökelpoisiin sykloalka[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini johdannaisiin. Etenkin keksintö koskee menetelmää niiden valmistamiseksi. Selityksessä kuvataan myös sanottuja yhdisteitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia sekä yhdisteiden käyttöä sairauksien hoitoon.

10

Keksinnön mukaan saadaan aikaan yleiskaavan (I)

15



(I)

20

mukaiset uudet 1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini johdannaiset ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat, jolloin kaavassa I

25

Q edustaa morfolino-, piperidino- tai 4-metyylipiperatsino-ryhmää, joka on sitoutunut triatsolirenkaaseen heterosyklisen tyypiatomin kautta, tai kaavan $S(O)_pR^3$ mukaista ryhmää, jossa

30

p on 0, 1 tai 2 ja

R^3 edustaa suoraa tai haarautunutta C_{1-8} -alkyyli-, C_{2-6} -alkenyyl- tai fenyyl- (C_{1-4} -alkyyli)-ketjua, joka viimeksi mainittu mahdollisesti sisältää halogeeni- tai nitrosubstituentin, tai fenyylia, joka mahdollisesti on substituoitu nitro- tai trifluorimetyyliryhmällä;

35

tai kaavan NR^4R^5 mukaista ryhmää, jossa kaavassa

R^4 ja R^5 kumpikin edustava vetyä tai suoraa tai haarautunutta C_{1-12} -alkyyli-, C_{2-6} -alkenyyl-, fenyyl-

(C₁₄-alkyyli)- tai di-(C₁₄-alkyyli)-amino-(C₁₆-alkyyli)-ryhmää;

R¹ ja R² muodostavat yhdessä kaavan -(CH₂)_n- mukaisen ryhmän, jossa kaavassa n on 3 - 10;

- 5 Z edustaa kaavan NR⁷R⁸ mukaista ryhmää, jossa kaavassa R⁷ ja R⁸ kumpikin edustavat vetyä, C₂₋₆-alkenyylsiä, C₃₋₈-sykloalkyyliä, adamantyyli- tai fenyyli(C₁₄-alkyyliä), joka viimeksi mainittu voi mahdollisesti olla substituoitu halogeenilla, hydroksilla, C₁₄-alkyyllillä, C₁₄-alkoksilla tai aminolla, (C₁₄-alkyyli)amino-(C₁₆-alkyyliä), di(C₁₄-alkyyli)amino(C₁₆-alkyyliä) tai C₁₆-alkyyliä, joka viimeksi mainittu mahdollisesti voi olla substituoitu hydroksilla, aminolla, 10 karboksilla, morfolinokarbonyyllillä, [4-(2-hydroksietyyli)piperatsin-1-yyli]-karbonyyllillä, (C₁₄-alkoksi)karbonyyllillä tai pyrrolidino-, piperidino- tai morfolinoryhmällä, joka mahdollisesti on kondensoitunut bentseenirenkään kanssa; tai
- 20 R⁷ ja R⁸ muodostavat yhdessä sen tyypiatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, 5-...7-jäsenisen polymetyleen-iminoryhmän, morfolinoryhmän tai piperatsinoryhmän, joka viimeksi mainittu mahdollisesti on substituoitu 4-asemassa fenyyli-(C₁₄-alkyyli)-, C₁₄-alkoksikarbonyyli- tai C₁₄-alkyyli-ryhmällä, joka viimeksi mainittu alkyyli-ryhmä voi olla substituoitu hydroksiryhmällä,

- 30 Z voi edelleen edustaa C₁₄-alkyyli-ryhmää, joka on substituoitu (C₁₄-alkoksi)karbonyyli-ryhmällä.

Keksintö kattaa yleiskaavan (I) mukaisten yhdisteiden kaikki tautomeeriset muodot.

- 35 Kemialliselta rakenteelta jossain määrin samankaltaisia yhdisteitä tunnetaan ennestään mm. seuraavista julkaisuista:

DD-patenttijulkaisut 279 675 ja 280 111, GB-patenttijulkaisu
1 423 266, US-patenttijulkaisut 4 497 814 ja 4 617 303 sekä
Indian Journal of Chemistry vol. 27B (1988) 825-829 ja vol.
28B (1989) 242-246 ja Journal of Heterocyclic Chemistry 24
5 (1989) 1149-1154. Yhdessäkään julkaisussa ei kuitenkaan ole
kuvattu esillä olevien yhdisteiden kaltaisia sykloalka[d]-
1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiinijohdannaisia, jotka ovat
substituoituja 2- ja 5-asemassa ja jotka ovat terapeuttisesti
käyttökelpoisia. Lääkeaineina käytettävistä yhdisteistä yllä
10 mainituissa julkaisuissa on lähinnä kuvattu 7-asemassa ja
mahdollisesti 2-asemassa substituoituja 1,2,4-triatsolo-
[1,5-a]pyrimidiinijohdannaisia. US-patenttijulkaisun
4 617 303 mukaiset yhdisteet, jotka ovat 2,5-disubstituoituja
eivät sensijaan ole farmaseuttisesti aktiivisia, vaan niitä
15 käytetään fungisideinä. Lisäksi nämä tunnetut yhdisteet eroa-
vat selvästi esillä olevista yhdisteistä 2-aseman substitu-
oinnin osalta.

Esillä olevan keksinnön mukaisilla yhdisteillä on arvokkaat
20 biologiset ominaisuudet. Niinpä niillä on etenkin selvät
inotrooppiset ja antianginaaliset vaikutukset, joita täyden-
tävät akuutit anti-inflammatoriset, mahahaavan vastaiset,
vatsahapon eritystä estävät ominaisuudet sekä heikosti rau-
hoittavat, kouristuksia laukaisevat ja analgeettiset ominai-
25 suudet.

Tämän hakemuksen puitteissa "alkyyli" -termi tarkoittaa suo-
ran tai haarautuneen ketjun omaavia tyydytettyjä alifaattisia
hiilivetyryhmiä, jotka sisältävät ilmoitetun määrän hiiliato-
30 meja (esim. metyyli, etyyli, tert-butyyli, n-butyyli jne.).
"Alkenyyli" -termi tarkoittaa puolestaan suoran tai haarautu-
neen ketjun omaavia alifaattisia hiilivetyryhmiä, joissa on
ainakin yksi kaksoissidos (esim. vinyyli, allyyli, 2-pro-
penyyli, metyyliallyyli, butenyyli jne.). "Fenyyli-(C₁₄-al-
35 kyyli)" -termillä tarkoitetaan C₁₄-alkyyli-ryhmiä, joissa ai-
nakin yksi vetyatomi on korvattu fenyyli-ryhmällä (esim. bent-
syyli-, 1-fenyylietyyli-, 2-fenyylietyyli-ryhmällä jne.).

"Alkyyliaminoalkyyli" ja "dialkyyliaminoalkyyli" -ryhmät käsittävät tietyn määrän hiiliatomeja sisältävät alkyyli-ryhmät (esim. metyyliaminometyyli, metyyliaminoetyyli, etyyliaminoisopropyyli, dimetyyliaminopropyyli, dimetyyliaminoetyyli, di-isopropyyliaminoetyyli jne.).

Käsite "heterosyklinen ryhmä" liittyy 5- tai 6-jäsenisiin atomaattisiin tai osittain tai kokonaan tyydytettyihin heterosyklisiin ryhmiin, joissa on ainakin yksi typpi- ja/tai happiatomi, joka rengas valinnanvaraisesti voi olla kondensoitunut bentseenirenkään kanssa (esim. piperidyyli, morfoliinyli, piperatsiinyli, furyyli, imidatsoliinyli, pyridiinyli, pyrimidiinyli, pyratsoliinyli, pyrrolidiniinyli, imidatsolidiinyli, pyratsoliinyli, pyranyyli, 1-bentsyyli-piperatsin-4-yyli, indol-3-yyli jne.).

"C₁₄-alkoksikarbonyyliryhmä" voi tarkoittaa esim. metoksikarbonyyliä, etoksikarbonyyliä, butoksikarbonyyliä jne. "C₃₋₈-sykloalkyyli-ryhmä" voi olla esim. syklopropyyli, syklobutyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli jne. Halogeeniatomi-käsite kattaa fluorin, kloorin, bromin ja jodin.

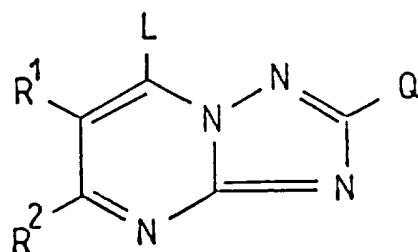
Yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat voidaan muodostaa esim. epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa. Esimerkkeinä farmaseuttisesti hyväksyttävistä happoadditiosuoloista mainittakoon vetykloridit, vetybromidit, sulfaatit, sitraatit, maleaatit, fumaraatit ja etaanisulfonaatit.

Yleiskaavan I mukaisista yhdisteistä edullisia ovat seuraavat johdannaiset:

2-(metyyliitio)-5-{N-(3-morfolinopropyyli)}-amino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatso[5,1-b]kinatsoliini,
5-(dietyyliamino)-7-metyyli-2-morfolino-1,2,4-triatso[1,5-a]-pyrimidiini,
2-(1-metyylietyyliitio)-5-{N-(3-morfolinopropyyli)}-amino-

6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsoliini,
 2-(etyylitio)-5-{N-(2-morfolinoetyyli)}-amino-6,7,8,9-tetra-
 hydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsoliini,
 2-(metyyilitio)-5-[N-(2-morfolinoetyyli)]amino-6,7,8,9,10,11,-
 12,13,14,15-dekahydro-syklododeka[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-
a]pyrimidiini,
 2-(metyyilitio)-5-[N-(2-morfolinoetyyli)]amino-6,7,8,9-tet-
 rahydro-10H-syklohepta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini,
 ja
 2-(dimetyyliamino)-5-[N-(3-morfolinopropyli)]amino-7,8-dihy-
 dro-9H-tiopyrano[3,2-d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini
 sekä näiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Esillä olevan keksinnön mukaan saadaan aikaan menetelmä
 yleiskaavan I mukaisten 1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiinijoh-
 dannaisten sekä näiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happo-
 additiosuolojen valmistamiseksi, jonka menetelmän mukaan
 saatetaan yleiskaavan (II) mukainen triatsolajohdannainen



(II)

jossa kaavassa Q, R¹ ja R² merkitsevät samaa kuin yllä, L
 edustaa poistuvaa ryhmää, edullisesti halogeeniä, O-trialkyy-
 lisilyyliä, O-alkyyliisulfonyyliä tai O-aryyliisulfonyyliä,
 reagoimaan yleiskaavan III mukaisen

H-Z

amiinin tai tiolin kanssa, jossa kaavassa Z merkitsee samaa
 kuin yllä, ja haluttaessa muunnetaan yleiskaavan (I) mukainen
 yhdiste farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolak-

seen, tai vapautetaan yleiskaavan (I) mukainen emäs happoaditiosuolastaan, tai muunnetaan yleiskaavan (I) mukaisen emäksen happoadditiosuola toiseksi happoadditiosuolaksi.

- 5 Kun reaktioon saatetaan amiini, eli yleiskaavan (III) mukainen yhdiste, jossa kaavassa Z on kaavan NR^7R^8 mukainen yhdiste, amiinin ylimäärä voi toimia liuottimena. Tässä tapauksessa saatetaan ainakin 2 moolia amiinia reagoimaan yleiskaavan (II) mukaisen triatsolohdannaisen kanssa, jonka määrä on 1
- 10 mooli. Kun amiinia käytetään ekvimolaarinen määrä, tai kun reaktioon saatetaan yleiskaavan (III) mukainen tiolihdiste, reaktio suoritetaan liuottimessa. Yleiskaavan (II) mukaiset yhdisteet, jossa kaavassa L edustaa halogeenia, O-alkyyli-sulfonyyliä tai O-aryylisulfonyyliä, saatetaan reagoimaan
- 15 yleiskaavan (III) mukaisten yhdisteiden kanssa proottisessa, polaarisessa aproottisessa tai apolaarisessa aproottisessa liuottimessa happoa sitovan aineen läsnäollessa. Proottisena liuottimena käytetään edullisesti alifaattista alkoholia tai diolia, polaarisena aproottisena liuottimena edullisesti
- 20 asetonitriiliä, dimetyyliformamidia tai tetrahydrofuraania, apolaarisena aproottisena liuottimena edullisesti bentseeniä tai tämän homologia, dikloorietaania, klooribentseeniä tai kloroformia. Emäksisenä happoa sitovana aineena käytetään edullisesti tertiaarista emästä, kuten trietyyliamiinia.
- 25 Kun yleiskaavan (II) mukaiset yhdisteet, jossa kaavassa L edustaa O-trialkyylisilyyliä, saatetaan reagoimaan yleiskaavan (III) mukaisen amiinin tai tiolin ekvimolaarisen määrän kanssa, kun kaavan Z-symboli edustaa kaavan SR^9 mukaista ryhmää, reaktio suoritetaan edullisesti polaarisessa aproottisessa tai apolaarisessa aproottisessa liuottimessa. Polaa-
- 30 risena aproottisena liuottimena tulee kysymykseen lähinnä asetonitriili, dimetyyliformamidi tai tetrahydrofuraani, apolaarisena aproottisena liuottimena edullisesti bentseeni
- 35 tai sen homologi, 1,2-dikloorietaani tai kloroformi. Voidaan myös menetellä siten, että saatetaan yleiskaavan (III) mukainen O-trialkyylisilyyliesteri reagoimaan in situ, eli siinä

reaktioseoksessa, jossa se on muodostunut, yleiskaavan (III) mukaisen amiinin tai tiolin kanssa. Tässä tapauksessa liuottimena voi toimia yleiskaavan (II) mukaisten yhdisteiden valmistukseen käytetyn silylointiaineen ylimäärä.

5

Reaktio voidaan suorittaa missä tahansa lämpötilassa huoneenlämpötilasta käytetyn liuottimen tai ylimääränä esiintyvän amiinin kiehumispisteen välillä. Edullisesti reaktio suoritetaan 30...80 °C:n lämpötilassa.

10

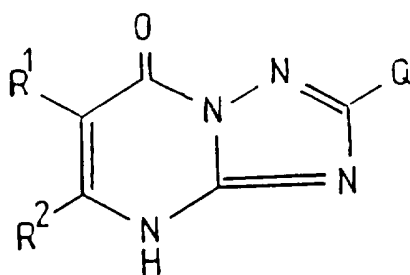
Saadut yleiskaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan erottaa reaktioseoksesta sinänsä tunnettujen menetelmien avulla. Yhdisteet kiteytyvät reaktioseoksesta joko suoraan tai vedentiläyksen jälkeen, jolloin ne voidaan suodattaa pois. Mikäli ne eroavat öljymäisessä muodossa, ne voidaan uuttaa veteen sekoittumattomalla orgaanisella liuottimella, minkä jälkeen liuotin haihdutetaan pois ja jäännös selkeytetään sinänsä tunnetuilla menetelmillä.

15

Suorittamiemme kokeiden perusteella näyttää siltä, että lähtöaineina käytettävät yleiskaavan (II) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa tunnetuista yleiskaavan (IV) mukaisista yhdisteistä

20

25



(IV)

30

muuttamalla yleiskaavan (IV) mukaisen yhdisteen okso-ryhmä poistuvaksi ryhmäksi edullisesti mineraalihalidin, silylointiaineen, alkyyli- tai aryylisulfonyylihalidin avulla.

35

Yleiskaavan (III) mukaiset amiinit ja tiolit ovat kaupallisia tuotteita.

Yleiskaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on arvokkaita positiivisia inotrooppisia ja antianginaalisia vaikutuksia. Näitä vaikutuksia täydentävät akuutti anti-inflammatorinen vaikutus, mahahaavan muodostumista ja vatsahapon erityystä estävä vaikutus, minkä lisäksi yhdisteillä on heikompi rauhoittava, kouristuksia laukaiseva ja analgeettiset vaikutukset.

Yleiskaavan (I) mukaisten yhdisteiden aktiivisuudet osoitetaan seuraavien kokeiden avulla.

1. Positiivinen inotrooppinen vaikutus nukutetuissa kissoissa

Kokeet suoritettiin koiras- ja naaraspuolisilla kissoilla, jotka oli nukutettu kloraloosi-uretaanilla (40/300 mg/kg i.p. 1 ml:n tilavuudessa kg:a kohti). Polyeteenikatetri pistettiin vasempaan ventrikkeliin oikean subklaavisen arteerin kautta. Inotrooppinen aktiivisuus mitattiin ensimmäisen johdannaisen avulla vasemman ventrikkelin paineen ajan funktiona (dp/dt_{max}). Veripaine mitattiin sellaisen toisen katetrin avulla, joka oli sovitettu vasemmasta femoraalisesta arterista abdomaalisen arteerin kolmanteen yläosaan. Molempiin paineenmittauksiin käytettiin Statham P23Db muutinta ja HSE (Hugo Sachs Electronicsc) -vahvistinta. Näin saadut signaalit talletettiin WR 3101-tyypin Lineacorder Mark VII -polygraffilla. Koeyhdisteet annettiin reisolaskimoon sovitetun kanyylin kautta.

Taulukossa I on esitetty yhdisteiden vaikutuksille ominainen positiivinen inotrooppinen vaste (dp/dt_{max}).

Taulukko I
Positiivinen inotrooppinen teho

	Yhdiste Esim. nro	Annos mg/kg i.v.	$dP/dt_{\max}$ %
5			
		1	22,3
	26	5	53,8
		10	86,8
10			
		1	42,8
	8	5	76,0
		10	86,3
15			
		1	35,0
	19	5	72,8
		10	90,6
20			
		1	46,5
	27	5	130,8
		10	129,0
25			
	Amoriini	1,0	19,0
		5,0	53,9
		10,0	48,3
30			
	Trapidiili	1,0	56,4
		5,0	67,9
		10,0	42,3

Taulukosta I voidaan todeta, että yleiskaavan (I) mukaiset yhdisteet lisäävät $dP/dt_{\max}$ -arvoja annosriippuvaisesti, jolloin sanotut arvot ovat ominaisia myokardiaaliselle voimalle. Samanaikaisesti molempien vertailuyhdisteiden kohdalla tehot eivät ylitä 50 % edes suurimmassa annoksessa (10 mg/kg). Samankokoisia annoksia verrattaessa keksinnön mukaiset yhdisteet ovat noin 1,5-...3,5-kertaa tehokkaampia kuin vertailuyhdisteet.

2. Marsuissa mitatut positiiviset inotrooppiset vaikutukset

Kokeet suoritetaan Alousin menetelmän mukaisesti [Alousi, A.A. et al.: J. Cardiovasc. Pharmacol. 5 (1983) 804-811].
 Eläimet, joiden paino oli 400...600 g, tainnutettiin päähän suunnatulla iskulla ja veri laskettiin. Sydän leikattiin irti, oikea kammio poistettiin ja sijoitettiin Tyrodin liuokseen 37 °C:ssa. Se esipanostettiin 2,1 g:lla ja stimuloitiin sähköisesti 2 Hz:n jaksolla ... pulsseilla 0,5 ms:n kestolla.
 Eristetyn elimen supistusvoiman ensimmäinen derivaatta ajan funktiona (dP/dt) ja atriaalinen frekvenssi mitattiin polygraafilla. Näin saaduista tiedoista laskettiin prosentuaaliset muutokset. Tulokset on esitetty taulukossa II.

Taulukko II

Positiivinen inotrooppinen teho marsuissa

Yhdiste	Supistusvoima	Frekvenssi
Esim. nro	dP/dt (%)	(%)
8	86	- 5
19	171	- 2
40	80	- 15
30	79	8
Trapidiili	50	- 7
Amrinoni	33	28

Yhdisteiden positiivinen inotrooppinen vaikutus on huomattavasti parempi kuin vertailuyhdisteiden vaikutus. Sitä paitsi keksinnön mukaiset yhdisteet ovat huomattavasti vähemmän takykardisia.

3.a) Antianginaalinen vaikutus rotissa

Kokeet suoritettiin Leitoldin menetelmän mukaan [Leitold, M. ja Laufen, H.: Arzneimittel Forschung 33 (1983) 1117-1121].

Rotat, joiden paino oli 180...220 g nukutettiin kloraloosi-uretaanilla (70/700 mg/kg i.p.). EKG mitattiin neulaselektrodeilla vakio-II-johdolla. Kokeellinen koronaarinen vajaatoiminta saatiin aikaan vasopressiinilla (1 NE/kg i.v.). T-aallon korkeus EKG:ssä mitattiin ennen vasopressiinin antoa ja sen jälkeen sekä vertailuryhmissä että käsitellyissä ryhmissä. Koe yhdisteet annettiin suonensisäisesti 2 minuuttia ennen käsittelyä vasopressiilla. Yhdisteiden ED₅₀-arvot on ilmoitettu taulukossa IIIA.

Taulukko IIIA
Antianginaalinen vaikutus

Yhdiste	ED ₅₀ mg/kg i.v.	
	Esim. nro	
20	16	1,52
	22	noin 2,00
	9	noin 2,00
	50	noin 2,00
	4	1,97
	6	1,49
	10	1,47
	Prenyylamiini	6,60
	Trapidiili johtaa annoksena 2 mg/kg 38 %:n inhibitioon	

Taulukosta IIIA voidaan nähdä, että koe yhdisteet ovat parempia, kuin vertailuyhdisteet, etenkin ne ovat 3-4 kertaa tehokkaampia kuin prenyyliamiini.

3.b) Koronaarisen virtauksen koe koirissa

Kokeet suoritettiin nuorilla sekarotuisilla koirilla, jotka olivat molempia sukupuolia. Niiden painot olivat 10...26 kg. Suonensisäisesti annettujen koe yhdisteiden annokset olivat 1-5-10 mg/kg.

Eläimet nukutettiin pentobarbitaalilla (Nembutal, Serva) ja

niiden hengitys järjestettiin koneellisesti (RO-5-tyyppi).
 Koirien rinnat avattiin ja verenvirtaus vasemmassa takaisessa
 laskevassa koronaarisessa arterissa mitattiin jatkuvasti
 elektromagneettisella virtauksen mittajalla (Godard-Statham,
 5 tyyppi: SP 2202). Keskimääräinen arteriaalinen verenpaine
 mitattiin karotiksessa Statham-anturilla (tyyppi: p23Db).
 Myokardiaalisten kontraktiilisten voimien muutoksia seuratiin
 isometrisesti mikrodynamometrilla (tyyppi: Experimetria,
 SG-01), joka oli kiinnitetty vasemman ventriikkelin takasei-
 10 nään. Tietoja kerättiin myokardiaalisen kontraktiilisen voi-
 man ensimmäisestä derivaatista supistusten muutosten ja ren-
 toutumisen nopeudesta. Tiedot kerättiin Medicor CH-61 tyyppi-
 sellä laitteella. Vasemmassa takakoronaarisessa seinässä
 tapahtuvan tissulaarisen virtauksen muutokset mitattiin nk.
 15 termoklearensi menetelmällä (Golenhofen 1964) Radelkisin
 suoramittauslaitteella. Sydämen pulssimuutoksia seurattiin
 myös. Koronaarisen arterin johtokyky (keskimääräisen koronaarisen
 virtauksen ja keskimääräisen verenpaineen suhde) las-
 kettiin. Keskiarvot laskettiin tilastollisesti käyttämällä
 20 Studentin koetta kuten myös regressioanalyysia ja multippeli-
 t-koetta. Tulokset on esitetty taulukossa IIIB.

Taulukko IIIB

Koronaarinen virtauskoe koirissa

Yhdiste Esim. nro	Koronaarisen arterin johtokyky %:na		
	Annos: 1 mg/kg	5 mg/kg	10 mg/kg
26	166	397	481
30	256	940	1031
32	188	371	780
Trapidiili*	165	300	427

* N,N-dietyyli-5-metyyli[1,2,4]triatso[1,5-a]pyrimidin-7-amiini

Yllä esitetyistä tiedoista käy ilmi, että koeyhdisteet paran-

tavat koronaarista virtausta ja ne ovat tehokkaampia kuin vertailuyhdisteet.

4. Anti-inflammatorinen vaikutus (Carrageen cedemaa estävä vaikutus)

Kokeet suoritettiin Winter et al.:n menetelmän mukaisesti [Winter, C.a: et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111 (1962) 544-547] käyttämällä rottia, joiden painot olivat 150...180 g. Eläimille annettiin inhonalaisena ruiskeena 0,1 ml 1 prosentista karrageeniliuosta. Ruiske annettiin takatassujen planaarihyökköeseen. Eläinten annettiin paastota 12 tuntia, jona aikana ne saivat haluamansa määrän juomavettä. Tunti ennen koeystämäärällä suoritettavaa käsittelyä eläimet hydratoitiin suun kautta vesijohtovedellä, jota annettiin 30 ml per kg. Koeystämäärät tai apuaineet annettiin suun kautta, jolloin annosmäärä oli 10 ml/kg. Tunti tämän jälkeen annettiin karrageenia. Käsittelyn tassun tilavuus mitattiin pleetsymometrillä ennen ruisketta ja 3 tuntia sen jälkeen, niin että tilavuuden muutoksen aiheuttama nesteen poistuminen ilmoitettiin millimetriasteikolla. Käsitellyjen tassujen tilavuutta verrattiin kontrolliryhmän eläinten vastaavaan tilavuuteen. Regressiosuoran avulla määritettiin sen annoksen suuruus, joka aikaansai 30 %:n eston (EA₃₀). Tulokset on ilmoitettu taulukossa IV.

Taulukko IV
Anti-inflammatorinen vaikutus

Yhdiste	
Esim. nro	EA ₃₀ mg/kg
3	12,5...25
44	85,0
10	120,0
43	190,0
7	200,0
Asetyylisalisyylihappo	62,4
Parasetamoli	195,3

Taulukon IV tuloksista käy ilmi, että koeyhdisteet ovat noin 3...9 kertaa tehokkaampia kuin vertailuyhdisteet, 3 muuta yhdistettä ovat noin 1,5...2,5 kertaa parasetamolia tehokkaampia, kun taas kolmen yhdisteen voidaan katsoa olevan yhtä tehokkaita kuin parasetamolin.

5. Motiliteettia estävä aktiivisuus

Kokeet suoritettiin Borsy et al.:n menetelmän mukaan [Arch. Int. Pharmacodyn. 124 (1960) 1-2]. Kolmesta hiirestä koostuvat koe-eläinryhmät käsiteltiin oraalisesti kokeiltavien yhdisteiden eri annoksilla. Sitten eläimet sijoitettiin Dawn laitteeseen. Tässä laitteessa laskettiin, miten monta kertaa infrapunasäde katkesi 30 minuutin aikana. Vertailuyhdiste (meproabamaatti) oli tehoton 100 mg:n annoksina per kg eläinten painoa.

Taulukko V

20	Yhdiste	Motiliteetin esto
	Esim. nro	Annos: 100 mg/kg
	16	-53 %
	15	-65 %
25	Meproabamaatti	ED ₅₀ = 232 mg/kg

Taulosta V voidaan todeta, että koeyhdisteiden vaikutus selvästi ylittää vertailuyhdisteen aktiivisuuden.

6. Nukutusta tehostava aktiivisuus

Ryhmät, jotka kukin koostuivat 6 eläimestä, käsiteltiin suun kautta kokeiltavalla yhdisteellä. Tunnin jälkeen annattiin suonensisäisenä ruiskeena heksobarbitaalia [5-(1-sykloheksenyli)-1,5-dimetyyliarbiuurihappo]. Annos: 40 mg/kg. Vertailuryhmää käsiteltiin ainoastaa heksobarbitaalilla nukkuma-

tilan aikaansaamiseksi. Nukkumisen kesto mitattiin. Mikäli tämä kesto ylitti vertailuryhmän keskiarvon 2,5 kertaisesti, tulos katsottiin edustavan positiivista reaktiota. Positiivisen reaktion frekvenssi ilmoitettiin vertailueläinten kohdalla saadun mittausarvon suhdelukuna. Vertailuyhdiste (meprobamaatti) on inaktiivinen annoksessa 100 mg/kg.

Taulukko VI

10	Yhdiste	Nukutusta tehostava vaikutus
	Esim. nro	Annos: 100 mg/kg
	11	67 %
	Meprobamaatti	ED ₅₀ = 260 mg/kg
15		

Yllä esitetyistä arvoista voidaan nähdä, että koeyhdisteiden aktiivisuus on parempi kuin vertailuyhdisteen.

20 7. Spasmolyttinen aktiivisuus hiirillä

Kokeet suoritettiin Benzingerin ja Hanen modifioidun menetelmän mukaisesti [Arch. Int. Pharmacodyn. 167 (1959) 245-249]. Molempia sukupuolia edustavia hiiriä (NMRI jalostettu, ruumiin paino 20...25 g) käsiteltiin suun kautta kokeiltavilla yhdisteillä. Tunti yhdisteiden antamisen jälkeen annettiin intraperitoneaalisesti pentetratsolia (6,7,8,9-tetrahydro-5H-tetratsoloatsepiiniä, jolloin annoksena oli 125 mg/kg. Takajalkojen tooniset-ekstensoriset spasmit rekisteröitiin. Vertailuyhdisteenä käytettiin 3,5,5-trimetyylioksatsolidiini-2,4-dionia (trimetadionia). Tulokset on annettu taulukossa VII.

Taulukko VII

Yhdiste	Pentetratsoli spasmin esto
Esim. nro	Annos: 100 mg/kg
15	-50 %
18	-56 %
Trimetadioni	ED50 = 400 mg/kg

10 Taulukon VII tiedoista nähdään, että koeyhdisteiden aktiivisuus on parempi kuin vertailuyhdisteen.

8. Vatsahapon erityys

15 Kokeet suoritettiin Shayn menetelmän mukaan [Shay, H. et al.: Gastroenterology 5 (1945) 45]. Molempia sukupuolia edustavia rottia (Wistar jalostettuja, paino 180-240 g) paastottiin 48 tuntia. Koepäivänä sidottiin eläinten pylorus eetterinukutus-

20 leikkausta. Neljä tuntia leikkauksen jälkeen eläimet nukutettiin ja niiden vatsat poistettiin. Vatsansisältö sentrifugoitiin ja vapaan hapon määrä määritettiin titraamalla Töpferin reagenssin läsnäollessa. Koeyhdisteiden tuottama estovaikutus suhteessa vertailuryhmää laskettiin prosentteina. Tulokset on

25 ilmoitettu taulukossa VIII.

Taulukko VIII

Yhdiste	Annos	Estovaikutus
Esim. nro	mg/kg p.o.	%
1	200	75
Simetidiini	200	91
Tritiotsiini	400	63

35 Taulukon VIII tiedoista voidaan todeta, että koeyhdisteet

ovat tehokkaampia kuin vertailuyhdisteet.

5 Keksinnön mukaan valmistettavista yhdisteistä voidaan saada aikaan farmaseuttisia valmisteita, jotka aktiivisena aineosana sisältävät ainakin yhden yleiskaavan (I) mukaisen yhdisteen tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan sekoitettuna sopivaan inerttiin kiinteään tai nestemäiseen kantoaineeseen.

10 Nämä farmaseuttiset valmisteet voidaan saada aikaan sinänsä tunnetuilla menetelmillä sekoittamalla aktiivinen aineosa sopivien inerttien kiinteiden tai nestemäisten kantajien kanssa ja saattamalla seos galeeniseen muotoon.

15 Tämän keksinnön mukaisia farmaseuttisia koostumuksia voidaan käyttää oraalisesti (esim. tabletti, pilleri, päällystetty tabletti, rae, kova tai pehmeä gelatiinikapseli, liuos, emulsio tai suspensio), parenteraalisesti (esim. injektio-liuos) tai rektaalisesti (esim. suppositorio).

20 Kantoaineina tablettien, päällystettyjen tablettien, rakeiden ja kovien gelatiinikapseleiden valmistamiseksi voidaan käyttää esim. laktoosia, maissitärkkelystä, perunatarkkelystä, talkkia, magnesiumkarbonaattia, magnesiumstearaattia, kal-siumkarbonaattia, steariinihappoa tai sen suoloja jne. Pehmeiden gelatiinikapseleiden kantoaineina voidaan käyttää esim. kasviöljyjä, rasvoja, vahoja tai sopivan koostumuksen omaavia polyoleja. Liuoksien ja siirappien kantoaineina voi-
25 daan käyttää esim. vettä, polyoleja (polyetyleeniglykolia), sakkaroosia tai glukoosia. Injektio-liuokset voivat sisältää kantoaineena esim. vettä, alkoholeja, polyoleja, glyserolia tai kasviöljyjä. Suppositoriot voidaan valmistaa esim. öljy-
30 jen, vahojen, rasvojen tai sopivan koostumuksen omaavien polyolien avulla.

35 Lisäksi farmaseuttiset valmisteet voivat sisältää farmaseut-tisessa teollisuudessa tavallisesti käytettyjä apuaineita,

esim. kostutus-, makeutus-, aromiaineita, suoloja osmoottisen paineen säätämiseksi, puskureita jne. Farmaseuttiset valmisteet voivat sisältää lisäksi myös muita aktiivisia aineosia.

5 Yleisen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää edullisesti terapiassa oraalisesti tablettien tai kapsелеiden muodossa. Etenkin edullisia ovat kapselit tai tabletit, jotka sisältävät n. 50 mg aktiivista aineosaa.

10 Yleiskaavan (I) mukaisten yhdisteiden päivittäinen annos voi vaihdella laajasti riippuen useista tekijöistä, esim. aktiivisen aineosan aktiivisuudesta, potilaan tilasta ja iästä, sairauden vakavuudesta jne. Oraalinen annos on yleensä 10 - 1000 mg/päivä, edullisesti 50 - 500 mg/päivä. On korostettava, että nämä annosarvot ovat ainoastaan informatiivisia ja annettava annos on aina määritettävä lääkärin toimesta.

15 Yleiskaavan (I) mukaisia yhdisteitä tai näiden farmaseuttisesti sopivia suoloja voidaan käyttää sellaisten farmaseuttisten koostumusten valmistamiseen, joilla etenkin on positiivisia inotrooppisia ja antianginaalisia vaikutuksia.

20 Yleiskaavan (I) mukaisia yhdisteitä tai näiden farmaseuttisesti sopivia suoloja voidaan käyttää kardiotoonisessa ja antianginaalisessa käsittelyssä, jolloin potilaille annetaan tehokas määrä sanottua yhdistettä tai sen suolaa.

Seuraavat ei-rajoittavat esimerkit havainnollistavat keksintöä.

Esimerkki 1

5-(dietyyliamino)-2-(metyylitio)-6,7-dihydro-8H-syklopenta-[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

5 4,81 g (0,02 moolia) 5-kloori-2-(metyylitio)-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiinia suspendoidaan 30 ml:aan 2-propanolia. Suspensioon lisätään 2,93 g (0,04 moolia) dietyyliamiinia ja reaktioseosta keitetään 1,5 tunnin ajan. Saatu liuos haihdutetaan kuiviin, minkä jälkeen
10 kiteinen jäännös suspendoidaan 40 ml:aan vettä, suodatetaan pestään vedellä, kuivatetaan ja uudelleenkiteytetään vesipitoisella metanoliliuoksella.

Saanto: 5,32 g (96 %)

Sp.: 119...120,5 °C

15 Esimerkin 1 mukaisen menetelmän mukaan valmistetaan seuraavat johdannaiset saattamalla sopiva yleiskaavan II mukainen triatsolo-johdannainen reagoimaan sopivan yleiskaavan III mukaisen amiinin kanssa.

20 **Esimerkki 2**

5-[N-(3-hydroksipropyli)]amino-2-(metyylitio)-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

Saanto: 5,24 g (94 %)

25 Sp.: 170...171,5 °C (uudelleenkiteytetty asetonitriilita)

Esimerkki 3

5-(allyyliamino)-2-(metyylitio)-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

Saanto: 5,07 g (97 %)

Sp.: 166...167,5 °C

Esimerkki 4

5- (diallyyliamino) -2- (metyyliitio) -6,7-dihydro-8H-syklopen-
ta[d] -1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

5 Saanto: 5,55 g (92 %)
 Sp.: 110...111,5 °C (uudelleenkiteytetty asetonitriilis-
 ta)

Esimerkki 5

10 5- (sykloheksyyliamino) -2- (metyyliitio) -6,7-dihydro-8H-syklo-
 penta[d] -1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

 Saanto: 5,97 g (98 %)
 Sp.: 114...116 °C (uudelleenkiteytetty asetonitriilista)

15

Esimerkki 6

5- (bentsyyliamino-2- (metyyliitio) -6,7-dihydro-8H-syklopenta-
[d] -1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

20 Saanto: 5,95 g (95,5 %)
 Sp.: 158...159,5 °C (uudelleenkiteytetty asetonitriilis-
 ta)

Esimerkki 7

25 5- (4-klooribentsyyliamino) -2- (metyyliitio) -6,7-dihydro-8H-
 syklopenta[d] -1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

 Saanto: 6,71 g (97 %)
 Sp.: 162...164 °C (uudelleenkiteytetty asetonitriilista)

30

Esimerkki 8

2- (metyyliitio) -6,7-dihydro-8H-syklopenta[d] -1,2,4-triatso-
lo[1,5-a]pyrimidiini

35 Saanto: 5,71 g (98 %)
 Sp.: 162...163,5 °C (uudelleenkiteytetty vesipitoisesta
 metanoliliuoksesta)

Esimerkki 9

5- [4- (2-hydroksietyyli)piperatsino] -2- (metyyloitio) -6,7-dihydro-8H-syklopenta [d] -1,2,4-triatsolo [1,5-a] pyrimidiini

5 Saanto: 4,48 g (67 %)
Sp.: 142...144 °C (uudelleenkiteytetty metanolista)

Esimerkki 10

2- (metyyloitio) -5- [N- (2-morfolinoetyyli)] amino-6,7-dihydro-8H-syklopenta [d] -1,2,4-triatsolo [1,5-a] pyrimidiini

5 Saanto: 6,55 g (98 %)
Sp.: 210...212 °C (uudelleenkiteytetty metanolista)

Esimerkki 11

5- [N-bis (2-hydroksietyyli)] -2- (morfolino) -6,7-dihydro-8H-syklopenta [d] -1,2,4-triatsolo [1,5-a] pyrimidiini

10 Saanto: 5,5 g (80 %)
Sp.: 167...169 °C (uudelleenkiteytetty vesipitoisesta metanoliliuoksesta)

Esimerkki 12

5- [N- (2-hydroksietyyli)] amino-2-morfolino-6,7-dihydro-8H-syklopenta [d] -1,2,4-triatsolo [1,5-a] pyrimidiini

20 Saanto: 4,93 g (81 %)
Sp.: 216...217,5 °C (uudelleenkiteytetty metanolista)

Esimerkki 13

5- (allyyliamino) -2-morfolino-6,7-dihydro-8H-syklopenta [d] -1,2,4-triatsolo [1,5-a] pyrimidiini

25 Saanto: 5,71 g (95 %)
Sp.: 165,5...167 °C (uudelleenkiteytetty asetonitriilistä)

Esimerkki 14

5- (diallyyliamino) -2-morfolino-6,7-dihydro-8H-syklopenta [d] -
1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

5 Saanto: 6,60 g (97 %)
 Sp.: 117...120 °C (uudelleenkiteytetty sykloheksaanista)

Esimerkki 15

10 2,5-dimorfolino-6,7-dihydro-8H-syklopenta [d] -1,2,4-triatso-
 lo[1,5-a]pyrimidiini

 Saanto: 6,08 g (92 %)
 Sp.: 211..213 °C (uudelleenkiteytetty vesipitoisesta
 isopropanoliliuoksesta)

15

Esimerkki 16

2-morfolino-5-piperidino-6,7-dihydro-8H-syklopenta [d] -1,2,4-
triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

20 Saanto: 6,30 g (96 %)
 Sp.: 207...208,5 °C (uudelleenkiteytetty vesipitoisesta
 metanoliliuoksesta)

Esimerkki 17

25 2-morfolino-5- [N- (3-morfolinopropyyli)] amino-6,7-dihydro-8H-
 syklopenta [d] -1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

 Saanto: 5,58 g (72 %)
 Sp.: 167...169 °C (uudelleenkiteytetty metanolista)

30

Esimerkki 18

2- (metyyliitio) -5- [N- (2-morfolinoetyyli)] amino-6,7,8,9-tetra-
hydro-1,2,4-triatsolo[1,5-b]kinatsoliini

35 Saanto: 5,85 g (85 %)
 Sp.: 162...163 °C (uudelleenkiteytetty isopropanolista)

Esimerkki 19

2- (metyylitio) -5- [N- (3-morfolinopropyyli)] amino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsoliini

5 Saanto: 6,13 g (84,5 %)
Sp.: 163...164 °C (uudelleenkiteytetty metanolista)

Esimerkki 20

10 5- (4-metyylipiperatsino) -2- (metyylitio) -6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsoliini

Saanto: 5,80 g (91 %)
Sp.: 174...175,5 °C (uudelleenkiteytetty isopropanolis-
ta)

15

Esimerkki 21

5- (bentsyyliamino) -2-morfolino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsoliini

20 Saanto: 5,32 g (73 %)
Sp.: 191...193 °C (uudelleenkiteytetty asetonitriilista)

Esimerkki 22

25 5- [N- (3-dimetyyliaminopropyyliamino)] -2-morfolino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsoliini

Saanto: 4,39 g (61 %)
Sp.: 182...184 °C (uudelleenkiteytetty vesipitoisesta
metanoliliuoksesta)

30

Esimerkki 23

5- [N- (2-hydroksietyyli)] amino-2- (metyylitio) -6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

35 Suspensioon, joka sisälsi 4,81 g (0,02 moolia) 5-kloori-2- (metyylitio) -6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatso-
lo[1,5-a]pyrimidiinia suspendoituna 20 ml:aan 2-propanolia,

lisättiin 2,44 g (0,04 moolia) 2-aminoetanolia ja reaktioseosta keitetään 1,5 tunnin ajan. Tämän jälkeen seos jäädytetään, kylmää suspensiota laimennetaan vedellä, sekoitetaan lyhyen aikaa, minkä jälkeen erottuneet kiteet lopullisesti suodatetaan ja pestään vedellä.

Saanto: 5,04 g (95 %)

Sp.: 191...192 °C (uudelleenkiteytetty metanolista)

Esimerkin 23 mukaisen menetelmän mukaan valmistetaan seuraavat johdannaiset saattamalla sopiva yleiskaavan II mukainen triatsolo-johdannainen reagoimaan sopivan yleiskaavan III mukaisen amiinin kanssa:

Esimerkki 24

5-(dietyyliamino)-2-(metyylitio)-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsoliini

Saanto: 5,13 g (88 %)

Sp.: 121...122 °C (uudelleenkiteytetty etyyliasetaatista)

Esimerkki 25

2-(1-metyylietytyylitio)-5-[N-(2-morfolinoetyyli)]-amino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsoliini

Saanto: 7,08 g (94 %)

Sp.: 190...191 °C (uudelleenkiteytetty asetonitriilistä)

Esimerkki 26

2-(1-metyylietytyylitio)-5-[N-(3-morfolinopropyyli)]-amino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsoliini

Saanto: 6,68 g (85,5 %)

Sp.: 140...141 °C (uudelleenkiteytetty etyyliasetaatista)

Esimerkki 27

2-(etyylitio)-5-[N-(2-morfolinoetyyli)]amino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsoliini

5 Saanto: 6,31 g (87 %)
 Sp.: 156...158 °C (uudelleenkiteytetty asetonitriilistä)

Esimerkki 28

10 **2-(etyylitio)-5-[N-(3-morfolinopropyyli)]amino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsoliini**

 Saanto: 6,78 g (90 %)
 Sp.: 154...155 °C (uudelleenkiteytetty etyyliasetaatista)

15

Esimerkki 29

2-(metyyliitio)-5-[N-(3-morfolinopropyyli)]amino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsoliini

20 Saanto: 6,24 g (86 %)
 Sp.: 163,5...165 °C (uudelleenkiteytetty isopropanolista)

Esimerkki 30

25 **2-(metyyliitio)-5-[N-(2-morfolinoetyyli)]amino-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-dekahydro-syklododeka[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini**

30 Suspensioon, joka sisälsi 3,39 g (0,01 moolia) 5-kloori-2-(metyyliitio)-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-dekahydro-syklododeka[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiinia 10,0 ml:ssa 2-propanolia, lisätään peräkkäin 1,11 g (0,011 moolia) trietyyliamiinia ja 1,43 g (0,011 moolia) 2-aminoetyylimorfoliinia, minkä jälkeen reaktioseosta keitetään 2 tuntia. Sitten poistetaan 2-propanoli tyhjässä, jäännös suspendoidaan veteen, minkä jälkeen kiteet suodatetaan ja pestään vedellä.

35

Saanto: 3,80 g (87,5 %)

Sp.: 134...136 °C (uudelleenkiteytetty etyyliasetaatista)

- 5 Noudattamalla esimerkin 30 mukaista menetelmää valmistettiin seuraavat johdannaiset saattamalla sopiva yleiskaavan (II) mukainen triatsolajohdannainen reagoimaan sopivan yleiskaavan (III) mukaisen amiinin kanssa.

10 **Esimerkki 31**

2-morfolino-5-[N-(3-morfolinopropyyli)]amino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsoliini

Saanto: 3,81 g (95 %)

- 15 Sp.: 163...165 °C (uudelleenkiteytetty asetonitriilistä)

Esimerkki 32

2-(metyylitio)-5-[N-(2-morfolinoetyyli)]amino-6,7,8,9-tetrahydro-10H-syklohepta[d]-1,2,4-triatsolo-[1,5-a]pyrimidiini

20

4,84 g (0,018 moolia) 5-kloori-2-(metyylitio)-6,7,8,9-tetrahydro-10H-syklohepta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiinia suspendoidaan 15 ml:aan 2-propanolia, suspensioon lisätään peräkkäin 2,02 g (0,02 moolia) trietyyliamiinia ja 2,60 g (0,02 moolia) 2-aminoetyyli-morfoliinia, minkä jälkeen sitä keitetään 1 tunnin ajan. Kylmää suspensiota laimennetaan vedellä, erotetut kiteet suodatetaan ja pestään vedellä.

25

Saanto: 6,28 g (96 %)

30

Sp.: 173...174 °C (uudelleenkiteytetty asetonitriilistä)

35

Noudattamalla yllä esitetyn esimerkin mukaista menetelmää valmistetaan seuraavat johdannaiset saattamalla sopiva yleiskaavan (II) mukainen triatsolajohdannainen reagoimaan sopivan yleiskaavan (III) mukaisen amiinin kanssa:

Esimerkki 33

2-(metyyilitio)-5-[N-(3-morfolinopropyyli)]amino-6,7,8,9-tetrahydro-10H-syklohepta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

5 Saanto: 6,47 g (95 %)
Sp.: 150,5...151 °C (uudellenkiteytetty asetonitriilistä)

Esimerkki 34

10 2-(metyyilitio)-5-[N-(2-piperidinoetyyli)]amino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsoliini

Saanto: 5,68 g (91 %)
Sp.: 140...141 °C (uudelleenkiteytetty isopropanolista)

15

Esimerkki 35

2-(metyyilitio)-5-[N-(2-pyrrolidinoetyyli)]amino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsoliini

5 Saanto: 5,51 g (92 %)
Sp.: 130...132 °C (uudelleenkiteytetty etyyliasetaatista)

Esimerkki 36

10 5-(4-hydroksibutyyliamino)-2-(metyyilitio)-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

Saanto: 3,67 g (69,5 %)
Sp.: 140...142 °C (uudelleenkiteytetty vesipitoisesta asetoniliuoksesta)

15

Esimerkki 37 (keksinnön ulkopuolella)

7-bentsyyli-2-(metyyilitio)-5-[N-(3-morfolinopropyyli)]amino-6,7,8,9-tetrahydropyrido[4,3-d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

20

Suspensioon, joka sisälsi 2,42 g (0,007 moolia) 7-bentsyyli-

5-kloori-2-(metyyylitio)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[4,3-d]-
1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidinia 10 ml:ssa 2-propanolia,
lisätään 2,02 g (0,014 moolia) 3-aminopropyylimorfoliinia ja
reaktioseosta keitetään 1 tunnin ajan, minkä jälkeen se jääh-
dytetään. Erottuneet kiteet suodatetaan ja pestään 2-pro-
panolilla ja vedellä.

Saanto: 3,00 g (94,5 %)
Sp.: 166...168 °C (hajoaa) (uudelleenkiteytetty ase-
tonitriilista)

Esimerkin 37 mukaisesta valmistetaan seuraavat johdannaiset
saattamalla sopiva yleiskaavan (II) mukainen triatsolohandan-
nainen reagoimaan sopivan yleiskaavan (II) mukaisen amiinin
kanssa.

Esimerkki 38

2-(metyyylitio)-5-morfolino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatso-
lo[5,1-b]kinatsoliini

Saanto: 2,08 g (97 %)
Sp.: 185...186 °C (uudelleenkiteytetty asetonitriilista)

Esimerkki 39

2-(metyyylitio)-5-piperidino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatso-
lo[5,1-b]kinatsoliini

Saanto: 2,08 g (98 %)
Sp.: 187...188 °C (uudelleenkiteytetty asetonitriilista)

Esimerkki 40 (keksinnön ulkopuolella)

8-bentsyyli-2-(metyyylitio)-5-[N-(2-morfolinoetyyli)]amino-
6,7,8,9-tetrahydropyrido[3,4-d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimi-
diini

Suspensioon, jossa oli 4,17 g (0,012 moolia) 8-bentsyyli-5-
kloori-2-(metyyylitio)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[3,4-d]-1,2,4-

5 triatsolo[1,5-a]pyrimidiiniä 12 ml:ssa 2-propanolia, lisät-
tiin perättäin 1,215 g (0,012 moolia) trietyyliamiinia ja
1,56 g (0,012 moolia) 2-aminoetyylimorfoliinia, minkä jälkeen
reaktioseosta keitettiin 1,5 tuntia. Erottuneet kiteet suoda-
tettiin ja pestiin kylmällä 2-propanolilla ja vedellä.

Saanto: 4,64 g (88 %)

Sp.: 185...188 °C (hajoaa) (uudelleenkiteytetty ase-
tonitriilistä)

10

Noudattamalla esimerkin 40 menetelmää valmistettiin seuraavat
johdannaiset saattamalla sopiva yleiskaavan (II) mukainen
triatsolojohdannainen reagoimaan sopivan yleiskaavan (III)
mukaisen amiinin kanssa:

15

Esimerkki 41

5-(1-adamantyyliamino)-2-(metyyliitio)-6,7-dihydro-8H-syklo-
penta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

20

Saanto: 3,41 g (80 %)

Sp.: 205...206,5 °C (uudelleenkiteytetty asetonitriilis-
ta)

Esimerkki 42

25

5-{N-[2-(1H-indol-3-yyli)etyyli]amino}-2-(metyyliitio)-6,7-
dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

Saanto: 4,15 g (95 %)

Sp.: 245,5...247,5 °C (uudelleenkiteytetty dimetyylifor-
mamidista)

30

Esimerkki 43

2-(metyyliitio)-5-(4-metoksibentsyyliamino)-6,7-dihydro-8H-
syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

35

Suspensioon, joka sisälsi 5,05 g (0,021 moolia) 5-kloori-2-
(metyyliitio)-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo-

[1,5-a]pyrimidiiniä 30 ml:ssa 2-propanolia, lisätään 6,04 g (0,044 moolia) 4-metoksibentsyyliamiinia ja reaktioseosta keitetään 1,5 tuntia. Sitten liuotin poistetaan tyhjössä, jäännös otetaan kloroformiin ja pestään kahdesti vedellä.

5 Kloroformifaasi kuivatetaan Na_2SO_4 :n päällä ja haihdutetaan tyhjössä vakiopainoon. Öljymäinen tuote suspendoidaan dietyylieetteriin, minkä jälkeen näin saatu kiteinen tuote suodataan pois ja pestään dietyylieetterillä.

10 Saanto: 6,35 g (88,5 %)
Sp.: 130,5...132 °C (uudelleenkiteytetty asetonitriilistä)

Esimerkki 44

15 **5-(4-bentsyylipiperatsino)-2-(metyyilitio)-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini**

9,62 g (0,04 moolia) 5-kloori-2-(metyyilitio)-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiiniä suspendoidaan 160 ml:aan 2-propanolia. Sitten lisätään suspensioon peräkkäin 14,17 g (0,14 moolia) trietyyliamiinia ja 11,47 g (0,046 moolia) N-bentsyylipiperatsiini-divetykloridia ja suspensiota sekoitetaan vesihauteessa 30 °C 8 tunnin ajan. Erottuneet kiteet suodatetaan ja pestään 2-propanolilla ja suurella määrällä vettä.

25 Saanto: 13,65 g (90 %)
Sp.: 151...153 °C (uudelleenkiteytetty asetonista)

Esimerkki 45

30 **5-[N-(3-hydroksipropyli)]amino-2-morfolino-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini**

Suspensioon, joka sisältää 5,59 g (0,02 moolia) 5-kloori-2-morfolino-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo-[1,5-a]pyrimidiiniä 40 ml:ssa isopropanolia, lisätään 3,15 g (0,042 moolia) 3-amino-1-propanolia ja seosta keitetään 1 tunnin ajan. Liuos poistetaan tyhjössä, jäännös liuotetaan klorofor-

miin, sitä käsitellään pienellä määrällä silikageeliä, se suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin tyhjössä.

Saanto: 5,69 g (89,5 %)

Sp.: 185...187 °C (uudelleenkiteytetty asetonitriilistä)

5

Esimerkki 46

5-(tert-butyyliamino)-2-(metyyilitio)-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

10 Suspensioon, joka sisältää 1,20 g (0,005 moolia) 5-kloori-2-(metyyilitio)-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiiniä 10 ml:ssa 2-propanolia, lisätään 3,08 g (0,042 moolia) tert-butyyliamiinia ja seosta sekoitetaan öljyhauteella 50 °C:ssa 10 tunnin ajan. Näin saatu liuos

15 haihdutetaan tyhjössä, jäännös suspendoidaan veteen, suodatetaan ja pestään vedellä.

Saanto: 1,20 g (86 %)

Sp.: 121...122,5 °C (uudelleenkiteytetty etyyliasetaatista)

20

Esimerkki 47

5-(tert-butyyliamino)-2-(metyyilitio)-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

25 6,02 g (0,025 moolia) 5-kloori-2-(metyyilitio)-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiiniä suspendoidaan 20 ml:aan metanolia. Suspensioon lisätään 7,31 g (0,1 moolia) tert-butyyliamiinia ja seosta sekoitetaan 25 °C:ssa 10 tunnin ajan. Liuos haihdutetaan kuiviin tyhjössä ja jäännös suspendoidaan veteen. Erottuneet kiteet suodatetaan ja pestään vedellä.

30

Saanto: 2,76 g (40 %)

Sp.: 120...121,5 °C (uudelleenkiteytetty etyyliasetaatin ja sykloheksaanin seoksesta)

35

Esimerkki 48

Etyyli- (2-morfolino-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidin-5-yyli) tioasetaatti

- 5 Suspensioon, joka sisältää 9,80 g (0,035 moolia) 5-kloori-2-morfolino-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiiniä 70 ml:ssa etanolia lisätään peräkkäin 3,90 g (0,0385 moolia) trietyyliamiinia ja 4,21 g (0,035 moolia) etyyliitioglykolaattia, ja nopeasti jäykistyvää suspensiota
- 10 sekoitetaan 30 °C:ssa 2,5 tunnin ajan. Erottuneet kiteet suodatetaan ja pestään etanolin vesipitoisella liuoksella.
- Saanto: 11,35 g (89 %)
- Sp.: 123,5...125,5 °C (uudelleenkiteytetty etanoli vesiliuoksesta)

15

Esimerkki 49

Etyyli- [2-metyyllitio)-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidin-5-yyli] tioasetaatti

- 20 Noudatetaan esimerkissä 48 esitettyä menetelmää sillä erolla, että käytetään sopivaa metyyliitiojohdannaisista lähtöaineena ja reaktioseosta sekoitetaan 50 °C:ssa 1 tunnin ajan.

- Saanto: 9,54 g (84 %)
- 25 Sp.: 108...109 °C (uudelleenkiteytetty etanolista)

Esimerkki 50

Etyyli-N- [2-metyyllitio-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidin-5-yyli]glysinaatti

30

- 17,30 g (0,071 moolia) 5-kloori-2-(metyyllitio)-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiiniä ja 14,0 g (0,1 moolia) glysiinietyyliesterin vetykloridia suspendoidaan 80 ml:aan etanolia, sitten lisätään tipoittain 18,20 g (0,18 moolia) trietyyliamiinia. Reaktioseosta sekoitetaan 30...35 °C:n lämpötilassa 6 tuntia. Paksua suspensiota laimennetaan 250 ml:lla vettä, sitten eronneet valkoiset kiteet suodate-
- 35

taan ja pestään vedellä.

Saanto: 21,67 g (98 %)

Sp.: 128...129 °C (uudelleenkiteytetty vesipitoisesta etanoliliuoksesta)

5

Esimerkki 51

Etyyli-N[2-metyylitio-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidin-5-yyli]glysinaatti

10 Noudatetaan esimerkin 60 menetelmää sillä erolla, että 1 moolia kloorijohdannaista kohti käytetään 1,2 moolia glysiinietyyliesterin vetykloridia, ja reaktioseosta sekoitetaan 30...35 °C:ssa 24 tuntia. Liuotin poistetaan tyhjöissä, sitten jäännös suspendoidaan veteen, suodatetaan ja pestään vedellä.

15 Saanto: 10,94 g (89 %)

Sp.: 128...129 °C (uudelleenkiteytetty vesipitoisesta etanoliliuoksesta)

Esimerkki 52

20 **Etyyli-N-[2-morfolino-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidin-5-yyli]glysinaatti**

Suspensioon, jossa on 9,80 g (0,035 moolia) 5-kloori-2-morfolino-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiiniä 50 ml:ssa etanolia, lisätään 19,54 g (0,14 moolia) glysiinietyyliesterin vetykloridia. Sitten lisätään tiipottain 17,71 g (0,175 moolia) trietyyliamiinia ja seosta sekoitetaan vesihauteella 40 °C:ssa 20 tuntia. Liuotin poistetaan tyhjöissä, kiteinen jännöstuote suspendoidaan veteen, suodatetaan ja pestään vedellä. Jäännös liuotetaan pieneen määrään kloroformia, joka sisältää 1 % metanolia, liuosta käsitellään pienellä määrällä silikageeliä, minkä jälkeen se suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin tyhjöissä. Näin saadaan etyyli-N-[2-morfolino-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidin-5-yyli]glysinaatti-dihydraattia (sp.: 78 - 82 °C), joka haihdutetaan tyhjöissä 60 °C:n lämpötilassa vastaavan etyyliesterin valmistamiseksi.

Saanto: 7,20 g (61,5 %)
Sp.: 145...147 °C (uudelleenkiteytetty vesipitoisesta
etanoliliuoksesta)

5 **Esimerkki 53**

**2-(metyyllitio)-5-morfolino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatso-
lo[5,1-b]kinatsoliini**

10 0,51 g (0,0017 moolia) 5-bromi-2-(metyyllitio)-6,7,8,9-tetra-
hydro-1,2,4-triatso[5,1-b]kinatsoliinia suspendoidaan 2
ml:aan 2-propanolia, 0,30 g (0,0034 moolia) morfoliinia lisä-
tään ja reaktioseosta keitetään puolen tunnin ajan. Sitten
suspensio jäähdytetään ja erottuneet kiteet pestään ensin 2-
propanolilla, sitten vedellä ja jälleen 2-propanolilla.

15 Saanto: 0,49 g (94 %)
Sp.: 182...184 °C (uudelleenkiteytetty asetonitriilistä)

Esimerkki 54

20 **2-(metyyllitio)-5-[N-(2-morfolinoetyyli)]amino-6,7,8,9-tetra-
hydro-1,2,4-triatso[5,1-b]kinatsoliini**

25 9,45 g (0,04 moolia) 2-(metyyllitio)-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-
triatso[5,1-b]kinatsolin-5(10H)-onia suspendoidaan 16,14 g
(0,1 mooliin) heksametyylidisilatsaania, 13,02 g (0,1 moolia)
2-aminoetyylimorfoliiniä ja 0,76 g (0,004 moolia) p-tolueeni-
sulfonihappo-monohydraattia lisätään vuoron perään suspensi-
oon ja reaktioseosta sekoitetaan 6 tuntia öljyhauteella
170...175 °C:ssa. Sivutuotteena muodostuva heksametyyli-
disiloksaani poistetaan tislaamalla. Ruskea liuos jäähdyte-
tään 90 °C:seen, paksu suspensio laimennetaan 2-propanolilla
ja sen annetaan jäähtyä huoneenlämpötilaan. Erottuneet kiteet
suodatetaan ja pestään 2-propanolilla.

30 Saanto: 12,87 g (92 %)
Sp.: 164...165 °C (uudelleenkiteytetty isopropanolista)

35

Esimerkki 55

2- [3- (dimetyyliamino)propyyliamino] -5- [N- (2-morfolinoetyyli)] amino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b] kinatsoliini

5

Noudatetaan esimerkissä 64 kuvattua menetelmää sillä erolla, että reaktio suoritetaan 150...155 °C:n lämpötilassa.

Saanto: 9,49 g (78,5 %)

10

Sp.: 174...176 °C (uudelleenkiteytetty asetonitriilistä)

Esimerkki 56

2- [3- (dimetyyliamino)propyyliamino] -5- [N- (3-morfolinopropyyli)] amino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b] kinatsoliini

15

Noudatetaan esimerkin 64 menetelmää sillä erolla, että reaktio suoritetaan 150...155 °C:n lämpötilassa.

Saanto: 7,70 g (61,5 %)

20

Sp.: 159...161 °C (uudelleenkiteytetty asetonitriilistä)

Esimerkki 57

2- (metyyliisulfonyyli) -5- [N- (2-morfolinoetyyli)] amino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b] kinatsoliini

25

Suspensioon, joka sisältää 5,37 g (0,02 moolia) 2- (metyyliisulfonyyli) -6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b] kinatsolin-5(10H)-onia 16,14 g:ssa (0,1 moolissa) heksametyyli-disilatsaania, lisätään 13,02 g (0,1 moolia) 2-aminoetyyli-morfoliinia ja 0,38 g (0,002 moolia) p-tolueenisulfonihappomonohydraattia, ja reaktioseosta sekoitetaan öljyhauteessa 170...175 °C:n lämpötilassa 16 tuntia. Jäähdytettäessä ruskea liuos jakautuu kahteen faasiin. Yläfaasi dekantoidaan, alempi paksu öljymäinen faasi otetaan kloroformiin ja sitä uutetaan vedellä. Kloroformiliuos kuivataan vedettömän Na₂SO₄:n päällä, sitä käsitellään silikageeliä ja se haihdutetaan kuiviin tyhjöissä ja ruskea öljymäinen jäännöstuote uudelleenkiteyte-

35

tään 15 ml:sta 2-propanolia.

Saanto: 3,73 g (49 %)

Sp.: 161...164 °C (uudelleenkiteytetty isopropanolista)

5 **Esimerkki 58**

2-(metyyliisulfonyyli)-5-[N-(2-morfolinoetyyli)]amino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsoliini

10 0,57 g (0,002 moolia) 5-kloori2-(metyyliisulfonyyli)-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsolinia suspendoidaan 5 ml:aan 2-propanolia. 0,22 g (0,0022 moolia) trietyyliamiinia ja 0,29 g (0,0022 moolia) 2-aminoetyylimorfoliiniä lisätään vähitellen suspensioon ja sen annetaan kiehua 80 °C:ssa puolen tunnin ajan. Näin saatu liuos haihdutetaan kuiviin,
15 jäännös suspendoidaan veteen, suodatetaan ja pestään 2-propanolilla.

Saanto: 0,31 g (40,5 %)

Sp.: 161...164 °C (uudelleenkiteytetty isopropanolista)

20 **Esimerkki 59**

{2-[2-metyylitio-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidin-5-yyli]amino}etikkahappo-morfolidi

25 1,20 g (0,005 g) 5-kloori-(metyylitio)-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini suspendoidaan 5 ml:aan 2-propanolia, 0,90 g (0,005 moolia) 4-glysyylimorfoliini-vetykloridia ja 1,01 g (0,01 moolia) trietyyliamiinia lisätään peräkkäin suspensioon ja sitä keitetään 2 tunnin ajan. Eronneet kiteet suodatetaan ja pestään 2-propanolilla
30 ja vedellä.

Saanto: 1,45 g (83 %)

Sp.: 232...233,5 °C (uudelleenkiteytetty metanolista)

Esimerkki 60

**2-metyylitio-5-morfolino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatso-
lo[5,1-b]kinatsoliini**

- 5 Suspensioon, joka sisältää 0,51 g (0,002 moolia) 5-kloori-2-
 (metyylitio)-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatso[5,1-b]kinat-
 soliinia 2 ml:ssa asetonitriiliä lisätään 0,35 g (0,004 moo-
 lia) morfoliiniä, ja reaktioseosta keitetään 1 tunnin ajan.
10 Sitten se jäähdytetään, 2 ml vettä lisätään, eronneet kiteet
 suodatetaan ja pestään pinelle määrällä vettä ja asetonitrii-
 liä.

Esimerkki 61

- 15 **1-[2-{2-metyylitio-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triat-
 solo[1,5-a]pyrimidin-5-yyli}amino]asetyyli-4-(2-hydroksietyy-
 li)piperatsiini**

- 20 Noudatetaan esimerkissä 60 esitettyä menetelmää käyttämällä
 sopivaa yleiskaavan (III) mukaista amiinia sillä erolla, että
 kiteitä ei pestä vedellä.

Saanto: 1,37 g (70 %)

Sp.: 203...204,5 °C (uudelleenkiteytetty etanolista)

Esimerkki 62

- 25 **2-metyylitio-5-morfolino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatso-
 lo[5,1-b]kinatsoliini**

- 30 Noudatetaan esimerkissä 60 esitettyä menetelmää sillä erolla,
 että asetonitriilin sijasta käytetään liuottimena 2 ml dime-
 tyyliformamidia.

Saanto: 0,39 g (64 %)

Sp.: 181...184 °C

Esimerkki 63

**2-metyylitio-5-morfolino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatso-
lo[5,1-b]kinatsoliini**

- 5 Noudatetaan esimerkin 60 menetelmää sillä erolla, että liu-
ottimena käytetään asetonitriilin sijasta 2 ml tetrahydrofu-
raania ja reaktioseosta keitetään 3 tuntia 1 tunnin sijasta.
Saanto: 0,42 g (69 %)
Sp.: 181...183 °C

10

Esimerkki 64

**2-metyylitio-5-morfolino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatso-
lo[5,1-b]kinatsoliini**

- 15 Noudatetaan esimerkin 60 menetelmää sillä erolla, että liu-
ottimena käytetään asetonitriilin sijasta 2 ml etyleeniglyko-
lia ja reaktioseosta keitetään 10 minuuttia 1 tunnin sijasta.
Saanto: 0,58 g (95 %)
Sp.: 180...182 °C

20

Esimerkki 65

**2-metyylitio-5-morfolino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatso-
lo[5,1-b]kinatsoliini**

- 25 Noudatetaan esimerkin 60 menetelmää sillä erolla, että reak-
tio suoritetaan 1 ml:ssa (1,00 g eli noin 0,0115 moolia)
morfoliinia ja reaktioseosta keitetään 2 tuntia yhden tunnin
sijasta.
Saanto: 0,50 g (82 %)
30 Sp.: 180...182,5 °C

Esimerkki 66

**2-metyylitio-5-morfolino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatso-
lo[5,1-b]kinatsoliini**

35

- Liuokseen, joka muodostuu 0,51 g:stä (0,002 moolista) 5-kloori-
2-metyylitio-6,7,8,9-triatso[5,1-b]kinatsoliinia 2 ml:-

ssa bentseeniä, lisätään 0,35 g (0,004 moolia) morfoliiniä ja reaktioseosta keitetään 1,5 tuntia. Sitten liuotin poistetaan tyhjössä, kiteinen jäännös suspendoidaan veteen, suodatetaan ja pestään peräkkäin pienellä määrällä vettä asetonitriiliä.

5 Saanto: 0,53 g (87 %)

Sp.: 182...184 °C

Esimerkki 67

10 **2-metyylitio-5-morfolino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatso-
lo[5,1-b]kinatsoliini**

Noudatetaan esimerkin 66 menetelmää sillä erolla, että liuot-
timena käytetään bentseenin sijasta 2 ml kloroformia ja reaktio-
seosta keitetään 2,5 tuntia 1,5 tunnin sijasta.

15 Saanto: 0,55 g (90 %)

Sp.: 182...183,5 °C

Esimerkki 68

20 **2-metyylitio-5-morfolino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatso-
lo[5,1-b]kinatsoliini**

Liuokseen, jossa on 0,51 g (0,002 moolia) 5-kloori-2-metyyli-
tio-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatso[5,1-b]kinatsoliinia 2
ml:ssa ksyleeniä, lisätään 0,35 g (0,004 mooli) morfoliinia
25 ja reaktioseosta keitetään 1 tunnin ajan. Sitten se jäähdyte-
tään ja laimennetaan dietyylieetterillä. Eronneet kiteet
suodatetaan ja pestään dietyylieetterillä, pienellä määrällä
vettä ja asetonitriilillä.

Saanto: 0,51 g (83,5 %)

30 Sp.: 181...183,5 °C

Esimerkki 69

35 **2-metyylitio-5-morfolino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatso-
lo[5,1,-b]kinatsoliini**

Noudatetaan esimerkin 68 menetelmää sillä erolla, että liuot-
timena käytettiin ksyleenin sijasta 2 ml klooribentseeniä.

Saanto: 0,39 g (64 %)

Sp.: 181...183 °C

Esimerkki 70

5 **5- [N- (2-morfolinoetyyli)] amino-2-diallyyliamino-6,7-dihydro-8H-syklopenta [d] -1,2,4-triatsolo [1,5-a] pyrimidiini**

2-diallyyliamino-6,7-dihydro-8H-syklopenta [d] -1,2,4-triatsolo [1,5-a] pyrimidin-5 [9H] -onin (0,814 g, 0,003 moolia), heksametyylidisilatsaanin (3,87 g, 0,024 moolia = 5,0 ml), 2-morfolinoetyyliamiinin (3,12 g, 0,024 moolia = 3,12 ml) ja p-tolueenisulfonihappo-monohydraatin (0,19 g, 0,001 moolia) muodostamaa seosta sekoitetaan 160 °C:ssa 3 tunnin ajan. Sitten se jäädytetään 90 °C:seen ja siihen lisätään tiipoittain 20 ml metanolia. Seosta keitetään vielä tunnin, minkä jälkeen se haihdutetaan kuiviin tyhjössä. Ruskeaan öljymäiseen jäännökseen (noin 4 g) lisätään 20 ml eetteriä, sitten eronneet kiteet suodatetaan ja pestään vedellä.

15 Saanto: 0,84 g (73 %)

20 Sp.: 131,5...133,5 °C (uudelleenkiteytetty sykloheksaamin ja etyyliasetaatin seoksesta)

Esimerkki 71

25 **5- [N- (2-morfolinoetyyli)] -2-diallyyliamino-6,7-dihydro-8H-syklopenta [d] -1,2,4-triatsolo [1,5-a] pyrimidiini**

25 Liuokseen, jossa on 1,60 g (0,00466 moolia) 2-diallyyliamino-5-trimetyylisilyylioksi-6,7-dihydro-8H-syklopenta [d] -1,2,4-triatsolo [1,5-a] pyrimidiiniä 1,55 g:ssä (0,0096 moolia = 2,0 ml) heksametyylidisilatsaania, lisätään 3,0 g (0,023 moolia) 2-morfolinoetyyliamiinia ja 0,13 g (0,001 moolia) vedetöntä ammoniumsulfaattia, minkä jälkeen reaktioseosta sekoitetaan 160 °C:ssa 3 tuntia. Sitten se jäädytetään 90 °C:seen ja 10 ml metanolia lisätään varovasti tiipoittain siihen. Seos haihdutetaan kuiviin ja jäännös suspendoidaan veteen, sitten eronneet kiteet suodatetaan ja pestään vedellä.

35 Saanto: 1,50 g (83,8 %)

Sp.: 132...133,5 °C (uudelleenkiteytetty sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seoksesta).

Esimerkki 72

5 **5-[N-(2-morfolinoetyyli)]amino-2-diallyyliamino-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini**

10 Liuokseen, joka sisältää 0,81 g (0,0028 moolia) 2-diallyyliamino-5-kloori-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatso-
lo[1,5-a]pyrimidiiniä 3 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään 0,81 g (0,0062 moolia) 2-morfolinoetyyliamiinia ja reaktioseosta keitetään 1 tunnin ajan sekoituksen alaisena. Sitten se jäähdytetään ja pestään pienellä määrällä asetonitriilin ja veden 1:1-seosta.

15 Saanto: 0,45 g (42 %)

Sp.: 131...133 °C

Esimerkki 73

20 **2-metyylisulfenyyli-5-[N-(2-morfolinoetyyli)]amino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsoliini**

25 Liuokseen, joka sisältää 3,65 g (0,0135 moolia) 5-kloori-2-metyylisulfenyyli-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsoliinia 15 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään 3,91 g (0,003 moolia) 2-morfolinoetyyliamiinia ja reaktioseosta keitetään 1 tunnin ajan sekoituksen alaisena. Sitten se haihdutetaan kuiviin tyhjöissä ja öljymäinen jäännös liuotetaan 25 ml:aan vettä. Vesiliuosta uutetaan kahdesti kloroformilla, kloroformifaasi pestään vedellä, kuivatetaan vedettömän
30 natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kuiviin tyhjöissä. Jäännöksenä saatava öljymäinen tuote (4,8 g) kiteytyy lisättäessä 20 ml etyyliasetaattia. Kiteet suodatetaan ja pestään pienellä määrällä etyyliasetaattia.

Saanto: 4,23 g (86 %)

35 Sp.: 141...143 °C

Esimerkki 74

2-diallyyliamino-5-[4-etoksikarbonyylipiperatsino]-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

- 5 Liuokseen, jossa on 3,45 g (0,012 moolia) 2-diallyyliamino-5-kloori-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiiniä 10 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään 1,45 g (0,0143 moolia, eli noin 2,0 ml) trietyyliamiinia ja 2,26 g (0,0143 moolia, eli noin 2,1 ml) etoksikarbonyylipiperatsiinia lisätään seokseen, jota sekoitetaan vielä tunnin ajan ja sen annetaan seistä yön yli. 10 ml vettä lisätään tipoittain sekoittaen, sitten erottunut kiteinen tuote suodatetaan ja pestään vedellä.
- 10 Saanto: 2,68 g (54,7 %)
- 15 Sp.: 125...128 °C (etyyliasetaatista suoritettun uudelleenkiteyttämisen jälkeen)

Esimerkki 75

- 20 **2-diallyyliamino-5-[4-etoksikarbonyylipiperatsino]-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini-maleaatti**

- 25 2,06 g (0,005 moolia) esimerkin 74 mukaista yhdistettä ja 0,81 g (0,007 moolia) maleiinihappoa liuotetaan 25 ml:aan etyyliasetaatia 30 °C:ssa. 30 ml dietyylieetteriä lisätään liukseen samassa lämpötilassa ja seoksen annetaan kiteytyä seistessään. Sitten se jäähdytetään 0...5 °C:n lämpötilaan, eronneet kiteet suodatetaan ja pestään pienellä määrällä eetterin ja etyyliasetaatin 1:1-seosta.
- 30 Saanto: 2,40 g (90,9 %)
- Sp.: 87...92 °C

Esimerkki 76

- 35 **5-[N-etyyli-N-(2-hydroksietyyli)]amino-2-metyylitio-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsoliini**

Liuokseen, jossa on 5,1 g (0,02 moolia) 5-kloori-2-metyyli-

tio-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsoliinia
20 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään 2,23 g (0,022 moolia, eli
noin 3,07 ml) trietyyliamiinia ja 3,92 g (0,044 moolia, eli
noin 4,3 ml) 2-etyyliaminoetanolia ja reaktioseosta keite-
tään 4 tunnin ajan sekoittaen. Sitten luokseen lisätään 80 ml
vettä niin kauan kun se on lämmin. Jäähdyttämisen jälkeen
eronnut tuote suodatetaan ja pestään vedellä ja pienellä
määrällä etyyliasetattia.

Saanto: 3,40 g (55,3 %)

Sp.: 1224...126 °C

Esimerkki 77

**5-[N-(n-butyyli)-N-(2-hydroksietyyli)]amino-2-morfolino-6,7,-
8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsoliini**

Liuokseen, jossa on 1,20 g (0,0041 moolia) 5-kloori-2-morfo-
lino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsoliiniä
5 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään 1,17 g (0,01 mooli, eli
noin 1,31 ml) 2-(n-butyyliamino)etanolia ja reaktioseosta
keitetään 4 tuntia sekoittaen. Näin saatu liuos haihdutetaan
kuiviin tyhjöissä. Jäännös liuotetaan seokseen, jossa on 20 ml
kloroformia ja 20 ml vettä. Faasit erotetaan, kloroformifaasi
kuivatetaan ja haihdutetaan kuiviin tyhjöissä. Näin saadaan
1,56 g keltaista öljymäistä tuotetta, joka puhdistetaan kro-
matograafisesti Kieselgel 60H -kerroksella (eluentti: bent-
seenin ja kloroformin seos) ja uudelleenkiteytetään eetterin
ja asetonin seoksesta.

Saanto: 0,81 g (55,1 %)

Sp.: 90...92 °C

Esimerkki 78

**2-metyylitio-5-morfolino-6,7,8,9,10,11-heksahydro-syklo-ok-
ta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini**

Liuokseen, jossa on 0,10 g (0,00035 moolia) 5-kloori-2-metyy-
litio-6,7,8,9,10,11-heksahydro-syklo-okta[d]-1,2,4-triatso-
lo[1,5-a]pyrimidiiniä 2 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään 0,13

g (0,0015 moolia, eli noin 0,13 ml) morfoliinia, minkä jälkeen reaktioseosta keitetään 2 tunnin ajan. Kuuma liuos alkaa kiteytyä kun siihen on lisätty 6 ml vettä, erottuneet kiteet jäädytetään ja pestään vedellä ja pienellä määrällä jääkylmää asetonitriiliä.

Saanto: 0,068 g (58,1 %)

Sp.: 172,5...173,5 °C (etyyliasetaatista suoritettun uudelleenkiteytymisen jälkeen)

10 Esimerkki 79

2-metyylitio-5-morfolino-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-dekahydrosyklododeka[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

15 Liuokseen, jossa on 0,13 g (0,00038 moolia) 5-kloori-2-metyylitio-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-dekahydrosyklododeka[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiiniä 2 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään 0,13 g (0,0015 moolia, eli noin 0,13 ml) morfoliinia, minkä jälkeen reaktioseosta keitetään 2 tunnin ajan sekoittaen. Näin saatu liuos alkaa kiteytyä, kun siihen on 20 lisätty 6 ml vettä tipoittain. Jäähdyttämisen jälkeen tuote suodatetaan ja pestään vedellä ja pienellä määrällä jääkylmää asetonitriiliä.

Saanto: 0,123 g (83,1 %)

25 Sp.: 151...153 °C (asetonitriilistä suoritettun uudelleenkiteyttämisen jälkeen)

Esimerkki 80

5-bentsyyliamino-2-(4-metyylipiperatsino)-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

30 Öljyhauteella sekoitetaan seosta, jossa on 1,34 g (0,0049 moolia) 2-(4-metyylipiperatsino)-6,7-dihydro-8H-syklopenta-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiiniä, 20 ml isopropanolia, 2,53 g (0,025 moolia, eli noin 3,5 ml) trietyyliamiiniä ja 2,81 g 35 (0,012 moolia) 2-(3,4-dihydroksifenyyli)etyyliamiini-vetybromidia 100 °C:ssa 1 tunnin ajan. Jäähdyttämisen jälkeen liuos kiteytyy. Erottuneet kiteet suodatetaan ja pestään ensin

vedellä, sitten isopropanolilla ja eetterillä.

Saanto: 3,73 g (87,7 %)

Sp.: 254...258 °C (hajoaa) (etikkahaposta suoritettun uudelleenkiteyttämisen jälkeen)

5

Esimerkki 81

5-[N-(3,4-dihydroksifenyyli)etyyliamino]-2-etyyliamino-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

10 Seosta, jossa on 2,85 g (0,012 moolia) 2-etyyliamino-5-kloori-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiiniä, 20 ml isopropanolia, 2,53 g (0,025 moolia, eli noin 3,5 ml) trietyyliaminia ja 2,81 g (0,012 moolia) 2-(3,4-dihydroksifenyyli)etyyliamiini-vetybromidia sekeoitetaan öljy-
15 hauteella 100 °C:ssa 1 tunnin ajan. Jäähdyttämisen jälkeen seos kiteytyy. Erottuneet kiteet suodatetaan ja pestään ensin vedellä ja sen jälkeen isopropanolilla ja eetterillä.

Saanto: 3,73 g (87,7 %)

20 Sp.: 254 - 258 °C (hajoaa) (etikkahaposta suoritettun uudelleenkiteyttämisen jälkeen)

Esimerkki 82

2-etyyliamino-5-morfolino-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

25

Liuokseen, jossa on 0,96 g (0,004 moolia) 2-etyyliamino-5-kloori-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]-pyrimidiiniä 5 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään 0,87 g (0,01 moolia eli noin 0,87 ml) morfoliiniä, minkä jälkeen reaktioseosta keitetään 1,5 tuntia sekoittaen. Sitten se jäähdytetään ja 10 ml vettä lisätään. Erottunut tuote suodatetaan ja pestään vedellä ja jäisellä asetonitriilillä.

30

Saanto: 1,04 g (90 %)

Sp.: 278...283 °C (hajoaa)

35

Esimerkki 83

2,5-dimorfolino-6,7,8,9,10,11-heksahydro-syklo-okta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

- 5 Seosta, jossa on 0,30 g (0,00093 moolia) 5-kloori-2-morfoli-
no-6,7,8,9,10,11-heksahydro-syklo-okta[d]-1,2,4-triatso-
lo[1,5-a]pyrimidiiniä, 3 ml asetonitriiliä ja 0,26 g (0,003
moolia eli noin 0,26 ml) morfoliiniä, keitetään 2 tuntia
sekoittaen. Lämmintä reaktioseosta laimennetaan 3 ml:lla
10 vettä ja jäädytetään. Erottuneet kiteet suodatetaan ja
pestään vedellä ja jäisellä asetonitriilillä.
Saanto: 0,28 g (80,0 %)
Sp.: 227...229 °C (asetonitriilistä suoritettun uudel-
leenkiteyttämisen jälkeen)

15

Esimerkki 84

2,5-dimorfolino-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-dekahydro-syklo-dodeka[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

- 20 Liuokseen, jossa on 0,30 g (0,0008 moolia) 5-morfolino-
6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-dekahydro-syklo-dodeka[d]-1,2,4-
triatsolo[1,5-a]pyrimidiini-5[16H] 2,0 ml:ssa asetonitriiliä,
lisätään 0,26 g (0,003 moolia eli noin 0,26 ml) morfoliiniä,
minkä jälkeen reaktioseosta keitetään 2 tuntia. Lämpimään
25 liuokseen lisätään 3 ml vettä. Jäähdytyksen yhteydessä muo-
dostuneet kiteet suodatetaan ja pestään vedellä ja jäisellä
asetonitriilillä.
Saanto: 0,29 g (85,3 %)
Sp.: 188...190 °C (asetonitriilistä suoritettun uudel-
leenkiteyttämisen jälkeen)

30

Esimerkki 85

5-(4-metyylipiperatsino)-2-morfolino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsoliini

35

- Seosta, jossa on 8,81 g (0,03 moolia) 5-kloori-2-morfolino-
6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsoliinia, 6,01

g (0,06 moolia) N-metyylipiperatsiiniä ja 30 ml isopropanolia, keitetään 1 tunnin ajan sekoittaen, minkä jälkeen se haihdutetaan kuiviin tyhjössä. Jäännös trituroidaan 50 ml:lla vettä. Kiteinen tuote suodatetaan ja pestään vedellä.

5 Saanto: 9,7 g (90,5 %)

Sp.: 196...197 °C (asetonitriilistä suoritettun uudelleenkiteytyksen jälkeen)

Esimerkki 86

10 **5-morfolino-2-(n-oktyyliamino)-6,7-dihydro-8H-syklopenta [d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini**

15 Liuokseen, jossa on 1,20 g (0,0037 moolia) 5-kloori-2-(n-oktyyliamino)-6,7-dihydro-8H-syklopenta [d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiiniä 5 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään 0,96 g (0,011 moolia) morfolinoa ja reaktioseosta keitetään 1,5 tuntia sekoittaen. Lämpimään liuokseen lisätään 5 ml vettä. Jäähdyttäessä erottuvat kiteet suodatetaan ja pestään vedellä.

20 Saanto: 1,23 g (89,1 %)

Sp.: 179...181 °C (asetonitriilistä suoritettun uudelleenkiteytyksen jälkeen)

Esimerkki 87

25 **5-[N-(2-morfolinoetyyli)amino]-2-(n-heksyyliitio)-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsoliini**

30 Liuokseen, jossa on 6,73 g (0,0207 moolia) 2-(n-heksyyliitio)-5-kloori-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsoliiniä 30 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään 2,23 g (0,022 moolia eli noin 3,07 ml) trietyyliamiinia ja 2,86 g (0,022 moolia eli noin 2,9 ml) 2-morfolinoetyyliamiinia, minkä jälkeen reaktioseosta keitetään 1,5 tuntia sekoittaen. Lämpimään seokseen lisätään 30 ml vettä. Jäähdyttäessä erottuvat kiteet
35 suodatetaan ja pestään vedellä.

Saanto: 7,78 g (89,8 %)

Sp.: 107...108 °C (etyyliasetaatista suoritettun uudelleen-

leenkiteytyksen jälkeen)

Esimerkki 88

5 **2-(allyylitio)-5-[N-morfolinoetyyli)amino]-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsoliini**

10 Liuokseen, jossa 5,0 g (0,0178 moolia) 2-(allyylitio)-5-kloori-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsoliiniä 15 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään 2,02 g (0,02 moolia eli noin 2,79 ml) trietyyliamiinia ja 2,60 g (0,02 moolia eli noin 2,60 ml) 2-morfolinoetyyliamiinia. Reaktioseosta keitetään 1 tunnin ajan sekoittaen, minkä jälkeen lisätään 30 ml vettä. Jäähdyttäessä erottuvat kiteet suodatetaan ja pestään vedellä.

15 Saanto: 5,80 g (87 %)

Sp.: 129,5...130,5 °C (asetonitriilistä suoritettun uudelleenkiteytyksen jälkeen)

Esimerkki 89

20 **2-bentsyylitio-5-[N-(2-morfolinoetyyli)amino]-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsoliini**

25 Liuokseen, jossa on 2,81 g (0,0085 moolia) 2-bentsyylitio-5-kloori-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsoliiniä 10 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään 1,01 g (0,01 moolia eli noin 1,39 ml) trietyyliamiinia ja 1,30 g (0,01 moolia eli noin 1,30 ml) 2-morfolinoetyyliamiinia, minkä jälkeen reaktioseosta keitetään 1,5 tunnin ajan sekoittaen. Lämpimään liuokseen lisätään 10 ml vettä, sitten seos jäähdytetään ja erottuneet kiteet suodatetaan ja pestään vedellä.

30 Saanto: 3,23 g (89,5 %)

Sp.: 139...140 °C (asetonitriilistä suoritettun uudelleenkiteyttämisen jälkeen)

Esimerkki 90**2-bentsyyli-5-[N-(3-morfoliniopropyli)amino]-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatso[5,1-b]kinatsoliini**

- 5 Liuokseen, jossa on 2,33 g (0,007 moolia) 2-bentsyyli-5-kloori-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatso[5,1-b]kinatsoliinia 8 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään 0,91 g (0,009 moolia eli noin 1,25 ml) trietyyliamiinia ja 1,30 g (0,009 moolia eli noin 1,32 ml) 3-morfolinopropyyliamiinia, minkä jälkeen reaktio-
- 10 tioseosta keitetään 2 tunnin ajan sekoittaen. Lämpimään liuokseen lisätään 8 ml vetää, sitten seos jäähdytetään ja asetonitriili tislataan pois tyhjössä. Jäännöksenä saatavaa vesiliuosta uutetaan 10 ml:lla kloroformia, kloroformifaasi kuivatetaan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kuiviin
- 15 tyhjössä. Näin saatu öljymäinen tuote kiteytyy lisättäessä pieni määrä eetteriä. Erottuneet kiteet suodatetaan ja pestään eetterillä.
- Saanto: 2,63 g (86,6 %)
- Sp.: 114,5...116 °C (etyyliasetaatista suoritettua uudelleenkiteytyksen jälkeen)
- 20

Esimerkki 91**2-metyyli-5-piperatsino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatso[5,1-b]kinatsoliini**

- 25 Liuokseen, jossa on 0,64 (0,0025 moolia) 5-kloori-2-metyyli-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatso[5,1-b]kinatsoliinia 10 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään 0,43 g (0,005 moolia) vedetöntä piperatsiinia, minkä jälkeen reaktioseosta keitetään
- 30 1,5 tuntia sekoittaen. Sitten se jäähdytetään, erottuneet kiteet suodatetaan ja pestään neljä kertaa kulloinkin 5 ml:lla asetonitriiliä. Asetonitriilisuodokset yhdistetään ja haihdutetaan kuiviin tyhjössä. Jäännöskiteet suspendoidaan pieneen määrään vettä, suodatetaan uudelleen ja pestään vedellä ja eetterillä.
- 35 Saanto: 0,55 g (72,4 %)
- Sp.: 171...172,55 °C (etyyliasetaatista suoritettua uu-

delleenkiteytyksen jälkeen)

Esimerkki 92

5- [N- (2-morfolinoetyyli) amino] -2- (4-nitrobentsyylitio) -
5 6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsoliini

Seosta, joka sisältää 0,93 g (0,00245 moolia) 5-kloori-2-(4-nitrobentsyylitio-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsoliinia) 5 ml dikloorietaania, 0,28 g (0,0027 moolia eli noin 0,38 ml) trietyyliamiinia ja 0,35 g (0,0027 moolia eli noin 0,35 ml) 2-morfolinoetyyliamiinia, keitetään 1 tunnin ajan sekoittaen. Sitten seos jäähdytetään ja siihen lisätään 5 ml vettä. Faasit erotetaan toisistaan ja dikloorietaanifaasi kuivatetaan vedettömän natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kuiviin tyhjössä.

Saanto: 0,98 g (85,2 %)

Sp.: 165...167 °C (asetonitriilistä suoritettuna uudelleenkiteytykseen jälkeen)

20 **Esimerkki 93**

2- (4-klooribentsyylitio) -5- [N- (2-morfolinoetyyli) amino] -
6,7,8,9-tetrahydro[5,1-b]kinatsoliini

Seosta, joka sisältää 0,80 g (0,0022 moolia) 5-kloori-2-(4-klooribentsyylitio)-6,7,8,9-tetrahydro[5,1-b]kinatsoliinia, 5 ml dikloorietaania, 0,25 g (0,0025 moolia eli noin 0,35 ml) trietyyliamiinia ja 0,325 g (0,0025 moolia eli noin 0,33 ml) 2-morfolinoetyyliamiinia, keitetään 4 tuntia sekoittaen. Sitten se jäähdytetään ja siihen lisätään 5 ml dikloorietaania ja 10 ml vettä. Faasit erotetaan, orgaanista faasia uutetaan natriumkloridin kylläisellä liuoksella, kuivatetaan vedettömän natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kuiviin tyhjössä.

Saanto: 0,77 g (76,2 %)

35 Sp.: 136...137,5 °C (asetonitriilistä suoritettuna uudelleenkiteytyksen jälkeen)

Esimerkki 94

5- [N- (2-morfolinoetyyli) amino] -2- (2-nitro-4-trifluorimetyyli-fenyyliitio) -6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b] kinatsoliini

5

Liukokseen, jossa on 0,95 g (0,0022 moolia) 5-kloori-2-(2-nitro-4-trifluorimetyylifenyyliitio)-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsoliinia 10 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään 0,24 g (0,0024 moolia eli noin 0,33 ml) trietyyliamiinia ja 0,31 g (0,0024 moolia eli noin 0,31 ml) 2-morfolinoetyyliamiinia ja reaktioseosta keitetään 2 tunnin ajan sekoittaen. Näin saatu liuos haihdutetaan kuiviin tyhjöissä, jäännös liuotetaan veden (10 ml) ja kloroformin (15 ml) muodostamaan seokskeeseen, minkä jälkeen vesifaasia uutetaan 10 ml:lla kloroformia, kloroformifaasit yhdistetään, uutetaan vedellä ja kuivatetaan vedettömän natriumsulfaatin päällä ennen kuin ne haihdutetaan kuiviin tyhjöissä. Jäännöksenä saatavaan öljymäiseen tuotteeseen lisätään pieni määrä di-isopropyylietteriä ja muutama pisara etyyliasetaattia. Erottuneet kiteet suodatetaan ja pestään di-isopropyylietterillä.

20

Saanto: 0,42 g (36,5 %)

Sp.: 124...126 °C

Esimerkki 95

25

5-dietyyliamino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsoliini

30

Seosta, jossa on 4,17 g (0,02 moolia) 5-kloori-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsoliinia, 20 ml isopropanolia ja 4,39 g (0,06 moolia) dietyyliamiinia, sekoitetaan 60 °C:ssa puolen tunnin ajan. Sitten se jäähdytetään, 80 ml vettä lisätään ja seosta uutetaan kahdesti kulloinkin 30 ml:lla kloroformia. Kloroformifaasit yhdistetään, uutetaan vedellä, kuivatetaan vedettömän natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan uudelleen kuiviin tyhjöissä.

35

Saanto: 4,75 g (96,7 %)

Sp.: 104,5...105 °C (n-heksaanista suoritettuna uudelleen-

kitetyksen jälkeen)

Esimerkki 96

5 **5- [N- (2-morfolinoetyyli) amino] -6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-tri-
atsolo[5,1-b]kinatsoliini**

10 Seosta, jossa on 4,17 g (0,02 moolia) 5-kloori-6,7,8,9-tetra-
hydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsoliinia, 20 ml isopro-
panolia, 2,12 g (0,021 moolia eli noin 2,93 ml) trietyy-
liamiinia ja 2,73 g (0,021 moolia) 2-morfolinoetyyliamiinia,
keitetään puolentoista tunnin ajan. 60 ml vettä lisätään
lämpimään liuokseen ja seos jäähdytetään, minkä jälkeen erot-
tuneet kiteet suodatetaan ja pestään vedellä.

15 Saanto: 5,60 g (92,6 %)
Sp.: 200,5...201,5 °C (asetonitriilistä suoritettun uu-
delleenkitetyksen jälkeen)

Esimerkki 97

20 **2-bentsyyliamino-5- [N- (2-morfolinoetyyli) amino] -6,7,8,9-tet-
rahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsoliini**

25 Seosta, jossa on 3,14 g (0,01 moolia) 2-bentsyyliamino-5-
kloori-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsolii-
nia, 25 ml isopropanolia, 1,11 g (0,011 moolia eli noin 1,53
ml trietyyliamiinia ja 1,43 g (0,011 moolia eli noin 1,43 ml)
2-morfolinoetyyliamiinia sekoittaen öljyhauteella 100 °C:n
lämpötilassa puolen tunnin ajan. Lämpimään reaktioseokseen
lisätään 25 ml vettä, minkä jälkeen sitä sekoitetaan, kunnes
se on jäähtynyt. Erottunut tuote suodatetaan ja pestään ve-
dellä ja pienellä määrällä isopropanolia.

30 Saanto: 3,88 g (95,2 %)
Sp.: 192...194 °C (metanolista suoritettun uudelleenki-
teytyksen jälkeen)

Esimerkki 98

5-amino-2-metyylitio-6,7-dihydro-8H-syklopenta [d] -1,2,4-triatsolo [1,5-a]pyrimidiini

5 Seosta, jossa on 1,45 g (0,006 moolia) 5-kloori-2-metyylitio-6,7-dihydro-8H-syklopenta [d] -1,2,4-triatsolo [1,5-a]pyrimidiiniä, 10 ml etanolia ja 2,5 ml (0,03 moolia) konsentroitua ammoniumhydroksidia, sekoitetaan huoneenlämpötilassa 2 tuntia. Erottunut kiteinen tuote suodatetaan ja pestään kylmällä etanolilla.

Saanto: 0,8 g (60 %)

Sp.: 305...307 °C (hajoaa)

Esimerkki 99

15 **2-metyylitio-5-morfolino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatso-
lo [5,1-b]kinatsoliini**

Seosta, jossa on 0,098 g (0,00025 moolia) 5-(4-metyylifenyyli-sulfonyylioksi)-2-metyylitio-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatso-
20 lo [5,1-b]kinatsoliinia, 2 ml asetonitriiliä ja 0,13 g (0,0015 moolia) morfoliiniä, keitetään 2 tuntia sekoitettaessa. Sitten se jäädytetään ja haihdutetaan kuiviin tyhjössä. Jäännös liuotetaan kloroformin (10 ml) ja veden (10 ml) seokseen, faasit erotetaan toisistaan, kloroformifaasia uutetaan
25 5 ml 1 N natriumhydroksidiliuoksella ja vedellä, minkä jälkeen se kuivatetaan ja haihdutetaan.

Saanto: 0,29 g (38 %)

Sp.: 183...185 °C (asetonitriilistä suoritettun uudelleenkiteytyksen jälkeen)

Esimerkki 100

**2-metyylitio-5-morfolino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatso-
lo [5,1-b]kinatsoliini**

35 Seosta, jossa on 0,03 g (0,0001 moolia) 5-(metaanisulfonyylioksi)-2-metyylitio-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatso-
lo [5,1-b]kinatsoliinia, 1 ml asetonitriiliä ja 0,085 g (0,00075

moolia), keitetään 1 tunti sekoittaen. Sitten se jäähdytetään ja haihdutetaan kuiviin tyhjöissä. Jäännös liuotetaan kloroformin (5 ml) ja veden (5 ml) muodostamaan seokseen, faasit erotetaan toisistaan, kloroformiafaasia uutetaan 1 ml 1N natriumhydroksidiliuoksella ja vedellä, kuivatetaan ja haihdutetaan.

Saanto: 0,01 g (36 %)

Sp.: 182...185 °C (uudelleenkiteytetty asetonitriilistä)

10 Esimerkki 101

5-[(4-hydroksipiperidino)]-2-metyyli-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsoliini

Liuokseen, jossa on 5,1 g (0,02 moolia) 5-kloori-2-metyyli-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatsoliinia 30 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään 6,47 g (0,064 moolia) 4-hydroksipiperidiiniä. Reaktioseosta sekoitetaan 10 tuntia huoneenlämpötilassa. Sitten lisätään 30 ml vettä, minkä jälkeen seosta sekoitetaan vielä tunnin ajan, sitten erottunut tuote suodatetaan ja pestään vedellä ja kylmällä asetonitriilillä.

Saanto: 5,71 g (89,2 %)

Sp.: 223...224,5 °C (uudelleenkiteytetty asetonitriilistä)

25 Esimerkki 102

2-(3-dimetyyliaminopropyyliamino)-5-morfolino-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

Liuokseen, jossa on 1,77 g (0,006 moolia) 2-(3-dimetyyliaminopropyyliamino)-5-kloori-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiiniä 15 ml:ssa kloroformia, lisätään 1,92 g (0,022 moolia eli noin 1,92 ml) morfoliiniä, minkä jälkeen reaktioseosta keitetään 1,5 tuntia sekoittaen. Sitten seos jäähdytetään, sitä uutetaan 20 ml:lla vettä, kuivatetaan ja haihdutetaan kuiviin tyhjöissä.

Saanto: 1,3 g (62,8 %)

Sp.: 210...213 °C (uudelleenkiteytetty asetonitriilistä)

Esimerkki 103

5-(2,3-dikloori-6-aminobentsyyliamino)-2-morfolino-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

- 5 Seosta, jossa on 1,38 g (0,005 moolia) 5-kloori-2-morfolino-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiiniä, 8 ml isopropanolia, 1,13 g (0,005 moolia) 2,3-dikloori-6-aminobentsyyliamiini-vetykloridia ja 1,5 ml (0,015 moolia) trietyyliamiinia, keitetään 1,5 tunnin ajan sekoittaen. Sitten se jäähdytetään ja haihdutetaan kuiviin tyhjöissä. Jäännös suspendoidaan 20 ml vettä, suodatetaan ja pestään vedellä.
- 10 Saanto: 2,14 g (98,5 %)
Sp.: 255...258 °C (uudelleenkiteytetty dimetyyliformamidista)

15

Esimerkki 104

5-(2-metyyllibentsyyliamino)-2-morfolino-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

- 20 Liuokseen, jossa on 2,78 g (0,01 moolia) 5-kloori-2-morfolino-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiiniä 15 ml:ssa kloroformia, lisätään 1,34 g (0,011 moolia) 2-metyyllibentsyyliamiinia ja 1,0 g (0,01 moolia eli noin 1,5 ml) trietyyliamiinia ja reaktioseosta keitetään 4 tunnin ajan. Sitten se jäähdytetään, erottunut tuote suodatetaan ja pestään vedellä ja kylmällä isopropanolilla.
- 25 Saanto: 2,93 g (80,5 %)
Sp.: 97...99 °C

30

Esimerkki 105

5-morfolino-2-(4-metyyllipiperatsino)-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

- 35 Liuokseen, jossa on 2,93 g (0,01 moolia) 5-kloori-2-(4-metyyllipiperatsino)-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiiniä 15 ml:ssa kloroformia, lisätään 1,92 g (0,022 moolia eli noin 1,92 ml) morfoliinia ja reaktioseosta

keitetään 4 tuntia. Sitten se jäädytetään ja haihdutetaan kuiviin tyhjöissä. Jäännös suspendoidaan 50 ml vettä, suodatetaan ja pestään vedellä ja isopropanolilla.

Saanto: 2,16 g (63,0 %)

5 Sp.: 165...167 °C

Esimerkki 106

5-morfolino-2-piperidino-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini

10

Liuokseen, jossa on 2,78 g (0,01 moolia) 5-kloori-2-piperidino-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiiniä 15 ml:ssa kloroformia, lisätään 1,92 g (0,022 moolia eli noin 1,92 ml) morfoliiniä ja reaktioseosta keitetään 2

15

tunnin ajan sekoittaen. Sitten se jäädytetään ja haihdutetaan kuiviin tyhjöissä. Jäännös suspendoidaan 50 ml:aan vettä, suodatetaan ja pestään vedellä ja pienellä määrällä isopropanolia.

Saanto: 3,24 g (98,8 %)

20

Sp.: 187...189 °C

Esimerkki 107

3-[N-metyyli-N-(2-morfolino-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidin-5-yyli)-aminopropyyliamiini ja N-{3-[N'-(2-morfolino-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidin-5-yyli)-aminopropyyli]-N-metyyliamiini

25

Seosta, jossa on 5,54 g (0,02 moolia) 5-kloori-2-morfolino-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiiniä, 30 ml isopropanolia ja 3,52 g (0,04 moolia eli noin 2,95 ml) 3-metyyliaminopropyyliamiinia, keitetään 1,5 tuntia sekoittaen. Sitten se jäädytetään, 40 ml vettä lisätään ja liuos neutralisoidaan kiinteällä natriumvetykarbonaatilla. Erottunut tuote, joka koostuu kahden otsikkoyhdisteen seoksesta, suodatetaan. Näin saadaan 4,52 g (68,2 %) kiteistä tuotetta, joka uudelleenkiteytetään kahdesti isopropanolista,

30

35

jolloin saadaan puhdasta 3-[N-metyyli-N-(2-morfolino-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatso[1,5-a]pyrimidin-5-yyli)-aminopropyliamiinia, jonka sulamispiste on 178...180 °C.

5

Emäliuokset haihdutetaan kuiviin ja jäännöksellä suoritetaan kromatografia Kieselgel H -pylväällä (eluenttina bentseenin ja etyyliasetaatin 1:2-seos), jolloin saadaan N-{3-[N'-(2-morfolino-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatso[1,5-a]pyrimidin-5-yyli)-aminopropyli}-N-metyyliamiiniä.

10

Esimerkki 108

**[N-(2-metyylitio-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatso-
lo[1,5-a]pyrimidin-5-yyli)]aminoetikkahappo**

15

0,28 g (0,012 moolia) natriummetallia liuotetaan 10 ml:aan abs. etanolia. 0,45 g (0,006 moolia) glysiiniä ja 1,45 g (0,006 moolia) 5-kloori-2-metyylitio-6,7-dihydro-8H-syklopenta[d]-1,2,4-triatso[1,5-a]pyrimidiiniä lisätään ja reaktioseosta sekoitetaan 40 °C:ssa 5 tunnin ajan. Sitten se jäähydytetään ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan 15 ml:aan bentseeniä ja uutetaan 15 ml:lla vettä. Vesifaasia käsitellään aktiivihiehillä ja hapotetaan jääetikkahapolla, minkä jälkeen erottunut tuote suodatetaan ja pestään vedellä ja pienellä määrällä isopropanolia.

20

25

Saanto: 1,10 g (65,6 %)

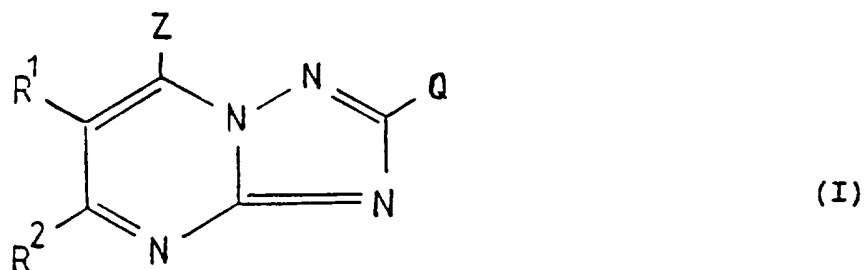
Sp.: 262...267 °C (hajooa)

5
6
7
8

9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten yleiskaavan (I)



mukaisten uusien 2,5-disubstituoitujen sykloalka[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiinijohdannaisten ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditio-suolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa I

Q edustaa morfolino-, piperidino- tai 4-metyylipiperatsinoryhmää, joka on sitoutunut triatsolirenkaaseen heterosyklisen tyypiatomin kautta, tai kaavan $S(O)_pR^3$ mukaista ryhmää, jossa

p on 0, 1 tai 2 ja

R^3 edustaa suoraa tai haarautunutta $C_{1,8}$ -alkyyli-, $C_{2,6}$ -alkenylyli- tai fenyyli- ($C_{1,4}$ -alkyyli)-ketjua, joka viimeksi mainittu mahdollisesti sisältää halogeeni- tai nitrosubstituentin, tai fenyyliä, joka mahdollisesti on substituoitu nitro- tai trifluorimetyyliryhmällä;

tai kaavan NR^4R^5 mukaista ryhmää, jossa kaavassa

R^4 ja R^5 kumpikin edustavat vetyä tai suoraa tai haarautunutta $C_{1,12}$ -alkyyli-, $C_{2,6}$ -alkenylyli-, fenyyli- ($C_{1,4}$ -alkyyli)- tai di- ($C_{1,4}$ -alkyyli)-amino- ($C_{1,6}$ -alkyyli)-ryhmää;

R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä kaavan $-(CH_2)_n$ - mukaisen ryhmän, jossa kaavassa n on 3 - 10;

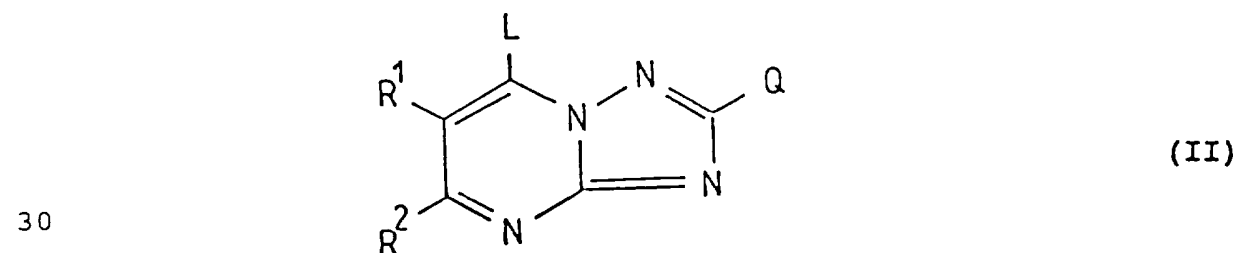
Z edustaa kaavan NR^7R^8 mukaista ryhmää, jossa kaavassa

R^7 ja R^8 kumpikin edustavat vetyä, $C_{2,6}$ -alkenylyliä, $C_{3,8}$ -sykloalkyyliä, adamantyyli- tai fenyyli- ($C_{1,4}$ -alkyyliä), joka viimeksi mainittu voi mahdol-

5 lisesti olla substituoitu halogeenilla, hydroksilla, C_{1-4} -alkyyllillä, C_{1-4} -alkoksilla tai aminolla, (C_{1-4} -alkyyli)amino- (C_{1-6} -alkyyliä), di(C_{1-4} -alkyyli)amino(C_{1-6} -alkyyliä) tai C_{1-6} -alkyyliä, joka viimeksi mainittu mahdollisesti voi olla substituoitu hydroksilla, aminolla, karboksilla, morfolinokarbonyylillä, [4-(2-hydroksietyyli)piperatsin-1-yyli]-karbonyylillä, (C_{1-4} -alkoksi)karbonyylillä tai pyrrolidino-, piperidino- tai morfolinoryhmällä, joka mahdollisesti on kondensoitunut bentseenirenkään kanssa; tai

10 R^7 ja R^8 muodostavat yhdessä sen tyypiatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, 5-...7-jäsenisen polymetyleen-iminoryhmän, morfolinoryhmän tai piperatsinoryhmän, joka viimeksi mainittu mahdollisesti on substituoitu 4-asemassa fenyyli- (C_{1-4} -alkyyli)-, C_{1-4} -alkoksikarbonyyli- tai C_{1-4} -alkyyli-ryhmällä, joka viimeksi mainittu alkyyli-ryhmä voi olla substituoitu hydroksiryhmällä,

20 Z voi edelleen edustaa (C_{1-4} -alkyyli)tioryhmää, joka on substituoitu (C_{1-4} -alkoksi)karbonyyli-ryhmällä, t u n n e t t u siitä, että saatetaan yleiskaavan (II) mukainen triatsolohdannainen



35 jossa kaavassa Q, R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin yllä, L edustaa poistuvaa ryhmää, edullisesti halogeeniä, O-trialkyyli-silyyliä, O-alkyyli-sulfonyyliä tai O-aryyli-sulfonyyliä, reagoimaan yleiskaavan III mukaisen

H-Z (III)

amiinin tai tiolin kanssa,
jossa kaavassa Z merkitsee samaa kuin yllä,
ja haluttaessa muunnetaan yleiskaavan (I) mukainen yhdiste
farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolakseen, tai
5 vapautetaan yleiskaavan (I) mukainen emäs happoadditiosuolas-
taan, tai
muunnetaan yleiskaavan (I) mukaisen emäksen happoadditiosuola
toiseksi happoadditiosuolaksi.

10 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u
siitä, että valmistetaan yleiskaavan (I) mukaisia yhdisteitä,
jossa kaavassa Q edustaa metyyylitioa, isopropyyylitioa, mor-
folinoa, piperidinoa tai 4-metyylipiperatsinoa, jotka ryhmät
ovat sitoutuneet triatsolirenkaaseen heterosyklisen typpiato-
15 min välityksellä, R¹ ja R² yhdessä muodostavat propyleenin,
butyleenin, pentyleenin, heksyleenin tai dekyleenin ja Z
edustaa morfolinoa, piperidinoa, 2-morfolinoetyyliaminoa, 3-
morfolinopropyyliaminoa tai bentsyyliaminoa.

20 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u
siitä, että valmistetaan 2-(metyyylitio)-5-{N-(3-morfolinopro-
pyyli)}-amino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatso[5,1-b]kinat-
soliini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

25 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u
siitä, että valmistetaan 2-(1-metyylietyyliitio)-5-[N-(2-mor-
folinoetyyli)]-amino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatso[5,1-
b]kinatsoliini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

30 5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u
siitä, että valmistetaan 2-(1-metyylietyyliitio)-5-{N-(3-mor-
folinopropyyli)}-amino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatso-
lo[5,1-b]kinatsoliini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä
suola.

35 6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u
siitä, että valmistetaan 2-(etyyliitio)-5-{N-(2-morfolinoetyy-

li)}-amino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triatsolo[5,1-b]kinatso-
liini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

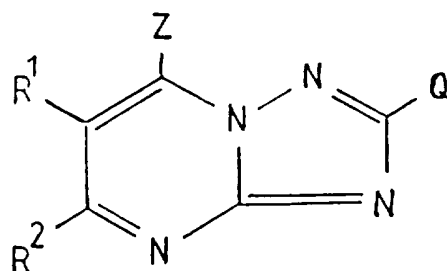
5 7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u
siitä, että valmistetaan 2-(metyyylitio)-5-[N-(2-morfolino-
etyyli)]amino-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-dekahydro-syklodode-
ka[d]-1,2,4-triatsolo[1,5-a]pyrimidiini tai sen farmaseutti-
sesti hyväksyttävä suola.

10 8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u
siitä, että valmistetaan 2-(metyyylitio)-5-[N-(2-morfolino-
etyyli)]amino-6,7,8,9-tetrahydro-10H-syklohepta[d]-1,2,4-
triatsolo[1,5-a]pyrimidiini tai sen farmaseuttisesti hyväk-
syttävä suola.

15 9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u
siitä, että valmistetaan 2-(dimetyyliamino)-5-[N-(3-morfo-
linopropyyli)]amino-7,8-dihydro-9H-tiopyrano[3,2-d]-1,2,4-
triatsolo[1,5-a]pyrimidiini tai sen farmaseuttisesti hyväk-
20 syttävä suola.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara ny
2,5-disubstituerade cykloalka[d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimi-
dinderivat med den allmänna formeln (I)



(I)

vari

Q står för en morfolino-, piperidino- eller 4-metylpiper-
azino-grupp, som är bunden till triazoloringen via en
heterocyklisk kväveatom, eller en grupp med formeln
 $S(O)_pR^3$, vari

p är 0, 1 eller 2 och

R^3 representerar en rak eller förgrenad C_{1-8} -alkyl-,
 C_{2-6} -alkenyl- eller fenyl- (C_{1-4} -alkyl)-kedja, vil-
ken sistnämnda eventuellt innehåller en halogen-
eller nitrosubstituent, eller fenyl, som even-
tuellt är substituerad med en nitro- eller tri-
fluormetylgrupp;

eller en grupp med formeln NR^4R^5 , vari

R^4 och R^5 vardera representerar väte eller en rak
eller förgrenad C_{1-12} -alkyl-, C_{2-6} -alkenyl-, fenyl-
(C_{1-4} -alkyl)- eller di- (C_{1-4} -alkyl)-amino- (C_{1-6} -alkyl)-
grupp;

R^1 och R^2 bildar tillsammans en grupp $-(CH_2)_n-$, vari n är 3 -
10;

Z står för en grupp med formeln NR^7R^8 , vari

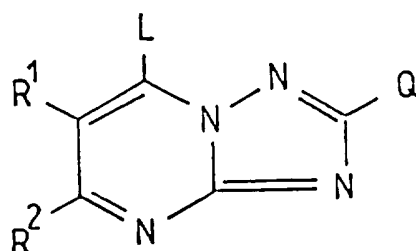
R^7 och R^8 vardera representerar väte, C_{2-6} -alkenyl, C_{3-8} -
cykloalkyl, adamantyl- eller fenyl- (C_{1-4} -al-
kyl), vilken sistnämnda eventuellt kan vara
substituerad med halogen, hydroxi, C_{1-4} -alkyl,

C_{1,4}-alkoxi eller amino, (C_{1,4}-alkyl)amino-(C_{1,6}-alkyl), di(C_{1,4}-alkyl)amino(C_{1,6}-alkyl) eller C_{1,6}-alkyl, vilken sistnämnda eventuellt kan vara substituerad med hydroxi, amino, karboxi, morfolinokarbonyl, [4-(2-hydroxietyl)piperazin-1-yl]-karbonyl, (C_{1,4}-alkoxi)karbonyl eller en pyrrolidino-, piperidino- eller morfolinogrupp, som eventuellt är kondenserad med bensenringen; eller

R⁷ och R⁸ bildar tillsammans med den kväveatom de är anslutna till en 5-...7-ledad polymetyleniminogrupp, morfolinogrupp eller piperazinogrupp, vilken sistnämnda eventuellt är substituerad i position 4 med en fenyl-(C_{1,4}-alkyl)-, C_{1,4}-alkoxikarbonyl- eller C_{1,4}-alkylgrupp, vilken sistnämnda alkylgrupp kan vara substituerad med en hydroxigrupp,

Z kan vidare representera en C_{1,4}-alkyltiogrupp, som är substituerad med en (C_{1,4}-alkoxi)karbonylgrupp,

och farmaceutiskt acceptabla syraadditionssalter därav, k ä n n e t e c k a d av att man omsätter ett triazoloderivat med formeln (II)



(II)

vari Q, R¹ och R² har samma betydelse som ovan, L står för en lämnande grupp, företrädesvis halogen, O-trialkylsilyl, O-alkylsulfonfyl eller O-arylsulfonfyl, med amin eller tiol med den allmänna formeln (III)

H-Z

(III)

vari Z har samma betydelse som ovan, och, om så önskas, överförs en förening med den allmänna

formeln (I) till dess farmaceutiskt godkännbara syraadditionssalt, eller så

befrias en bas med den allmänna formeln (I) från sitt syraadditionssalt, eller så

5 Överförs syraadditionssaltet av en bas med den allmänna formeln (I) till en annat syraadditionssalt.

2. Förfarande enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a d av att
man framställer föreningar med den allmänna formeln (I), vari
10 Q representerar metyltio, isopropyltio, morfolino, piperidino
eller 4-metylpiperazino, vilka grupper är bundna till triazoloringen via den heterocykliska kväveatomen, R¹ och R² bildar tillsammans propylen, butylen, pentylen, hexylen eller dekyleni och Z representerar morfolino, piperidino, 2-morfolinoetylamo,
15 linoetylamo, 3-morfolinopropylamo eller bensylamo.

3. Förfarande enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t av att
man framställer 2-(metyltio)-5-{N-(3-morfolinopropyl)}-amino-
6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triazolo[5,1-b]kinazolin eller dess
20 farmaceutiskt acceptabla salt.

4. Förfarande enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t av att
man framställer 2-(1-metyletyltio)-5-[N-(2-morfolinoetyl)]-
amino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triazolo[5,1-b]kinazolin eller
25 dess farmaceutiskt acceptabla salt.

5. Förfarande enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t av att
man framställer 2-(1-metyletyltio)-5-{N-(3-morfolinopropyl)}-
amino-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triazolo[5,1-b]kinazolin eller
30 dess farmaceutiskt acceptabla salt.

6. Förfarande enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t av att
man framställer 2-(etyltio)-5-{N-(2-morfolinoetyl)}-amino-
6,7,8,9-tetrahydro-1,2,4-triazolo[5,1-b]kinazolin eller dess
35 farmaceutiskt acceptabla salt.

7. Förfarande enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t av att

man framställer 2-(metyltio)-5-[N-(2-morfolino-etyl)]amino-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-dekahydro-cyklododeka[d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidin eller dess farmaceutiskt acceptabla salt.

5

8. Förfarande enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer 2-(metyltio)-5-[N-(2-morfolinoetyl)]amino-6,7,8,9-tetrahydro-10H-cyklohepta[d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidin eller dess farmaceutiskt acceptabla salt.

10

9. Förfarande enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer 2-(dimetylamino)-5-[N-(3-morfolinopropyl)]amino-7,8-dihydro-9H-tiopyrano[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidin eller dess farmaceutiskt acceptabla salt.