



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

C (42) Patentti ja rekisteri
Patent- och registerstyrelsen

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

C 07D 417/04 // (C 07D 417/04, 279:02, 271:10),
(C 07D 417/04, 279:02, 257:04)

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	861587
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	15.04.86
(24) Alkuperä - Löpdag	15.04.86
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	17.10.86
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.09.92
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	16.04.85 JP 60-80666 P

(71) Hakija - Sökande

1. Pfizer Corporation, Calle 15 1/2, Avenida Santa Isabel, Colon, Panama, (PA)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Nagakura, Isao, 36-13 Takanedai, Fukuzumi, Agui-cho, Chita-gun, Aichi-ken 470-22, Japan, (JP)
2. Nakanishi, Susumu, 22-76 Kaidoyama, Agui-cho, Aichi-ken 470-22, Japan, (JP)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

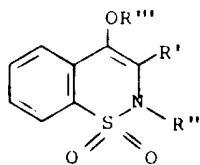
Menetelmä uusien 5-lipoksigenaasi-inhibiittoreina vaikuttavien 1,2-bentsotiazinien valmistamiseksi
Förfarande för framställning av nya som 5-lipoxygenas-inhibitorer verkande 1,2-benzotiaziner

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

US A 3692780 (C 07d 93/02), US A 3957772 (C 07D 279/02)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

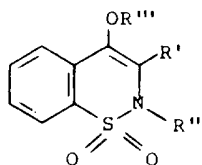
Keksintö koskee substituoituja 5-hydroksi- ja 4-asyylioksi-2H-1,2-bentsotiaziniini-1,1-dioksideja, joilla on kaava



jossa R' on 2-substituoitu 1,3,4-oksadiatsol-5-yyli-, 2-substituoitu tetratsol-5-yyli- tai 1-substituoitu tetratsol-5-yyli-ryhmä, R'' on alkyyli tai $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-OR^6$, jossa m ja n ovat kokonaislukuja 1-4 ja R⁶ on alkyyli ja R''' on vety, alkanoyyli, sykloalkyylikarboonyyli tai mahdollisesti substituoitu bentsoyyli sekä niiden valmistusta. Yhdisteet ovat käyttökelpoisia selektiivisinä 5-lipoksigenaasin reaktioiden estäjinä.

87303

Oppfinningen avser substituerade 5-hydroxi- och 4-acyloxi-2H-1,2-benzotiazin-1,1-dioxider med formeln



vari R' är en 2-substituerad 1,3,4-oxadiazol-5-yl-, en 2-substituerad tetrazol-5-yl- eller en 1-substituerad tetrazol-5-ylgrupp, R'' är alkyl eller $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^6$, vari m och n är något av heltalen 1-4 och R⁶ är alkyl, och R''' är väte, alkanoyl, cykloalkylkarbonyl eller eventuellt substituerad bensoyl, samt framställningen av desamma. Föreningarna är användbara som selektiva inhibitorer mot 5-lipoxigenasreaktioner.

Menetelmä uusien 5-lipoksigenaasi-inhibiittoreina vaikuttavien 1,2-bentsotiatsiinien valmistamiseksi

5 Keksintö koskee tiettyjen 1,2-bentsotiatsiinien valmistusta, joilla on selektiivistä 5-lipoksigenaasien (5-LO) reaktioita estävää aktiivisuutta. Erityisesti keksintö koskee tiettyjen substituotujen 4-hydroksi- ja 4-asetyylioksi-2H-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidien valmistusta, joissa on 3-asemassa 2-substituoitu 1,3,4-oksa-
10 diatsol-5-yyli-, 2-substituoitu tetratsol-5-yyli- tai 1-substituoitu tetratsol-5-yyli-ryhmä.

 Arakidonihappo on endogeenisten metaboliittien ryhmän, leukotrieenien, biologinen edeltäjä. Mainitut metaboliitit ovat peräisin arakidonaattilipoksygenaasien
15 toiminnasta ja saavat aikaan allergisia reaktioita. Esimerkiksi 5-lipoksigenaasi katalysoi arakidonihapon hapettumista hiiliatomissa 5. Tämä on anafylaksian hitaasti reagoivan aineen (SRS-A), joka on keuhkoputkia supistava aine ja jonka uskotaan aiheuttavan ihmisellä allergista
20 astmaa, biosynteesin ensimmäinen vaihe.

 Vaikka 1,2-bentsotiatsiinien tulehduksia vastustavan vaikutuksen havaitseminen on lisännyt huomattavasti kyseisten yhdisteiden, erityisesti niiden 1,1-dioksidien, joissa 3-asemassa oleva substituentti on substituoitu
25 karboksiamidi, tutkimusta, näyttää siltä, että kukaan ei ole syntetisoinut 1,2-bentsotiatsiineja, joiden heterosyklinen osa on 3-asemassa, eikä ole käyttänyt 1,2-bentsotiatsiineja 5-lipoksigenaasin estäjinä.

 Useiden rakenteeltaan erityyppisten yhdisteiden 5-LO-aktiviteettia estävää vaikutusta on kuvattu kirjallisuudessa:

2,3,5-trimetyyli-6-(12-hydroksi-5,10-dodekadiynyli)-1,4-bentsokinoni (AA861) ja sen analogit, Yoshimoto et al., Biochim. et Biophys. 713, 470-473 (1982);
35 5,6-metanoleukatrieenijohdannaiset, mukaan lukien KCN-TEI-6172 sekä 5,8,11-eikosatriyynihappo (ETYA);

3-amino-1-(m-trifluorimetyyli)fenylyli-2-pyratsoliini (BW 755c), Krishishara et al., FEBS Letters, 143, 13-16 (1982);

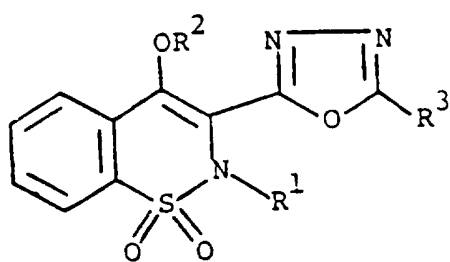
1-fenylyli-3-pyratsolidoni (Phenidone), Carty et al., Prostaglandins, 19, 671-679 (1980);

6,9-pyrroliprostasykliini (U-60, 257) Bach et al., Prostaglandins, 23, 759-771 (1982); ja

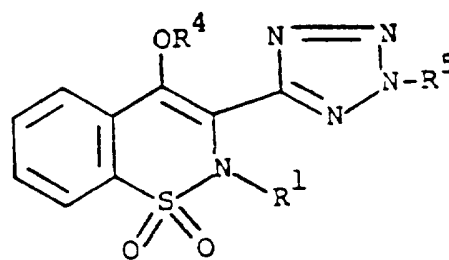
tetrasoli, asyylhydroksyyliamiini, hydroksimetyyliketoni ja arakidonihapon sukuisten tyydyttymättömien rasvahappojen amidijohdannaiset, EP-104 468, julkaistu 14. huhtikuuta 1984.

Keuhkoputkien supistumiseen ja keuhkosairauksiin liittyvien ongelmien yleinen lääketieteellinen merkitys saa aikaan sen, että tarvitaan 5-LO:n selektiivistä ja tehokasta inhibiittoria, jotta voitaisiin estää tai ainakin minimoida SRS-A:n muodostuminen ihmisessä ja siten vähentää allergisia astmareaktioita.

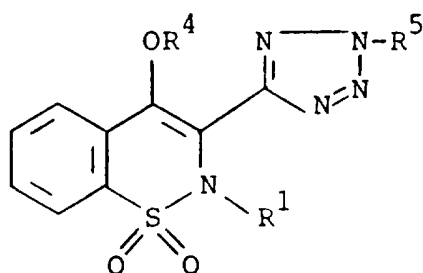
Keksinnön kohteena on menetelmä terapeutisesti käyttökelpoisten kaavojen (I), (II-A) ja (II-B) mukaisten 1,2-bentsotiatsiinien valmistamiseksi,



(I)



(II-A)



(II-B)

joissa kaavoissa R^1 on alkyyli, jossa on 1-8 hiiliatomia, tai $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nOR^6$, jossa m ja n ovat lukuja 1-4 ja R^6 on alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia;

5 R^2 on vety, alkanoyyli, jossa on 2-15 hiiliatomia, sykloalkyylikarbonyyli, jonka sykloalkyyliosassa on 3-8 hiiliatomia, tai bentsoyyli, joka voi olla substituoitu NO_2 - tai CH_3O -ryhmällä;

10 R^3 on alkyyli, jossa on 1-15 hiiliatomia, sykloheksyyli, tai fenyyli, joka voi olla substituoitu CH_3 -, $CH_3(CH_2)_3O$ - tai CH_3O -ryhmällä;

R^4 on vety, alkanoyyli, jossa on 2-15 hiiliatomia tai bentsoyyli; ja

15 R^5 on vety, alkyyli, jossa on 1-15 hiiliatomia, alkanoyyli, jossa on 2-15 hiiliatomia, alkenyyli, sykloheksyyli, sykloheksyylikarbonyyli, fenyylietyyli, bentsyyli tai bentsoyyli, joissa bentsyylirengas voi olla substituoitu CH_3 -, CH_3O - tai $CH_3(CH_2)_3O$ -ryhmällä.

20 Tämän keksinnön mukaisia edullisia yhdisteitä ovat kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia tai metoksietoksimetyyli;

R^2 on vety, alkanoyyli, jossa on 2-15 hiiliatomia, bentsoyyli, sykloheksyylikarbonyyli tai metoksibentsoyyli; ja

25 R^3 on alkyyli, jossa on 7-15 hiiliatomia, fenyyli, metoksifenyyli, tolyyli tai sykloheksyyli; ja kaavan (II-A) tai (II-B) mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on alkyyli, jossa on 1-3 hiiliatomia tai metoksietoksimetyyli;

R^4 on vety, asetyyli tai bentsoyyli; ja

R^5 on vety, alkyyli, jossa on 7-15 hiiliatomia, bentsyyli, metyylibentsyyli tai metoksibentsyyli.

30 Erityisen kiinnostavia voimakkaan ja selektiivisen yhdistettä 5-L0 estävän aktiivisuuden vuoksi ovat ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on alkyyli, jossa on 1-3 hiiliatomia, R^2 on bentsoyyli, sykloheksyylikarbonyyli tai asetyyli; R^3 on alkyyli, jossa on 9-11

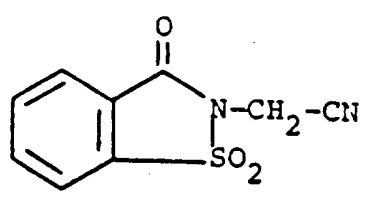
35 hiiliatomia, R^4 on asetyyli ja R^5 on alkyyli, jossa on 8-10 hiiliatomia, metoksibentsyyli tai metyylibentsyyli.

Erityisen edullisia kaavan (I) mukaisia yhdisteitä ovat ne, joissa R^1 on etyyli, R^2 on asetyyli, sykloheksyylikarbonyyli tai bentsoyyli ja R^3 on alkyyli, jossa on 7-11 hiiliatomia, fenyylili tai tolyyli. Erityisen edullisia kaavan (II-A) tai (II-B) mukaisia yhdisteitä ovat ne, joissa R^1 on etyyli, R^4 on asetyyli ja R^5 on alkyyli, jossa on 8-10 hiiliatomia tai metyylibentsyyli.

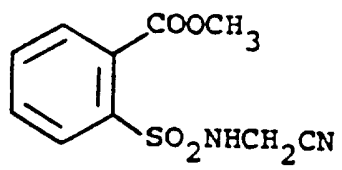
Yhdisteet (I), (II-A) ja (II-B) valmistetaan keksinnön mukaisesti patenttivaatimuksessa kuvatulla tavalla.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet valmistetaan N-syanometyylisakkariinista (2-syanometyyli-1,2-bentsisotiatsol-3-(2H)-oni-1,1-dioksidi) alla esitetyn lyhennetyn reaktiosarjan mukaisesti:

5



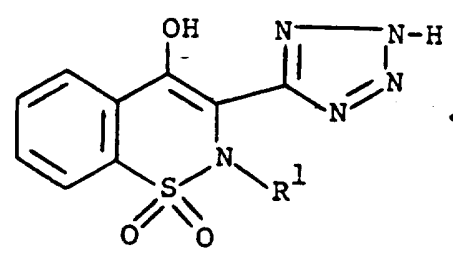
(III)



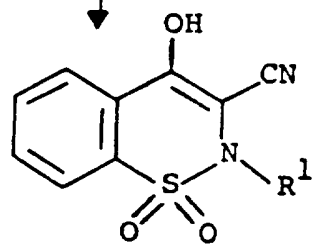
(IV)

(a) $R^1X + \text{emäs}$
 (b) $\text{NaOCH}_3 - \text{CH}_3\text{OH}$

10

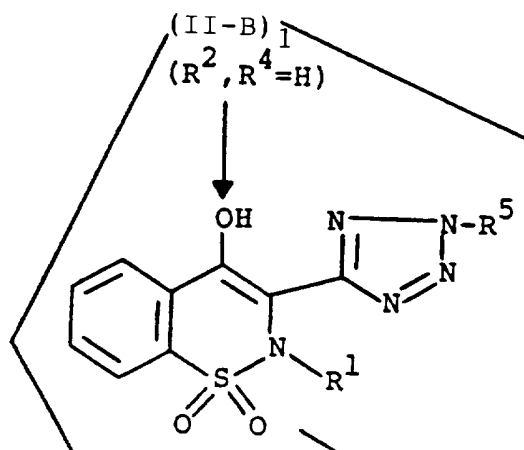


(II-B)₁
(R², R⁴=H)

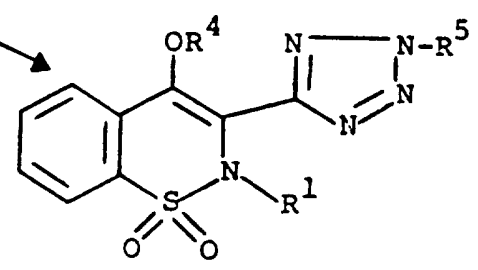


(V)

15

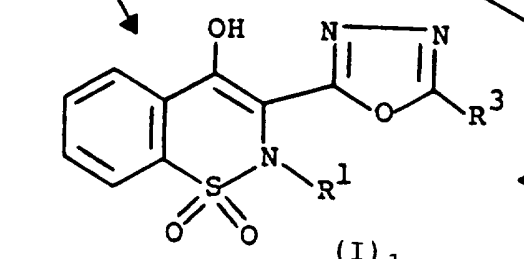


(II-B)₂

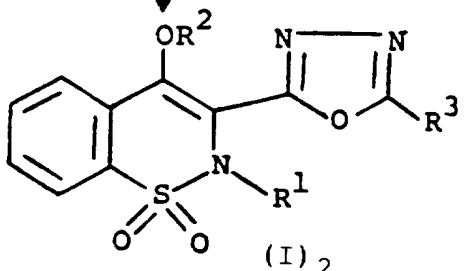


(II-B)₃

20



(I)₁



(I)₂

25

30

35

Ensimmäisessä vaiheessa N-syanometyylisakkariini (III) muutetaan o-karboalkoksi-N-syanometyylibentseeni-sulfonamidiksi (IV) avaamalla syklinen imidi siten, että sen annetaan reagoida 1-4 hiiliatomia sisältävän alkali-metallialkoksidin kanssa C₁₋₄-alkanoliliuoksessa. Natrium-metoksidimetanoli on edullinen yhdistelmä käytettäväksi

reaktiossa. Yleensä syklisen imidin ja alkalimetallialkoksidin moolisuhde vaihtelee välillä noin 1:1,5 - 1:0,5. Mainittujen reagoivien aineiden moolisuhde ei ole kriittinen. Käytännössä edullisia ovat kuitenkin moolisuhteet väliltä noin 1:1,1 - 1:0,5. Liuottimena käytetään yleensä metanolia riippumatta käytetystä alkalimetallialkoksidista. Reaktio suoritetaan huoneen lämpötilaa alhaisemmassa lämpötilassa, edullisesti lämpötilassa noin 5-10°C, sivureaktioiden saamiseksi mahdollisimman vähäisiksi.

10 Tuote (IV) eristetään neutraloimalla reaktioseos mielellään huoneen lämpötilaa alhaisemmassa lämpötilassa, esim. lämpötilassa 10-15°C ja saadaan saostunut kiinteä aine.

15 Toinen vaihe käsittää kaavan (IV) mukaisen yhdisteen sulfonamidiosan alkyloinnin sopivalla halogenidilla R^1-X , jossa X on jodi, kloori tai bromi, happoakseptorin läsnä ollessa ja reaktioon osallistumattomassa liuottimessa. Reagoivat aineet ottavat osaa reaktioihin stökiometrisissä tai lähes stökiometrisissä suhteissa lämpötilassa noin 25-5°C. Sopivia inerttejä liuottimia ovat sellaiset liuottimet, jotka eivät missään vaiheessa reagoi reagoivien aineiden ja/tai tuotteiden kanssa sillä tavalla, että se merkittävästi pienentää kyseisen reaktion saantoa. Edustavia esimerkkejä tällaisista liuottimista
20 ovat asetoni, vesi, N,N-dimetyyliformamidi, metyleenikloridi, kloroformi ja näiden seokset.

Happoakseptorin valinta riippuu jossain määrin käytetystä liuotinsysteemistä. On edullista käyttää happoakseptoria, joka liukenee käytettyyn liuottimeen, jotta sivutuotteet saataisiin mahdollisimman hyvin pois reaktiosta. Kuitenkin voidaan käyttää myös liuottimeen liukenevattomia happoakseptoreita. Vesisysteemit ovat erittäin käyttökelpoisia, koska silloin voidaan käyttää sekä epäorgaanisia että orgaanisia happoakseptoreita. Kun käytetään vedetöntä liuotinsysteemiä, sopivia happoakseptoreita ovat tertiaariset amiinit, kuten trietyyliamiini, pyridiini, N-metyylimorfoliini, N-etyylipiperidiini ja N,N-

30
35

dimetyylianiiliini. Vesisysteemit sallivat edellä mainittujen emästen sekä myös epäorgaanisten emästen, kuten alkalimetallihydroksidien ja karbonaattien käytön. Epäorgaanisia emäksiä voidaan käyttää tietenkin myös vedettömissä liuottimissa. Esimerkiksi yllä mainittuja epäorgaanisia emäksiä voidaan käyttää happoakseptoreina N,N-dimetyyliformamidissa, kuten alaa tuntevat voivat todeta.

5 Kaavan (IV) mukaiset yhdisteet ja kaavan (IV) mukaisten yhdisteiden johdannaiset voidaan haluttaessa eristää tunnetuilla menetelmillä tai ne voidaan muuttaa 10 kaavan (V) mukaiseksi syklisteksi yhdisteeksi. On yleensä suositeltavaa väkevöidä kaavan (IV) mukainen yhdiste, ennen kuin se saatetaan kaavan (V) mukaiseksi rengasyhdisteeksi.

15 Kaavan (IV) mukaiset yhdisteet (sen N-substituomattomat tai N-substituoidut johdannaiset) ovat helposti saatettavissa rengasmaisiksi alkalimetalli-(C₁₋₄)alkoksidi(C₁₋₄)alkanolin avulla ja erityisesti käyttämällä natrium(tai kalium-) metoksidi-metanolia hiilivetyliuottimessa, kuten tolueenissa, bentseenissä, ksyleenissä tai 20 n-heksaanissa, noin huoneen lämpötilassa. Kaavan (V) mukaiset rengasmaiset yhdisteet saadaan tunnetuilla menetelmillä, kuten väkevöimällä reaktioseosta, lisäämällä vettä väkevöityyn seokseen ja sen jälkeen tekemällä se 25 happamaksi ja poistamalla tuote suodattamalla, jos se saostuu tai uuttamalla sopivaan veteen sekoittumattomaan liuottimeen. Vaihtoehtoisesti reaktioseosta ei väkevöidä, vaan sitä uutetaan vedellä ja saatu uute tehdään happamaksi.

30 Kaavan (V) mukaisten yhdisteiden muuttaminen kaavan (II) mukaisten yhdisteiden tetratsol-5-yylijohdannaisiksi suoritetaan antamalla syanojohdannaisen reagoida atsidin kanssa ammoniakkin tai amiinien happolisäyssiolojen läsnä ollessa inertissä liuottimessa.

35 Atsidi-ioni voi olla peräisin eri lähteistä. Ainoa esiintuleva kriteerio on se, että valittu aine pystyy luovuttamaan ko. reaktion olosuhteissa, siis tiettyä

liuotinta ja lämpötilaa käytettäessä, atsidi-ionin. Sopivia atsidi-ionin lähteitä ovat epäorgaaniset ja orgaaniset atsidit. Orgaanisten atsidien tapauksessa orgaanisen osan täytyy olla luonteeltaan voimakkaasti elektroneja puoleensavetävä. Tyypillisiä atsidi-ionien lähteitä ovat metalliatsidit, erityisesti alkalimetalliatsidit, trialkyylisilyyliatsidit, joilla on 1-4 hiiliatomia jokaisessa alkyyli ryhmässä, kuten trimetyylisilyyliatsidi ja trietyylisilyyliatsidi, tetra-n-butyyliammoniumatsidi, tetrametyyliguanidiiniatsidi, typpivetyhappo, ammoniumatsidi, trifluorimetyyliatsidi, N,N-dimetyyliaaniliiniatsidi, N-metyylimorfoliiniatsidi ja trietyyliammoniumatsidi.

Atsidin ja kaavan (V) mukaisen syaanipitoisen aineen moolisuhde pidetään yleensä suuruusluokassa noin 1:1 - 6:1. Suurempia suhteen arvoja voidaan käyttää, mutta seurauksena on yleensä toivotun tetratsolituotteen saannon pienentyminen. Käytännössä on moolisuhteen 2:1 todettu antavan kaavan (II) mukaisten toivottujen tetratsol-5-yyliyhdisteiden suuria saantoja.

On toivottavaa, että reaktion kuluessa atsidipitoisessa reagoivassa aineessa on mukana noin 1-5 moolia ammoniumkloridia tai amiinien happoadditiosuolaa. Primaaristen, sekundaaristen ja tertiaaristen amiinien happoadditiosuoloja voidaan käyttää. Happoadditiosuolan happoosan luonne on epäolennaista tämän menetelmän toimivudelle. Tiedetyt happoadditiosuolat ovat kuitenkin edullisempia toisiinsa nähden esim. saatavuuden, valmistuksen helppouden ja reaktioseokseen liukoisuuden takia. Kyseisen amiinihappoadditiosuolan sopivuus on määritettävissä toteuttamalla tämän keksinnön mukainen menetelmä käyttämällä kyseistä amiinihappoadditiosuolaa. Suosituttuja happoadditiosuoloja ovat mineraalihappojen ja orgaanisten happojen, kuten alkaanisulfonihappojen, esim. metaani- ja etaanisulfonihappojen, p-tolueenisulfonihapon, bentseenisulfonihapon, naftaleenisulfonihapon, karboksyylihappojen, kuten etikka-, n-butyryri-, oktaani-, bentsoe- ja substituoitujen bentsoehappojen kationinvaihtohartsien

suolat. Edullisia amiinihappoadditiosuoloja ovat tertiaaristen amiinien vetykloridisuolat, kuten trietyyliamiini, tri-n-propyyliamiini, tri-n-butyliamiini, trimetyyliamiini, N,N-dimetyylianiiliini, N-metyylipiperidiini ja N-metyylimorfoliini, koska niiden avulla saavutetaan tällä menetelmällä tyydyttävä konversio nitriliin muuttumiselle tetratsoliksi. Erityisen edullinen on ammoniumkloridi. Tälle menetelmälle sopivia inerttejä liuottimia ovat N,N-dimetyyliformamidi (DMF), halogenoidut hiilivedyt, kuten trikloorietaanit, kloroformi ja metyleenikloridi, eetterit, kuten dioksaani, tetrahydrofuraani, etyleeniglykolin ja dietyleeniglykolin dimetyyli- ja dietylieetterit, makrosykliset polyeetterit (kruunuyhdisteet), bentseeni, ksyleeni, tetraliini ja pyridiini. DMF on suosittu liuotin, koska sitä käytettäessä saatavat saannot ovat hyviä ja siitä saadaan helposti tetratsolyylituotteita.

Reaktion nopeuttamiseksi liuottimen tulisi olla sellainen, joka liuottaa kaikki reagoivat aineet. Asiantuntijoiden mukaan täydellinen liukoisuus ei kuitenkaan ole välttämätöntä. Reagoivien aineiden osittainen liukenevuus käytettyyn liuottimeen on riittävä, jotta reaktio voi tapahtua tyydyttävällä nopeudella.

Reaktio suoritetaan yleensä lämpötila-alueella noin 20-110°C. Suosittu lämpötila-alue on noin 25-80°C ja edullinen noin 40-70°C. Lämpötila ei ole kriittinen tekijä ja korkeampia ja matalampia lämpötiloja voidaan käyttää. Alemmat lämpötilat vaativat tietenkin pitemmän reaktioajan kuin korkeammat lämpötilat. Lämpötiloja, jotka ovat yli 110°C, ei yleensä käytetä, jotta reagoivien aineiden ja tuotteiden hajoaminen olisi mahdollisimman vähäistä.

Reaktioaika riippuu osittain reagoivista aineista ja käytetystä liuottimesta. Reaktion saattamiseen loppuun tarvittavat ajat ovat säännöllisesti noin 2-24 tuntia.

Muutettaessa kaavan (V) mukaisia yhdisteitä kaavan (II-B)₁ mukaisiksi yhdisteiksi saadaan aikaan tyydyttävä reaktio myös käytettäessä ammoniakkin ja amiinien

happoadditiosuolojen asemesta happoja. Yllä amiinien happoadditiosuolojen yhteydessä mainitut hapot ovat tyypillisiä sopivia happoja.

5 Kaavan (II-B)₁ mukaiset tetratsolijohdisteet muutetaan kaavan (I) mukaisiksi oksadiatsoleiksi Huisgen'in reaktion avulla. Tämä reaktio käsittää tetratsolin (II-B)₁ asyloinnin, josta saadaan tuotteena kaavan (II-B)₂ tai (II-B)₃ mukainen yhdiste. Mainittu asylointi 10 suoritetaan normaaleissa asylointiolosuhteissa käyttämällä tarkoituksenmukaista happoa, asyylihalogenidia tai asyylianhydridiä. Asylointireaktioon sopivia liuottimia ovat aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueni ja ksyleeni ja klooratut hiilivedyt, kuten dikloorimetani ja kloroformi. Kun asyloiva aine on neste, esim. etikkahappoanhydridi, sitä on edullista käyttää ylimäärin, 15 sillä se voi toimia sekä reagoivana aineena että liuottimena. Kun asyylijohdannainen halutaan eristää, reaktio suoritetaan lämpötila-alueella 5-25°C, jotta voidaan estää tetratsolijohdannaisen terminen hajoaminen, johon 20 liittyy tyypin irtoaminen ja 1,3,4-oksadiatsolijohdannaisen lopullinen muodostuminen.

Asylointi sopivalla asyylihalogenidilla suoritetaan happoakseptorin, kuten pyridiinin, trietyyliamiinin, 25 N-metyylimorfoliinin tai N,N-dimetyylianiiliinin läsnä ollessa lämpötilassa, joka on välillä 5-25°C käyttäen jotain edellä mainituista liuottimista. Vaihtoehtoisesti liuottimena voidaan käyttää happoakseptorin, esim. pyridiinin ylimäärää. Hapolla asylointi voidaan suorittaa käyttäen jotain yllä mainittua liuotinta dehydratoivan 30 kytkevän aineen, kuten disykloheksyylikarbodiimidin läsnä ollessa tunnettujen menetelmien mukaisesti.

Haluttaessa voidaan asylointituotteet eristää tavallisilla menetelmillä, kuten suodattamalla tai mikäli kiinteää ainetta ei muodostu, väkevöimällä reaktioseos öljymäiseksi. Monissa tapauksissa öljymäinen tuote voidaan 35 saada kiinteäksi tai kiteiseksi lisäämällä n-heksaania

5 tai jotain muuta liuotinta. Kun asyloivana aineena käytetään asyylihalogenidia ja läsnä on ylimäärä happoakseptoria, tuotteet saadaan tavallisesti laimentamalla reaktioseosta hapon vesiliuoksella, esim. laimealla vetykloridihapolla ja poistamalla kiinteä tuote suodattamalla. Kun happoakseptorin ylimäärää ei käytetä, asyloitu tuote saadaan laimentamalla reaktioseos orgaanisella liuottimella ja uuttamalla saatu liuos hapon vesiliuoksella (esim. laimea HCl) ja vedellä.

10 Mono- ja diasyloituja tuotteita valmistetaan riippuen asyloivan tekijän ja kaavan (II-B)₁ mukaisen tetratsolin stökiometrisestä suhteesta. Käyttämällä noin yksi ekvivalentti asyloivaa ainetta yhtä moolia kohti kaavan (II-B)₁ mukaista yhdistettä, saadaan päätuotteena mono-
15 asyylijohdannaista. Tätä suuremmat määrät asyloivaa ainetta suosivat diasylaatiota, joka tapahtuu 4-hydroksiryhmässä ja tetratsolyyliryhmässä. Kahden tai useamman ekvivalentin käyttäminen suosii tietenkin diasylaatiota.

20 Kaavan (II-B)₁ mukaisten yhdisteiden vaihtoehoton asylointimenetelmä käsittää mainittujen yhdisteiden reaktion sopivan karboksyylihapon kanssa dehydratoivan kytkevän aineen, esim. karbodi-imidin, etoksiasetyleenin, alfa-kloorivinyylietyylieetterin, N,N'-karbonyylidi-imidatsolin, N-hydroksisukkinimidin ja 2-etyyli-5-(3-sulfofenyyli)-1,2-oksatsolibetainin, läsnä ollessa. Edullinen kytkevä aine on disykloheksyylikarbodi-imidi. Kun mainittuja dehydratoivia kytkeviä aineita käytetään tämän keksinnön mukaisten asyloitujen tuotteiden valmistukseen, se
25 tehdään yleisten (standardi-)menetelmien mukaisesti. Esimerkiksi kaavan (II-B)₁ mukainen yhdiste ja sopiva happo reagoivat inertissä liuottimessa, kuten tolueni tai ksyleeni, refluksointilämpötilassa disykloheksyylikarbodi-imidin läsnä ollessa. Tyydyttävän saannon varmistamiseksi käytetään karbodi-imidiä ja happoa ylimäärin verrattuna
30 kaavan (II-B)₁ mukaiseen yhdisteeseen. Käytännössä kaavan

35

(II-B)₁ mukaisen yhdisteen, hapon ja disykloheksyylikarbodiimidin moolisuhde 1:1:3 on todettu tyydyttäväksi.

5 Kaavan (I) mukaisen yhdisteen 4-asyylijohtannaiset ovat helposti muunnettavissa vastaaviksi 4-hydroksijohdannaiksiksi emäksisen hydrolyysin avulla, erityisesti käyttämällä alkalimetallialkoksidia alkanoliliuotuksessa, joka vastaa sitä alkanolia, josta alkoksidi on johdettu. Hydrolyysi tapahtuu huoneen lämpötilassa. 4-hydroksijohdannaisten saadaan poistamalla liuotin ja säätämällä jään-
10 nöksen vesiliuoksen pH arvoon noin 1,5.

Saadut kaavan (I) mukaiset 4-hydroksiyhdisteet voidaan haluttaessa asyloida uudelleen erilaisilla asylointiaineilla. Uudelleenasylointi suoritetaan yllä kuvattujen olosuhteiden mukaisesti.

15 Kaavan (II-B)₃ mukaiset eristetyt yhdisteet muutetaan kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi kuumentamalla niitä kohotettuun lämpötilaan, esim. 80-150°C, inertissä liuotuksessa, kuten tolueenissa, bentseenissä, ksyleenisä tai asyylianhydridissä (ylimäärä). Matalammat lämpötilat vaativat pitkiä kuumennusaikoja, jotka ovat epäkäytännöllisiä. Korkeampia lämpötiloja voidaan tietenkin käyttää, mutta niistä ei ole mitään etua. Oksadiatsoliyhdisteet saadaan väkevöimällä reaktioseos, jäädyttämällä väkevöity tuote saostuman muodostumiseksi ja suodattamalla saostuma.
25

Kaavan (II-B)₃ mukaisia asylointituotteita ei tarvitse eristää ennen niiden muuttamista kaavan (I) mukaisiksi oksadiatsoleiksi. Kaavan (II-B)₁ mukaisten yhdisteiden muuttaminen kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi voidaan suorittaa in situ (tapahtumapaikallaan) ilman kaavan (II) mukaisten välituotteiden eristämistä. Reaktioon kuuluu kaavan (II-B)₁ mukaisen tetratsoliyhdisteen asylointi ylimäärällä asyloivaa ainetta, käyttämällä esim. 2-5-ker-
30 taista ylimäärää verrattuna siihen, mitä tarvitaan valmistettaessa diasyylijohdannaista kohotetussa lämpötilassa. Tässä yksivaiheisessa muutosmenetelmässä käytetään

samoja asyloivia aineita ja liuottimia kuin edellä muutettaessa kaavan (II-B)₁ mukaisia yhdisteitä kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi eristämällä kaavan (II-B)₃ mukaisia välituotteita. Erona on asyloinnissa käytettävä lämpötila, jonka pitäisi olla välillä 80-150°C, jotta asylointi tapahtuisi suoraan kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi.

Kaavojen (II-B)₂ ja (II-B)₃ mukaiset yhdisteet, joissa R⁵ on bentsyyli, metoksibentsyyli tai metyylibentsyyli, valmistetaan kaavan (II-B)₁ mukaisista yhdisteistä antamalla kaavan (II-B)₁ mukaisen yhdisteen reagoida sopivan aralkyylihalogenidin, kuten bentsyylibromidin, 2-metoksibentsyylikloridin ja 4-metyylibentsyylikloridin kanssa, inertissä liuottimessa happoakseptorin läsnä ollessa. On edullista käyttää aryylialkyylibromidia reagoivana aineena. Kun aryylialkyylikloridia käytetään reagoivana aineena, on edullista lisätä pieni määrä alkalimetallijodidia kiihdyttimeksi, koska aryylialkyylikloridilla on suhteellisesti alhaisempi reaktiivisuus kuin aryylialkyylibromideilla.

Sopivia liuottimia ovat N,N-dimetyyliformamidi, N,N-dietyyliformamidi, N-metyyli-2-pyrrolidoni, dimetyylisulfoksidi, tolueeni ja ksyleeni. Reaktio suoritetaan ympäristön lämpötilassa, kunnes se on päättynyt tai pääosin päättynyt. Kaliumkarbonaatti on suosittu happoakseptori, kun liuottimena käytetään N,N-dimetyyliformamidia. Kuitenkin voidaan käyttää myös muita luonteeltaan epäorgaanisia ja orgaanisia happoakseptoreita, kuten natriumkarbonaattia, alkalimetallihydridejä tai alkoksidgeja; tertiaarisia amiineja, kuten pyridiiniä, trietyyliaminiä, N-metyylimorfoliinia, voidaan myös käyttää. Tuotteet eristetään tunnetuilla menetelmillä, esimerkiksi laimentamalla vedellä tai laimealla hapolla ja suodattamalla saatu tuote. Yleensä saadaan 2-aryylialkyyli- ja 1-aryylialkyyli-isomeerien seos. Isomeerit erotetaan käyttäen hyväksi niiden liukoisuuseroja.

Kaavan (II-A) mukaiset yhdisteet valmistetaan samalla tavalla kuin kaavan (II-B) mukaiset yhdisteet.

5 Tämän keksinnön mukaisten tuotteiden yhdistettä 5-LO estävä aktiivisuus testataan soluviljelmäkokeen avulla, joka määrittää mainittujen yhdisteiden tehon arakidonihapon aineenvaihduntaan ja sen vuoksi niiden kyvyn estää 5-LO-aktiivisuutta. Menetelmän on kuvannut Jakschick et al. julkaisussa Prostaglandins 16, 733-748 (1978).

10 Yhdistettä 5-LO inhiboivan aktiivisuutensa vuoksi kaavojen I ja II mukaiset yhdisteet ovat tehokkaita aineita ihmisen keuhkoputkien supistumisen ja keuhkosairauksien ehkäisevässä ja terapeuttisessa hoidossa. Kun mainittuja yhdisteitä käytetään tähän tarkoitukseen, ne annetaan suun kautta, parenteraalisesti tai paikallisesti.
15 Yhdisteet voidaan antaa per se (= sellaisenaan), mutta suositeltavaa on antaa ne yhdistelmänä, jonka ne muodostavat jonkin farmaseuttisesti siedettävän kantaja-aineen kanssa ja jotka voivat sisältää hyväksi koetun farmaseuttisen käytännön mukaisesti täyteaineita, makuaineita,
20 puolijähmeässä tai nestemäisessä annostelum muodossa, kuten esimerkiksi tabletteina, kapsелеina, pillereinä, pulvereina, peräpuikkoina, liuoksina, eliksiireinä, siirappeina, suspensioina, voiteina, pastilleina, pastoina ja sumutteina. Alaa tuntevien mukaan tässä kuvattujen 5-LO-estäjien annosteluun valittu tapa ratkaisee käytettävän seoksen lajin. Yleensä on edullista käyttää tässä kuvattuja estäjiä yksikköannosten muodossa, jotta saadaan aikaan aktiivisen yhdisteen tarkkojen annosten helppo käyttö käsittelyn ja lääkkeen annon yhteydessä. Tämän keksinnön mukaisten terapeuttisesti tehokkaiden yhdisteiden määrä näissä annostelumuo doissa on välillä 0,5 90 paino-% koko yhdistelmästä, siis määrä, joka on riittävä haluttuun yksikköannokseen.

35 Tämän keksinnön mukaisia 5-LO-estäjäyhdisteitä voidaan antaa yksinkertaisina tai moninkertaisina annoksina. Lääkkeen antamisen ja annosteluohjeiden varsinaisen

ohjauksen suorittaa hoitava lääkäri hoidettavan henkilön tilan ja henkilön hoitoon reagoimisen mukaan. Yleensä lääkettä suun kautta annettaessa ovat annokset noin 10 - 1 000 mg päivässä riittäviä yhtenä tai useampana annoksena.

5 Parenteraalisesti annettaessa annokset ovat noin 5-750 mg päivässä yhtenä tai useampana annoksena. Joissakin tapauksissa edellä mainittujen annostelualueiden alarajaa pienemmät annokset ovat mahdollisesti vähintään riittävät, kun taas toisissa tapauksissa voidaan suositella vielä

10 suurempia annoksia aiheuttamatta vahingollisia tai tuhoisia sivuvaikutuksia, edellyttäen että tällaiset suuret annokset jaetaan ensin moniin pieniin annoksiin, jotka annetaan tasaisesti päivän aikana.

Annettaessa lääkettä suun kautta voidaan suositella

15 käytettäväksi tabletteja, jotka sisältävät erilaisia täyteaineita, kuten natriumsitraattia, kalsiumkarbonaattia ja dikalsiumfosfaattia sekä lisäksi tärkkelystä, edullisesti peruna- tai tapiokatärkkelystä, algiinihappoa ja tiettyjä monimutkaisia silikaatteja yhdessä sitovien aineiden, kuten

20 polyvinyylipyrrolidonin, sakkaroosin, gelatiinin ja akasian (arabikum) kanssa. Lisäksi käyttökelpoisia voiteluaineita tablettien teon yhteydessä ovat esimerkiksi magnesiumstearaatti, natriumlauryylisulfaatti ja talkki. Samantyyppisiä kiinteitä yhdistelmiä voidaan suositella käytettäväksi täyteaineina pehmeissä ja kovissa täytetyissä ge-

25 latiinikapsleissa; edullisia materiaaleja tässä yhteydessä käytettäväksi ovat myös laktoosi eli maitosokeri sekä suuren molekyyllipainon omaavat polyetyleeniglykolit. Kun halutaan suspensioita ja/tai eliksiirejä suun kautta tapahtuvaan lääkkeen antamiseen, sen oleellisena aktiivisena sisältönä voi olla seos, joka sisältää erilaisia makeutus-

30 ja maunparannusaineita, värjäysaineita tai värejä ja haluttaessa myös emulsion ja/tai suspension muodostajia yhdessä laimentimien, kuten veden, etanolin, propyleeniglykolin,

35 glyseriinin ja niiden erilaisten yhdistelmien kanssa.

Parenteraaliseen lääkkeen antamiseen soveltuviin liuoksiin voidaan käyttää joko seesam- tai pähkinäöljyä tai propyleeniglykolin vesiliuosta sekä edellä mainittujen vastaavien vesiliukoisten alkali- ja maa-alkalimetallisuolojen steriilejä vesiliuoksia. Nämä vesiliuokset on 5 puskuroitava sopivalla tavalla, jos on välttämätöntä ja nestemäinen laimennin on tehtävä ensin isotoniseksi sopivalla suolaliuoksella tai glukoosilla. Nämä liuokset ovat erityisen sopivia suonensisäiseen, lihaksensisäiseen ja 10 ihonalaiseen ruiskekäyttöön. Lisäksi on mahdollista käyttää edellä mainittuja yhdisteitä paikallisesti ja tämä voidaan edullisesti tehdä käyttämällä voiteita, salvoja, hyytelöitä, tahnoja, pomadoja ja niiden kaltaisia normaalin farmaseuttisen käytännön mukaisesti.

15 Tätä keksintöä kuvataan vielä seuraavien esimerkkien avulla, joita ei pidä tulkita käyttöalueen rajoitukseksi. Päinvastoin on itsestään selvää, että on erilaisia muita ilmentymiä, muunnoksia ja vastineita, jotka helposti tulevat alaa tuntevien mieleen, ilman että ne eroavat 20 tämän keksinnön hengestä ja/tai liitettyjen vaatimusten alueesta.

Esimerkki 1

4-hydroksi-2-metyyli-3-(tetratsol-5-yyli)-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidihemihydraatti

25 3-syano-4-hydroksi-2-metyyli-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidin (11,8 g), natriumatsidin (3,9 g) ja ammoniumkloridin (3,2 g) seosta dimetyyliformamidissa (100 ml) kuumennettiin lämpötilassa 60-70°C 12 tuntia typpi-ilmakehässä. Saatu seos pantiin veden (400 ml), 6-normaalisen vetykloridihapon (HCl) (30 ml) ja jään (100 g) seokseen samalla sekoittaen ja saatu kiinteä aine suodatettiin, jolloin saadun lähes valkean tuotteen saanto oli 85 %. Puhtaan tuotteen saanto oli 90 %, kun yhdiste (3,53 g) liuotettiin 0,5-normaaliseen natriumhydroksidiin (NaOH) (400 ml), käsiteltiin 35 aktiivihiehellä (1,0 g) ja säädettiin pH-arvoon 2 6-normaalisisella vetykloridihapolla (HCl).

Sp: 227°C (hajoaa)

IR (KBr): 1610, 1570, 1345, 1335, 1180 cm⁻¹

NMR (asetoni d₆): 83,06 (s, 3H, N-CH₃), 7,7 - 8,4 (m)

Massaspektri (EI): m/e 279 (M), 215 (M-SO₂), 186 (M-SO₂N₂).

5 Analyysi yhdisteelle C₁₀H₉N₅O₃·1/2 H₂O:

Laskettu: C 41,66 H 3,50 N 24,49 %

Saatu: C 41,63 H 3,46 N 23,94 %

Valmistusten 4 ja 5 tuotteet muutetaan samalla tavalla vastaavasti seuraaviksi yhdisteiksi:

10 (a) 2-etyyli-4-hydroksi-3-(tetratsol-5-yyli)-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi 86 %:n saannolla:

Sp: 214°C

IR (KBr): 1615, 1570, 1340, 1175 cm⁻¹

NMR (asetoni d₆): 0,79 (t, 3H), 3,58 (q, 2H), 7,8 - 8,4

15 (m); ja

(b) 4-hydroksi-2-(2-metoksietoksimetyyli)-3-(tetratsol-5-yyli)-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi 71,3 %:n saannolla:

Sp: 180 - 181,0°C

20 IR (KBr): 1610, 1565, 1350, 1185 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 3,82 (s, 3H), 3,8 - 4,3 (m, 4H), 4,96 (w, 3H), 7,6 - 8,4 (m).

(c) 4-hydroksi-2-(n-propyyli)-3-tetratsol-5-yyli)-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi

25 Sp. 181-183°C

IR (KBr): 1610, 1550, 1340, 1180 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆): 0,52 (t, J = Hz, 3H), 1,05 (m, 2H), 3,56 (t, J = 7 Hz, 2H), 7,5 - 8,5 (m, 4H).

30 (d) 4-hydroksi-2-isopropyyli-3-(tetratsol-5-yyli)-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi:

Sp: 220-222°C

IR (KBr): 1620, 1575, 1330, 1180 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆): 0,96 (d, J = 7 Hz, 6H), 4,00 (m, 1H), 7,6 - 8,4 (m, 4H).

Esimerkki 2

4-hydroksi-2-metyyli-3-(2-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli)-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi

(a) 4-asetoksi-2-metyyli-3-(2-asetyylitetratsol-5-yyli)-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi

Esimerkin 1 otsikon mukaisen tetratsolin (2,75 g) ja etikkahappoanhydridin (30 ml) seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 16 tuntia. Saadut kiteet suodatettiin, pestiin eetterillä ja kuivattiin tyhjässä, jolloin saatiin 10 otsikon mukaista diasetyyli johdannasta 2,35 g. Suodos väkevöitiin lämpötilassa 40°C ja erotettiin dikloorietaanilla, jolloin saatiin tuotetta vielä 0,75 g. Yhdistetty saanto oli 3,10 g (89 %).

Sp: 164°C (hajoaa)

15 IR (KBr): 1800, 1770, 1350, 1170 cm⁻¹

NMR (DMSO, d₆): 1,94 (s, 3H, O-COCH₃), 2,50 (s, 3H, N-COCH₃), 3,08 (s, 3H, N-CH₃), 7,8 - 7,2 (m)

Massaspektri (EI): m/e 293 (M-C₂H₂-O.N₂), 229 (293 - SO₂)

Analyysi yhdisteelle C₁₄H₁₃N₃O₅S:

20 Laskettu: C 46,28 H 3,61 N 19,28 %

Saatu: C 46,37 H 3,55 N 19,03 %

(b) 4-asetoksi-2-metyyli-3-(2-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli)-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi

Yllä olevan kohdan (a) tuotteen (3,60 g) suspensio- 25 ta tolueenissa (40 ml) refluksoitettiin kaksi tuntia ja saatu liuos väkevöitiin puoleen tilavuuteen ja jäädytettiin huoneen lämpötilaan, jolloin saatiin kiteitä. Suodatuksen ja vakuuimissa suoritettujen kuivauksen jälkeen saatiin väritömiä kiteitä 3,29 g ja tuotteen (b) saanto oli 99,1 %.

30 Sp: 188,0 - 189,5°C

IR (KBr): 1785, 1350, 1180 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 2,68 (s, 3H), 3,07 (s, 3H, N-CH₃), 7,65 - 8,4 (m)

Massaspektri (EI): m/e 293 (M-CH₂CO), 229 (293 - SO₂).

(c) 4-hydroksi-2-metyyli-3-(2-metyyli-1,3,4-oksa-
diatsol-5-yyli)-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi

- Kohdan (b) tuotteen (2,218 g) liuokseen metanolis-
sa (20 ml) lisättiin 28-%ista natriummetoksidia (1,28 ml).
5 Sen jälkeen kun seosta oli sekoitettu huoneen lämpötilassa
30 minuuttia, liuotin poistettiin ja lisättiin vettä (30 ml).
Samalla kun seosta sekoitettiin voimakkaasti, säädettiin
pH arvoon noin 1,5 6-normaalilla vetykloridihapolla
(HCl) ja sen jälkeen saatua kiinteää ainetta rakeistettiin
10 yhden tunnin ajan, suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivat-
tiin tyhjässä, jolloin saatiin 1,903 g tuotetta (c) ja
saanto oli 98 %.

Sp: 226-227°C

IR (KBr): 1340, 1170 cm⁻¹

- 15 NMR (CDCl₃): 2,68 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 7,65 - 8,30 (m, 4H)
Massaspektri (EI): m/e 293 (M), 229 (M-SO₂).

Analyysi yhdisteelle C₁₂H₁₁N₃O₄S:

Laskettu: C 49,10 H 3,78 N 14,33 %

Saatu: C 49,01 H 3,83 N 14,30 %

- 20 Esimerkki 3

4-dekanoyylioksi-2-metyyli-3-(2-nonyyli-1,3,4-oksa-
diatsol-5-yyli)-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi

- 4-hydroksi-2-metyyli-3-(tetratsol-5-yyli)-1,2-bent-
sotiatsiini-1,1-dioksidihemihydraatin (1,80 g) (6,25 mmol)
25 ja dekaanihappoanhydridin (12 g) seosta tolueenissa (20 ml)
refluksoitiin 16 tuntia. Liuotin poistettiin täysin ja
jäännös tislattiin uudelleen tolueenista (25 ml), jolloin
saatiin otsikon mukaista tuotetta, jonka saanto oli 68,4 %.

Sp: 68-69°C (n-heksaani)

- 30 IR (KBr): 1780, 1355 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 0,6 - 2,1 (m), 2,78 (t, 2H), 2,90 (t, 2H),
3,15 (s, 3H), 7,5 - 8,1 (m).

Analyysi yhdisteelle C₃₀H₄₅N₃O₅S:

Laskettu: C 64,37 H 8,10 N 7,50 %

- 35 Saatu: C 64,42 H 7,97 N 7,38 %

Esimerkki 4

4-hydroksi-2-metyyli-3-(2-nonyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli)-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi

Esimerkin 3 otsikon mukaisen yhdisteen (4,11 g)

5 liuokseen metanolissa (20 ml) lisättiin 28-%:ista natriummetoksidia (1,28 ml). Sen jälkeen kun seosta oli sekoitettu 30 minuuttia huoneen lämpötilassa, liuotin poistettiin ja lisättiin vettä (30 ml). Samalla kun seosta sekoitettiin voimakkaasti, pH säädettiin arvoon noin 1,5 lisäämällä

10 6-normaalista vetykloridihappoa (HCl) ja sen jälkeen saatua kiinteää ainetta rakeistettiin yhden tunnin ajan lämpötilassa 20°C. Se poistettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin tyhjässä, jolloin saatiin otsikon mukaista tuotetta ja saanto oli 63 %.

15 Sp: 61,5 - 62,0°C (n-heksaani)

IR (KBr): 1540, 1360 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 0,8 - 2,2 (m), 2,98 (t, J= 7, 2H), 3,05 (s, 3H), 7,6 - 8,4 (m).

Analyysi yhdisteelle C₂₀H₂₇N₃O₄S:

20 Laskettu: C 59,23 H 6,71 N 10,36 %

Saatu: C 59,18 H 6,75 N 10,31 %

Esimerkki 5

4-bentsoyylioksi-2-metyyli-3-(2-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli)-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi

25 4-hydroksi-2-metyyli-3-(2-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli)-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidin (0,155 g) liuokseen pyridiinissä (0,5 ml) lisättiin bentsoyylikloridia (0,63 ml) lämpötilassa 5-10°C. Sen jälkeen kun seosta oli sekoitettu huoneen lämpötilassa yksi tunti, se laimennettiin dikloorimetaanilla, pestiin välittömästi laimealla

30 vetykloridihapolla, vedellä ja laimealla natriumvetykarbonaattiliuoksella ja kuivattiin natriumsulfaatilla, jonka jälkeen väkevöitäessä saatiin kiinteää epäpuhdasta tuotetta 0,213 g. Uudelleenkiteytys tolueenista antoi 0,156 g

35 otsikon mukaista yhdistettä (74 %).

Sp: 196-197°C

IR (KBr): 1745, 1350 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 2,42 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 7,2 - 8,5 (m).

Analyysi yhdisteelle C₂₉H₁₅N₃O₅S:

5 Laskettu: C 57,42 H 3,80 N 10,57 %

Saatu: C 57,72 H 3,92 N 10,40 %

Esimerkki 6

4-bentsoyylioksi-2-metyyli-3-(2-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli)-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi

10 4-hydroksi-2-metyyli-3-(tetratsol-5-yyli)-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidihemihydraatin (2,88 g) suspensioon pyridiinissä (10 ml) lisättiin pisaroittain bentsoyylikloridia (1,02 ml) lämpötilassa 5-10°C. Sen jälkeen kun seosta oli sekoitettu yksi tunti huoneen lämpötilassa, se siirrettiin voimakkaasti sekoittaen 0,6-normaaliseen vetykloridihappoon (200 ml). Saatu kiinteä tuote erotettiin suodattamalla ja pestiin vedellä. Kiinteä aine liuotettiin dikloorimetaaniin (100 ml), pestiin vedellä ja kuivattiin natriumsulfaatilla, jolloin saatiin epäpuhdasta 4-bentsoyylioksi-2-metyyli-3-(tetratsol-5-yyli)-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidia 4,24 g.

25 Epäpuhdasta tuotetta (0,205 g) refluksoitiin etikkahappoanhydridissä (5 ml) yksi tunti ja sen jälkeen se väkevöitiin alennetussa paineessa. Jäännöksen kiteytys toluenista antoi 0,067 g otsikon mukaista tuotetta, joka on esimerkin 5 tuotteen kaltainen.

Esimerkki 7

30 3-(2-sykloheksyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli)-4-sykloheksyylikarboxyylioksi-2-metyyli-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi

35 4-hydroksi-2-metyyli-3-(tetratsol-5-yyli)-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidihemihydraatin (0,72 g), sykloheksaanikarboksyylimahapon (0,96 g) ja N,N'-disykloheksyylikarbodiimidin (1,55 g) seosta ksyleenissä (15 ml) refluksoitiin kolme tuntia. Seos jäädytettiin, suodatettiin ja suodos laimennettiin dikloorimetaanilla (50 ml). Liuos pestiin

kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella, sen jälkeen vedellä ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Liuotin korvattiin tolueenilla ja saatu kiinteä aine (urea) poistettiin suodattamalla. Suodos väkevöitiin ja jäännös kiteytettiin metanolista, jolloin saatiin 0,492 g (42 %) otsikon mukais-
5 ta tuotetta.

Sp: 175-177°C (n-heksaani ja tolueeni)

IR (KBr): 1770, 1360 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 1,0 - 3,2 (m), 3,18 (s, 3H), 7,4 - 8,2 (m).

10 Analyysi yhdisteelle C₂₄H₂₉N₃O₅S:

Laskettu: C 61,13 H 6,20 N 8,91 %

Saatu: C 60,98 H 6,17 N 8,90 %

Esimerkki 8

15 4-hydroksi-2-metyyli-3-(2-fenyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli)-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi ja 4-bentsoyylioksi-2-metyyli-3-(2-fenyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli)-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi

4-hydroksi-2-metyyli-3-(tetratsol-5-yyli)-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidin (0,576 g) ja bentsoehappoanhydridin (1,81 g) seosta tolueenissa (15 ml) refluksottiin 16 tuntia ja väkevöitiin sen jälkeen viskoosiksi öljyksi, joka kiinteytettiin n-heksaanissa (10 ml) ja suodatettiin. Saatu kiinteä tuote ja suodos käsiteltiin erikseen. Kiinteä tuote tutkittiin silikageeli-pylväskromatografiaa (SiO₂,
20 20 g) käyttäen ja eluointiin liuotinseoksella (dikloorime- taania ja etyyliasetaattia suhteessa 5:1), jolloin saatiin 0,420 g (45,8 %) otsikon mukaista bentsoyylijohdannaista.

Sp: 178-179°C (tolueeni)

IR (KBr): 1745, 1355 cm⁻¹

30 NMR (CDCl₃): 3,38 (s, 3H), 7,2 - 8,8 (m).

Analyysi yhdisteelle C₂₄H₁₇N₃O₅S·1/2 tolueenia:

Laskettu: C 65,33 H 4,19 N 8,31 %

Saatu: C 65,12 H 4,25 N 8,40 %

Yllä mainittu suodos väkevöitiin öljyksi ja siihen
35 lisättiin metanolia (20 ml) ja 28-%:ista natriummetoksidia (2 ml). Kun seosta oli sekoitettu 16 tuntia, se väkevöitiin,

tehtiin happamaksi 5-normaalisella vetykloridihapolla (HCl) ja suodatettiin. Kiinteät tuotteet uudelleenkiteytettiin bentseenistä, jolloin saatiin 0,231 g (32,5 %) otsikon mu-
kaista 4-hydroksiyhdistettä.

5 Sp: 257°C

IR (KBr): 1610, 1535, 1345 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 3,16 (s, 3H), 7,4 - 8,4 (m).

Analyysi yhdisteelle C₂₄H₁₇N₃O₅S·1/2 tolueenia:

Laskettu: C 65,33 H 4,19 N 8,31 %

10 Saatu: C 65,12 H 4,25 N 8,40 %

Esimerkki 9

4-bentsoyylioksi-2-etyyli-3-(2-fenyyli-1,3,4-oksa-
diatsol-5-yyli)-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi ja
4-hydroksi-2-etyyli-3-(2-fenyyli-1,3,4-oksa-
diatsol-5-yyli)-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi

15

Toimittiin kuten esimerkissä 8 kuvatussa menetel-
mässä, mutta käytettiin stökiometrinen määrä 4-hydroksi-2-
etyyli-3-(tetratsol-5-yyli)-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksi-
dia esimerkin 8 vastaavan 2-metyylijohtannaisen tilalla,

20 jolloin saatiin otsikon mukainen 4-bentsoyylijohtannainen,
jonka saanto oli 39 % ja otsikon mukainen 4-hydroksijohdan-
nainen, jonka saanto oli 22,2 %.

4-bentsoyylijohtannainen:

Sp: 117-118°C (tolueeni)

25 IR (KBr): 1755, 1350 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 1,02 (t, J = 7, 3H), 4,02 (q, J = 7, 2H),
7,1 - 8,6 (m).

Analyysi yhdisteelle C₂₅H₁₉N₃O₅S:

Laskettu: C 65,88 H 4,45 N 8,09 %

30 Saatu: C 65,34 H 4,39 N 8,20 %

4-hydroksiyhdiste:

Sp: 214-216°C (tolueeni)

IR (KBr): 1610, 1530, 1350 cm⁻¹

35 NMR (CDCl₃): 0,95 (t, J = 7, 3H), 3,73 (q, J = 7, 2H), 7,4 -
8,3 (m).

Analyysi yhdisteelle $C_{18}H_{15}N_3O_5S$:

Laskettu: C 58,52 H 4,09 N 11,38 %

Saatu: C 58,41 H 4,07 N 11,36 %

Esimerkki 10

5 4-bentsoyylioksi-2-(2-metoksietoksimetyyli)-3-(2-fenyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli)-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi ja 4-hydroksi-2-(2-metoksietoksimetyyli)-3-(2-fenyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli)-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi

10 Toistettiin esimerkin 8 menetelmä, käytettiin 4-hydroksi-2-(2-metoksietoksimetyyli)-3-(tetratsol-5-yyli)-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidia reagoivana aineena ko. esimerkin 2-metyyli johdannaisen tilalla, jolloin saatiin otsikon mukaiset yhdisteet:

15 4-bentsoyylijohdannainen, saanto 43 %:

Sp: 128-129°C

IR (KBr): 1750, 1350 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 3,15 (s, 3H), 3,1 - 3,5 (m, 4H), 5,55 (s, 2H), 7,1 - 8,6 (m).

20 Analyysi yhdisteelle $C_{27}H_{23}N_3O_7S$:

Laskettu: C 60,78 H 4,34 N 7,88 %

Saatu: C 60,50 H 4,20 N 7,92 %

4-hydroksiyhdiste, saanto 13,5 %:

Sp: 156-163°C

25 IR (KBr): 1610, 1540, 1350 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 3,15 (s, 3H), 3,0 - 3,5 (m, 4H), 5,25 (s, 2H), 7,4 - 8,4 (m).

Esimerkki 11

30 4-bentsoyylioksi-3-(2-sykloheksyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli)-2-metyyli-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi
(a) 3-(2-sykloheksyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli)-4-hydroksi-2-metyyli-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi

Esimerkin 7 tuote hydrolysoitiin esimerkin 4 mukaisella menetelmällä, jolloin saatiin yllä mainittu hydroksijohdannainen, jonka saanto oli 90 %.

Sp: 184-185,0°C

IR (KBr): 1530, 134 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): 1,1 - 2,5 (m), 3,05 (s, 3H), 7,6 - 8,4 (m).

(b) Yhdisteen (a) bentsoylaatio:

Kohdan (a) mukainen hydroksiyhdiste bentsoyloitiin
5 esimerkin 5 mukaisella menetelmällä, jolloin saatiin otsi-
kon mukainen yhdiste, jonka saanto oli 91 %:

Sp: 157 $^{\circ}\text{C}$

IR (KBr): 1755, 1355, 1235 cm^{-1}

10 NMR (CDCl_3): 0,7 - 2,4 (m, 10 H), 2,5 - 3,1 (m, 1H), 3,55
(s, 3H), 7,2 - 8,6 (m).

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$:

Laskettu: C 61,92 H 4,98 N 9,03 %

Saatu: C 61,76 H 4,87 N 9,00 %

Esimerkki 12

15 4-hydroksi-2-metyyli-3-[2-(2-metoksifenyyli)-1,3,4-
oksadiatsol-5-yyli]-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi

(a) 4-(2-metoksibentsoyylioksi)-3-[2-(2-metoksife-
nyyli)-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli]-2-metyyli-1,2-bentsotiat-
siini-1,1-dioksidi

20 4-hydroksi-2-metyyli-3-(tetratsol-5-yyli)-1,2-bentso-
tiatsiini-1,1-dioksidin (0,72 g), o-anishapon (1,14 g) ja
N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidin (1,55 g) seosta ksylee-
nissä (15 ml) refluksoitiiin kolme tuntia ja jäädytettiin
sen jälkeen lämpötilaan 20 $^{\circ}\text{C}$. Muodostuneet neulamaiset ki-
25 teet poistettiin suodattamalla ja suodos laimennettiin di-
kloorimetaanilla, pestiin kylläisessä natriumvetykarbonaat-
tiliuoksessa ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Kun liuotin
oli poistettu tyhjössä, saatiin kiinteä jäännös, joka ki-
teytettiin metanolista, jolloin saatiin 0,983 g (75,8 %)
30 esterijohdannaista.

Sp: 119-120 $^{\circ}\text{C}$ (CH_3OH)

IR (KBr): 1750, 1600, 1350, 1180 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): 3,40 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,86 (s, 3H),
6,8 - 8,4 (m).

(b) Yhdisteen (a) hydrolyysi otsikon mukaisen yhdisteen valmistamiseksi

Kohdan (a) mukainen esterijohdannainen käsiteltiin natriummetoksidilla esimerkissä 4 kuvatulla menetelmällä, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä saannon ollessa 94 %.

Sp: 213-214°C (tolueeni)

IR (KBr): 1605, 1535, 1355, 1190 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 3,16 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 6,9 - 8,4 (m).

10

Esimerkki 13

4-bentsoyylioksi-2-metyyli-3-[2-(2-metoksifenyyli)-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli]-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi

Esimerkin 12 tuote 4-hydroksi-2-metyyli-3-[2-(2-metoksifenyyli)-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli]-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi bentsoyloitiin esimerkin 5 mukaisella menetelmällä, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä saannon ollessa 74 %.

Sp: 198-199°C (tolueeni)

20 IR (KBr): 1755, 1355, 1240 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 3,40 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,7 - 8,5 (m).

Analyysi yhdisteelle C₂₅H₁₉N₃O₆S:

Laskettu: C 61,34 H 3,91 N 8,88 %

Saatu: C 61,62 H 3,99 N 8,46 %

25

Esimerkki 14

2-metyyli-3-(2-fenyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli)-4-propionyylioksi-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi

4-hydroksi-2-metyyli-3-(2-fenyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli)-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi asyloitiin muuten samoin kuin esimerkissä 5 on esitetty, mutta bentsoyyli-30 kloridin tilalla käytettiin propionyylikloridia, jolloin saatiin otsikon mukainen tuote.

Sp: 143-146°C

IR (KBr): 1780, 1360 cm⁻¹

35 NMR (CDCl₃): 1,35 (t, 3H), 2,90 (q, 2H), 3,28 (s, 3H), 7,5 - 8,4 (m).

Esimerkki 15

4-bentsoyylioksi-3-(2-etyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli)-2-metyyli-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi

- (a) 2-metyyli-3-(2-etyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli)-
 5 4-propionyylioksi-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidia hydrolysoitiin esimerkissä 4 kuvatulla menetelmällä, jolloin saatiin vastaava 4-hydroksijohdannainen saannon ollessa 96,3 %.

Sp: 179°C

- 10 IR (KBr): 1345, 1180 cm⁻¹
 NMR (CDCl₃): 1,48 (t, J = 7 Hz, 3H), 3,03 (q, J = 7 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 7,6 - 8,4 (m, 4H)

Massaspektri (EI): m/e 307 (M⁺), 243 (M-SO₂).

Analyysi yhdisteelle C₁₃H₁₃N₃O₄S:

- 15 Laskettu: C 50,80 H 4,26 N 13,67 %
 Saatu: C 50,68 H 4,26 N 13,61 %

(b) Kohdassa (a) saatu 4-hydroksiyhdiste bentsoyloitiin esimerkissä 6 kuvatulla menetelmällä, jolloin saatiin otsikon mukainen tuote saannon ollessa 72 %.

- 20 Sp: 191 - 192,5°C (tolueeni)
 IR (KBr): 1750, 1350 cm⁻¹
 NMR (CDCl₃): 1,18 (t, J = 7 Hz, 3H), 2,75 (q, J = 7 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 7,2 - 8,5 (m).

Esimerkki 16

- 25 4-asetoksi-3-(2-bentsyylitetratsol-5-yyli)-2-metyyli-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi

(a) 3-(2-bentsyylitetratsol-5-yyli)-4-hydroksi-2-metyyli-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi

- 30 4-hydroksi-2-metyyli-3-(tetratsol-5-yyli)-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidihemihydraatin (2,88 g) ja kaliumkarbonaatin (0,69 g) seokseen dimetyyliformamidissa (10 ml) lisättiin bentsyylibromidia (1,80 g) ja sekoitusta jatkettiin 16 tuntia. Seos siirrettiin 0,15-normaaliseen vetykloridihappoon (HCl) (75 ml) ja syntynyt kiinteä aine suodatettiin, pestiin vedellä ja sen jälkeen n-heksaanilla, jolloin saatiin epäpuhdas tuote (3,59 g), joka uudelleenki-

teytettiin tolueenista, jolloin saatiin 2,81 g värittömiä kiteitä (74,4 %).

Sp: 135 - 136,0°C

IR (KBr): 1620, 1610, 1340, 1180 cm⁻¹

5 NMR (CDCl₃): 3,09 (s, 3H), 5,80 (s, 2H), 7,48 (s, 5H), 7,7 - 8,4 (m).

Analyysi yhdisteelle C₁₇H₁₅N₅O₃S:

Laskettu: C 55,27 H 4,09 N 18,96 %

Saatu: C 55,16 H 4,16 N 18,77 %

10 (b) Yhdisteen (a) asylointi:

Yllä olevan yhdisteen (a) (0,30 g) ja etikkahappoanhydridin (5 ml) seosta refluksoitiin neljä tuntia, minkä jälkeen se väkevöitiin. Jäljelle jäänyt öljy jähmetettiin lisäämällä n-heksaania. Kun liuotin oli poistettu dekantoi-

15 malla, kiinteä aine kiteytettiin tolueenista, suodatettiin ja kuivattiin tyhjässä, jolloin saatiin 0,275 g (90,5 %) otsikon mukaista tuotetta.

Sp: 173°C

IR (KBr): 1780, 1350 cm⁻¹

20 NMR (CDCl₃): 2,34 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 5,85 (s, 2H), 7,3 - 8,1 (m).

Analyysi yhdisteelle C₁₉H₁₉N₅O₄S:

Laskettu: C 55,46 H 4,17 N 17,02 %

Saatu: C 55,71 H 4,20 N 17,04 %

25 Esimerkki 17

4-bentsoyylioksi-3-(2-bentsyylitetratsol-5-yyli)-2-metyyli-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi

Esimerkin 16 (a) tuotetta (0,6 g) ja bentsoehappoanhydridiä (1,20 g) ksyleenissä (20 ml) refluksoitiin 12

30 tuntia ja sen jälkeen väkevöitiin viskoosiksi öljyksi, joka liuotettiin dikloorimetaaniin (50 ml) ja pestiin 20-%:isella natriumhydroksidin (NaOH) vesiliuoksella lähtöaineen poistamiseksi. Orgaaninen kerros pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin kiinteää

35 tuotetta, joka uudelleenkiteytettäessä tolueenista antoi 0,587 g (83,1 %) otsikon mukaista tuotetta.

Sp: 186-187°C

IR (KBr): 1760, 1350 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 3,29 (s, 3H), 5,62 (s, 2H), 7,0 - 8,5 (m).

Analyysi yhdisteelle C₂₄H₁₉N₅O₄S:

5 Laskettu: C 60,87 H 4,04 N 14,79 %

Saatu: C 61,00 H 3,94 N 14,82 %

Esimerkki 18

4-hydroksi-3-[(2-bentsyyli)tetratsol-5-yyli]-2-metyyli-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi ja 1-bentsyyli-isomeeri

4-hydroksi-2-metyyli-3-(tetratsol-5-yyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidihemihydraatin (20 g) suspensioita tolueenissa (400 ml) refluksoitin Dean-Stark-laitteistossa, kunnes kaikki vesi oli poistunut. Sen jälkeen lisättiin bis(tri-n-butyltiini)oksidia (35,4 ml) ja reaktioseosta refluksoitin 30 minuuttia, minkä jälkeen se jäädytettiin huoneen lämpötilaan. Sen jälkeen lisättiin kirkkaaseen reaktioseokseen bentsyylibromidia (8,67 ml), jonka jälkeen seosta refluksoitin 16 tuntia. Kun liuosta oli väkevöity alipaineessa, jolloin saatiin kahdesta faasista koostuvaa öljyä, joka pestiin n-heksaanilla (200 ml x 4), minkä jälkeen saatiin tummaa kiinteää ainetta (32,5 g). Kiinteä aine liuotettiin trifluorietikkahappoon (62 ml) ja liuos jäädytettiin lämpötilaan 0°C. Kun liuokseen lisättiin metanolia (156 ml), saatiin saostuma, joka koostui 4-hydroksi-3-[(1-bentsyyli)tetratsol-5-yyli]-2-metyyli-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidin ja sen 2-bentsyyli-isomeerin seoksesta (15,64 g). 1-bentsyylin suhde 2-bentsyyliin oli 1:0,3.

30 Esimerkki 19

4-asetoksi-3-[(2-bentsyyli)tetratsol-5-yyli]-2-metyyli-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi ja 1-bentsyyli-isomeeri

4-hydroksi-2-metyyli-3-(5-tetratsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidihemihydraatin (18,0 g) ja káliumkarbonaatin (4,32 g) seokseen N,N-dimetyyliformamidissa

(63 ml) lisättiin bentsyylibromidia. Kun seosta oli sekoitettu 16 tuntia huoneen lämpötilassa, se sekoitettiin 1-normaaliseen vetykloridihappoon (HCl) (500 ml). Syntynyt kiinteä tuote suodatettiin ja pestiin vedellä (100 ml) ja sen jälkeen petrolieetterillä (50 ml). Märkä kiinteä aine uudelleenkiteytettiin tolueninista (150 ml), jolloin saatiin 4-hydroksi-3-[(2-bentsyyli)tetratsol-5-yyli]-2-metyyli-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidia (16,70 g). Emäliusos sisältää mainitun yhdisteen ja sen 1-bentsyyli-isomeerin.

10 Se väkevöitiin öljyksi (6,03 g), jota käsiteltiin etikkahappoanhydridillä (30 ml) lämpötilassa 110°C 1,5 tuntia, väkevöitiin ja kiteytettiin tolueninista (30 ml), jolloin saatiin 4-asetoksi-3-[(2-bentsyyli)tetratsol-5-yyli]-2-metyyli-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidia (1,31 g). Saatu emäliusos väkevöitiin viskoosiksi öljyksi, laimennettiin tolueninilla (30 ml) ja ympättiin. Saadut kiteet suodatettiin ja uudelleenkiteytettiin tolueninista (24 ml), jolloin saatiin 4-asetoksi-[(1-bentsyyli)tetratsol-5-yyli]-2-metyyli-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidia (0,602 g).

20 Sp: 83-85°C

IR (KBr): 1780 (OCCH₃), 1350, 1180 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 2,20 ppm (2, 3H, OAc), 2,51 (s, 3H, N-CH₃), 5,80 (s, 2H, CH₂Ar), 7,1 - 8,2 (m, 9H, Ar-H).

Analyysi yhdisteelle C₁₉H₁₉N₅O₄S:

25 Laskettu: C 55,46 H 4,17 N 17,02 %

Saatu: C 55,08 H 4,15 N 16,90 %

Esimerkki 20

4-asetoksi-3-[(1-bentsyyli)tetratsol-5-yyli]-2-metyyli-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi

30 Esimerkin 18 1-bentsyyli-isomeerin ja etikkahappoanhydridin (100 ml) seosta refluksoitettiin 10 minuuttia ja väkevöitiin sen jälkeen alipaineessa öljyksi. Kun em. öljyyn lisättiin toluenia (65 ml), saatiin otsikon mukaista tuotetta kiteisenä (5,52 g; 76 %; esimerkin 18 reagoivan

35 aineen suhteen laskettu kokonaissaanto 20 %). Tuote on täysin esimerkin 19 tuotteen kaltainen.

Esimerkki 21

4-hydroksi-3-[(2-(4-metoksibentsyyli))tetratsol-5-yyli]-2-metyyli-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi

- 4-hydroksi-2-metyyli-3-(tetratsol-5-yyli)-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidihemihydraatin (2,88 g, 10 mmol), kaliumkarbonaatin (0,69 g) ja natriumjodidin (0,5 g) seokseen N,N-dimetyyliformamidissa (10 ml) lisättiin 4-metoksibentsyylikloridia (1,72 g). Seosta sekoitettiin neljä tuntia huoneen lämpötilassa, sekoitettiin sen jälkeen veteen (200 ml) ja suodatettiin syntynyt kiinteä aine, pestiin vedellä ja kuivattiin tyhjässä, jolloin saatiin 3,44 g seosta, joka koostui otsikon mukaisesta tuotteesta ja vastaavasta 1-isomeeristä. Kiteytettäessä se uudelleen tolueenista, saatiin otsikon mukainen tuote.

15 Sp: 178-181°C

IR (KBr): 1610, 1520, 1345, 1250, 1180 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 3,08 ppm (s, 3H, N-CH₃), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 5,79 (s, 2H, -CH₂-Ar), 6,8 - 8,3 (m, Ar-H), 10,34 (s, 1H, -OH).

20 Analyysi yhdisteelle C₁₈H₁₇N₅O₄S·1/2 tolueenia:

Laskettu: C 55,76 H 4,49 N 16,76 %

Saatu: C 55,92 H 4,55 N 17,15 %

Esimerkki 22

3-[(2-bentsyyli)tetratsol-5-yyli]-2-etyyli-4-hydroksi-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi

- 2-etyyli-4-hydroksi-3-(tetratsol-5-yyli)-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidin (0,5 g), kaliumkarbonaatin (0,120 g) ja bentsyylibromidin (0,21 g) seosta dimetyyliformamidissa sekoitettiin huoneen lämpötilassa 16 tuntia ja sekoitettiin sen jälkeen veteen (30 ml). Saatua kiinteä aine suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin tyhjässä, jolloin saatiin epäpuhdasta tuotetta (0,638 g), joka uudelleenkiteytettiin tolueenista, jolloin saatiin otsikon mukaista tuotetta (0,457 g, 70 %).

35 Sp: 192-193°C

IR (KBr): 1615, 1340, 1175 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 0,82 (t, 7 Hz, 3H), 3,76 (q, 7 Hz, 2H), 5,85 (s, 2H), 7,46 (s, C₆H₅), 7,2 - 8,25 (m).

Esimerkki 23

5 4-asetoksi-2-metyyli-3-(2-nonyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli)-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi

Esimerkin 4 mukaisen tuotteen (0,50 g) ja etikkahappoanhydridin (2 ml) seosta refluksottiin noin 10 minuuttia. Reaktioseos väkevöitiin tyhjössä. Suodatuksen ja kuivauksen jälkeen jäännös kiteytettiin metanolista, jolloin
10 saatiin otsikon mukaista tuotetta (0,493 g).
Sp: 118-119°C.

Esimerkki 24

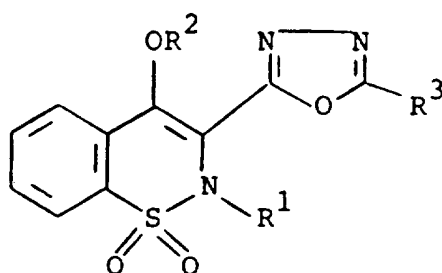
15 4-syklopentaanikarbonyylioksi-2-etyyli-3-(2-fenylyli)-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli)-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi

2-etyyli-4-hydroksi-3-(2-fenylyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli)-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidin (0,739 g), syklopentaanikarboksyylihapon (0,34 g) ja N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidin (1,55 g) seosta pyridiinissä (2,5 ml) se
20 koitettiin huoneen lämpötilassa 16 tuntia. Reaktioseokseen lisättiin vettä (7 ml) ja tällöin muodostunut kiinteä aine suodatettiin ja pestiin vedellä. Sen jälkeen kiinteä aine liuotettiin kloroformiin ja suodatettiin. Suodos väkevöitiin. Jäännös uudelleenkiteytettiin kloroformista, jolloin
25 saatiin otsikon mukainen tuote (0,776 g).
Sp: 194-196°C.

Esimerkki 25

30 Seuraavat yhdisteet valmistettiin taulukossa mainittujen esimerkkien mukaisilla menetelmillä niitä vastaavista sopivista aineista.

5



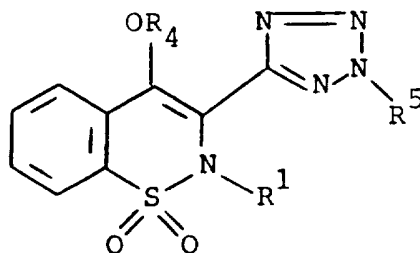
	R^1	R^2	R^3	Esim.	Sp. ($^{\circ}C.$)
10	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO	(CH ₂) ₈ CH ₃	23	58 - 60
	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	(CH ₂) ₈ CH ₃	23	53 - 59
	CH ₃	C ₆ H ₁₁ CO	(CH ₂) ₈ CH ₃	24	73 - 73.5
	CH ₃	C ₆ H ₅ CO	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	5	178 - 179
	CH ₂ CH ₃	H	(CH ₂) ₉ CH ₃	12	49,5- 50
15	CH ₂ CH ₃	H	(CH ₂) ₁₀ CH ₃	12	60 - 60.5
	CH ₂ CH ₃	H	(CH ₂) ₁₂ CH ₃	12	68 - 69
	CH ₂ CH ₃	CH ₃ CO	(CH ₂) ₆ CH ₃	23	82,5- 83,5
	CH ₂ CH ₃	CH ₃ CO	(CH ₂) ₈ CH ₃	23	75 - 76
	CH ₂ CH ₃	CH ₃ CO	(CH ₂) ₉ CH ₃	23	60,0- 60,5
20	CH ₂ CH ₃	CH ₃ CO	(CH ₂) ₁₀ CH ₃	23	57,5- 58,5
	CH ₂ CH ₃	CH ₃ CO	(CH ₂) ₁₂ CH ₃	23	57 - 58
	CH ₂ CH ₃	CH ₃ CO	(CH ₂) ₁₄ CH ₃	23	62 - 63
	CH ₂ CH ₃	CH ₃ CO	C ₆ H ₅	23	164,5-165
	CH ₂ CH ₃	CH ₃ CO	2-CH ₃ C ₆ H ₄	23	61 - 62
25	CH ₂ CH ₃	CH ₃ CO	3-CH ₃ C ₆ H ₄	23	159 - 159,5
	CH ₂ CH ₃	CH ₃ CO	4-CH ₃ C ₆ H ₄	23	179 - 180
	CH ₂ CH ₃	CH ₃ CO	4-(CH ₃ (CH ₂) ₃ O)-C ₆ H ₄	23	155,5-156,5
	CH ₂ CH ₃	CH ₃ CO	3,4-di-(CH ₃ O)-C ₆ H ₃	23	188 - 189
	CH ₂ CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO	C ₆ H ₅	23	156 - 157
30	CH ₂ CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCO	C ₆ H ₅	23	170 - 171
	CH ₂ CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	C ₆ H ₅	23	119 - 120
	CH ₂ CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	C ₆ H ₅	23	83 - 84
	CH ₂ CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₂ CHCO CH ₃	C ₆ H ₅	23	148 - 149
35	CH ₂ CH ₃	C ₃ H ₅ CO	C ₆ H ₅	24	158 - 159
	CH ₂ CH ₃	C ₄ H ₇ CO	C ₆ H ₅	24	173 - 174

	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>Esim.</u>	<u>Sp. (°C.)</u>
	CH ₂ CH ₃	C ₅ H ₉ CO	C ₆ H ₅	24	181 -183
	CH ₂ CH ₃	C ₆ H ₁₁ CO	C ₆ H ₅	24	194 -196
5	CH ₂ CH ₃	4-(CH ₃ O)-C ₆ H ₄ CO	C ₆ H ₅	5	190 -193
	CH ₂ CH ₃	4-(NO ₂)-C ₆ H ₄ CO	C ₆ H ₅	5	264 (haj.)
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	(CH ₂) ₈ CH ₃	12	53 -53,5
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃ CO	(CH ₂) ₈ CH ₃	23	160
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₆ H ₅ CO	C ₆ H ₅	5	173 -175
10	CH(CH ₃) ₂	H	(CH ₂) ₈ CH ₃	12	73 -74,5
	CH(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅ CO	C ₆ H ₅	5	169,5-171

Esimerkki 26

15 Alla olevat yhdisteet valmistettiin niitä vastaavista sopivista aineista taulukossa mainittujen esimerkkien mukaisilla menetelmillä.

5



	<u>R¹</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>Esim.</u>	<u>Sp. (°C.)</u>
10	CH ₃	H	CH ₃	16(a)	228 -232
	CH ₃	H	CH ₂ CH=CH ₂	16(a)	156 -159
	CH ₃	H	CH ₂ C(CH ₃)=CH ₂	16(a)	164 -166
	CH ₃	H	CH ₂ CH=CHC ₆ H ₅	16(a)	192 -194
	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	16(a)	172 -175
15	CH ₃	H	CH ₂ (CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	16(a)	159,5-162
	CH ₃	H	4-(NO ₂)C ₆ H ₄	16(a)	212 -214
	CH ₃	ClCH ₂ CO	ClCH ₂ CO	16	120 (haj.)
	CH ₃	CH ₃ CO	CH ₂ (4-(CH ₃ O)C ₆ H ₄)	16	175
	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	16(a)	192 -193
20	CH ₂ CH ₃	CH ₃ CO	(CH ₂) ₇ CH ₃	16	81,5- 82
	CH ₂ CH ₃	CH ₃ CO	(CH ₂) ₈ CH ₃	16	69,5
	CH ₂ CH ₃	CH ₃ CO	(CH ₂) ₉ CH ₃	16	68,5-69
	CH ₂ CH ₃	CH ₃ CO	(CH ₂) ₁₀ CH ₃	16	72
	CH ₂ CH ₃	CH ₃ CO	(CH ₂) ₁₁ CH ₃	16	72.5
25	CH ₂ CH ₃	CH ₃ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃	16	68
	CH ₂ CH ₃	CH ₃ CO	CH ₂ (2-CH ₃ C ₆ H ₄)	16	186 -187
	CH ₂ CH ₃	CH ₃ CO	CH ₂ (3-CH ₃ C ₆ H ₄)	16	168,5
	CH ₂ CH ₃	CH ₃ CO	CH ₂ (4-(CH ₃ O)C ₆ H ₄)	16	157 -158
	CH ₂ CH ₃	C ₆ H ₅ CO	CH ₂ (2-CH ₃ C ₆ H ₄)	17	168 -169
30	CH ₂ CH ₃	C ₆ H ₅ CO	CH ₂ (3-CH ₃ C ₆ H ₄)	17	122 -125
	CH ₂ CH ₃	C ₆ H ₅ CO	CH ₂ (4-CH ₃ C ₆ H ₄)	17	135,5-136
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃ CO	CH ₂ (4-(CH ₃ O)C ₆ H ₄)	16	115 -116

Koostumus 1:

Kuiva kiinteä farmaseuttinen seos valmistetaan sekoittamalla seuraavat aineet keskenään alla mainituissa painosuhteissa:

5	4-hydroksi-2-metyyli-3-(2-nonyyli-1,3,4-oksa-	
	diatsol-5-yyli)-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi	50
	Natriumsitraatti	25
	Algiinihappo	10
	Polyvinyylipyrrolidoni	10
10	Magnesiumstearaatti	5

Sen jälkeen kun seos on sekoitettu huolellisesti, siitä puristetaan tabletit, niin että jokainen tabletti on kooltaan sellainen, että se sisältää 100 mg aktiivista aineosaa. Samalla tavalla valmistetaan myös tabletteja, jotka sisältävät vastaavasti 5, 10, 25 ja 50 mg aktiivista aineosaa käyttämällä kussakin tapauksessa sopiva määrä sopivaa 5-LO-estäjää.

Koostumus 2:

Kuiva kiinteä farmaseuttinen seos valmistetaan yhdistämällä seuraavat aineet alla mainituissa painosuhteissa:

20	4-bentsoyylioksi-2-etyyli-3-(2-fenylyli-1,3,4-oksa-	
	diatsol-5-yyli)-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi	50
	Kalsiumkarbonaatti	20
25	Polyetyleeniglykoli (keskimääräinen molekyyli-	
	paino 4000)	30

Näin valmistettu kuiva kiinteä seos sekoitetaan huolellisesti, niin että saadaan puuterimainen tuote, joka on täysin tasainen. Tätä farmaseuttista seosta sisältävät pehmeät elastiset ja kovatäytetyt kapselit valmistetaan käyttämällä riittävä määrä ainetta jokaiseen kapseliin, niin että jokainen kapseli sisältää 250 mg aktiivista aineosaa.

Koostumus 3:

Suun kautta annettava suspensio

1 000 ml vesipitoista suspensiota, joka sisältää

35	100 mg 4-bentsoyylioksi-2-(2-metoksietoksimetyyli)-3-(2-fenylyli-1,3,4-oksa-	
	diatsol-5-yyli)-1,2-bentsotiatsiini-	

1,1-dioksidia kussakin 5 ml:n annoksessa, valmistetaan käyttäen seuraavia aineosia:

	Bentsotiatsiini-1,1-dioksidiyhdiste	20 g
	Sitruunahappo	2 g
5	Bentsoehappo	1 g
	Sakkarooosi	700 g
	Tragantti	5 g
	Sitruunaöljy	2 g
	Deionisoitu vesi, q.s.	1 000 ml

- 10 Kaikki muut aineosat paitsi bentsotiatsiini-1,1-dioksididi lietetään huolellisesti riittävään määrään vettä, jotta saadaan 850 ml suspensiota. Sen jälkeen sekoitetaan bentsotiatsiini-1,1-dioksidiyhdiste, kunnes se on tasaisesti jakautunut ja lisätään riittävästi vettä, jotta saadaan
- 15 1 000 ml suspensiota.

Valmistus 1

- o-karbometoksi-N-syanometyyllibentseenisulfonamidi
N-syanometyyllisakkariinin (276 g) suspensioon metanolissa (1 000 ml) lisättiin pisaroittain 28-%:ista natriummetoksidia (145 ml) 30 minuutin aikana lämpötilassa 5-10°C. Kun seosta oli sekoitettu lämpötilassa 5-10°C yksi tunti, lisättiin pisaroittain 6-normaalista vetykloridihappoa (HCl) (n. 230 ml), niin että lämpötila oli koko ajan 10-15°C. Saadut kiteet kerättiin suodattamalla, pestiin vedellä ja
- 25 kuivattiin tyhjässä lämpötilassa 50°C 16 tunnin ajan, jolloin saatiin o-karbometoksi-N-syanometyyllibentseenisulfonamidia 264 g (78,7 %).

Sp: 110°C

IR (CHCl₃): 1720, 1170 cm⁻¹

- 30 NMR (CDCl₃): 4,05 (s, 3H), 4,10 (d, J = 7 Hz, 2H), 6,90 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,6 - 8,4 (m).

Valmistus 2

- o-karbometoksi-N-syanometyyli-N-metyyllibentseenisulfonamidi
- 35 o-karbometoksi-N-syanometyyllibentseenisulfonamidin (116 g) ja natriumhydroksidin (16,8 g) seokseen vedessä

(80 ml) ja asetonissa (400 ml) lisättiin metyylijodidia (28 ml) lämpötilassa 20-25°C. Kun sekoitusta oli jatkettu kolme tuntia lämpötilassa 20°C, liuotin poistettiin ja saatiin viskoosi öljy. Lisättiin 400 ml vettä ja seosta uuteettiin dikloorimetaanilla. Saatu uute pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin tuotteena saatiin viskoosia öljyä 108,2 g (88 %).
 IR (CHCl₃): 1730, 1355, 1290, 1165 cm⁻¹
 NMR (CDCl₃): 83,02 (s, 3H, N-CH₃), 4,00 (s, 3H, =CH₃),
 10 4,34 (s, 2H, -CH₂-CN), 7,5 - 8,2 (m, 4H).

Valmistus 3

3-syano-4-hydroksi-2-metyyli-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi
 o-karbometoksi-N-syanometyyli-N-metyyllibentseeni-
 15 sulfonamidin (108 g) liuokseen tolueenissa (600 ml) lisättiin 28-%:ista natriummetoksidi-metanoli-liuosta (83 ml) voimakkaasti sekoittaen. Kahden tunnin kuluttua liuos haihdutettiin n. 400 ml:ksi ja lisättiin vettä (800 ml) viskoo-
 20 sin jäännöksen liuottamiseksi. Liuoksen pH oli säädetty arvoon n. 2 6-normaalisen vetykloridihapon (HCl) avulla. Saatuja kiteitä rakeistettiin yksi tunti, suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin tyhjässä, jolloin saatiin 77,2 g (81,1 %) otsikon mukaista tuotetta. Kun 3,3 g yhdistettä liuotettiin isopropanoliin ja sen jälkeen lisät-
 25 tiin pisaroittain vettä (35 ml), saatiin puhdasta tuotetta saannon ollessa 75 %.

Sp: 157,0 - 158,0°C

IR (KBr): 2220, (CN), 1350, 1180 (SO₂) cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 3,23 (s, 3H, N-CH₃), 7,6 - 8,4 (m, 4H)

30 Massaspektri (EI): m/e 235 (M), 172 (M-SO₃).

Analyysi yhdisteelle C₁₀H₈N₂O₃S:

Laskettu: C 50,84 H 3,41 N 11,86 %

Saatu: C 50,84 H 3,48 N 11,69 %

Valmistus 4

3-syano-2-etyyli-4-hydroksi-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi

o-karbometoksi-N-syanometyylibentseenisulfonamidin

- 5 (6,25 g) (0,025 mol), etyylijodidin (2 ml) ja kaliumkarbonaatin (1,73 g) seosta dimetyyliformamidissa (30 ml) sekoitettiin huoneen lämpötilassa 48 tuntia ja lämpötilassa 50°C kaksi tuntia. Saatu seos sekoitettiin veteen (50 ml) ja uutettiin dikloorimetaanilla. Uute pestiin vedellä, kuivatettiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin
- 10 6,69 g öljyä. Öljy liuotettiin tolueeniin (33 ml), jonka jälkeen lisättiin 28-%:ista natriummetoksidia metanolissa (4,6 ml). Kun seosta oli sekoitettu lämpötilassa 20°C 16 tuntia, se väkevöitiin viskoosiksi öljyksi, johon lisättiin
- 15 50 ml vettä ja sen jälkeen 6-normaalista vetykloridihappoa, jotta pH-arvoksi saatiin 2,0. Saatu kiinteä aine suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin tyhjässä, jolloin saatiin 4,83 g värittömiä kiteitä. Kun suoritettiin uudelleenkiteytys dikloorietaanista, saatiin 4,215 g
- 20 (67,4 %) haluttua tuotetta värittöminä neulamaisina kiteinä.
Sp: 157°C

IR (KBr): 2310, 1360, 1180 cm⁻¹

NMR (asetoni, d₆): 0,96 (t, J = 7 Hz, 3H), 3,65 (q, J = 7, 2H), 7,8 - 8,2 (m, 4H).

- 25 Samalla tavalla, mutta käyttämällä n-propyylijodidia tai isopropyylijodidia etyylijodidin tilalla, valmistetaan vastaavat 2-n-propyyli- ja 2-isopropyyliyhdisteet:

3-syano-2-n-propyyli-4-hydroksi-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi

- 30 Sp: öljy

IR (CHCl₃): 2310, 1360, 1180 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 0,77 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,48 (heks, J = 7 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 7 Hz, 2H), 7,5 - 8,2 (m, 4H).

- 35 3-syano-2-isopropyyli-4-hydroksi-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi

Sp: 149-153°C

IR (KBr): 2240, 1350, 1185 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): 1,16 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 4,37 (pent, $J = 7$ Hz, 1H), 7,5 - 8,3 (m, 4H).

Valmistus 5

5 3-syano-4-hydroksi-2-(2-metoksietoksimetyyli)-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi

o-karbometoksi-N-syanometyylibentseenisulfonamidin (6,25 g) liuokseen dikloorimetaanissa (50 ml) lisättiin trietyyliamiinia (2,5 g) ja sen jälkeen beeta-metoksietoksimetyylikloridia (3,12 g) lämpötilassa $5-10^\circ\text{C}$. Kun seosta oli sekoitettu yksi tunti huoneen lämpötilassa, se pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin. Saatuu öljyyn lisättiin tolueenia (33 ml) ja sen jälkeen 28-%:ista natriummetoksidia metanolissa (4,6 ml) ja sekoi-

10 tusta jatkettiin vielä 16 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Seos uutettiin vedellä (50 ml) ja vesipitoinen kerros tehtiin happamaksi 6-normaalilla vetykloridihapolla (HCl), niin että pH-arvoksi saatiin 2 ja uutettiin dikloorimetaaniin. Saatu orgaaninen kerros pestiin vedellä, kuivattiin

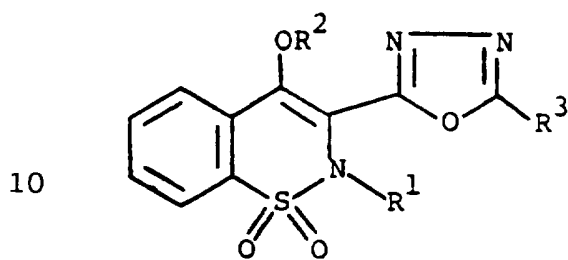
20 natriumsulfaatilla ja väkevöitiin viskoosiksi öljyksi, joka käsiteltiin silikageelipylväskromatografiaa (SiO_2 , 100 g) käyttäen ja eluoiitiin liuotinseoksella ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH} = 4:1$), jolloin saatiin otsikon mukainen tuote viskoosina öljynä.

IR (CHCl_3): 2220, 1360, 1185 cm^{-1}

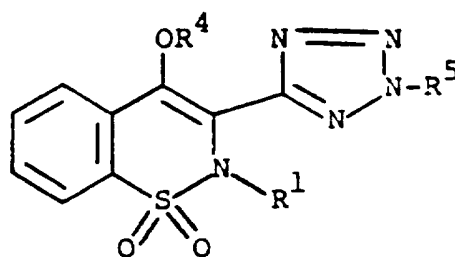
25 NMR (CDCl_3): 3,23 (s, 3H), 3,1 - 3,7 (m, 4H), 5,1 (s, 3H), 7,5 - 8,2 (m).

Patenttivaatimus

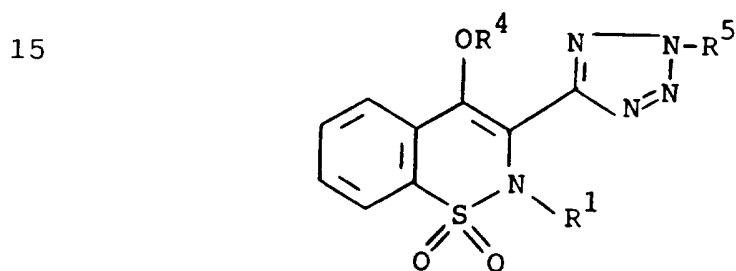
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten kaavojen (I), (II-A) ja (II-B) mukaisten 1,2-bentsotiatsiinien valmistamiseksi,



(I)



(II-A)



(II-B)

joissa kaavoissa R¹ on alkyyli, jossa on 1-8 hiiliatomia, tai $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nOR^6$, jossa m ja n ovat lukuja 1-4 ja R⁶ on alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia;

R² on vety, alkanoyyli, jossa on 2-15 hiiliatomia, sykloalkyylikarbonyyli, jonka sykloalkyyliosassa on 3-8 hiiliatomia, tai bentsoyyli, joka voi olla substituoitu NO₂- tai CH₃O-ryhmällä;

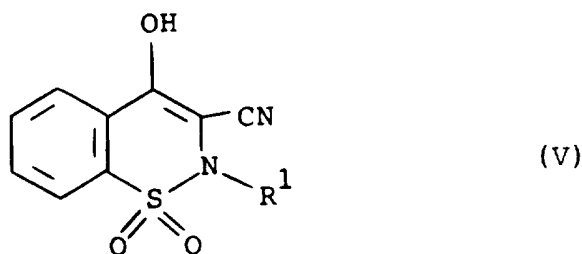
R³ on alkyyli, jossa on 1-15 hiiliatomia, sykloheksyyli, tai fenyyli, joka voi olla substituoitu CH₃-,

CH₃(CH₂)₃O- tai CH₃O-ryhmällä;

R⁴ on vety, alkanoyyli, jossa on 2-15 hiiliatomia tai bentsoyyli; ja

R⁵ on vety, alkyyli, jossa on 1-15 hiiliatomia, alkanoyyli, jossa on 2-15 hiiliatomia, alkenyyli, sykloheksyyli, sykloheksyylikarbonyyli, fenyylietyyli, bentsyyli tai

bentsoyyli, joissa bentsyylirengas voi olla substituoitu CH_3- , $\text{CH}_3\text{O}-$ tai $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{O}-$ ryhmällä, tunnettu siitä, että yhdiste, jolla on kaava



10

jossa R^1 on edellä määritelty, saatetaan reagoimaan natriumatsidin kanssa ammoniakkin tai amiinin happoadditiosuolan läsnä ollessa inertissä liuottimessa, jolloin saadaan kaavan (II-A) tai (II-B) mukainen yhdiste, jossa R^4 ja R^5 ovat vetyjä, minkä jälkeen

15

(a) alkyloidaan, aryylialkyloidaan tai asyloidaan näin saatu yhdiste, jolloin saadaan kaavan (II-A) tai (II-B) mukainen yhdiste, jossa R^4 ja/tai R^5 ovat muuta kuin vetyjä, tai

20

(b) hajotetaan termisesti kaavan (II-A) tai (II-B) mukainen yhdiste, joissa R^5 on asyyli, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, minkä jälkeen haluttaessa

25

(i) hydrolysoidaan emäksisesti kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^2 on asyyli, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^2 on vety, tai

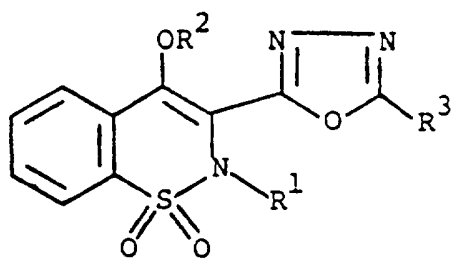
(ii) asyloidaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^2 on vety, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^2 on asyyli.

Patentkrav

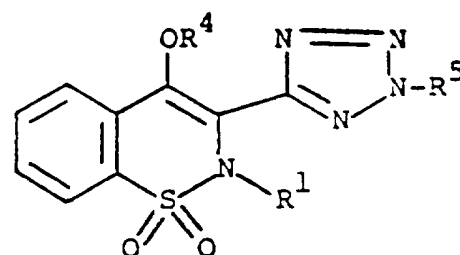
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 1,2-bensotiaziner med formlerna (I), (II-A) och (II-B),

5

10

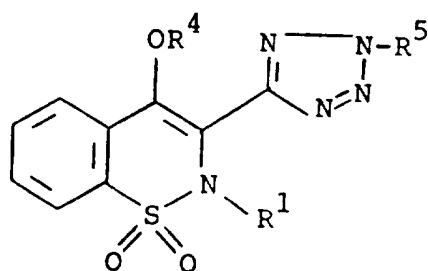


(I)



(II-A)

15



(II-B)

20

där R^1 är alkyl med 1-8 kolatomer eller $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nOR^6$, där m och n är talen 1-4 och R^6 är alkyl med 1-6 kolatomer;

25

R^2 är väte, alkanoyl med 2-15 kolatomer, cykloalkylkarbonyl med 3-8 kolatomer i cykloalkyldelen, eller bensoyl, som kan vara substituerad med en NO_2 - eller CH_3O -grupp; R^3 är alkyl med 1-15 kolatomer, cyklohexyl eller fenyl, som kan vara substituerad med en CH_3 -, $CH_3(CH_2)_3O$ - eller CH_3O -grupp;

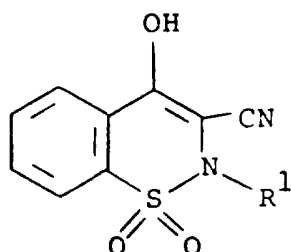
30

R^4 är väte, alkanoyl med 2-15 kolatomer eller bensoyl; och

35

R^5 är väte, alkyl med 1-15 kolatomer, alkanoyl med 2-15 kolatomer, alkenyl, cyklohexyl, cyklohexylkarbonyl, fenyletyl, bensyl eller bensoyl, i vilka bensylringen kan vara substituerad med en CH_3 -, CH_3O - eller $CH_3(CH_2)_3O$ -

grupp, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln (V)



10

där R¹ betecknar samma som ovan, omsätts med natriumazid i närvaro av ett syraadditionssalt av ammoniak eller en amin i ett inert lösningsmedel, varvid erhålls en förening med formeln (II-A) eller (II-B), där R⁴ och R⁵ är väte, varefter

15

(a) alkyleras, arylalkyleras eller acyleras den så erhållna föreningen, varvid erhålls en förening med formeln (II-A) eller (II-B), där R⁴ och/eller R⁵ är annat än väte, eller

20

(b) termiskt sönderdelas en förening med formeln (II-A) eller (II-B), där R⁵ är acyl, varvid erhålls en förening med formeln (I), varefter, om så önskas,

25

(i) hydrolyseras basiskt en förening med formeln (I), där R² är acyl, varvid erhålls en förening med formeln (I), där R² är väte, eller

(ii) acyleras en förening med formeln (I), där R² är väte, varvid erhålls en förening med formeln (I), där R² är acyl.

30