



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 166320

(51) Int. Cl.⁵ C 07 D 257/04

(83)

(21) Patentsøknad nr. 810675
(22) Inngivelsesdag 27.02.81
(24) Lopedag 27.02.81
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(86) Int. inngivelsesdag og int. søknads nr. -

(85) Videreføringsdag -

(41) Alment tilgjengelig fra 31.08.81

(44) Utlegningsdag 25.03.91

(71)(73) Søker/Patenthaver OTSUKA PHARMACEUTICAL COMPANY, LTD., (72) Oppfinner MINORU UCHIDA,
No. 9, Kandatsukasa-cho 2-chome, Komatsujima-shi, Tokushima-ken,
Chiyoda-ku, Tokyo-to, JP TAKAO NISHI,
Itano-gun, Tokusjima-ken,
KAZUYUKI NAKAGAWA,
Tokushima-shi, Tokushima-ken,
JP

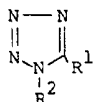
(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor AS, Oslo.

(30) Prioritet begjært 29.02.80, JP, nr. 25521/80,
01.03.80, JP, nr. 25707/80,
01.03.80, JP, nr. 25708/80,
03.03.80, JP, nr. 27084/80,
16.09.80, JP, nr. 128160/80,
30.09.80, JP, nr. 136902/80,
06.10.80, JP, nr. 140051/80.

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMANGSMÅTE VED FREMSTILLING AV
TERAPEUTISK AKTIVE TETRAZOLDERIVATER.

(57) Sammendrag

Tetrazolderivater av formel:



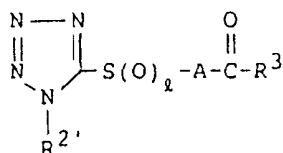
(1)

hvor R^1 er lavere alkyl, fenyl eller en gruppe av
formel: $-\text{S}(\text{O})_x-\text{A}-(\text{X})_m-\text{R}^3$ og R^2 er hydrogen, lavere
alkyl, fenyl eller cycloalkyl når R^1 er gruppen
 $-\text{S}(\text{O})_x-\text{A}-(\text{X})_m-\text{R}^3$, eller R^2 er en gruppe av formel:
 $-\text{B}-\text{CO}-\text{R}^4$ når R^1 er lavere alkyl eller fenyl, og
farmasøytisk akseptable salter derav har profylak-
tisk og terapeutisk aktivitet overfor peptisk og/
eller tolvfingertarmsår og er anvendbare som anti-
sår-legemiddel. Fremstilling av forbindelsene er
beskrevet.

(56) Anførte publikasjoner Norsk (NO) alment tilgjengelig patentsøknad nr. 810637,
BRD (DE) off.skrift nr. 1670183, 2913164, 3014672,
Britisk (GB) patentsøknad, publ.nr. 2019392,
USA (US) patent nr. 3578674, 3743646, 3767667, 4110338.
R.A. La Forge et al, J. Org. Chem., 21 (1956), pp 767-771.

Foreliggende oppfinnelse angår fremstilling av nye, terapeutisk aktive tetrazolderivater. De nye forbindelser kan anvendes for behandling av peptisk og tolvfingertarmsår.

Forbindelsene som fremstilles ifølge oppfinnelsen er tetrazolderivater av formelen:



hvor $\text{R}^{2'}$ er hydrogen, lavere alkyl, fenyl, cycloalkyl med 3 - 8 carbonatomer, ℓ er 0, 1 eller 2, A er alkylene men 1 - 8 carbonatomer, og R^3 er lavere alkyl, cycloalkyl med 3 - 8 carbonatomer, nafthyl, fenyl(lavere alkyl) som kan ha en halogensubstituent på fenylringen, fenyl som kan ha 1-3 substituenten valgt fra gruppen bestående av halogen, lavere alkyl, lavere alkoxy, lavere alkanoylamino, hydroxy, carboxy og amino, lavere alkyl substituert med en heterocyklisk gruppe som kan ha en substituent valgt fra lavere alkyl og amino, hvor den heterocykliske gruppe er valgt blant pyridyl, furyl og thiazolyl, eller en heterocyklisk gruppe som inneholder 1 - 4 heteroatomer valgt fra nitrogen, oxygen og svovel og som kan ha 1 - 2 substituenten valgt fra gruppen bestående av lavere alkyl, halogen, carboxy, oxo, amino, lavere alkoxy, carbonyl, lavere alkoxy, hydroxy, nitro, fenyl, cycloalkyl med 3 - 8 carbonatomer og lavere alkylamino, hvor den heterocykliske gruppe som inneholder 1 - 4 heteroatomer er valgt blant thienyl, furyl, pyrrolyl, pyridyl, pyranlyl, pyrimidyl, kinolyl, 1,2,3,4-tetrahydrokinolyl, imidazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1H-1,2,4-triazolyl, 4H-1,2,4-triazolyl, thiazolyl, 1,2,3,4-tetrazolyl, benzimidazolyl, kinazolyl, 2,4-dihydrokinazolyl og 3H,4H-1,3,4-benzotriazepinyl, forutsatt at når ℓ er 0 og A er $-\text{CHR}'-\text{CH}_2-$, (R' er C_{1-4} alkyl), er R^3 ikke fenyl eller fenyl med en substituent valgt fra C_{1-4} alkyl, C_{1-6} alkanoylamino og C_{1-6} alkoxy, eller farmasøytisk akseptable salter derav.

166320

2

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen har profylaktisk eller terapeutisk aktivitet overfor peptisk og/eller tolvfingertarmsår, og er anvendbare som medikament for behandling av peptiske og/eller tolvfingertarmsår i mennesker og andre dyr.

I foreliggende beskrivelse angir uttrykket "lavere alkyl" en rettkjedet eller forgrenet alkylgruppe med 1 - 6 carbonatomer og innbefatter for eksempel methyl, ethyl, propyl, isorpropyl, butyl, tert.-butyl, pentyl og hexyl. Uttrykket "cycloalkyl" angir en cycloalkylgruppe med 3 - 8 carbonatomer og innbefatter for eksempel cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl og cyclooctyl. Uttrykket "lavere alkoxy" angir en alkoxygruppe med 1 - 6 carbonatomer og omfatter for eksempel methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, tert.-butoxy, pentyloxy og hexyloxy. Uttrykket "alkylen med 1 - 8 carbonatomer" innbefatter heptamethylen, 4-methylheptamethylen og octamethylen i tillegg til de ovenfor angitte lavere alkylener. Uttrykket "halogen" angir fluor, klor, brom og jod. Uttrykket "lavere alkanoylamino" angir en alkanoylaminogruppe med 1 - 6 carbonatomer i alkanoyldelen og innbefatter for eksempel formamido, acetamido, propionamido, butyramido, isobutyramido, pentyramido og hexyramido. Uttrykket "lavere alkoxycarbonyl" angir en alkoxycarbonylgruppe med 1 - 6 carbonatomer i alkoxydelen og innbefatter for eksempel methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, tert.-butoxycarbonyl, pentyloxycarbonyl og hexyloxycarbonyl. Uttrykket "lavere alkylamino" angir en monoalkyl- eller dialkylamino- gruppe med 1 - 6 carbonatomer i alkyl delen og innbefatter for eksempel methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino, butylamino, tert.-butylamino, pentylamino, hexylamino, dimethylamino, diethylamino, methylethylamino, dibutylamino og dihexylamino.

"Fenyl(lavere)alkyl" innbefatter benzyl, 2-fenylethyl, 1-fenylethyl, 3-fenylpropyl, 4-fenylbutyl, 1,1-dimethyl-2-fenylethyl, 5-fenylpentyl, 6-fenylhexyl og 2-methyl-3-fenylpropyl. Uttrykket "fenyl(lavere)alkyl med

en halogensubstituent på fenyrlingen" innbefatter 4-klorbenzyl, 3-brombenzyl, 2-fluorbenzyl, 2-(2-bromfenyl)-ethyl, 2-(3-klorfenyl)ethyl, 2-(4-jodfenyl)ethyl, 1-(2-jodfenyl)-ethyl, 1-(3-klorfenyl)ethyl, 1-(4-bromfenyl)-ethyl, 3-(2-fluorfenyl)propyl, 3-(3-klorfenyl)propyl, 3-(4-bromfenyl)-propyl, 4-(2-klorfenyl)butyl, 4-(3-bromfenyl)butyl, 4-(4-jodfenyl)butyl, 1,1-dimethyl-2-(4-klorfenyl)ethyl, 5-(4-bromfenyl)pentyl, 5-(2-klorfenyl)pentyl, 5-(3-fluorfenyl)-pentyl, 6-(2-klorfenyl)hexyl, 6-(3-jodfenyl)hexyl, 6-(4-bromfenyl)hexyl og 2-methyl-3-(4-klorfenyl)propyl.

Uttrykket "fenyl som kan ha 1 - 3 substituenten valgt fra gruppen bestående av halogen, lavere alkyl, lavere alkoxy, lavere alkanoylamino, hydroxy, carboxy og imino" innbefatter fenyl, 2-klorfenyl, 3-klorfenyl, 4-klorfenyl, 2-fluorfenyl, 3-fluorfenyl, 4-fluorfenyl, 2-bromfenyl, 3-bromfenyl, 4-bromfenyl, 2-jodfenyl, 4-jodfenyl, 3,5-diklorfenyl, 2,6-diklorfenyl, 3,4-diklorfenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,5-dibromfenyl, 3,4,5-triklorfenyl, 2-methylfenyl, 3-methylfenyl, 4-methylfenyl, 2-ethylfenyl, 3-ethylfenyl, 4-ethylfenyl, 3-isopropylfenyl, 4-hexylfenyl, 3,4-dimethylfenyl, 2,5-dimethylfenyl, 3,4,5-trimethylfenyl, 2-methoxyfenyl, 3-methoxyfenyl, 4-methoxyfenyl, 3-ethoxyfenyl, 3-ethoxyfenyl, 4-ethoxyfenyl, 4-isopropoxyfenyl, 4-hexyloxyfenyl, 3,4-dimethoxyfenyl, 3,4-diethoxyfenyl, 3,4,5-trimethoxyfenyl, 2,5-dimethoxyfenyl, 2-acetamidofenyl, 3-acetamidofenyl, 4-acetamidofenyl, 4-formamidofenyl, 2-propionamidofenyl, 3-butyramidofenyl, 4-hexylamidofenyl, 3,4-diacetamidofenyl, 2-hydroxyfenyl, 3-hydroxyfenyl, 4-hydroxyfenyl, 3,4-dihydroxyfenyl, 3,4,5-trihydroxyfenyl, 2-carboxyfenyl, 3-carboxyfenyl, 4-carboxyfenyl, 3,4-dicarboxyfenyl, 2-aminofenyl, 3-aminofenyl, 4-aminofenyl, 2,4-diaminofenyl, 3-methyl-4-klorfenyl, 2-klor-6-methylfenyl, 2-methoxy-3-klorfenyl og 3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyfenyl.

Uttrykket "heterocyklisk gruppe-substituert lavere alkyl som kan ha en substituent valgt fra lavere alkyl og amino på den heterocykliske ring" som definert for gruppen R^3 innbefatter 2-pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl, 4-pyridyl-

methyl, 1-(2-pyridyl)ethyl, 2-(2-pyridyl)ethyl, 3-(4-pyridyl)propyl, 4-(2-pyridyl)butyl, 5-(3-pyridyl)pentyl, 6-(2-pyridyl)hexyl, 1,1-dimethyl-2-(2-pyridyl)ethyl, (2-methyl-6-pyridyl)methyl, (4-methyl-2-pyridyl)methyl, 2-furylmethyl, 3-furylmethyl, 1-(2-furyl)ethyl, 2-(2-furyl)-ethyl, 5-(3-furyl)pentyl, 6-(2-furyl)hexyl, 4-(2-furyl)-butyl, -(2-furyl)propyl, (5-methyl-2-furyl)methyl, (3-methyl-2-furyl)methyl, (2-methyl-3-furyl)methyl, 2-thiazolylmethyl, 4-thiazolylmethyl, (2-methyl-4-thiazolyl)methyl, 2-(2-ethyl-4-thiazolyl)ethyl, 3-(2-thiazolyl)propyl, 4-(2-methyl-5-thiazolyl)butyl, 6-(2-butyl-4-thiazolyl)hexyl, 1,1-dimethyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethyl, 2-amino-6-pyridylmethyl, 4-amino-2-pyridylmethyl, 2-(6-amino-2-pyridyl)-ethyl, 5-amino-2-furylmethyl, 3-amino-2-furylmethyl, 4-(2-amino-3-furyl)propyl, 4-amino-2-thiazolylmethyl, 2-(2-amino-4-thiazolyl)ethyl og 1,1-dimethyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)-ethyl.

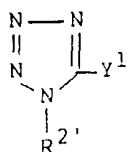
Uttrykket "heterocyklisk gruppe inneholdende 1 - 4 heteroatomer valgt fra nitrogen, oxygen og svovel som kan ha 1 - 2 substituenten valgt fra gruppen bestående av lavere alkyl, halogen, carboxy, oxo, amino, lavere alkoxy-carbonyl, lavere alkoxy, hydroxy, nitro, fenyl, cycloalkyl og lavere alkylamino" som definert for gruppen R^3 innbefatter for eksempel heterocykliske grupper slik som thienyl, furyl, pyrrolyl, pyridyl, pyranyl, pyrimidyl, kinolyl, 1,2,3,4-tetrahydrokinolyl, imidazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1H-1,2,4-triazolyl, 4H-1,2,4-triazolyl, thiazolyl, 1,2,3,4-tetrazolyl, benzimidazolyl, kinazolyl, 2,4-dihydrokinazolyl, 3H,4H-1,3,4-benzotriazepinyl, og de heterocykliske grupper med 1 til 2 substituenten på ringen derav. Egnede eksempler på disse heterocykliske grupper er 2-thienyl, 3-thienyl, 4-methyl-2-thienyl, 5-ethyl-2-thienyl, 5-hexyl-2-thienyl, 3-klor-2-thienyl, 2-klor-3-thienyl, 5-brom-3-thienyl, 5-fluor-2-thienyl, 4,5-diethyl-2-thienyl, 5-amino-2-thienyl, 4-nitro-2-thienyl, 5-carboxy-2-thienyl, 4-methoxy-2-thienyl, 2-furyl, 3-furyl, 4-methyl-2-furyl, 5-ethyl-2-furyl, 2,5-dimethyl-3-furyl, 4-ethoxy-2-furyl, 5-butoxy-2-furyl, 5-amino-2-furyl, 4-klor-2-furyl, 5-brom-

- 3-furyl, 5-carboxy-2-furyl, 5-propoxycarbonyl-2-furyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, 4-methyl-2-pyrrolyl, 1-methyl-2-pyrrolyl, 5-tert.-butyl-2-pyrrolyl, 5-klor-2-pyrrolyl, 4-jod-3-pyrrolyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 3-methyl-
5 2-pyridyl, 3-hydroxy-2-pyridyl, 6-methoxy-2-pyridyl, 6-methyl-2-pyridyl, 2,3-dimethyl-6-pyridyl, 5-nitro-2-pyridyl, 5-klor-2-pyridyl, 4-hydroxy-2-pyridyl, 6-ethyl-2-pyridyl, 5-hydroxy-2-pyridyl, 4-ethoxy-2-pyridyl, 5-hexyloxy-2-pyridyl, 6-fenyl-2-pyridyl, 3-nitro-3-pyridyl, 4-nitro-2-
10 pyridyl, 4-brom-2-pyridyl, 6-fluor-2-pyridyl, 4-amino-2-pyridyl, 3-klor-2-pyridyl, 3-carboxy-2-pyridyl, 6-carboxy-2-pyridyl, 2-pyranyl, 3-pyranyl, 4-pyranyl, 4-methyl-2-pyranyl, 2-pyrimidyl, 4-pyrimidyl, 5-pyrimidyl, 4-methyl-2-pyrimidyl, 5-hexyl-2-pyrimidyl, 6-propyl-2-pyrimidyl, 5-
15 methyl-2-pyrimidyl, 4-pentyl-2-pyrimidyl, 2-amino-4-methyl-6-pyrimidyl, 4-hydroxy-2-pyrimidyl, 4-amino-2-pyrimidyl, 4-nitro-2-pyrimidyl, 4-carboxy-2-pyrimidyl, 4-methoxy-2-pyrimidyl, 2-kinolyl, 3-methyl-2-kinolyl, 4-methoxy-2-kinolyl, 5-nitro-2-kinolyl, 3-klor-2-kinolyl, 3-hydroxy-2-
20 kinolyl, 5-amino-2-kinolyl, 4-kinolyl, 2-hydroxy-5-kinolyl, 2-hydroxy-6-kinolyl, 2-hydroxy-7-kinolyl, 2-hydroxy-8-kinolyl, 2-methoxy-7-kinolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 1-methyl-2-imidazolyl, 4-klor-2-imidazolyl, 5-methoxy-2-imidazolyl, 5-hydroxy-2-imidazolyl, 4-amino-2-imidazolyl,
25 1-nitro-2-imidazolyl, 4H-1,2,4-triazol-5-yl, 1H-1,2,4-triazol-5-yl, 4H-1,2,4-triazol-3-yl, 4-methyl-1,2,4-triazol-3-yl, 3,4-dimethyl-1,2,4-triazol-5-yl, 3-methoxy-1,2,4-triazol-5-yl, 3-amino-1,2,4-triazol-5-yl, 3-nitro-1,2,4-triazol-5-yl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl,
30 4-methyl-2-thiazolyl, 4-methoxy-2-thiazolyl, 2-amino-4-thiazolyl, 4-nitro-2-thiazolyl, 5-hydroxy-2-thiazolyl, 2-benzimidazolyl, 4-methyl-2-benzimidazolyl, 5-methoxy-2-benzimidazolyl, 6-amino-2-benzimidazolyl, 7-nitro-2-benzimidazolyl, 4-hydroxy-2-benzimidazolyl, 1,2,3,4-tetra-
35 zol-1-yl, 1,2,3,4-tetrazol-5-yl, 1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl, 1-ethyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl, 1-propyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl, 1-butyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl, 1-pentyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl, 1-hexyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl, 1-

cyclohexyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl, 1-cyclopropyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl, 1-cyclobutyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl, 1-cyclopentyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl, 1-cycloheptyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl, 1-cyclooctyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl, 1-fenyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl, 5-methyl-1,2,3,4-tetrazol-1-yl, 5-methylamino-1,2,3,4-tetrazol-1-yl, 5-butylamino-1,2,3,4-tetrazol-1-yl, 3,4-dihydroxykinazolin-4-on-2-yl (4-hydroxykinazolin-2-yl), kinazolin-2-yl, kinazolin-4-yl, 3-methyl-3,4-dihydrokinazolin-4-on-2-yl, 5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-methoxy-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-nitro-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-hydroxy-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-klor-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-carboxy-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 1,3,4-thiadiazol-2-yl, 5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl, 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl, 5-methoxy-1,3,4-thiadiazol-2-yl, 5-klor-1,3,4-thiadiazol-2-yl, 5-hydroxy-1,3,4-thiadiazol-2-yl, 5-nitro-1,3,4-thiadiazol-2-yl, 3,4-dihydrocarbostyryl-6-yl, 1-methyl-3,4-dihydrocarbostyryl-6-yl, 1-propyl-3,4-dihydrocarbostyryl-6-yl, 3H,4H-1,3,4-benzotriazepin-5-on-2-yl og 3-methyl-3H,4H-1,3,4-benzotriazepin-5-on-2-yl.

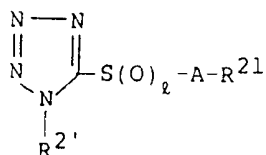
De nye forbindelsene med formel (1) fremstilles ved at

(a) en forbindelse med formelen:



hvor $\text{R}^{2'}$ er som definert ovenfor, og Y^1 er halogen, mercapto eller amidinothio, omsettes med en forbindelse med formelen: $\text{Y}^2 - \text{A} - \text{CO} - \text{R}^3$, hvor A og R^3 er som definert ovenfor, og Y^2 er halogen når Y^1 er mercapto eller amidinothio, eller Y^2 er mercapto eller amidinothio når Y^1 er halogen, eller

(b) en forbindelse med formelen:



5

hvor $\text{R}^{2'}$, ℓ og A er som definert ovenfor, og R^{21} er en Y-gruppe (Y er halogen), cyano, en gruppe med formelen MgY hvor Y er som definert ovenfor, carboxygruppe, en gruppe med formelen $-\text{CO}-\text{Y}$ hvor Y er som definert ovenfor, eller en gruppe

10

med formelen $-\text{OCO}-\text{A}-\text{S(O)}_2$ $\begin{array}{c} \text{N} \text{---} \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{N} \text{---} \text{C} \\ | \\ \text{R}^{2'} \end{array}$ hvor $\text{R}^{2'}$, A og ℓ er som

15

definert ovenfor, omsettes med en forbindelse med formelen R^3-R^{22} hvor R^3 er som definert ovenfor og R^{22} er en gruppe med formelen MgY hvor Y er som definert ovenfor, cyanogruppe,

20

Li, R^3-CuLi , en gruppe med formelen $\begin{array}{c} \text{Li} \\ \diagup \\ \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{S} \\ \diagdown \text{S} \end{array} \text{F} \end{array}$ hvor F er

C_{1-6} alkylen, eller hydrogen, forutsatt at når R^{21} er CN, er R^{22} MgY ; når R^{21} er MgY , er R^{22} CN; når R^{21} er $-\text{COOH}$, er R^{22} Li eller hydrogen; når R^{21} er $-\text{CO}-\text{Y}$, er R^{22} MgY , R^3-CuLi

25

eller hydrogen; når R^{21} er Y, er R^{22} $\begin{array}{c} \text{Li} \\ \diagup \\ \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{S} \\ \diagdown \text{S} \end{array} \text{F} \end{array}$ hvor F er som

ovenfor, og når R^{21} er

30

$-\text{OCO}-\text{A}-\text{S(O)}_2$ $\begin{array}{c} \text{N} \text{---} \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{N} \text{---} \text{C} \\ | \\ \text{R}^{2'} \end{array}$ er R^{22} halogen; og forutsatt at når

35

R^{22} er hydrogen, er R^3 ikke C_{1-6} alkyl, cycloalkyl med 3 - 8 carbonatomer, fenyl(C_{1-6})alkyl som kan ha en halogensubstituent på fenylringen, eller C_{1-6} alkyl substituert med en heterocyklisk gruppe som kan ha en substituent valgt fra C_{1-6} alkyl og amino,

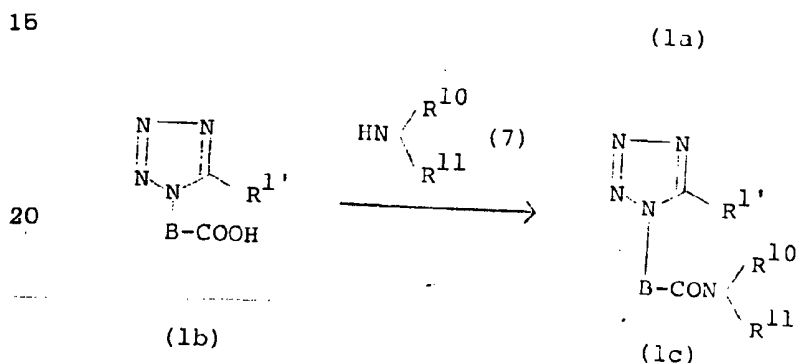
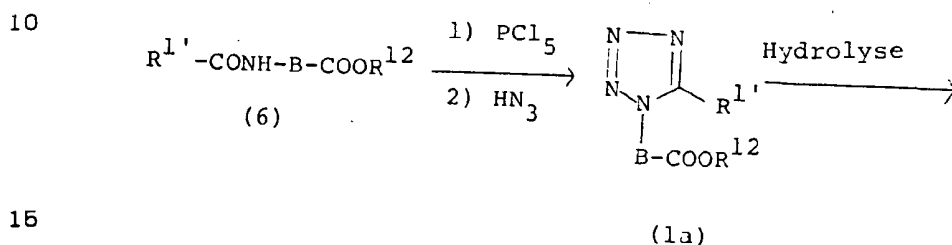
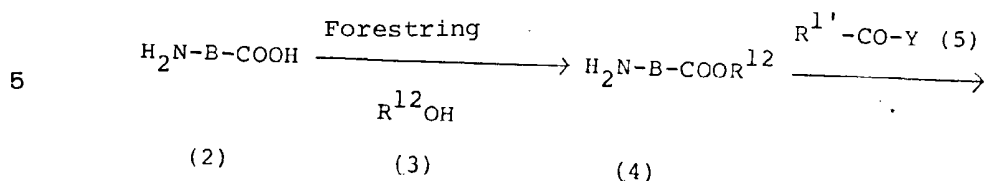
166320

6b

og eventuelt etterfulgt av oxydasjon av den resulterende forbindelse og ytterligere eventuelt fjerning av thioketal-

beskyttelsesgruppen: $\begin{array}{c} \text{S} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{F} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{S} \end{array}$.

Således fremstilles forbindelsene ved fremgangsmåtealternativ a) ifølge reaksjonskjema III nedenfor, mens alternativ b) er vist i skjemaene VIII - XIV. Skjemaene IV - VII og XV - XVIII viser fremstillingen av utgangsmaterialer brukt i henholdsvis skjema III og XIV, mens skjema XIX viser eventualitetstrinn ifølge krav 1. Skjemaene I og II viser fremstilling av andre forbindelser, men det er vist til forklaringer under disse skjemaene i de senere reaksjonsskjemaer.

Reaksjonsskjema I

25 hvori R^{10} , R^{11} og B er som ovenfor definert, $\text{R}^{1'}$ er lavere alkyl eller fenyl, R^{12} er lavere alkyl og Y er halogen.

I det ovenfor angitte reaksjonsskjema I kan omsetningen mellom aminocarboxylsyren (2) og en lavere alkohol (3) utføres under betingelser som generelt anvendes ved konvensjonelle forestringsreaksjoner, og utføres vanligvis i nærvær av en katalysator. Katalysatoren kan være hvilken som helst som vanligvis anvendes i konvensjonelle forestringsreaksjoner. Egnede eksempler på katalysatorer er uorganiske syrer (f.eks. saltsyregass, konsentrert svovelsyre, fosforsyre, polyfosforsyre, bortrifluorid, perklorsyre), organiske syrer (f.eks. trifluoreddiksyre, trifluormethansulfonsyre, naphthalensulfonsyre, p-toluensulfonsyre, benzensulfonsyre,

30

35

ethansulfonsyre), trifluormethansulfonsyreanhydrid, thionylklorid, acetondimethylacetal og lignende. Sure ionebytte-harpikser kan også anvendes som katalysator. Mengden av disse katalysatorer er ikke kritiske, men kan være innen 5 det område som anvendes ved konvensjonelle forestringsreaksjoner.

Den ovenfor angitte forestringsreaksjon kan utføres i et egnet løsningsmiddel eller uten anvendelse av noe løsningsmiddel. Alle løsningsmidler som anvendes i de konvensjonelle forestringsreaksjoner kan anvendes. Egnede eksempler 10 på løsningsmiddel er aromatiske hydrocarboner (f.eks. benzen, toluen, xylen), halogenerte hydrocarboner (f.eks. diklormethan, diklorethan, kloroform, carbontetraklorid), ethere (f.eks. diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 15 ethylenglycol-monomethylether) eller lignende.

Forbindelse (2) og forbindelse (3) kan anvendes innen et vidt forhold, men for å oppnå den ønskede forbindelse i et høyt utbytte, anvendes den sistnevnte i et stort 20 overskudd i forholdet til den førstnevnte når intet løsningsmiddel anvendes, og den sistnevnte anvendes i en mengde på 1 - 5 mol, fortrinnsvis 1 til 2 mol, til 1 mol av den førstnevnte ved anvendelse av et løsningsmiddel. Reaksjonen utføres fortrinnsvis idet dannet vann fjernes fra reaksjonssystemet ved anvendelse av et egnet tørkemiddel slik som 25 vannfritt calsiumklorid, vannfritt kobbersulfat, vannfritt calsiumsulfat eller fosforpentoxyd for å øke utbyttet av produktet. Reaksjonstemperaturen er ikke kritisk men er fortrinnsvis innen området fra -20 til 200°C , helst fra 0 til 150°C . Reaksjonstiden kan variere med typer av 30 utgangsmaterialer og reaksjonsbetingelsene, men reaksjonen fullføres vanligvis i løpet av 10 minutter til 20 timer.

Aminocarboxylsyreesteren (4) erholdt ved den ovenfor angitte forestringsreaksjon omsettes deretter med et carboxylsyrehalogenid (5) i nærvær av et dehydrohalogeneringsmiddel. Som dehydrohalogeneringsmiddel anvendes 35 vanligvis basiske forbindelser. Egnede eksempler på basiske forbindelser er uorganiske baser slik som natriumhydroxyd, kaliumhydroxyd, natriumcarbonat, kaliumcarbonat, natrium-

hydrogencarbonat, kaliumhydrogencarbonat eller sølvcarbonat, alkoholater slik som natriummethylat og natriumethylat, og organiske baser slik som triethylamin, pyridin, N,N-dimethylanilin, N-methylmorfolin, 4-dimethylaminopyridin, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]nonen-5 (DBN), 1,5-diazabicyclo[5.4.0]-undecen-5 (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO). Aminocarboxylsyreesteren (4) kan anvendes som løsningsmiddel ved anvendelse i en overskuddsmengde i stedet for anvendelse av noe spesifisert løsningsmiddel.

Den ovenfor angitte reaksjon utføres i et egnet løsningsmiddel eller uten anvendelse av noe løsningsmiddel. Alle inerte løsningsmidler som ikke gir uønskede effekter på reaksjonen kan anvendes. Egnede eksempler på løsningsmiddel er halogenerte hydrocarboner (f.eks. kloroform, methylenklorid, carbontetraklorid), ethere (f.eks. diethylether, tetrahydrofuran, dioxan), aromatiske hydrocarboner (f.eks. benzen, toluen, xylen), estere (f.eks. methylacetat, ethylacetat), ikke-protoniske polare løsningsmidler (f.eks. N,N-dimethylformamid, dimethylsulfoxyd, hexamethylfosforsyre-triamid) eller lignende.

Mengden av forbindelse (4) og forbindelsen (5) er ikke kritisk, men ved anvendelse av et løsningsmiddel anvendes den sistnevnte vanligvis i minst ekvimolare mengder, fortrinnsvis 1 til 2 mol til 1 mol av den førstnevnte. Reaksjonstemperaturen og reaksjonstiden er ikke kritisk, men reaksjonen utføres vanligvis ved en temperatur på -30 til 100° C, fortrinnsvis 0 til 50° C, i fra 30 minutter til 12 timer.

Den således erholdte forbindelse (6) omsettes med PCl_5 i et egnet løsningsmiddel. Alle inerte løsningsmidler som ikke gir uønsket effekt på reaksjonen kan anvendes. Egnede eksempler på løsningsmiddel er aromatiske hydrocarboner (f.eks. benzen, xylen, toluen), halogenerte aromatiske hydrocarboner (f.eks. klorbenzen, brombenzen), ethere (f.eks. diethylether, dioxan), alifatiske hydrocarboner (f.eks. n-hexan, n-heptan), eller lignende.

PCl_5 anvendes vanligvis i en mengde på 1 til 2 mol, fortrinnsvis 1 til 1,2 mol, til 1 mol av forbindelsen (6).

Reaksjonen utføres vanligvis ved en temperatur på fra -20 til 50°C , fortrinnsvis $0 - 25^{\circ}\text{C}$ i et tidsrom av fra 30 minutter til 5 timer.

Det resulterende iminderivat omsettes deretter med HN_3 uten å isoleres fra reaksjonsblandingen, ved hvilken omsetning den ønskede forbindelse (1a) erholdes. Hydrogentriazid (HN_3) anvendes vanligvis i form av en løsning i benzen, xylen, diethylether eller n-hexan. Mengden av iminderivatet og HN_3 er vanligvis i området 1 til 5 mol, fortrinnsvis 1 til 3 mol av sistnevnte til 1 mol av den førstnevnte. Reaksjonen utføres ved en temperatur på fra 0 til 150°C i et tidsrom på fra 3 timer til 2 dager.

Forbindelsen (1a) kan omdannes til en annen forbindelse (1b) ifølge oppfinnelsen ved hydrolyse. Hydrolysen utføres vanligvis i nærvær av en katalysator. Alle katalysatorer som vanligvis anvendes ved konvensjonell hydrolyse, kan anvendes. Egnede eksempler på katalysator er basiske forbindelser slik som natriumhydroxyd, kaliumhydroxyd og bariumhydroxyd, og uorganiske syrer slik som svovelsyre, saltsyre og salpetersyre. Mengden av katalysatoren er ikke kritisk. Hydrolysen utføres på vanlig måte, fortrinnsvis i et egnet løsningsmiddel slik som vann eller en lavere alkohol (f.eks. methanol, ethanol, isorpopanol). Reaksjonstemperaturen er ikke kritisk men er vanligvis i området fra romtemperatur til 150°C , fortrinnsvis fra 50 til 110°C . Reaksjonen fullføres vanligvis i løpet av fra 30 minutter til 10 timer.

Carboxylsyrederivatet (1b) kan omdannes til en annen forbindelse (1c) ifølge oppfinnelsen ved at det underkastes en konvensjonell amidobindings-dannende reaksjon med et amin (7). I denne reaksjon kan en forbindelse med en aktivert carboxylgruppe anvendes i stedet for forbindelsen (1b), envidere kan en forbindelse med en aktivert aminogruppe anvendes isteden for aminet (7).

Den amidobindings-dannende reaksjon kan utføres under betingelser som anvendes ved konvensjonelle amidobindings-dannende reaksjoner. For eksempel kan den utføres ved (i) en blandet anhydridmetode, dvs. en fremgangsmåte

- omfattende omsetning av carboxylsyren (1b) med et alkyl-halocarboxylat under dannelselse av blandet anhydrid, hvorpå det resulterende blandede syreanhydrid omsettes med aminet (7); (ii) en aktivert estermetode, dvs. en fremgangsmåte
- 5 omfattende omdannelse av carboxylsyren (1b) i en aktiv ester, for eksempel p-nitrofenylester, N-hydroxysuccinimidester eller l-hydroxybenzotriazolester, hvorpå den aktive ester omsettes med aminet (7); (iii) carbodiimidmetoden, dvs. en fremgangsmåte omfattende kondensering av carboxylsyren
- 10 (1b) med aminet (7) i nærvær av et dehydratiseringsmiddel som dicyclohexylcarbodiimid eller carbonyldiimidazol; (iv) en carboxylsyrehalogenidmetode, dvs. en fremgangsmåte omfattende omdannelse av carboxylsyren (1b) til halogenidforbindelsen derav, og omsetning av halogenidforbindelsen
- 15 med aminet (7); (v) andre metoder, for eksempel en fremgangsmåte omfattende omdannelse av carboxylsyren (1b) til en syreanhydridforbindelse derav, ved omsetning av denne med et dehydratiseringsmiddel slik som eddiksyreanhydrid, hvorpå syreanhydridforbindelsen omsettes med aminet (7), eller en
- 20 fremgangsmåte omfattende omdannelse av carboxylsyren (1b) til en ester med en lavere alkohol, hvorpå den resulterende ester omsettes med aminet (7) under høytrykk og ved høy temperatur. Blant disse prosesser er den blandede anhydridmetode og carboxylsyrehalogenidmetoden foretrukne. Alkyl-
- 25 halocarboxylatet som anvendes i denne blandede anhydridmetode innbefatter f.eks. metylklorformiat, metylbromformiat, etylklorformiat, etylbromformiat, isobutylklorformiat. Det blandede syreanhydrid fremstilles etter den velkjente Schotten-Baumann-reaksjon, og kan anvendes i den
- 30 etterfølgende reaksjon med aminet (7) uten isolering fra reaksjonsblandingen, under dannelselse av forbindelsen (1c) ifølge oppfinnelsen. Schotten-Baumann-reaksjonen utføres vanligvis i nærvær av en basisk forbindelse. Den basiske forbindelse innbefatter alle forbindelser som vanligvis
- 35 anvendes i Schotten-Baumann-reaksjonen, for eksempel organiske baser slik som triethylamin, trimethylamin, pyridin, dimethylanilin, N-methylmorfolin, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]nonen-5 (DBN), 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undecen-5 (DBU), 1,4-

diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), og uorganiske baser såsom kaliumcarbonat, natriumcarbonat, kaliumhydrogencarbonat, natriumhydrogencarbonat. Reaksjonen utføres vanligvis ved en temperatur på fra -20 til 100° C, fortrinnsvis 0 til 50° C, i et tidsrom på fra 5 minutter til 10 timer. Den blandede anhydridmetode utføres vanligvis i et egnet løsningsmiddel. Løsningsmidlet omfatter alle løsningsmidler som vanligvis anvendes i den konvensjonelle blandede anhydridmetode. Egne- de eksempler på løsningsmiddel er halogenerte hydrocarboner (f.eks. metylenklorid, kloroform, diklorethan), aromatiske hydrocarboner (f.eks. benzen, toluen, xylene), ethere (f.eks. diethylether, tetrahydrofuran, dimethoxyethan), estere (f.eks. methylacetat, ethylacetat), ikke-protoniske polare løsningsmidler (f.eks. dimethylformamid, dimethylsulfoxyd, hexamethylfosforsyretretriamid) eller lignende. Carboxylsyren (1b), alkylhalocarboxylatet og aminet (7) anvendes vanligvis i ekvimolar mengde, men alkylhalocarboxylatet og aminet (7) kan anvendes i en mengde på 1 til 1,5 mol til 1 mol av carboxylsyren (1b).

Carboxylsyrehalogenidmetoden utføres ved omsetning av carboxylsyren (1b) med et halogeneringsmiddel under dannelsen av en halogenidförbindelse av carboxylsyren (1b), hvorpå det resulterende carboxylsyrehalogenid omsettes med aminet (7) etter isolering og rensing av halogenidet fra reaksjonsblandingen eller uten isolasjon, under dannelsen av forbindelsen (1c) ifølge oppfinnelsen.

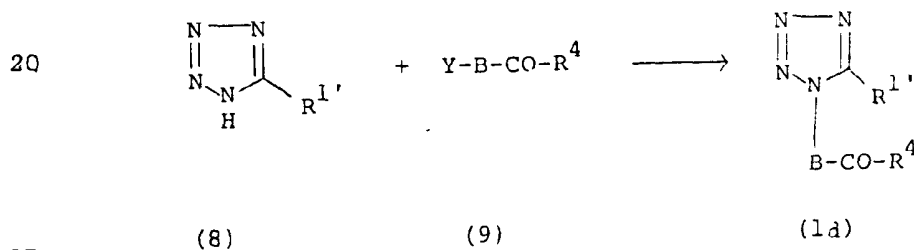
Omsetningen mellom carboxylsyren (1b) og halogeneringsmidlet utføres i nærvær eller fravær av et løsningsmiddel. Løsningsmidlet innbefatter alle løsningsmidler som ikke gir noen uønsket effekt på reaksjonen, for eksempel aromatiske hydrocarboner (f.eks. benzen, toluen, xylene), halogenerte hydrocarboner (f.eks. kloroform, metylenklorid, carbontetraklorid), ethere (f.eks. dioxan, tetrahydrofuran, diethylether), dimethylformamid, dimethylsulfoxyd og lignende. Halogeneringsmidlet innbefatter ethvert konvensjonelt halogeneringsmiddel som kan omdanne hydroxygruppen i carboxylgruppen til halogen, for eksempel thionylklorid, fosforoksyklorid, fosforoksybromid, fosforpentaklorid, fosforpentabromid eller lignende.

Forholdet mellom mengden av carboxylsyre (1b) og halogeneringsmidlet er ikke kritisk, men når reaksjonen utføres i fravær av løsningsmiddel, anvendes den sistnevnte i en overskuddsmengde, og når reaksjonen utføres i nærvær av et løsningsmiddel, anvendes den sistnevnte i en ekvimolar mengde eller mer, fortrinnsvis 2 til 4 mol til 1 mol av den førstnevnte. Reaksjonstemperaturen og reaksjonstiden er ikke kritisk, men reaksjonen utføres vanligvis ved en temperatur fra romtemperatur til 100° C, fortrinnsvis 50 - 80° C, i et tidsrom på fra 30 minutter til 6 timer.

Det således erholdte carboxylsyreklorid omsettes med aminet (7) under samme betingelser som anvendt i reaksjonen mellom forbindelsene (4) og forbindelsen (5).

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også fremstilles ved en fremgangsmåte vist i det følgende reaksjonsskjema II:

Reaksjonsskjema II



hvor $\text{R}^{1'}$, R^4 , B og Y er som ovenfor definert.

Reaksjonen mellom forbindelsen (8) og forbindelsen (9) i det ovenfor angitte reaksjonsskjema II utføres under de betingelser som vanligvis anvendes i konvensjonelle dehydrohalogeneringsreaksjoner. Reaksjonen utføres fortrinnsvis ved anvendelse av et dehydrohalogeneringsmiddel i nærvær av et alkalimetalljodid slik som natriumjodid eller kaliumjodid. Mengden av forbindelsen (9) er ikke kritisk, men er vanligvis minst ekvimolar mengde, fortrinnsvis 1 til 2 mol til 1 mol av forbindelsen (8).

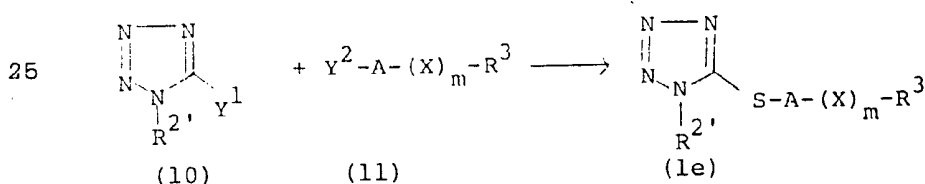
Dehydrohalogeneringsmidlet som anvendes i den ovenfor angitte reaksjon innbefatter forskjellige basiske for-

bindelser, for eksempel uorganiske baser (f.eks. natriumhydroxyd, kaliumhydroxyd, natriumcarbonat, kaliumcarbonat, natriumhydrogencarbonat, kaliumhydrogencarbonat), alkali-metaller (f.eks. natrium, kalium), organiske baser slik som tertiære aminer (f.eks. triethylamin, pyridin, N,N-dimethyl-anilin) eller lignende.

Reaksjonen kan utføres i nærvær eller fravær av et løsningsmiddel. Løsningsmidlet innbefatter alle løsningsmidler som ikke gir uønsket effekt på reaksjonen, for eksempel lavere alkoholer (f.eks. methanol, ethanol, propanol), ethere (f.eks. diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, ethylenglycolmonomethylether), aromatiske hydrocarboner (f.eks. benzen, toluen, xylen), ketoner (f.eks. aceton, methylethylketon), dimethylformamid, dimethylsulfoxyd, hexamethylfosfortriamid eller lignende. Reaksjonen utføres vanligvis ved en temperatur fra romtemperatur til 200° C, fortrinnsvis 50 - 150° C, i et tidsrom på fra 30 minutter til 6 timer.

Forbindelsene ifølge formel (1) hvori R^1 er gruppen $-S(O)_l-A-(X)_m-R^3$ og l er 0; kan fremstilles for eksempel ved en fremgangsmåte som vist i det etterfølgende reaksjonsskjema III:

Reaksjonsskjema-III



hvor R^3 , X, A og m er som ovenfor definert, og $R^{2'}$ er hydrogen, lavere alkyl, fenyl eller cycloalkyl, og enten én av Y^1 og Y^2 er halogen og den annen er mercapto eller amidinothiogruppe.

Kondensasjonsreaksjonen av forbindelsen (10) og forbindelsen (11) i det ovenfor angitte Reaksjonsskjema-III utføres under samme betingelser som anvendt ved omsetning av forbindelsen (8) og forbindelsen (9) som i det ovenfor angitte

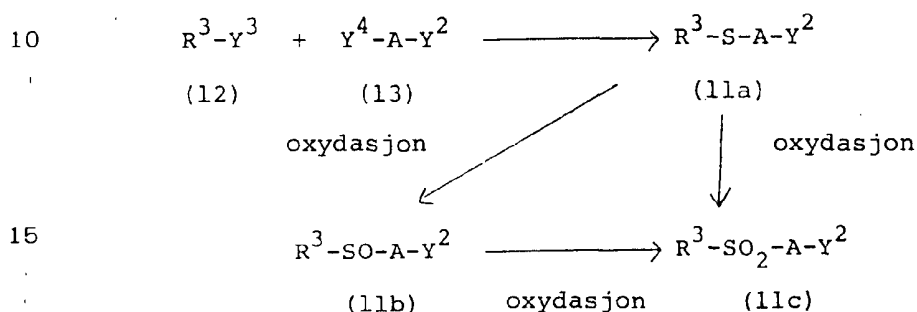
- Reaksjonsskjema-II. Når utgangsforbindelsen (11) er en forbindelse hvori gruppen $-(X)_m-$ er $-CO-$, kan ketogruppen være beskyttet med en egnet ketobeskyttende gruppe, og etter kondensasjonsreaksjonen med forbindelse (10) fjernes den keto-beskyttende gruppe på kjent måte. Den keto-beskyttende gruppe innbefatter alle grupper som er stabile under betingelser for den ovenfor angitte kondensasjonsreaksjon, for eksempel lavere alkoholer (f.eks. methanol, ethanol), lavere alkylendioler (f.eks. ethylenglycol, 1,3-trimethylen-diol), lavere alkanthiol (f.eks. methanthiol, ethanthiol), lavere alkylendithioler (f.eks. 1,2-ethylen-dithiol, 1,3-trimethylen-dithiol) eller lignende.

- Fjerning av den keto-beskyttende gruppe kan utføres ved en hvilken som helst konvensjonell metode. Eksempelvis kan ketalgruppen, som dannes med lavere alkoholer eller lavere alkylendioler, lett omdannes til den tilsvarende carbonylgruppe ved at den bringes i kontakt med en sur katalysator slik som uorganiske syrer (f.eks. saltsyre, svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre, perklorsyre) og organiske syrer (f.eks. eddiksyre, propionsyre, p-toluensulfonsyre). Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel slik som alkoholer (f.eks. methanol, ethanol), ketoner (f.eks. aceton, methyl-ethylketon), etherer (f.eks. dioxan), ikke-protoniske polare løsningsmidler (f.eks. dimethylsulfoxyd, dimethylformamid) eller lignende. Når et organisk løsningsmiddel anvendes, er ikke lenger noen spesifikk syrekatalysator nødvendig. Reaksjonen utføres vanligvis ved en temperatur på fra romtemperatur til 200°C , fortrinnsvis $50 - 100^{\circ}\text{C}$, i fra 30 minutter til 12 timer. Når ketogruppen er beskyttet i form av et thioketal, som dannes ved behandling med lavere alkanthioler eller lavere alkylendithioler, kan thioketalgruppen omdannes til den tilsvarende carbonylgruppe ved konvensjonelle metoder. Eksempelvis kan den thioketal-beskyttende gruppe lett fjernes ved behandling med kvikksølvklorid-kvikksølv-
oxyd, kvikksølvklorid-cadmiumcarbonat, sølvnitrat-N-klor-succinimid, eller lignende. Fjerning av den beskyttende gruppe kan utføres i et egnet løsningsmiddel slik som vann-løselig lavere alkoholer (f.eks. methanol, ethanol), eller en

blanding av vann og et organisk løsningsmiddel slik som aceton, acetonitril eller lignende, ved en temperatur på fra 0 til 100° C, fortrinnsvis 50 - 80° C, i fra 1 til 5 timer.

Utgangsforbindelsene (10) og (11) som anvendt i det ovenfor angitte Reaksjonsskjema-III er kjente men innbefatter noen nye forbindelser, som kan fremstilles ved de fremgangsmåter som er vist i etterfølgende Reaksjonsskjema-IV til VII.

Reaksjonsskjema-IV



20 hvori R^3 , og A og Y^2 er som ovenfor definert, og den ene av Y^3 og Y^4 er halogen og den andre er en mercapto- eller amidinothiogruppe.

Reaksjonen mellom forbindelsen (12) og forbindelsen (13) i Reaksjonsskjema-IV utføres under samme betingelser som ble anvendt ved omsetning av forbindelse (8) og forbindelse (9) i Reaksjonsskjema II.

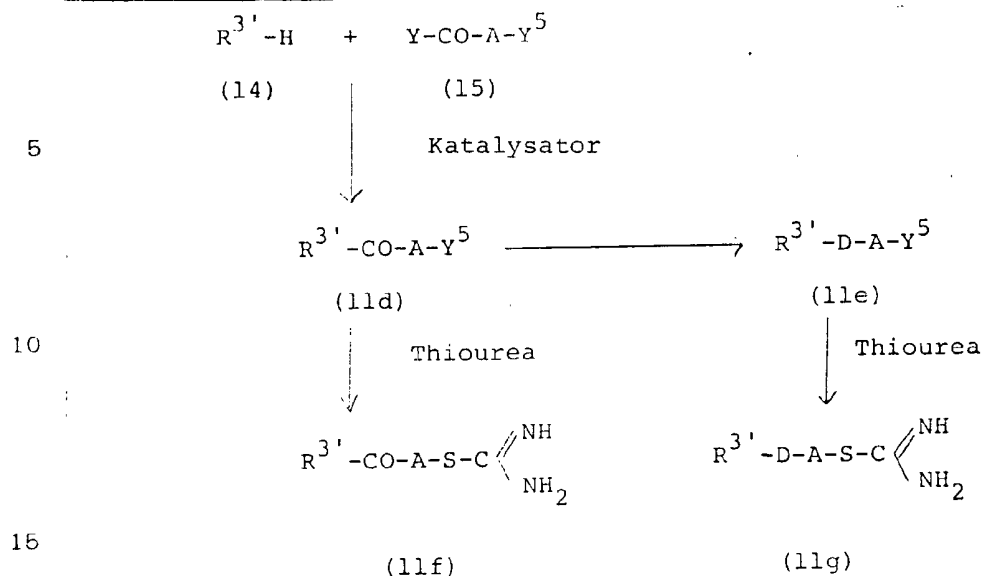
Oxydasjonsreaksjonen av forbindelse (11a) for å om-danne denne til forbindelsen (11b) utføres vanligvis under anvendelse av et oxydasjonsmiddel i et egnet løsningsmiddel. Løsningsmidlet kan være et hvilket som helst konvensjonelt løsningsmiddel, for eksempel vann, organiske syrer (f.eks. maursyre, eddiksyre, trifluoreddikysre), alkoholer (f.eks. methanol, ethanol), halogenerte hydrocarboner (f.eks. kloroform, diklormethan) eller lignende. Oxydasjonsmidlet kan også være et hvilket som helst konvensjonelt middel som er effektivt når det gjelder å oxydere en mercaptogruppe til et sulfoxyd eller sulfongruppe, f.eks. persyrer (f.eks. permaursyre, pereddiksyre, trifluorpereddiksyre, perbenzoesyre, m-

- . klorperbenzoesyre, o-carbonylperbenzoesyre), hydrogenperoxyd, dikromsyre, dikromater (f.eks. natriumdikromat, kaliumdikromat), permangansyre, permanganater (f.eks. natriumpermanganat, kaliumpermanganat) eller lignende. Oxydasjonsmidlet
5 anvendes vanligvis i en mengde på 1 mol eller mere, fortrinnsvis 1 til 1,5 mol, til 1 mol av forbindelsen (11a). Reaksjonen utføres vanligvis ved en temperatur på fra 0 til 40° C, fortrinnsvis rundt romtemperatur, i fra 20 til 50 timer.

- Oxydasjonen av forbindelsen (11a) for å omdanne
10 denne til det tilsvarende sulfonsyrederivat (11c), utføres også under de samme betingelser som anvendt i oxydasjonen av forbindelsen (11a) til forbindelsen (11b), forutsatt at oxydasjonsmidlet anvendes i en mengde på 2 mol eller mer, fortrinnsvis 2 til 4 mol, til 1 mol av forbindelsen (11a) og
15 reaksjonstiden er i området fra 3 til 8 timer.

Oxydasjonen av forbindelsen (11b) for å omdanne denne til forbindelsen (11c) utføres også under de samme betingelser som anvendt ved oxydasjonen av forbindelsen (11a) til forbindelsen (11b).

- 20 Forbindelsen i det ovenfor angitte Reaksjonsskjema IV hvori Y^2 er en amidinthiogruppe, kan også fremstilles ved omsetning av den tilsvarende halogenerte forbindelse med thio-urea under de samme betingelser som anvendt ved reaksjonen av forbindelsen (11d) eller (11e) med urea som vist i Reaksjonsskjema V.
25

Reaksjonsskjema V

hvor A og Y er som ovenfor definert og $\text{R}^{3'}$ er en aromatisk gruppe blant gruppene definert for R^3 , Y^5 er halogen, og D er en ketogruppe beskyttet med en egnet keto-beskyttende gruppe.

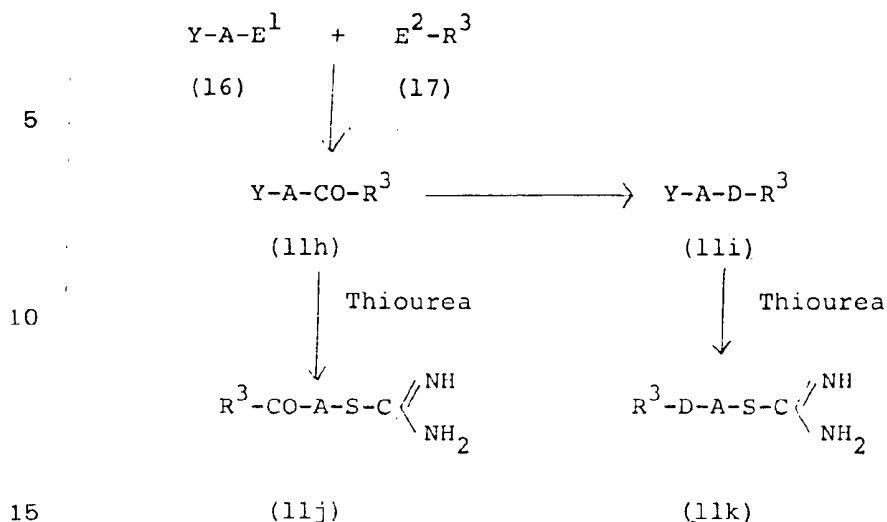
Reaksjonen mellom forbindelsen (14) og forbindelsen (15) utføres i et egnet løsningsmiddel under slike betingelser at forbindelsen (14) anvendes i en ekvimolar eller over-skuddsmengde, fortrinnsvis 1 til 3 mol til 1 mol av forbindelsen (15), reaksjonstemperaturen er i området fra 0 til 150°C, fortrinnsvis 0 til romtemperatur, og reaksjonstiden er i området fra 1 til 5 timer. Egnede eksempler på løsningsmiddel er nitrobenzen, carbondisulfid, diklormethan, carbontetra-
klorid, 1,2-diklorethan eller lignende. Reaksjonen utføres fortrinnsvis i nærvær av en katalysator som vanligvis anvendes i Friedel-Crafts-reaksjon. Egnede eksempler på katalysator er aluminiumklorid, antimonpentaklorid, jernklorid, titantetra-
klorid, bortrifluorid, tinnklorid, zinkklorid, kvikksølvklo-
rid, hydrogenfluorid, svovelsyre, polyfosforsyre, fosfor-
pentaklorid eller lignende, blant hvilke aluminiumklorid, tinnklorid og zinkklorid er særlig egnet. Katalysatoren anvendes i en ekvimolar eller overskuddsmengde, fortrinnsvis

- . 1 til 3 mol til 1 mol av forbindelsen (15).

Reaksjonen mellom forbindelsen (11d) eller (11e) og thiourea utføres i nærvær eller i fravær av et løsningsmiddel. Løsningsmidlet kan være det samme som anvendt i omsetningen av forbindelsen (8) og forbindelsen (9) i Reaksjonsskjema II. Forholdet mellom mengde av forbindelsen (11d) eller (11e) og thiourea er ikke kritisk, men den sistnevnte anvendes vanligvis i en mengde på 1 til 5 mol, fortrinnsvis 1 til 2 mol, til 1 mol av den førstnevnte. Reaksjonstemperaturen er ikke kritisk men er vanligvis i området fra romtemperatur til 200° C, fortrinnsvis 40 til 150° C. Reaksjonen kan også utføres i nærvær av et dehydrohalogeneringsmiddel som anvendt ved omsetningen av forbindelsen (8) og (9) i Reaksjonsskjema II.

15 Beskyttelsen av ketogruppen i forbindelsen (11d) utføres på samme måte som beskrevet i det ovenfor angitte Reaksjonsskjema III, dvs. ved behandling av forbindelsen (11d) med et egnet keto-beskyttende middel slik som lavere alkoholer (f.eks. methanol, ethanol), lavere alkylendioler (f.eks. ethylenglycol, 1,3-trimethyldiol), lavere alkanthioler (f.eks. methanthiol, ethanthiol), lavere alkylendithioler (f.eks. 1,2-ethylendithiol, 1,3-trimethyldithiol) i et egnet løsningsmiddel eller uten anvendelse av noe løsningsmiddel, under vannfri betingelser, og i nærvær av en katalysator. Egnede eksempler på katalysator er sulfonsyre (f.eks. ethansulfonsyre, p-toluensulfonsyre, benzensulfonsyre), Lewis-syrer (f.eks. zinkklorid, aluminiumklorid, bortrifluorid) eller lignende. Egnede eksempler på løsningsmiddel er ethere (f.eks. dioxan, tetrahydrofuran), aromatiske hydrocarboner (f.eks. benzen, toluen), halogenerte hydrocarboner (f.eks. kloroform, metylklorid) eller lignende. Det keto-beskyttende middel anvendes i en mengde på minst ekvimolar mengde av forbindelsen (11d), vanligvis i en overskuddsmengde. Reaksjonen utføres vanligvis ved en temperatur på fra 0 til 80° C, fortrinnsvis fra 0° C til romtemperatur.

Reaksjonsskjema VI

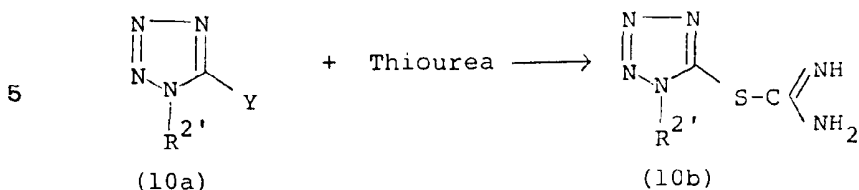


hvor A, D, Y og R³ er som ovenfor definert, og én av E¹ og E² er cyano og den andre er gruppen MgY⁶, og Y⁶ er halogen.

Reaksjonen mellom forbindelsen (16) og forbindelsen (17) utføres i et egnet løsningsmiddel ved en temperatur på fra -70 til 50° C, fortrinnsvis -30° C til romtemperatur, i et tidsrom på fra 1 til 6 timer. Løsningsmidlet kan være et hvilket som helst inert løsningsmiddel som vanligvis anvendes i Grignard-reaksjoner, for eksempel ethere (f.eks. diethylether, dioxan, tetrahydrofuran), aromatiske hydrocarboner (f.eks. benzen, toluen), mettede hydrocarboner (f.eks. pentan, hexan, heptan, cyclohexan) eller lignende. Forbindelsen (17) anvendes i en ekvimolar mengde, fortrinnsvis fra 1 til 1,5 mol til 1 mol av forbindelsen (16). Reaksjonen mellom forbindelsen (11h) eller (11i) og thiourea utføres under de samme betingelser som anvendt i reaksjonen mellom forbindelsen (11d) eller (11e) og thiourea i Reaksjonsskjema V. Beskyttelsen av ketogruppen i forbindelsen (11h) gjøres også på samme måte som ved beskyttelsen av keto-

gruppen i forbindelsen (11d).

Reaksjonsskjema VII

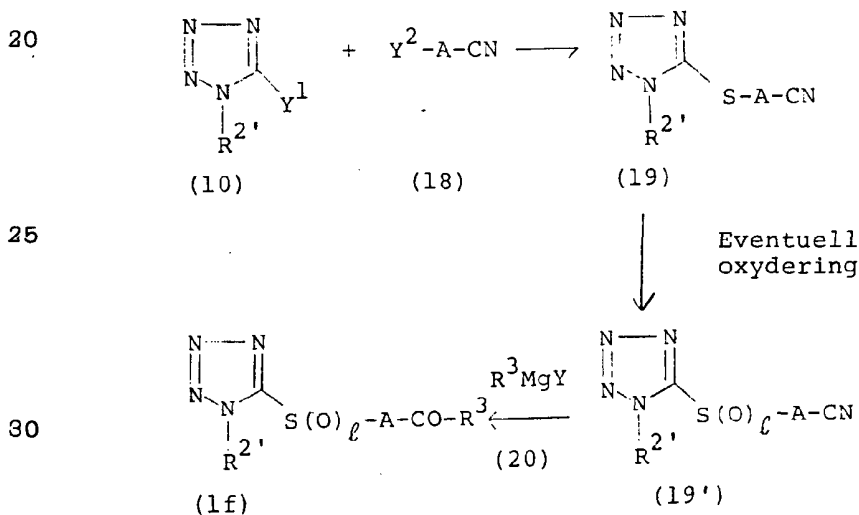


10 hvori $\text{R}^{2'}$ og Y er som ovenfor definert.

Reaksjonen mellom forbindelsen (10a) og thiourea utføres også under de samme betingelser som anvendt ved reaksjonen mellom forbindelse (11d) og (11e) og thiourea i Reaksjonsskjema V.

15 Forbindelsene (1) ifølge oppfinnelsen hvori gruppen R^1 er gruppen $-\text{S}-\text{A}-\text{CO}-\text{R}^3$, kan også fremstilles ved fremgangsmåter som vist i det følgende Reaksjonsskjema VIII til XII.

Reaksjonsskjema VIII

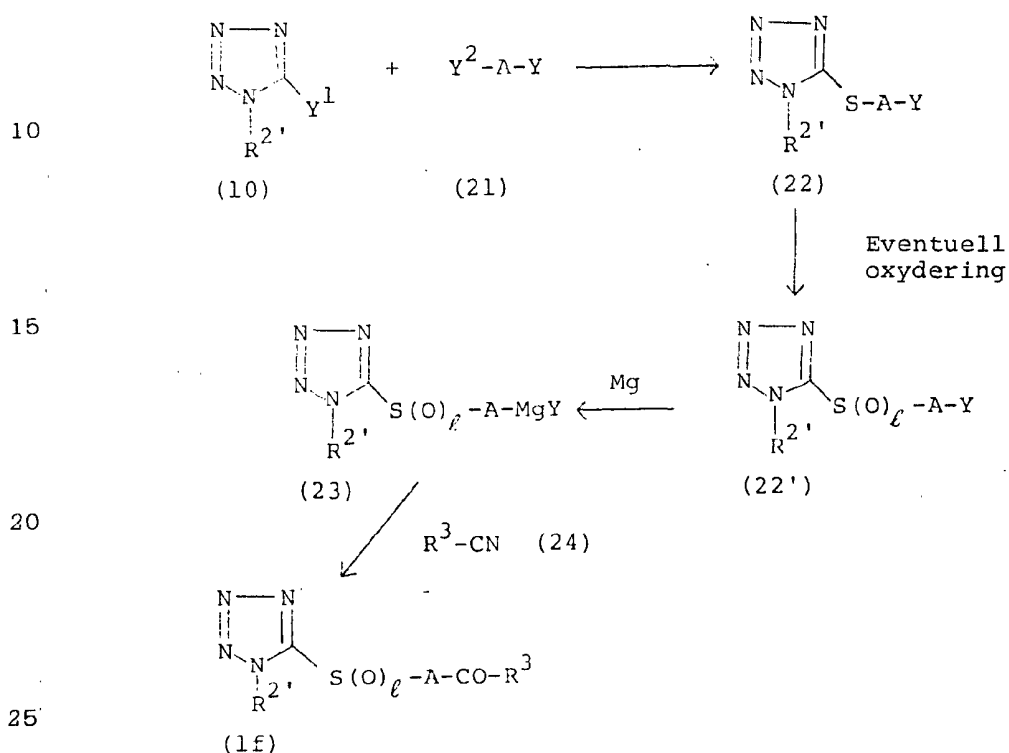


hvori $\text{R}^{2'}$, R^3 , Y, Y^1 , Y^2 , A og ℓ er som ovenfor definert.

35 Omsetningen mellom tetrazolderivatet (10) og nitrilet (18) utføres under samme betingelser som anvendt ved omsetningen av forbindelsene (8) og (9) i Reaksjonsskjema II. Oxydasjonen av forbindelsen (19) utføres også på samme måte

som i Reaksjonsskjema IV. Omsetningen av forbindelsen (19') og Grignard-reagenset (20) utføres også under de samme betingelser som anvendt ved omsetning av forbindelsene (16) og (17) i Reaksjonsskjema VI. I denne reaksjon kan de reaktive

5 grupper i forbindelsen (19') og Grignard-reagenset utbyttes.
Reaksjonsskjema IX

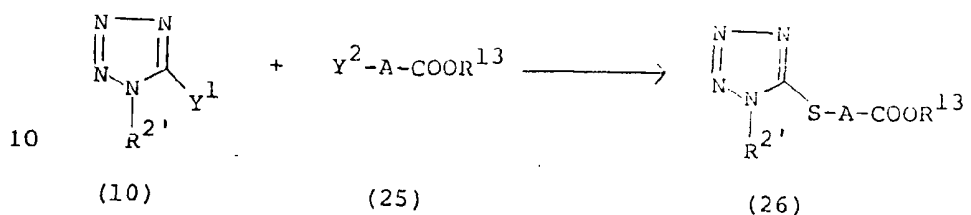


hvor $\text{R}^{2'}$, R^3 , Y , Y^1 , Y^2 , A og ℓ er som ovenfor definert.

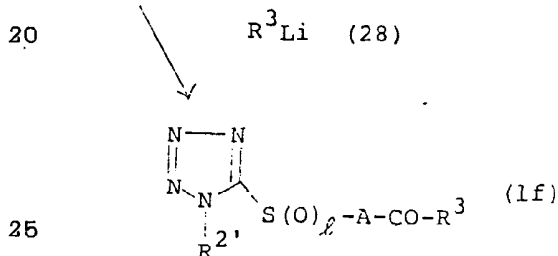
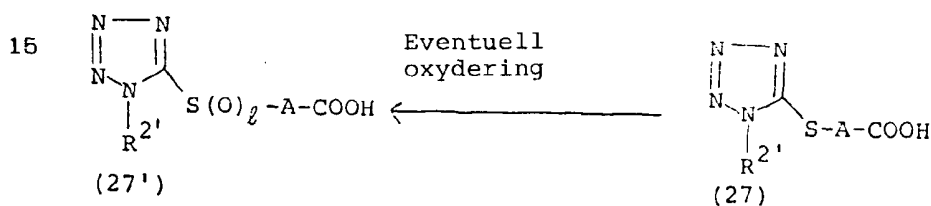
Omsetningen av forbindelsen (10) og forbindelsen
30 (21) utføres under de samme betingelser som anvendt i omsetningen av forbindelsene (8) og (9) i Reaksjonsskjema II. Oxydasjonen av forbindelsen (22) utføres også på samme måte som i Reaksjonsskjema IV. Forbindelsen (22') omdannes lett til forbindelsen (23) ved behandling i denne på samme måte
35 som ved den konvensjonelle metode for fremstilling av et Grignard-reagens, f.eks. ved behandling av forbindelsen (22') med magnesium i et egnet løsningsmiddel ved romtemperatur til 100° C i fra 30 minutter til flere timer. I denne

reaksjon anvendes magnesium i en mengde på minst den ekvi-
molare, fortrinnsvis 1 til 1,5 mol til 1 mol av forbindelsen
(22'). Omsetningen av forbindelsen (23) og forbindelsen (24)
utføres under de samme betingelser som anvendt ved omsetnin-
gen av forbindelsene (16) og (17) i Reaksjonsskjema VI.

Reaksjonsskjema X



Hydrolyse



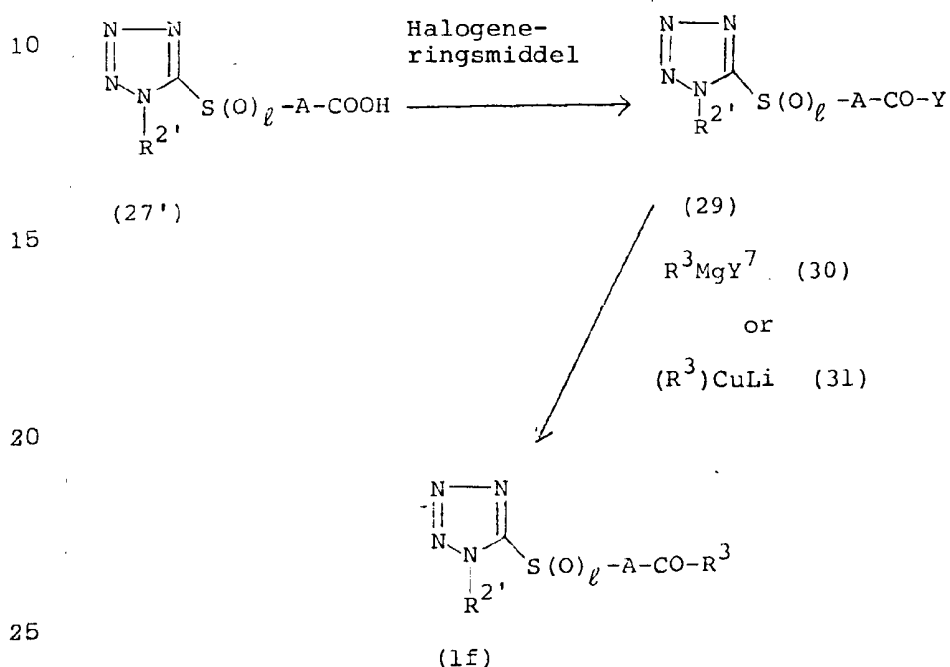
hvor $\text{R}^{2'}$, R^3 , Y^1 , Y^2 , A og ℓ er som ovenfor definert, og R^{13} er lavere alkyl.

30 Omsetningen mellom forbindelsen (10) og forbindelsen (25) utføres under de samme betingelser som anvendt ved omsetningen av forbindelsene (8) og (9) i Reaksjonsskjema II. Hydrolysen av forbindelsen (26) utføres på samme måte som ved hydrolysen av forbindelsen (1a) i Reaksjonsskjema I.

35 Oxydasjonen av forbindelsen (27) gjøres også på samme måte som i Reaksjonsskjema IV. Omsetningen av forbindelsen (27') og forbindelsen (28) utføres i et egnet inert løsningsmiddel ved en temperatur på -70°C til romtemperatur, fortrinnsvis

-30° C til romtemperatur, i et tidsrom fra 1 til 6 timer.
 Egnede eksempler på inerte løsningsmidler er ethere (f.eks. diethylether, dioxan, tetrahydrofuran), aromatiske hydrocarboner (f.eks. benzen, toluen), mettede hydrocarboner (f.eks. hexan, heptan, pentan, cyclohexan), eller lignende.
 Forbindelsen (28) anvendes i en mengde på minst 2 mol, fortrinnsvis 2 til 3 mol, til 1 mol av forbindelsen (27').

Reaksjonsskjema XI

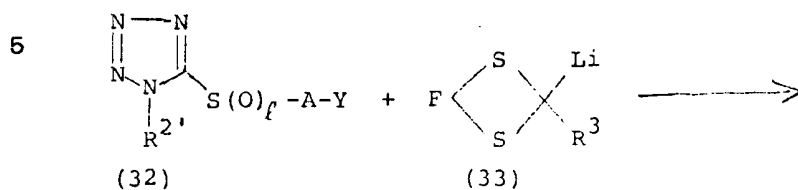


30 hvori $\text{R}^{2'}$, R^3 , Y, A og ℓ er som ovenfor definert, og Y^7 er halogen, og M er et metall slik som zink, cadmium eller magnesium.

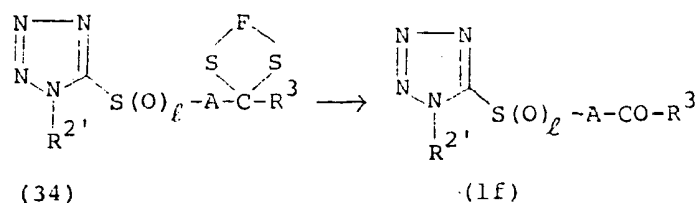
Omsetningen av forbindelsen (27') med halogeneringsmiddel utføres på samme måte som ved omsetningen av forbindelsen (1b) med et halogeneringsmiddel i Reaksjonsskjema I.
 35 Omsetningen av forbindelsen (29) med forbindelsen (30) eller (31) utføres under samme betingelser som anvendt ved omsetning av forbindelsen (27') og forbindelsen (28) i Reaksjonsskjema X. Ved denne reaksjon anvendes forbindelsen (30) eller (31) i

en mengde på minst den ekvimolare mengde, fortrinnsvis 1 til 1,5 mol til 1 mol av forbindelsen (29).

Reaksjonsskjema XII



10



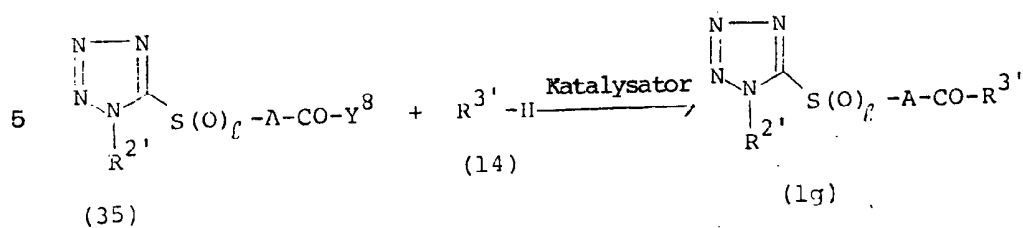
15

hvor $R^{2'}$, R^3 , Y , A og l er som ovenfor definert, og F er lavere alkylen.

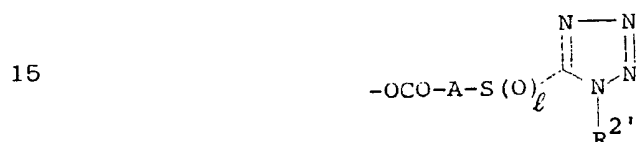
Omsetningen av forbindelsen (32) og forbindelsen (33) utføres under samme betingelser som anvendt ved omsetning av forbindelsen (27') og forbindelsen (28) i Reaksjonsskjema X. Omdannelsen av forbindelsen (34) til forbindelsen (1f) kan utføres på samme måte som ved omdannelsen av thioketalet (hvor ketogruppen er beskyttet med lavere alkanthiol eller en lavere alkylendithio) til den tilsvarende carbonylgruppe i Reaksjonsskjema III.

Forbindelsene (1) ifølge oppfinnelsen hvor gruppen R^3 er fenyl med hydroxysubstituent kan også fremstilles ved hydrolyse av den tilsvarende forbindelse hvor gruppen R^3 er fenyl med en lavere alkoxy substituent, som utføres for eksempel ved kokning av forbindelsen i hydrobromsyre under tilbaketilbakekjøling i 1 til 6 timer.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også fremstilles ved en fremgangsmåte vist i det etterfølgende Reaksjonsskjema XIII.

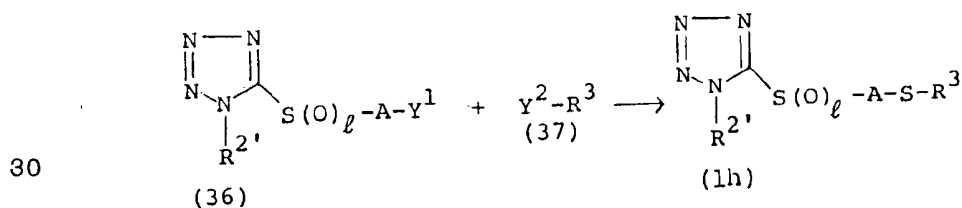
Reaksjonsskjema XIII

- 10 hvori $\text{R}^{2'}$, $\text{R}^{3'}$, A og ℓ er som ovenfor definert, og Y^8 er halogen, hydroxy eller gruppen



- Omsetningen av forbindelsen (35) og forbindelsen (14) utføres under samme betingelser som anvendt ved omsetning av forbindelsen (14) og forbindelsen (15) i Reaksjonsskjema V.

Envidere kan forbindelsene (1) ifølge oppfinnelsen hvori R^1 er gruppen $\text{---} \text{S(O)}_{\ell} \text{---} \text{A} \text{---} \text{S(O)}_n \text{---} \text{R}^3$, fremstilles ved en fremgangsmåte vist i det følgende Reaksjonsskjema XIV.

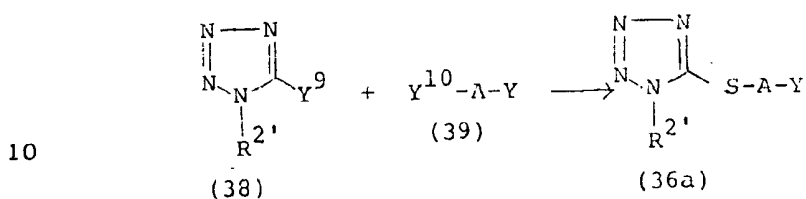
25 Reaksjonsskjema XIV

- 30 hvori $\text{R}^{2'}$, R^3 , A, Y^1 , Y^2 og ℓ er som ovenfor definert.

- Omsetningen av forbindelsen (36) og forbindelsen (37) utføres under de samme betingelser som anvendt ved omsetningen av forbindelsen (8) og forbindelsen (9) i Reaksjonsskjema II.

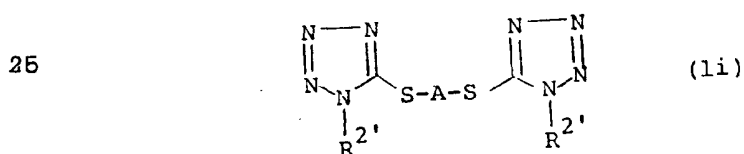
Utgangsforbindelsen (36) anvendt i det ovenfor angitte Reaksjonsskjema XIV kan fremstilles for eksempel ved fremgangsmåter som vist i følgende Reaksjonsskjema XV til XVII.

5 Reaksjonsskjema XV



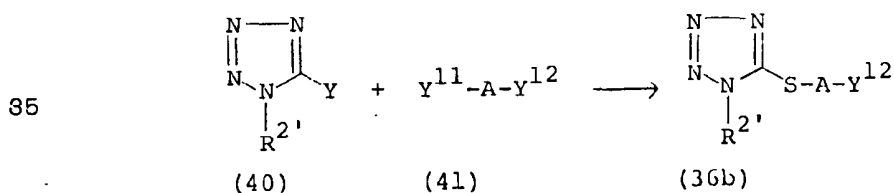
hvor $\text{R}^{2'}$, A og Y er som ovenfor definert, Y^9 er mercapto eller amidinothiogruppe, og Y^{10} er halogen.

15 Omsetningen av forbindelsen (38) og forbindelsen (39) utføres under de samme betingelser som anvendt ved omsetning av forbindelsene (8) og (9) i Reaksjonsskjema II. Når forbindelsen (38) i den ovenfor angitte reaksjon anvendes i dobbelt eller større mengde, dvs. i 2 mol eller mer, for-
 20 trinnsvist 2 til 4 mol, til 1 mol av forbindelsen (39), kan det direkte erholdes forbindelsene (li) ifølge oppfinnelsen med følgende formel:



30 hvor $\text{R}^{2'}$ og A er som ovenfor definert.

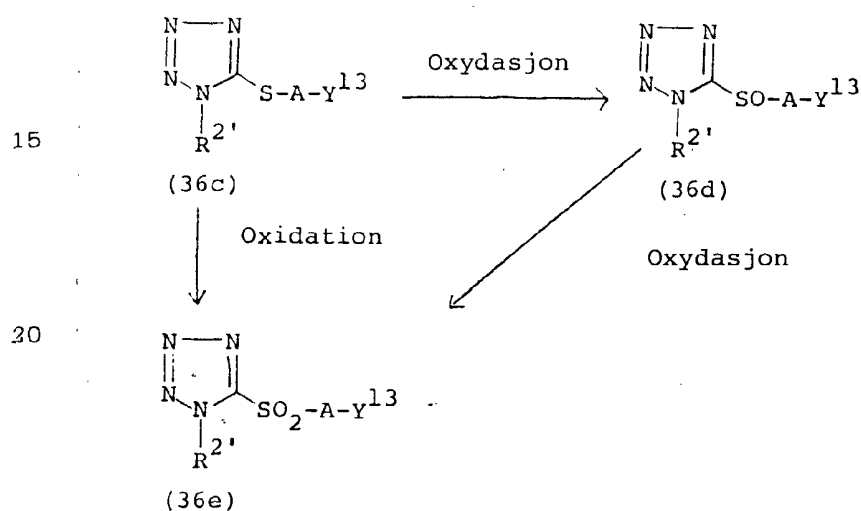
Reaksjonsskjema XVI



hvor $R^{2'}$, A og Y er som ovenfor definert, Y^{11} og Y^{12} er mercapto eller amidinothiogruppe.

Omsetningen av forbindelsen (40) og forbindelsen (41) utføres også under de samme betingelser som anvendt ved omsetningen av forbindelser (8) og (9) i Reaksjonsskjema II. Når forbindelsen (40) anvendes i dobbelt eller større mengde, fortrinnsvis 2 til 4 mol til 1 mol av forbindelsen (41), kan forbindelsen (1i) ifølge oppfinnelsen direkte erholdes som i Reaksjonsskjema XV.

10 Reaksjonsskjema XVII

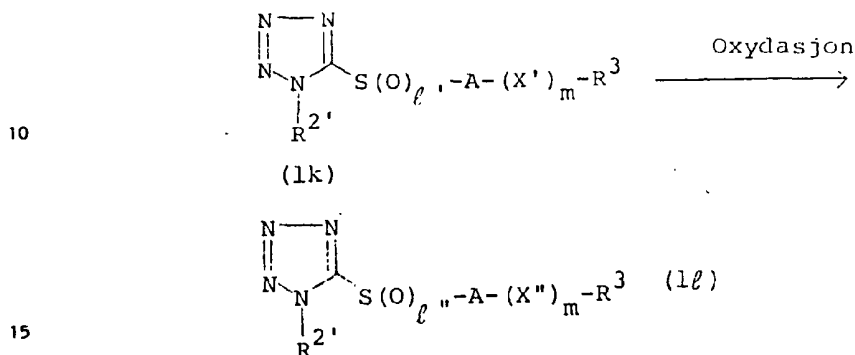


hvor $R^{2'}$ og A er som ovenfor definert, og Y^{13} er halogen, mercapto eller amidinothiogruppe.

Oxydasjonen av forbindelsen (36c) for å omdanne denne til forbindelsen (36d) og oxydasjonen av forbindelsen (36d) for å omdanne denne til forbindelsen (36e) utføres under de samme betingelser som anvendt i oxydasjonen av forbindelsen (11a) til forbindelsen (11b) i Reaksjonsskjema IV. Oxydasjonen av forbindelsen (36c) for å omdanne denne til forbindelsen (36e) kan utføres under de samme betingelser som anvendt ved oxydasjonen av forbindelsen (11a) til forbindelsen (11c) i Reaksjonsskjema IV.

Sulfoxydet eller sulfonderivatene (11) fremstilt ifølge oppfinnelsen, kan fremstilles ved en fremgangsmåte som vist i det etterfølgende Reaksjonsskjema XVIII.

5 Reaksjonsskjema XVIII



hvor $\text{R}^{2'}$, R^3 , A og m er som ovenfor definert, X' er gruppen S(O)_n eller $-\text{CO}-$, X'' er gruppen $\text{S(O)}_{n''}$ eller $-\text{CO}-$, og ℓ , ℓ'' , n' og n'' er hver 0, 1 eller 2, forutsatt at disse symboler

20 ℓ' , ℓ'' , n' og n'' er innen området $(\ell'' + n'') - (\ell' + n') \geq 1$.

Oxydasjonen av forbindelsen (1k) for å omdanne den til forbindelsen (11) kan utføres på samme måte som ved oxydasjonsreaksjonen i Reaksjonsskjema IV, hvor antallet oxygen som skal innføres kan reguleres ved regulering av

25 mengden av oxydasjonsmiddel. Når det gjelder innføring av et oxygen i forbindelsen (1k) anvendes eksempelvis oxydasjonsmidlet i en mengde på 1 mol eller mer, fortrinnsvis 1 til 1,5 mol, til 1 mol av forbindelsen (1k); når det gjelder innføring av to oxygen, anvendes oxydasjonsmidlet i en

30 mengde på 2 mol eller mer, fortrinnsvis 2 til 2,5 mol, til 1 mol av forbindelsen (1k); når det gjelder innføring av tre oxygen, anvendes oxydasjonsmidlet i en mengde på 3 mol eller mer, fortrinnsvis 3 til 3,5 mol, til 1 mol av forbindelsen (1k); og når det gjelder innføring av fire oxygen,

35 anvendes oxydasjonsmidlet i en mengde på 4 mol eller mer, fortrinnsvis 4 - 6 mol, til 1 mol av forbindelsen (1k).

Forbindelsene (1) som har en syregruppe kan omdannes til et salt derav med en farmasøytisk akseptabel basisk forbindelse. Den basiske forbindelse innbefatter metallhydroxyder slik som natriumhydroxyd eller kaliumhydroxyd, alkalimetall-
5 alkoholater slik som natriummethylat eller kaliummethylat og lignende. Forbindelsene (1) med en basisk gruppe kan også omdannes til et salt med en farmasøytisk akseptabel syre. De farmasøytisk akseptable syrer innbefatter uorganiske syrer slik som svovelsyre, salpetersyre, saltsyre eller hydrobrom-
10 syre, og organiske syrer slik som eddiksyre, p-toluensulfonsyre, ethansulfonsyre, oxalsyre, maleinsyre, ravsyre eller benzoesyre.

Forbindelsene erholdt i de ovenfor angitte prosesser kan lett isoleres fra reaksjonsblandingen og renses ved konvensjonelle metoder. Eksempelvis kan isoleringen utføres
15 ved destillasjon, omkrystallisering, kolonnekromatografi, ekstraksjon og lignende.

Forbindelsene (1) eller deres farmasøytisk akseptable salter fremstilt ifølge oppfinnelsen utviser glimrende
20 inhiberende aktiviteter overfor stress-sår og indomethacin-fremkalte sår med mindre bivirkning slik som sentralnervesystemaktiviteter, anti-cholinerg aktivitet og grad av mave-tømming, og er anvendbare som legemiddel for behandling av peptisk og tolvfingertarmsår.

25 Forbindelsene (1) eller deres salter fremstilt ifølge oppfinnelsen anvendes vanligvis i form av konvensjonelle farmasøytiske preparater.

Farmakologiske tester:

De farmakologiske aktiviteter av forbindelsene (1)
30 fremstilt ifølge oppfinnelsen ble testet ved konvensjonelle metoder som angitt i det etterfølgende når det gjelder følgende forbindelser:

50. 1-methyl-5-(3-propionylpropyl)thio-1,2,3,4-
tetrazol
51. 1-fenyl-5-(3-benzoylpropyl)thio-1,2,3,4-
tetrazol
52. 1-cyclohexyl-5-(3-cyclohexylcarbonylpropyl)-
thio-1,2,3,4-tetrazol
53. 1-methyl-5-(3-benzoylpropyl)thio-1,2,3,4-
tetrazol
54. 1-methyl-5-[3-(2-thenoyl)propyl]thio-1,2,3,4-
tetrazol
55. 1-methyl-5-[3-(2-furoyl)propyl]thio-1,2,3,4-
tetrazol
56. 1-methyl-5-[3-(3,4-dimethoxyvenzoyl)propyl]-
thio-1,2,3,4-tetrazol
57. 1-methyl-5-(3-benzylcarbonylpropyl)thio-
1,2,3,4-tetrazol
58. 1-methyl-5-[3-(4-acetylaminobenzoyl)propyl]-
thio-1,2,3,4-tetrazol
59. 1-methyl-5-(3-acetylpropyl)thio-1,2,3,4-
tetrazol
60. 1-methyl-5-[3-(0-fenethylcarbonyl)propyl]-
thio-1,2,3,4-tetrazol
61. 1-methyl-5-(benzoylmethyl)thio-1,2,3,4-
tetrazol
62. 1-methyl-5-(3-pentanoylpropyl)thio-1,2,3,4-
tetrazol
63. 1-methyl-5-[3-(4-methoxybenzoyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol
64. 1-methyl-5-[3-(5-methyl-2-thenoyl)propyl]-
thio-1,2,3,4-tetrazol
65. 1-methyl-5-(3-cyclopentylcarbonylpropyl)thio-
1,2,3,4-tetrazol
66. 1-methyl-5-(3-cyclohexylcarbonylpropyl)thio-
1,2,3,4-tetrazol
67. 1-methyl-5-(acetylmethyl)thio-1,2,3,4-
tetrazol

166320

32

68. 1-methyl-5-[3-(4-hydroxybenzoyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol
69. 1-methyl-5-[3-(4-ethylbenzoyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol
- 5 70. 1-methyl-5-[3-(4-klorbenzoyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol
71. 1-methyl-5-(4-benzoylbutyl)thio-1,2,3,4-
tetrazol
72. 1-methyl-5-(5-benzoylpentyl)thio-1,2,3,4-
10 tetrazol
73. 1-methyl-5-[3-(2-pyrrolyl)carbonylpropyl]-
thio-1,2,3,4-tetrazol
74. 1-methyl-5-[3-(2-pyridyl)carbonylpropyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol
- 15 75. 1-methyl-5-[3-(5-klor-2-thenoyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol
76. 1-methyl-5-[3-(5-carboxymethyl-2-furoyl)-
propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol
77. 1-fenyl-5-(3-cyclohexylcarbonylpropyl)thio-
20 1,2,3,4-tetrazol
78. 5-acetylmethylthio-1,2,3,4-tetrazol
79. 1-methyl-5-[3-(4-butoxybenzoyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol
80. 1-methyl-5-[3-(4-methyl-5-thiazolyl)carbonyl-
25 propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol
119. 1-methyl-5-(2-benzoylethylthio)-1,2,3,4-
tetrazol
123. 1-methyl-5-(3-benzoylpropyl)sulfonyl-1,2,3,4-
tetrazol
- 30 129. 1-methyl-5-[3-(5-methoxycarbonyl)-2-furoyl]-
propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol
130. 1-methyl-5-[3-(5-carboxy-2-furoyl)propyl]-
thio-1,2,3,4-tetrazol
145. 1-methyl-5-(3-cyclohexylcarbonylpropyl)thio-
35 1,2,3,4-tetrazol
146. 1-methyl-5-[3-(2-naftthoyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol
147. 1-fenyl-5-(3-propionylpropyl)thio-1,2,3,4-
tetrazol

148. 1-fenyl-5-(3-cyclopentylcarbonylpropyl)-
thio-1,2,3,4-tetrazol

A. 2-(3-bromfenyl)-5-(2-piperidinocarbonylethyl)-
1,2,3,4-tetrazol (angitt i U.S. patentskrift nr. 3 743 646,
5 eksempel 2)

B. 5-methyl-1H-tetrazol-1-eddiksyre (angitt i
U.S. patentskrift nr. 3 767 667)

Av tabellen nedenunder fremgår det hvilket
10 eksempel som angår fremstillingen av de enkelte testfor-
bindelser som omfattes av kravet.

	Testforbindelse nr.	Eks. nr.	Testforbindelse nr.	Eks. nr.
	50	19	70	22
15	51	20	71	20
	52	20	72	20
	53	20	73	24
	54	24	74	23
	55	24	75	24
20	56	22	76	30
	57	22	77	26
	58	22	78	25
	59	20	79	28
	60	22	80	31
25	61	20	119	20
	62	20	123	-
	63	22	129	30
	64	24	130	32
	65	20	145	20
30	66	20	146	22
	67	25A	147	-
	68	22	148	20
	69	21		

35 Farmakologisk test 1:

De farmakologiske aktiviteter av forbindelsene (1)
ble testet ved Shay-rotte pylorus ombindingsmetoden (cf, H.
Shay et al Gastroenterol., Vol. 5, s. 43, 1945) som er den

166320

34

mest anvendte metode for testing av mavesaftsekresjons-inhiberende aktivitet. Testen ble utført under anvendelse av Wistar-hanrotter som veide 170 g og som var fastet i 24 timer.

5 Testforbindelsene ble administrert 30 minutter før pylorus ombinding i en dose på 100 mg/kg subkutan når det gjelder testforbindelse 50, 51 og 52, og i en dose på 100 mg/kg ved duodenal administrering når det gjelder de andre testforbindelsene, og volum, total surhet og pepsin-
10 aktivitet av mavesaften ble målt 4 timer etter ombidningen. Som kontroll ble en saltvannløsning administrert i stedet for testforbindelsen. Det inhiberende forhold ((%)) for testforbindelsene ble beregnet idet den inhiberende aktivitet av kontrollen ble fastsatt til null (0).
15 Resultatene er vist i etterfølgende tabell 1.

I tabellen ble det inhiberende forhold (%) beregnet som følger:

+ : 10 til mindre enn 50 %

++ : mer enn 50 %

20 mens når det gjelder testforbindelser som er merket med (*) ble beregningen foretatt som følger:

+ : 30 til mindre enn 60 %

++ : mer enn 60 %

25 Tabell 1

Test- forbindelse nr.	Inhiberende forhold		
	Volum av mavesaft	Total surhet	Pepsin aktivitet
30 50	++	++	++
51	+	+	++
52	+	+	+
53	++	++	+
54	++	++	-
35 55	++	++	+
56	+	+	+

Tabell 1 (forts.)

Test- forbindelse nr.	Inhiberende forhold		
	Volum av mavesaft	Total surhet	Pepsin aktivitet
57	++	+	+
58	+	-	+
59	++	++	+
60	++	+	-
61	++	+	-
62	+	+	+
63	+	-	-
64	+	+	+
65	+		
66	+		
67	++		
68	+		
71	+		
72	++		
73	++		
74	++		
77	+		
78	+		
80	++		
A	-	-	-

Farmakologisk test 2: Stress-sår

Etter at Wistar hanrotter som veide ca. 170 g var fastet i 24 timer, ble rottene holdt tilbake i stressbur og dyppet i et vannbad ved 23°C og til brystet på dyrene. Etter 7 timer ble rottene gjenopplivet og maven ble isolert. I den isolerte mave ble 8 ml av 10%-ig formalin innført som fikk avleires. Maven ble åpnet ved den store krumning, og lengden av hvert sår på membranen ble målt. Summen av lengden av alle sår utgjorde sårindeks (UI). testforbindelsen ble oralt administrert til rottene før disse ble holdt tilbake i stressburene, i en konsentrasjon av 1×10^{-3}

166320

36

mol. Som kontroll ble bare løsningsmidlet (CMC løsning) administrert. Det inhiberende forhold (%) for stress-sår av disse forbindelser ble beregnet etter følgende ligning:

$$\text{Inhiberende forhold} = \frac{(\text{UI for kontroll-rotter}) - (\text{UI for rotter administrert med testforbindelse})}{\text{UI for kontrollrotter}} \times 100$$

Resulterende er vist i tabell 2. I tabellen ble det inhiberende forhold (%) bestemt som følger:

- + : 30 til mindre enn 60 %
++ : mer enn 60 %

Tabell 2

Test-forb. nr.	Inhi-berende forhold	Test-forb. nr.	Inhi-berende forhold	Test-forb. nr.	Inhi-berende forhold
54	++	64	+	119	+
55	+	67	++	123	+
56	+	74	++	129	+
57	++	75	++	130	+
58	+	78	++	145	+
59	+	79	++	146	+
62	++	80	++	147	+
63	++			B	-

30 Farmakologisk test 3: Indomethacin-indusert sår

Etter at Wistar-hannrotter som var ca. 160 g ble fastet i 24 timer, ble indomethacin administrert subcutant til rottene i en dose på 20 mg/kg i form av en suspensjon i en blanding på 0,5 % CMC og en liten mengde "Tween 80" (dvs. polyoxyethylensorbitan-monooleat). Etter 5 timer ble rottene avlivet og maven ble isolert. I den isolerte mave ble 8 ml 10 %-ig formalin innført som fikk avleires. Maven ble oppkuttet ved den store krumning, og lengden av hvert sår på

membranen ble målt, basert på disse resultater ble det individuelle forhold for indomethacin-indusert sår for testforbindelsene beregnet på samme måte som i farmakologisk test 2. Testforbindelsen ble administrert oralt til rotter i en dose på 100 mg/kg i form av 0,5 % CMC suspensjon 30 minutter før administreringen av indomethacin.

Resultatene er vist i Tabell 3. I denne tabell ble det inhiberende forhold (%) bestemt som følger:

+ : 30 til mindre enn 60 %

++ : mer enn 60 %

Tabell 3

Testforbindelse nr.	Inhiberende forhold	Testforbindelse nr.	Inhiberende forhold
53	++	64	++
54	++	67	++
55	++	69	++
61	+	70	++
62	+	76	++
63	++		

Ny farmakologisk test

Farmakologisk test 4:

Under etherbedøvelse ble bukhulen til rotter åpnet for å blottlegge magesekken, og deretter ble 30% vandig eddiksyre (15 ml) injisert under den serøse hinne som ble lokalisert i grenseområdet mellom egentlige magekjertler og pyloruskjertler, med mikrosprøyte, og deretter ble bukhulen lukket slik at et eksperimentelt magesår ble indusert.

Etter at rottene var blitt fastet over natten, ble en testforbindelse administrert oralt to ganger pr. dag (om morgenen og om kvelden) i en dose på 10 mg/kg i 9 dager. I kontrollgruppen ble destillert vann eller 0,5% CMC-oppløsning administrert på samme måte. 4 timer etter den siste administrering av testforbindelsen ble rottene

- drept, og magesekken ble tatt ut. Inn i den isolerte magesekk ble 10 ml 10% formalin helt, og det utfelte materiale fikk avleires. Magesekken ble skåret opp langs den største omkrets, og sårområdet (mm²) ble målt med mikroskop (x 10).
- 5 Ved å bruke dataene som sårindeksen (UI), ble helbredelseforholdet beregnet ved hjelp av følgende ligning:

$$10 \text{ Helbredelseforhold (\%)} = \frac{\begin{array}{l} \text{(UI for rotter i} \\ \text{kontroll-} \\ \text{gruppen)} \end{array} - \begin{array}{l} \text{(UI for rotter} \\ \text{administrert med} \\ \text{testforbindelse)} \end{array}}{\text{UI for rotter i kontrollgruppen}} \times 100$$

Resultatene er vist i tabell 4.

Tabell 4

Testforbind. nr.	Helbredelseforhold (%)	Testforbind. nr.	Helbredelseforhold (%)
53	47,6	69	23,2
55	36,6	119	33,5
56	32,3	123	20,5
57	21,0	145	38,7
58	28,4	146	38,1
61	37,2	147	34,9
66	33,1	148	26,4
67	23,9		

Akutt toksisitet:

- Testforbindelsene ble administrert oralt til Wistar hanrotter, og halvparten av den lethale dose (LD₅₀) ble målt. Resultatene er vist i Tabell 5.

Tabell 5

Testforbindelse nr.	LD ₅₀ (mg/kg, p.o.)
54	> 500
67	> 500

Farmakologisk sammenligningsforsøk

De to tidligere kjente forbindelser A og B ble testet på samme måte som angitt for farmakologisk test 1 og farmakologisk test 2 ovenfor.

Testforbindelser:

A. 2-(3-bromfenyl)-5-(2-piperidinocarbonylethyl)-1,2,3,4-tetrazol (beskrevet i US patentskrift nr. 3 743 646, eksempel 2).

B. 5-methyl-1H-tetrazol-1-eddiksyre (beskrevet i US patentskrift nr. 3 767 667).

Resultatene er vist i tabellene 1 og 2 ovenfor.

I de etterfølgende eksempler illustreres oppfinnelsen i detalj.

Eksempel 1

0,6 g 1-methyl-5-(4,4-ethylendioxyhexyl)thio-1,2,3,4-tetrazol ble løst i 5 ml eddiksyre. 2,5 ml vann og 0,5 ml konsentrert saltsyre ble tilsatt til løsningen, og blandingen ble oppvarmet på et vannbad i 1 time. Vann ble tilsatt til reaksjonsblandingen og blandingen ble ekstrahert med kloroform. Kloroformløsningen ble vasket med vann, mettet vandig natriumbicarbonat og deretter mettet vandig natriumklorid, og ble tørket over magnesiumsulfat. Kloroform ble destillert fra og residuet renses ved silicagel-kolonnekromatografi (Kieselgel 60). Kolonnen ble eluert med benzen-ether (10:1) under dannelse av 1-methyl-5-(3-propionyl-propyl)thio-1,2,3,4-tetrazol (0,4 g) som farveløs væske, $n_D^{25} = 1,5042$.

Elementæranalyse for $C_8H_{14}N_4OS$:

Beregnet: C 44,84 % H 6,59 % N 26,15 %

Funnet : C 44,89 % H 6,63 % N 26,23 %

Eksempel 2.

Ved å gå frem på samme måte som beskrevet i eksempel 1, ble følgende forbindelser fremstilt:

- 1-methyl-5-(3-cyclohexyl-carbonylpropyl)thio-
1,2,3,4-tetrazol, farveløs væske, $n_D^{12} = 1,5267$
- 1-methyl-5-(3-benzoylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol,
farveløse nåler (omkrystallisert fra metanol-vann), sm.p.
5 57,5 - 58° C
- 1-fenyl-5-(3-cyclohexylcarbonylpropyl)thio-1,2,3,4-
tetrazol, farveløse granuler (omkrystallisert fra metanol-
vann), sm.p. 57,5 - 58,5° C
- 1-fenyl-5-(3-benzoylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol,
10 farveløse granuler (omkrystallisert fra metanol-vann), sm.p.
71 - 72° C
- 1-cyclohexyl-5-(3-cyclohexylcarbonylpropyl)thio-
1,2,3,4-tetrazol, lys gul væske, $n_D^{12} = 1,5282$
- 1-methyl-5-acetylmethylthio-1,2,3,4-tetrazol,
15 farveløse nåler (omkrystallisert fra metanol-ether), sm.p.
31° C
- 1-methyl-5-benzoylmethylthio-1,2,3,4-tetrazol,
farveløse granuler (omkrystallisert fra metanol), sm.p.
130,5 - 131,5° C
- 20 1-methyl-5-(2-benzoylethyl)thio-1,2,3,4-tetrazol,
farveløse plater (omkrystallisert fra ligroin), sm.p. 78 -
80° C
- 1-methyl-5-(4-benzoylbutyl)thio-1,2,3,4-tetrazol,
farveløse flak (omkrystallisert fra metanol-vann), sm.p.
25 72 - 73,5° C
- 1-methyl-5-(5-benzoylpentyl)thio-1,2,3,4-tetrazol,
farveløse plater (omkrystallisert fra hexan-ether), sm.p.
44° C
- 1-methyl-5-(3-acetylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol,
30 farveløs væske, $n_D^{20} = 1,5194$
- 1-methyl-5-(3-pentanoylpropyl)thio-1,2,3,4-tetra-
zol, farveløs væske, $n_D^{23,5} = 1,5059$
- 1-methyl-5-(3-cyclopentylcarbonylpropyl)thio-
1,2,3,4-tetrazol, farveløs væske, $n_D^{25} = 1,5256$
- 35 Eksempel 3
- 0,8 g 1-methyl-5-[4,4-ethylenioxy-4-(4-ethylfenyl)-
butyl]thio-1,2,3,4-tetrazol ble løst i 5 ml eddiksyre. 2,5 ml
vann og 0,5 ml konsentrert saltsyre ble tilsatt til løsningen,

og blandingen ble oppvarmet på et vannbad i 1 time. Vann ble tilsatt til reaksjonsblandingen og blandingen ble ekstrahert med kloroform. Kloroformen ble vasket med vann, mettet vandig natriumbicarbonat og deretter mettet vandig natriumklorid, og ble tørket over magnesiumsulfat. Kloroform ble destillert fra og residuet renset ved silicagelkolonnekromatografi (Kieselgel 60). Kolonnen ble eluert med benzen-ether (10:1) under dannelsen av 1-methyl-5-[3-(4-ethylbenzoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol (0,5 g) som farveløse nåler, sm.p. 68 - 69° C (omkrystallisert fra hexan-ether).

Elementæranalyse for $C_{14}H_{18}N_4OS$:

Beregnet: C 57,91 % H 6,25 % N 19,90 %

Funnet : C 57,68 % H 6,20 % N 19,81 %

Eksempel 4.

Ved å gå frem på samme måte som beskrevet i eksempel 3., ble følgende forbindelser fremstilt:

1-methyl-5-[3-(4-acetylaminobenzoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra ethanol), sm.p. 170 - 172° C

1-methyl-5-[3-(3,4-dimethoxybenzoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse prizmer (omkrystallisert fra hexan-ethylacetat), sm.p. 86 - 87° C

1-methyl-5-[3-(4-klorobenzoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse prizmer (omkrystallisert fra methanol-vann), sm.p. 139 - 140° C

1-methyl-5-[3-(4-methoxybenzoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse flak (omkrystallisert fra hexan-ethylacetat), sm.p. 107 - 108° C

1-methyl-5-[3-(4-hydroxybenzoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra vann), sm.p. 128,5 - 129,5° C

1-methyl-5-[3-(2-naftoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse prizmer (omkrystallisert fra ethanol), sm.p. 118 - 120° C

1-methyl-5-[3-(benzylcarbonyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløs væske, $n_D^{25} = 1,5610$

1-methyl-5-[3-(β -fenethylcarbonyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløs væske, $n_D^{25,5} = 1,5561$

166320

42

Eksempel 5

0,7 g 1-methyl-5-[4,4-ethylendioxy-4-(2-pyridyl)-butyl]thio-1,2,3,4-tetrazol ble løst i 5 ml eddiksyre. 2,5 ml vann og 0,5 ml konsentrert saltsyre ble tilsatt til løsningen, og blandingen ble oppvarmet på et vannbad i 1 time. Vann ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og blandingen ble ekstrahert med kloroform. Kloroformløsningen ble vasket med vann, mettet vandig natriumbicarbonat og mettet vandig natriumklorid, og ble tørket over magnesiumsulfat. Kloroform ble destillert fra og residuet ble rensset ved silicagel-kolonnekromatografi (Kieselgel 60). Kolonnen ble eluert med benzen-ether (10:1) og produktet omkrystallisert fra hexan-ether under dannelsen av 1-methyl-5-[3-(2-pyridylcarbonyl)-propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol (0,5 g) som farveløse nåler, sm.p. 73 - 75° C.

Elementæranalyse for $C_{11}H_{13}N_5OS$:

Beregnet: C 50,17 % H 4,97 % N 26,60 %

Funnet : C 50,12 % H 4,97 % N 26,90 %

Eksempel 6

Ved å gå frem på samme måte som beskrevet i eksempel 5, ble følgende forbindelser fremstilt:

1-methyl-5-[3-(2-thenoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra hexan-ether), sm.p. 55 - 56° C

1-methyl-5-[3-(2-furoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra hexan-ether), sm.p. 41 - 42° C

1-methyl-5-[3-(5-methyl-2-thenoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, lyse gule nåler (omkrystallisert fra hexan-ethylacetat), sm.p. 78 - 80° C

1-methyl-5-[3-(5-klor-2-thenoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, lyse gule nåler (omkrystallisert fra hexan-ethylacetat), sm.p. 91 - 92° C

1-methyl-5-[3-(2-pyrrolylcarbonyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, lyse gule prizmer (omkrystallisert fra hexan-ethylacetat), sm.p. 94 - 96° C

1-methyl-5-[3-(2,5-dimethyl-3-furoyl)propyl]thio-

1,2,3,4-tetrazol, farveløse plater (omkrystallisert fra hexan-ether), sm.p. 67 - 68,5° C

1-methyl-5-{3-[(3,4-dihydrocarbostyryl-6-yl)-carbonyl]propyl}thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra ethanol), sm.p. 188 - 190° C

1-methyl-5-{3-[(1-methyl-3,4-dihydrocarbostyryl-6-yl)carbonyl]propyl}thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra hexan-ethylacetat), sm.p. 110 - 113,5° C

Eksempel 7A

0,01 mol 1-methyl-5-mercapto-1,2,3,4-tetrazol, 0,015 mol kaliumcarbonat og 0,015 mol α -kloraceton ble tilsett til 50 ml aceton, og blandingen ble kokt under tilbakekjøling under omrøring i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk, og residuet ble løst i kloroform. Uløselige bestanddeler ble filtrert fra. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk, og residuet ble renset ved silicagel-kolonnekromatografi [Kieselgel 60], elueringsmiddel: benzen-ether (10:1) og produktet ble omkrystallisert fra methanol-ether under dannelsen av 1-methyl-5-acetylmethylthio-1,2,3,4-tetrazol (utbytte 48 %) som farveløse nåler, sm.p. 31° C.

Elementæranalyse for $C_5H_8N_4OS$:

Beregnet: C 34,87 % H 4,68 % N 32,54 %

Funnet : C 34,43 % H 4,54 % N 38,83 %

Eksempel 7B

1 g 5-mercapto-1,2,3,4-tetrazol, 2 g kaliumcarbonat og 1,4 g α -kloraceton ble til 50 ml aceton, og løsningen ble kokt under tilbakeskjøling under omrøring i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk, og residuet ble løst i kloroform. Uløselige bestanddeler ble filtrert fra og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Residuet ble renset ved silicagel-kolonnekromatografi (Kieselgel 60, elueringsmiddel: benzen-ether (10:1) under anvendelse av 5-acetylmethylthio-1,2,3,4-tetrazol (0,4 g) som farveløs væske.

Elementæranalyse for $C_4H_6ON_4S$:

Beregnet: C 30,37 % H 3,82 % N 35,42 %

Funnet : C 30,35 % H 3,81 % N 35,50 %

Eksempel 8

Ved å gå frem på samme måte som beskrevet i eksempel 7A, ble de følgende forbindelser fremstilt:

1-methyl-5-(3-cyclohexylcarbonylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol,

5 farveløs væske, $n_D^{12} = 1,5267$

1-methyl-5-(3-benzoylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol,

farveløse nåler (omkrystallisert fra methanol-vann), sm.p.

57,5 - 58° C

1-fenyl-5-(3-cyclohexylcarbonylpropyl)thio-1,2,3,4-

10 tetrazol, farveløse granuler (omkrystallisert fra methanol-vann), sm.p. 57,5 - 58,5° C

1-fenyl-5-(3-benzoylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol,

farveløse granuler (omkrystallisert fra methanol-vann), sm.p.

71 - 72° C

15 1-cyclohexyl-5-(3-cyclohexylcarbonylpropyl)-thio-1,2,3,4-tetrazol, lys gul væske, $n_D^{12} = 1,5282$

1-methyl-5-(3-propionylpropyl)thio-1,2,3,4-tetra-

zol, farveløs væske, $n_D^{25} = 1,5042$

1-methyl-5-benzoylmethylthio-1,2,3,4-tetrazol,

20 farveløse granuler (omkrystallisert fra methanol), sm.p.

130,5 - 131,5° C

1-methyl-5-(2-benzoylethyl)thio-1,2,3,4-tetrazol,

farveløse plater (omkrystallisert fra ligroin), sm.p. 78 -

80° C

25 1-methyl-5-(4-benzoylbutyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse flak (omkrystallisert fra methanol-vann), sm.p.

72 - 73,5° C

1-methyl-5-(5-benzoylpentyl)thio-1,2,3,4-tetrazol,

farveløse plater (omkrystallisert fra hexan-ether), sm.p.

30 44° C

1-methyl-5-(3-acetylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol,

farveløs væske, $n_D^{20} = 1,5194$

1-methyl-5-(3-pentanoylpropyl)thio-1,2,3,4-tetra-

35 zol, farveløs væske, $n_D^{23,5} = 1,5059$

1-methyl-5-(3-cyclopentylcarbonylpropyl)thio-

1,2,3,4-tetrazol, farveløs væske, $n_D^{25} = 1,5256$

Eksempel 9

1,2 g 1-methyl-5-mercapto-1,2,3,4-tetrazol, 1,2 g

- kaliumcarbonat og 3,2 g 3-klorpropyl-4-ethylfenylketon ble
tilsatt til 50 ml aceton, og blandingen ble kokt under til-
bakeløpskjøling i 2 timer under omrøring. Reaksjonsblandin-
gen ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk, og
5 residuet ble løst i kloroform. Uløselige bestanddeler ble
filtrert fra. Filtratet ble konsentrert under redusert
trykk, og residuet ble rensset ved silicagel-kolonnekromato-
grafi [Kieselgel 60, elueringsmiddel: benzen-ether (10:1)]
og produktet ble omkrystallisert fra hexan-ether under dan-
10 nelse av 1-methyl-5-[3-(4-ethyl-benzoyl)propyl]thio-1,2,3,4-
tetrazol (utbytte 49 %) som farveløse nåler, sm.p. 68 - 69° C.

Elementæranalyse for $C_{14}H_{18}N_4OS$:

Beregnet: C 57,91 % H 6,25 % N 19,90 %

Funnet : C 57,78 % H 6,23 % N 19,71 %

15 Eksempel 10

Ved å gå frem på samme måte som beskrevet i eksempel
9, ble følgende forbindelser fremstilt:

- 1-methyl-5-[3-(4-acetylaminobenzoyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra
20 ethanol), sm.p. 170 - 172° C

1-methyl-5-[3-(3,4-dimethoxybenzoyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol, farveløse prizmer (omkrystallisert fra
hexan-ethylacetat), sm.p. 86 - 87° C

- 1-methyl-5-[3-(4-klorbenzoyl)propyl]thio-1,2,3,4-
25 tetrazol, farveløse prizmer (omkrystallisert fra methanol-
vann), sm.p. 139 - 140° C

1-methyl-5-[3-(4-butoxybenzoyl)propyl]thio-1,2,3,4-
tetrazol, farveløse prizmer (omkrystallisert fra ethanol),
sm.p. 73,5 - 75,5° C

- 1-methyl-5-[3-(2-methoxybenzoyl)propyl]thio-
30 1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra
ethylacetat-hexan), sm.p. 98 - 100° C

- 1-methyl-5-[3-(3-methoxybenzoyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol, farveløse plater (omkrystallisert fra ether-
35 hexan), sm.p. 48 - 49° C

1-methyl-5-[3-(4-methoxybenzoyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol, farveløse flak (omkrystallisert fra hexan-
ethylacetat), sm.p. 107 - 108° C

1-methyl-5-[3-(4-hydroxybenzoyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra vann),
sm.p. 128,5 - 129,5° C

Eksempel 11

5 1,2 g 1-methyl-5-mercapto-1,2,3,4-tetrazol, 2,1 g
kaliumcarbonat og 2,8 g 3-klorpropyl-2-pyridyl ble tilsatt
til 50 ml aceton og blandingen ble kokt under tilbakesløps-
kjøling i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til
tørhet under redusert trykk, og residuet ble løst i kloroform.
10 Uopløselige bestanddeler ble filtrert fra, og filtratet ble
konsentrert under redusert trykk. Residuet ble rensset ved
silicagelkolonnekromatografi [Kieselgel 60, elueringsmiddel:
benzen-ether (10:1)] og produktet ble omkrystallisert fra
hexan-ether under dannelsen av 1-methyl-5-[3-(2-pyridyl-
15 carbonyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol (utbytte 50%) som
farveløse nåler, sm.p. 73 - 75° C

Elementæranalyse for $C_{11}H_{13}N_5OS$:

Beregnet: C 50,17 % H 4,97 % N 26,60 %

Funnet : C 50,21 % H 4,89 % N 26,72 %

20 Eksempel 12

Ved å gå frem på samme måte som beskrevet i eksempel
11, ble følgende forbindelser fremstilt:

1-methyl-5-[3-(2-thenoyl)propyl]thio-1,2,3,4-
25 tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra hexan-ether),
sm.p. 55 - 56° C

1-methyl-5-[3-(2-furoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetra-
zol, farveløse nåler (omkrystallisert fra hexan-ether), sm.p.
41 - 42° C

1-methyl-5-[3-(5-methyl-2-thenoyl)propyl]thio-
30 1,2,3,4-tetrazol, lys gule nåler (omkrystallisert fra hexan-
ethylacetat), sm.p. 78 - 80° C

1-methyl-5-[3-(5-klor-2-thenoyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol, lyse gule nåler (omkrystallisert fra hexan-
ethylacetat), sm.p. 91 - 92° C

35 1-methyl-5-[3-(2-pyrrolylcarbonyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol, lyse gule prizmer (omkrystallisert fra
hexan-ethylacetat), sm.p. 94 - 96° C

1-methyl-5-[3-(2,5-dimethyl-3-furoyl)propyl]thio-

1,2,3,4-tetrazol, farveløse plater (omkrystallisert fra hexan-ether), sm.p. 67 - 68,5° C

1-methyl-5-{3-[(3,4-dihydrocarbostyryl-6-yl)-carbonyl]propyl}thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler

(omkrystallisert fra ethanol), sm.p. 188 - 190° C

1-methyl-5-{3-[(1-methyl-3,4-dihydrocarbostyryl-6-yl)carbonyl]propyl}thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra hexan-ethylacetat), sm.p. 110 - 113,5° C

1-methyl-5-{3-(5-methoxycarbonyl-2-furoyl)propyl}thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra hexan-ethylacetat), sm.p. 96 - 97° C

Eksempel 13

1,2 g 1-methyl-5-mercapto-1,2,3,4-tetrazol, 2,1 g kaliumcarbonat og 3,1 g 3-klorpropyl-4-methyl-5-thiazolylketon ble tilsatt til 50 ml aceton, og blandingen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk, og residuet ble løst i kloroform. Uløselige bestanddeler ble filtrert fra, og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Residuet ble renset ved silicagel-kolonnekromatografi [Kieselgel 60, elueringsmiddel: benzen-ether (10:1)], og produktet ble omkrystallisert fra hexan-ether under dannelselse av 1-methyl-5-{3-(4-methyl-5-thiazolylcarbonyl)propyl}thio-1,2,3,4-tetrazol (2,6 g) som farveløse nåler, sm.p. 64 - 65° C.

Eksempel 14

Ved å gå frem på samme måte som beskrevet i eksempel 13, ble 1-methyl-5-{3-(5-carboxy-2-furoyl)propyl}thio-1,2,3,4-tetrazol erholdt som farveløse prizmer (hexan-ethylacetat), sm.p. 154 - 157° C.

Eksempel 15

1,2 g 1-methyl-5-mercapto-1,2,3,4-tetrazol, 2,1 g kaliumcarbonat og 3,5 g 3-klorpropyl-2-naftylketon ble tilsatt til 50 ml aceton, og blandingen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk og residuet løst i kloroform. Uoppløselige bestanddeler ble filtrert fra. Filtratet ble konsentrert og residuet renset ved silicagel-kolonnekromatografi [Kieselgel 60, elueringsmiddel: benzen-ether (10:1)],

166320

48

og produktet ble omkrystallisert fra ethanol under dannelse av 1-methyl-5-[3-(2-naftthoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol (utbytte 51 %) som farveløse prizmer, sm.p. 118 - 120° C.

Elementæranalyse for $C_{16}H_{16}N_4OS$:

5 Beregnet: C 61,52 % H 5,16 % N 17,94 %

Funnet : C 61,59 % H 5,08 % N 18,06 %

Eksempel 16

1,2 g 1-methyl-5-mercapto-1,2,3,4-tetrazol, 2,1 g kaliumcarbonat og 2,9 g 3-klorpropylbenzylketon ble tilsatt til 50 ml aceton, og blandingen ble kokt under tilbakeskjøling i 2 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk, og residuet ble løst i kloroform. Uløselige bestanddeler ble filtrert fra. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk.

15 Residuet ble renset ved silicagel-kolonnekromatografi [Kieselgel 60, elueringsmiddel: benzen-ether (10:1)] under dannelse av 1-methyl-5-[3-(benzylcarbonyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol (utbytte 50 %) som farveløs væske, $n_D^{25} = 1,5610$.

Elementæranalyse for $C_{13}H_{16}N_4OS$:

20 Beregnet: C 56,50 % H 5,84 % N 20,27 %

Funnet : C 56,40 % H 5,83 % N 20,17 %

Eksempel 17

Ved å gå frem på samme måte som beskrevet i eksempel 16 ble 1-methyl-5-[3-(β-fenethylcarbonyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol erholdt som farveløs væske, $n_D^{22,5} = 1,5561$.

Eksempel 18

2,4 g 1-methyl-5-klor-1,2,3,4-tetrazol ble løst i 30 ml ethanol. 1,5 g thiourea ble tilsatt til løsningen, og blandingen ble kokt under tilbakeskjøling i 2 timer.

30 4,7 g 3-brompropylcyclohexylketon og 10 %-ig vandig natriumhydroxyd (10 ml) ble tilsatt til blandingen og denne ble ytterligere kokt under tilbakeskjøling i 3 timer. Ethanol ble destillert fra og vann ble tilsatt til residuet. Blandingen ble ekstrahert med kloroform. Kloroformløsningen ble vasket med vann og deretter mettet vandig natriumklorid, og

35 ble tørket over magnesiumsulfat. Kloroform ble destillert fra og residuet renset ved kolonnekromatografi (Wakogel C-200, elueringsmiddel: kloroform) under dannelse av 1-

methy1-5-[3-cyclohexylcarbonylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol
(1,4 g) som farveløs væske, $n_D^{12} = 1,5267$.

Eksempel 19

Ved å gå frem på samme måte som beskrevet i eksempel
18, ble følgende forbindelser fremstilt:

1-methy1-5-(3-propionylpropyl)thio-1,2,3,4-tetra-
zol, farveløs væske, $n_D^{25} = 1,5042$

1-methy1-5-(3-benzoylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol,
farveløse nåler (omkrystallisert fra methanol-vann), sm.p.
57,5 - 58° C

1-feny1-5-(3-cyclohexylcarbonylpropyl)thio-1,2,3,4-
tetrazol, farveløse granuler (omkrystallisert fra methanol-
vann), sm.p. 57,5 - 58,5° C

1-feny1-5-(3-benzoylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol,
farveløse granuler (omkrystallisert fra methanol-vann),
sm.p. 71 - 72° C

1-cyclohexyl-5-(3-cyclohexylcarbonylpropyl)thio-
1,2,3,4-tetrazol, lys gul væske, $n_D^{12} = 1,5282$

1-methy1-5-acetylmethylthio-1,2,3,4-tetrazol,
farveløse nåler (omkrystallisert fra methanol-ether), sm.p.
31° C

1-methy1-5-benzoylmethylthio-1,2,3,4-tetrazol,
farveløse granuler (omkrystallisert fra methanol), sm.p.
130,5 - 131,5° C

1-methy1-5-(2-benzoylethyl)thio-1,2,3,4-tetrazol,
farveløse plater (omkrystallisert fra ligroin), sm.p. 78 -
80° C

1-methy1-5-(4-benzoylbutyl)thio-1,2,3,4-tetrazol,
farveløse flak (omkrystallisert fra methanol-vann), sm.p.
72 - 73,5° C

1-methy1-5-(5-benzoylpentyl)thio-1,2,3,4-tetrazol,
farveløse plater (omkrystallisert fra hexan-ether), sm.p.
44° C

1-methy1-5-[3-(4-acetylaminobenzoyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra
ethanol), sm.p. 170 - 172° C

1-methy1-5-[3-(3,4-dimethoxybenzoyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol, farveløse prizmer (omkrystallisert fra

hexan-ethylacetat), sm.p. 86 - 87° C

1-methyl-5-[3-(4-klorbenzoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse prizmer (omkrystallisert fra methanol-vann), sm.p. 139 - 140° C

5 1-methyl-5-[3-(4-methoxybenzoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse flak (omkrystallisert fra hexan-ethylacetat), sm.p. 107 - 108° C

1-methyl-5-[3-(4-hydroxybenzoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra vann),
10 sm.p. 128,5 - 129,5° C

1-methyl-5-[3-(2-naftthoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse prizmer (omkrystallisert fra ethanol),
sm.p. 118 - 120° C

1-methyl-5-[3-(benzylcarbonyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløs væske, $n_D^{25} = 1,5610$

1-methyl-5-[3-(β -fenethylcarbonyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløs væske, $n_D^{25,5} = 1,5561$

Eksempel 20

1,9 g S-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)isothio-
20 urea ble løst i 50 ml ethanol. Til løsningen ble tilsatt 10 %-ig vandig natriumhydroxyd (5 ml) og 1,8 g 3-klorpropyl-2-pyridylketon, og blandingen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 2 timer. Ethanol ble destillert fra og vann ble tilsatt til residuet. Blandingens ble ekstrahert med kloro-
25 form. Kloroformløsningen ble vasket med vann og mettet vandig natriumklorid, og ble tørket over magnesiumsulfat. Kloroform ble destillert fra og residuet renses ved kolonnekromatografi (Wakogel C-200, elueringsmiddel: kloroform), og produktet ble omkrystallisert fra hexan-ether under
30 dannelsen av 1-methyl-5-[3-(2-pyridylcarbonyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol (0,5 g) som farveløse nåler, sm.p. 73 - 75° C.

Eksempel 21

Ved å gå frem på samme måte som beskrevet i eksempel 20, ble følgende forbindelser fremstilt:

35 1-methyl-5-[3-(2-thenoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra hexan-ether),
sm.p. 55 - 56° C

1-methyl-5-[3-(2-furoyl)propyl]thio-1,2,3,4-

tetrazolol, farveløse nåler (omkrystallisert fra hexan-ether),
sm.p. 41 - 42^o C

1-methyl-5-[3-(5-methyl-2-thenoyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol, lys gule nåler (omkrystallisert fra hexan-
5 ethylacetat), sm.p. 78 - 80^o C

1-methyl-5-[3-(5-klor-2-thenoyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol, lyse gule nåler (omkrystallisert fra hexan-
ethylacetat), sm.p. 91 - 92^o C

1-methyl-5-[3-(2-pyrrolylcarbonyl)propyl]thio-
10 1,2,3,4-tetrazol, lyse gule prizmer (omkrystallisert fra
hexan-ethylacetat), sm.p. 94 - 96^o C

1-methyl-5-[3-(2,5-dimethyl-3-furoyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol, farveløse plater (omkrystallisert fra
hexan-ether), sm.p. 67 - 68,5^o C

15 1-methyl-5-[3-[(3,4-dihydrocarbostyryl-6-yl)-
carbonyl]propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler
(omkrystallisert fra ethanol), sm.p. 188 - 190^o C

1-methyl-5-[3-[(1-methyl-3,4-dihydrocarbostyryl-
6-yl)carbonyl]propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler
20 (omkrystallisert fra hexan-ethylacetat), sm.p. 110 - 113,5^o C

Eksempel 22

1,4 g 1-methyl-5-klor-1,2,3,4-tetrazol og 1,9 g
3-mercaptopropylcyclohexylketon ble løst i 50 ml methanol,
og 0,8 g kaliumhydroxyd ble tilsatt til løsningen. Blandin-
25 gen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 5 timer. Methanol
ble destillert fra og vann ble tilsatt til residuet. Blan-
dingen ble ekstrahert med kloroform. Kloroformløsningen ble
vasket med fortynnet vandig natriumhydroxyd, vann og mettet
vandig natriumklorid, og ble tørket over natriumsulfat.
30 Kloroform ble destillert fra og residuet renses ved kolonne-
kromatografi (Wakogel C-200, elueringsmiddel: kloroform)
under dannelse av 1-methyl-5-(3-cyclohexylcarbonylpropyl)-
thio-1,2,3,4-tetrazol (0,6 g) som farveløs væske, $n_D^{12} =$
1,5267.

Eksempel 23

Ved å gå frem på samme måte som beskrevet i eksempel
22, ble følgende forbindelser fremstilt:

1-methyl-5-(3-propionylpropyl)thio-1,2,3,4-tetra-

zol, farveløs væske, $n_D^{25} = 1,5042$

1-methyl-5-(3-benzoylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol,
farveløse nåler (omkrystallisert fra methanol-vann), sm.p.
57,5 - 58° C

5 1-fenyl-5-(3-cyclohexylcarbonylpropyl)thio-1,2,3,4-
tetrazol, farveløse granuler (omkrystallisert fra methanol-
vann), sm.p. 57,5 - 58,5° C

1-fenyl-5-(3-benzoylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol,
farveløse granuler (omkrystallisert fra methanol-vann),
10 sm.p. 71 - 72° C

1-cyclohexyl-5-(3-cyclohexylcarbonylpropyl)thio-
1,2,3,4-tetrazol, lys gul væske, $n_D^{12} = 1,5282$

1-methyl-5-acetylmethylthio-1,2,3,4-tetrazol,
farveløse nåler (omkrystallisert fra methanol-ether), sm.p.
15 31° C

1-methyl-5-benzoylmethylthio-1,2,3,4-tetrazol,
farveløse granuler (omkrystallisert fra methanol), sm.p.
130,5 - 131,5° C

1-methyl-5-(2-benzoylethyl)thio-1,2,3,4-tetrazol,
20 farveløse plater (omkrystallisert fra ligroin), sm.p. 78 -
80° C

1-methyl-5-(4-benzoylbutyl)thio-1,2,3,4-tetrazol,
farveløse flak (omkrystallisert fra methanol-vann), sm.p. 72 -
73,5° C

25 1-methyl-5-(5-benzoylpentyl)thio-1,2,3,4-tetrazol,
farveløse plater (omkrystallisert fra hexan-ether), sm.p. 44° C

1-methyl-5-[3-(4-acetylamino-benzoyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra
ethanol), sm.p. 170 - 172° C

30 1-methyl-5-[3-(3,4-dimethoxybenzoyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol, farveløse prizmer (omkrystallisert fra
hexan-ethylacetat), sm.p. 86 - 87° C

1-methyl-5-[3-(4-klorbenzoyl)propyl]thio-1,2,3,4-
tetrazol, farveløse prizmer (omkrystallisert fra methanol-
vann), sm.p. 139 - 140° C

35 1-methyl-5-[3-(4-methoxybenzoyl)thio-1,2,3,4-
tetrazol, farveløse flak (omkrystallisert fra hexan-ethyl-
acetat), sm.p. 107 - 108° C

1-methyl-5-[3-(4-hydroxybenzoyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra vann),
sm.p. 128,5 - 129,5° C

1-methyl-5-[3-(2-naftthoyl)propyl]thio-1,2,3,4-
5 tetrazol, farveløse prizmer (omkrystallisert fra ethanol),
sm.p. 118 - 120° C

1-methyl-5-[3-(benzylcarbonyl)propyl]thio-1,2,3,4-
tetrazol, farveløs væske, $n_D^{25} = 1,5610$

1-methyl-5-[3-(β-fenethylcarbonyl)propyl]thio-
10 1,2,3,4-tetrazol, farveløs væske, $n_D^{25,5} = 1,5561$

Eksempel 24

1,4 g 1-methyl-5-klor-1,2,3,4-tetrazol og 1,8 g
3-mercaptopropyl-2-pyridylketon ble løst i 100 ml methanol.
0,6 g natriumhydroxyd ble tilsatt til løsningen, og blandin-
15 gen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 3 timer. Methanol
ble destillert av og vann ble tilsatt residuet. Blandingen
ble ekstrahert med kloroform. Kloroformløsningen ble vasket
med fortynnet vandig natriumhydroxyd, vann og mettet vandig
natriumklorid, og ble tørket over natriumsulfat. Kloroform
20 ble destillert fra og residuet ble rensert ved kolonnekroma-
tografi (Wakogel C-200, elueringsmiddel: kloroform) og pro-
duktet ble omkrystallisert fra hexan-ether under dannelse av
1-methyl-5-[3-(2-pyridylcarbonyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetra-
zol (0,2 g) som farveløse nåler, sm.p. 73 - 75° C.

Eksempel 25

25 Ved å gå frem på samme måte som beskrevet i eksempel
24, ble følgende forbindelser fremstilt:

1-methyl-5-[3-(2-thenoyl)propyl]thio-1,2,3,4-
tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra hexan-ether),
30 sm.p. 55 - 56° C

1-methyl-5-[3-(2-furoyl)propyl]thio-1,2,3,4-
tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra hexan-ether),
sm.p. 41 - 42° C

1-methyl-5-[3-(5-methyl-2-thenoyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol, lyse gule nåler (omkrystallisert fra hexan-
35 ethylacetat), sm.p. 78 - 80° C

1-methyl-5-[3-(5-klor-2-thenoyl)propyl]thio-
1,2,3,3-tetrazol, lyse gule nåler (omkrystallisert fra hexan-
ethylacetat), sm.p. 91 - 92° C

1-methyl-5-[3-(2-pyrrolylcarbonyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, lyse gule prizmer (omkrystallisert fra hexan-ethylacetat), sm.p. 94 - 96° C

1-methyl-5-[3-(2,5-dimethyl-3-furoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse plater (omkrystallisert fra hexan-ether), sm.p. 67 - 68,5° C

1-methyl-5-[3-[(3,4-dihydrocarbostyryl-6-yl)-carbonyl]propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra ethanol), sm.p. 188 - 190° C

1-methyl-5-[3-[(1-methyl-3,4-dihydrocarbostyryl-6-yl)carbonyl]propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra hexan-ethylacetat), sm.p. 110 - 113,5° C.

Eksempel 26

1,8 g 4-klorbutyrofenon og 0,8 g thiourea ble løst i 50 ml ethanol og lødningen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 2 timer. Til blandingen ble tilsatt 1,2 g 1-methyl-5-klor-1,2,3,4-tetrazol og 5 ml 10 %-ig vandig natriumhydroxyd og blandingen ble ytterligere kokt under tilbakeløpskjøling i 3 timer. Ethanol ble destillert fra og vann ble tilsatt til residuet. Blandingens ble ekstrahert med kloroform. Kloroformløsningen ble vasket med vann og mettet vandig natriumklorid, og tørket over magnesiumsulfat. Kloroform ble destillert fra. Residuet ble rensert ved kolonnekromatografi (Wakogel C-200, elueringsmiddel: kloroform) og produktet ble omkrystallisert fra methanol-vann under dannelsen av 1-methyl-5-(3-benzoylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol (0,3 g) som farveløse nåler, sm.p. 57,5 - 58° C.

Eksempel 27

Ved å gå frem på samme måte som beskrevet i eksempel 26, ble følgende forbindelser fremstilt:

1-methyl-5-(3-propionylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløs væske, $n_D^{25} = 1,5042$

1-methyl-5-(3-cyclohexylcarbonylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløs væske, $n_D^{12} = 1,5267$

1-fenyl-5-(3-cyclohexylcarbonylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse granuler (omkrystallisert fra methanol-vann), sm.p. 57,5 - 58,5° C

1-fenyl-5-(3-benzoylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse granuler (omkrystallisert fra methanol-vann),

- sm.p. 71 - 72° C
1-cyclohexyl-5-(3-cyclohexylcarbonylpropyl)thio-
1,2,3,4-tetrazol, lys gul væske, $n_D^{25} = 1,5282$
1-methyl-5-acetylmethylthio-1,2,3,4-tetrazol,
5 farveløse nåler (omkrystallisert fra methanol-ether), sm.p.
31° C
1-methyl-5-benzoylmethylthio-1,2,3,4-tetrazol,
farveløse granuler (omkrystallisert fra methanol), sm.p.
130,5 - 131,5° C
10 1-methyl-5-(2-benzoylethyl)thio-1,2,3,4-tetrazol,
farveløse plater (omkrystallisert fra ligroin, sm.p. 78 - 80° C
1-methyl-5-(4-benzoylbutyl)thio-1,2,3,4-tetrazol,
farveløse flak (omkrystallisert fra methanol-vann), sm.p.
72 - 73,5° C
15 1-methyl-5-(5-benzoylpentyl)thio-1,2,3,4-tetrazol,
farveløse plater (omkrystallisert fra hexan-ether), sm.p.
44° C
1-methyl-5-[3-(4-acetylaminobenzoyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra etha-
20 nol, sm.p. 170 - 172° C
1-methyl-5-[3-(3,4-dimethoxybenzoyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol, farveløse prizmer (omkrystallisert fra
hexan-ethylacetat), sm.p. 86 - 87° C
1-methyl-5-[3-(4-klorbenzoyl)propyl]thio-1,2,3,4-
25 tetrazol, farveløse prizmer (omkrystallisert fra methanol-
vann), sm.p. 139 - 140° C
1-methyl-5-[3-(4-methoxybenzoyl)thio-1,2,3,4-
tetrazol, farveløse flak (omkrystallisert fra hexan-ethyl-
acetat), sm.p. 107 - 108° C
30 1-methyl-5-[3-(4-hydroxybenzoyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra vann),
sm.p. 128,5 - 129,5° C
1-methyl-5-[3-(2-naftoyl)propyl]thio-1,2,3,4-
tetrazol, farveløse prizmer (omkrystallisert fra ethanol),
35 sm.p. 118 - 120° C
1-methyl-5-[3-(benzylcarbonyl)propyl]thio-1,2,3,4-
tetrazol, farveløs væske, $n_D^{25} = 1,5610$
1-methyl-5-[3-(β -fenethylcarbonyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol, farveløs væske, $n_D^{25,5} = 1,5561$

Eksempel 28

1,8 g 3-klorpropyl-2-pyridylketon og 0,8 g thio-
urea ble løst i 50 ml ethanol, og løsningen ble kokt under
tilbakekjøling og under omrøring i 2 timer. Til blandingen ble tilsatt 1,2 g 1-methyl-5-klor-1,2,3,4-tetrazol,
og 5 ml 10 %-ig vandig natriumhydroxyd, og blandingen ble
kokt under tilbakekjøling i 3 timer. Etter fordampning
av ethanol under redusert trykk ble vann tilsatt til residuet.
Blandingene ble ekstrahert med kloroform, og ekstraktet vasket
med vann med vann og mettet vandig natriumklorid og ble
tørket over magnesiumsulfat. Etter at kloroform var destillert
fra, ble residuet rensert ved kolonnekromatografi
(Wakogel C-200, elueringsmiddel: kloroform), etterfulgt av
omkrystallisering fra hexan-ether under dannelse av 1-methyl-
5-[3-(2-pyridylcarbonyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol (0,2 g)
som farveløse krystalliser, sm.p. 73 - 75° C.

Eksempel 29

Ved å gå frem på samme måte som beskrevet i eksempel
28, ble følgende forbindelser fremstilt:

1-methyl-5-[3-(2-thenoyl)propyl]thio-1,2,3,4-
tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra hexan-ether),
sm.p. 55 - 56° C

1-methyl-5-[3-(2-furoyl)propyl]thio-1,2,3,4-
tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra hexan-ether),
sm.p. 41 - 42° C

1-methyl-5-[3-(5-methyl-2-thenoyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol, lyse gule nåler (omkrystallisering fra
hexan-ethylacetat), sm.p. 78 - 80° C

1-methyl-5-[3-(5-klor-2-thenoyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol, lyse gule nåler (omkrystallisering fra
hexan-ethylacetat), sm.p. 91 - 92° C

1-methyl-5-[3-(2-pyrrolylcarbonyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol, lyse gule prizmer (omkrystallisert fra
hexan-ethylacetat), sm.p. 94 - 96° C

1-methyl-5-[3-(2,5-dimethyl-3-furoyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol, farveløse plater (omkrystallisert fra
hexan-ether), sm.p. 67 - 68,5° C

1-methyl-5-[3-[(3,4-dihydrocarbostyryl-6-yl)-

carbonylpropylthio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler
(omkrystallisert fra ethanol), sm.p. 188 - 190° C

1-methyl-5-{3-[(1-methyl-3,4-dihydrocarbostyryl-
6-yl)carbonylpropyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler
5 (omkrystallisert fra hexan-ethylacetat), sm.p. 119 - 113,5° C

Eksempel 30

Ethylmagnesiumbromid ble fremstilt fra 0,25 g
magnesium, 1,2 g ethylbromid og 10 ml tørr tetrahydrofuran.
Til produktet ble dråpevis tilsatt en løsning av 1,8 g 4-
10 (1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiobutyronitril i 10 ml
tørr tetrahydrofuran under omrøring og under isavkjøling.
Etter at løsningen var tilsatt, ble blandingen omrørt ved
romtemperatur i 3 timer. Til blandingen ble tilsatt 50 ml
1N-HCl under isavkjøling, og blandingen ble omrørt i 1 time.
15 Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann og ekstrahert
med kloroform. Kloroformløsningen ble vasket med mettet
vandig natriumbicarbonat og mettet vandig natriumklorid, og
ble tørket over natriumsulfat. Etter at kloroform var destil-
lert fra, ble residuet rensert ved kolonnekromatografi
20 (Kieselgel 60) og eluert med benzen-ether (10:1) under dan-
nelse av 1-methyl-5-(3-propionylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol
(0,5 g) som farveløs væske, $n_D^{25} = 1,5042$.

Eksempel 31

Ved å gå frem på samme måte som beskrevet i eksempel
25 30, ble følgende forbindelser fremstilt:

1-fenyl-5-(3-benzoylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol,
farveløse granuler (omkrystallisert fra methanol-vann),
sm.p. 71 - 72° C

1-cyclohexyl-5-(3-cyclohexylcarbonylpropyl)thio-
30 1,2,3,4-tetrazol, lys gul væske, $n_D^{12} = 1,5282$

1-methyl-5-acetylmethylthio-1,2,3,4-tetrazol,
farveløse nåler (omkrystallisert fra methanol-ether), sm.p.
31° C

1-methyl-5-(3-cyclohexylcarbonylpropyl)thio-
35 1,2,3,4-tetrazol, farveløs væske, $n_D^{12} = 1,5267$

1-methyl-5-(3-benzoylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol,
farveløse nåler (omkrystallisert fra methanol-vann), sm.p.
57,5 - 58° C

1-fenyl-5-(3-cyclohexylcarbonylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse granuler (omkrystallisert fra methanol-vann), sm.p. 57,5 - 58,5° C

1-methyl-5-benzoylmethylthio-1,2,3,4-tetrazol,
5 farveløse granuler (omkrystallisert fra methanol), sm.p. 130,5 - 131,5° C

1-methyl-5-(2-benzoylethyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse plater (omkrystallisert fra ligroin), sm.p. 78 - 80° C

10 1-methyl-5-(4-benzoylbutyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse flak (omkrystallisert fra methanol-vann), sm.p. 72 - 73,5° C

1-methyl-5-(5-benzoylpentyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse plater (omkrystallisert fra hexan-ether), sm.p. 44° C

15 1-methyl-5-(3-acetylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløs væske, $n_D^{20} = 1,5194$

1-methyl-5-(3-pentanoylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløs væske, $n_D^{23,5} = 1,5059$

20 1-methyl-5-(3-cyclopentylcarbonylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløs væske, $n_D^{25} = 1,5256$

Eksempel 32

4-ethylfenylmagnesiumbromid ble fremstilt fra 0,25 g magnesium, 2,6 g 4-ethyl-1-brombenzen og 10 ml tørr tetrahydrofuran. Til produktet ble tilsatt dråpevis en løsning av 1,8 g 1-methyl-5-(3-cyanopropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol i 10 ml tørr tetrahydrofuran under omrøring under is-avkjøling. Etter at løsningen var tilsatt, ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Til blandingen ble tilsatt 50 ml 1N-HCl under isavkjøling, og blandingen ble omrørt i 1 time. Reaksjonsblanding ble fortynnet med vann og ekstrahert med kloroform. Kloroformløsningen ble vasket med mettet vandig natriumbicarbonat og mettet vandig natriumklorid, og ble tørket over natriumsulfat. Etter at kloroform var destillert fra, ble residuet rensert ved kolonnekromatografi (Kieselgel 60) og eluert med benzen-ether (10:1) under dannelse av 1-methyl-5-[3-(4-ethylbenzoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol (0,7 g) som farveløse nåler (omkrystallisert fra hexan-ether), sm.p. 68 - 69° C.

Eksempel 33

Ved å gå frem på samme måte som beskrevet i eksempel 32, ble følgende forbindelser fremstilt:

1-methyl-5-[3-(3,4-dimethoxybenzoyl)propyl]thio-
5 1,2,3,4-tetrazol, farveløse prizmer (omkrystallisert fra hexan-ethylacetat), sm.p. 86 - 87° C

1-methyl-5-[3-(4-methoxybenzoyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol, farveløse flak (omkrystallisert fra hexan-ethulacetat), sm.p. 107 - 108° C

10 1-methyl-5-[3-(2-naftoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse prizmer (omkrystallisert fra ethanol), sm.p. 118 - 120° C

1-methyl-5-[3-(benzylcarbonyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløs væske, $n_D^{25} = 1,5610$

15 1-methyl-5-[3-(β-fenethylcarbonyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløs væske, $n_D^{25,5} = 1,5561$

Eksempel 34

Pyridylmagnesiumbromid ble fremstilt fra 0,25 g magnesium, 2,1 g 2-brompyridin og 10 ml tørr tetrahydrofuran.

20 Til produktet ble dråpevis tilsatt en løsning av 1,8 g 1-methyl-5-[3-cyanopropyl]thio-1,2,3,4-tetrazol i 10 ml tørr tetrahydrofuran under omrøring og under isavkjøling. Etter at løsningen var tilsatt, ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Til blandingen ble tilsatt 50 ml
25 1H-HCl under isavkjøling, og blandingen ble omrørt i 1 time. Reaksjonsblanding ble fortynnet med vann og ekstrahert med kloroform. Kloroformløsningen ble vasket med mettet vandig natriumbicarbonat og mettet vandig natriumklorid, og ble tørket over natriumsulfat. Etter at kloroform var destillert
30 fra, ble residuet rensert ved kolonnekromatografi (Kieselgel 60) og eluert med benzen-ether (10:1) under dannelsen av 1-methyl-5-[3-(2-pyridylcarbonyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol (0,6 g) som farveløse nåler (hexan-ether), sm.p. 73 - 75° C.

Eksempel 35

35 Ved å gå frem på samme måte som beskrevet i eksempel 34, ble følgende forbindelser fremstilt:

1-methyl-5-[3-(2-thenoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra hexan-ether),

sm.p. 55 - 56° C

1-methyl-5-[3-(2-furoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra hexan-ether),
sm.p. 41 - 42° C

1-methyl-5-[3-(5-methyl-2-thenoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, lyse gule nåler (omkrystallisert fra hexan-ethylacetat), sm.p. 78 - 80° C

1-methyl-5-[3-(2-pyrrolylcarbonyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, lyse gule prizmer (omkrystallisert fra hexan-ethylacetat), sm.p. 94 - 96° C

1-methyl-5-[3-(2,5-dimethyl-3-furoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse plater (omkrystallisert fra hexan-ether), sm.p. 67 - 68,5° C

Eksempel 36

0,3 g magnesium ble suspendert i 5 ml tørr tetrahydrofuran. Til suspensjonen ble tilsatt et lite stykke jod under omrøring i nitrogengasstrømning, og envidere ble tilsatt 0,3 g 1-methyl-5-(3-klorpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol. Til blandingen ble tilsatt 0,1 ml ethylbromid og reaksjonen ble startet ved oppvarming av blandingen fra utsiden. En løsning av 1,8 g 1-methyl-5-(3-klorpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol i 15 ml tørr tetrahydrofuran ble dråpevis tilsatt til blandingen. Etter at løsningen var tilsatt, ble blandingen kokt under tilbaketilbakekjøling i 1 time. Til det 25 erholdte Grignard-reagens ble dråpevis tilsatt en løsning av 0,5 g propionitril i 5 ml tørr tetrahydrofuran under omrøring og under isavkjøling, og blandingen ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Til blandingen ble tilsatt 20 ml 1N-HCl under isavkjøling, og blandingen ble omrørt i 30 1 time. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann og ekstrahert med kloroform. Kloroformløsningen ble vasket med mettet vandig natriumbicarbonat og mettet vandig natriumklorid, og ble tørket over natriumsulfat. Etter at kloroform var destillert fra ble residuet rensset ved silicagelkolonnekromatografi (Kieselgel 60) og eluert med benzen-ether (10:1) 35 under dannelse av 1-methyl-5-(3-propionylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol (0,5 g) som farveløs væske, $n_D^{25} = 1,5042$.

Eksempel 37

Ved å gå frem på samme måte som beskrevet i eksempel 36, ble følgende forbindelser fremstilt:

- 1-fenyl-5-(3-benzoylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol,
5 farveløse granuler (omkrystallisert fra metanol-vann),
sm.p. 71 - 72° C
- 1-cyclohexyl-5-(3-cyclohexylcarbonylpropyl)thio-
1,2,3,4-tetrazol, lys gul væske, $n_D^{12} = 1,5282$
- 1-methyl-5-acetylmethylthio-1,2,3,4-tetrazol,
10 farveløse nåler (omkrystallisert fra metanol-ether), sm.p.
31° C
- 1-methyl-5-(3-cyclohexylcarbonylpropyl)thio-
1,2,3,4-tetrazol, farveløs væske, $n_D^{12} = 1,5267$
- 1-methyl-5-(3-benzoylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol,
15 farveløse nåler (omkrystallisert fra metanol-vann), sm.p.
57,5 - 58° C
- 1-fenyl-5-(3-cyclohexylcarbonylpropyl)thio-1,2,3,4-
tetrazol, farveløse granuler (omkrystallisert fra metanol-
vann), sm.p. 57,5 - 58,5° C
- 20 1-methyl-5-benzoylmethylthio-1,2,3,4-tetrazol,
farveløse granuler (omkrystallisert fra metanol), sm.p.
130,5 - 131,5° C
- 1-methyl-5-(2-benzoylethyl)thio-1,2,3,4-tetrazol,
farveløse plater (omkrystallisert fra ligroin), sm.p. 78 -
25 80° C
- 1-methyl-5-(4-benzoylbutyl)thio-1,2,3,4-tetrazol,
farveløse flak (omkrystallisert fra metanol-vann), sm.p.
72 - 73,5° C
- 1-methyl-5-(5-benzoylpentyl)thio-1,2,3,4-tetrazol,
30 farveløse plater (omkrystallisert fra hexan-ether), sm.p.
44° C
- 1-methyl-5-(3-acetylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol,
farveløs væske, $n_D^{20} = 1,5194$
- 1-methyl-5-(3-pentanoylpropyl)thio-1,2,3,4-tetra-
35 zol, farveløs væske, $n_D^{23,5} = 1,5059$
- 1-methyl-5-(3-cyclopentylcarbonylpropyl)thio-
1,2,3,4-tetrazol, farveløs væske, $n_D^{25} = 1,5256$

Eksempel 38

0,3 g magnesium ble suspendert i 5 ml tørr tetrahydrofuran. Til suspensjonen ble tilsatt et lite stykke jod under omrøring i en nitrogengasstrømning, og videre ble tilsatt 0,3 g 1-methyl-5-(3-klorpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol. Til blandingen ble tilsatt 0,1 ml ethylbromid, og reaksjonen ble startet ved oppvarming av blandingen. En løsning av 1,8 g 1-methyl-5-(3-klorpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol i 15 ml tørr tetrahydrofuran ble dråpevis tilsatt til blandingen. Etter at løsningen var tilsatt, ble blandingen kokt under tilbakeløpskjøling i 1 time. Til det erholdte Grignard-reagens ble dråpevis tilsatt en løsning av 1,1 g 1-cyano-4-ethylbenzen i 5 ml tørr tetrahydrofuran under omrøring og under isavkjøling, og blandingen ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Til blandingen ble tilsatt 20 ml 1N-HCl under isavkjøling, og blandingen ble omrørt i 1 time. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann og ekstrahert med kloroform. Kloroformløsningen ble vasket med mettet vandig natriumbicarbonat og mettet vandig natriumklorid og ble tørket over natriumsulfat. Etter at kloroform var destillert fra, ble residuet rensert ved silicagel-kolonnekromatografi (Kieselgel 60) og eluert med benzen-ether (10:1) under dannelse av 1-methyl-5-[3-(4-ethylbenzoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol (0,7 g) som farveløse nåler (omkrystallisert fra hexan-ether), sm.p. 68 - 69° C.

Eksempel 39

Ved å gå frem på samme måte som beskrevet i eksempel 38, ble følgende forbindelser fremstilt:

1-methyl-5-[3-(3,4-dimethoxybenzoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse prizmer (omkrystallisert fra hexan-ethylacetat), sm.p. 86 - 87° C

1-methyl-5-[3-(4-klorbenzoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse prizmer (omkrystallisert fra methanol-vann), sm.p. 139 - 140° C

1-methyl-5-[3-(4-methoxybenzoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse flak (omkrystallisert fra hexan-ethylacetat), sm.p. 107 - 108° C

1-methyl-5-[3-(2-naftthoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse prizmer (omkrystallisert fra ethanol)

sm.p. 118 - 120° C

1-methyl-5-[3-(benzylcarbonyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløs væske, $n_D^{25} = 1,5610$

1-methyl-5-(3-(β-fenethylcarbonyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløs væske, $n_D^{25,5} = 1,5561$

Eksempel 40

0,3 g magnesium ble suspendert i 5 ml tørr tetrahydrofuran. Til suspensjonen ble tilsatt et lite stykke jod under omrøring i nitrogengasstrømning, og ennvidere ble tilsatt 0,3 g 1-methyl-5-(3-klorpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol. Til blandingen ble tilsatt 0,1 ml ethylbromid, og reaksjonen startet ved oppvarming av blandingen. En løsning av 1,8 g 1-methyl-5-(3-klorpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol i 15 ml tørr tetrahydrofuran ble dråpevis tilsatt til blandingen. Etter at løsningen var tilsatt, ble blandingen kokt under tilbakeløpskjøling i 1 time. Til det erholdte Grignard-reagens ble dråpevis tilsatt en løsning av 0,9 g 2-cyanopyridin i 5 ml tørr tetrahydrofuran under omrøring og under isavkjøling, og blandingen ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Til blandingen ble tilsatt 20 ml 1N-HCl under isavkjøling og blandingen ble omrørt i 1 time. Reaksjonsblanding ble fortynnet med vann og ekstrahert med kloroform. Kloroformløsningen ble vasket med mettet vandig natriumbicarbonat og mettet vandig natriumklorid og tørket over natriumsulfat. Etter at kloroform var destillert fra, ble residuet rensert ved silicagel-kolonnekromatografi (Kieselgel 60) og eluert med benzen-ether (10:1) under dannelsen av 1-methyl-5-[3-(2-pyridylcarbonyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol (0,6 g) som farveløse nåler (omkrystallisert fra hexan-ether), sm.p. 73 - 75° C.

Eksempel 41

Ved å gå frem på samme måte som beskrevet i eksempel 40, ble følgende forbindelser fremstilt:

1-methyl-5-[3-(2-thenoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra hexan-ether), sm.p. 55 - 56° C

1-methyl-5-[3-(2-furoyl)propyl]thio-1,2,3,4-

tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra hexan-ether),
sm.p. 41 - 42° C

1-methyl-5-[3-(5-methyl-2-thenoyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol, lys gule nåler (omkrystallisert fra hexan-
ethylacetat), sm.p. 78 - 80° C

1-methyl-5-[3-(5-klor-2-thenoyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol, lyse gule nåler (omkrystallisert fra
hexan-ethylacetat), sm.p. 91 - 92° C

1-methyl-5-[3-(2-pyrrolylcarbonyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol, lyse gule prizmer (omkrystallisert fra
hexan-ethylacetat), sm.p. 94 - 96° C

1-methyl-5-[3-(2,5-dimethyl-3-furoyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol, farveløse plater (omkrystallisert fra
hexan-ether), sm.p. 67 - 68,5° C

15 Eksempel 42

2 g 4-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thio-smørsyre
ble løst i 20 ml absolutt benzen. Til blandingen ble dråpe-
vis tilsatt 13,3 ml 1,5N løsning av ethyllithium i ether
under omrøring ved -70° C i en argongasstrømning. Blandin-
gen ble omrørt i 3 timer mens den ble oppvarmet langsomt
til romtemperatur. Deretter ble reaksjonsblandingen omrørt
over natten ved romtemperatur og helt over i isvann, og
ekstrahert med ether. Etherløsningen ble vasket med mettet
vandig natriumbicarbonat og mettet vandig natriumklorid, og
ble tørket over magnesiumsulfat. Etter at ether var destil-
lert fra, ble residuet rensert ved kolonnekromatografi
(Kieselgel 60) og eluert med benzen-ether (10:1) under dan-
nelse av 1-methyl-5-(3-propionylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol
som farveløs væske, $n_D^{25} = 1,5042$.

30 Eksempel 43

Ved å gå frem på samme måte som beskrevet i eksempel
42, ble følgende forbindelser fremstilt:

1-fenyl-5-(3-benzoylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol,
farveløse granuler (omkrystallisert fra metanol-vann),
sm.p. 71 - 72° C

-cyclohexyl-5-(3-cyclohexylcarbonylpropyl)thio-
1,2,3,4-tetrazol, lys gul væske, $n_D^{12} = 1,5282$

1-methyl-5-acetylmethylthio-1,2,3,4-tetrazol,

farveløse nåler (omkrystallisert fra methanol-ether), sm.p. 31° C

1-methyl-5-(3-cyclohexylcarbonylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløs væske, $n_D^{12} = 1,5267$

5 1-methyl-5-(3-benzoylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra methanol-vann), sm.p. 57,5 - 58° C

1-fenyl-5-(3-cyclohexylcarbonylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse granuler (omkrystallisert fra methanol-vann), sm.p. 57,5 - 58,5° C

1-methyl-5-benzoylmethylthio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse granuler (omkrystallisert fra methanol), sm.p. 130,5 - 131,5° C

1-methyl-5-(2-benzoylethyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, 15 farveløse plater (omkrystallisert fra ligroin), sm.p. 78 - 80° C

1-methyl-5-(4-benzoylbutyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse flak (omkrystallisert fra methanol-vann), sm.p. 72 - 73,5° C

20 1-methyl-5-(5-benzoylpentyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse plater (omkrystallisert fra hexan-ether), sm.p. 44° C

1-methyl-5-(3-acetylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløs væske, $n_D^{20} = 1,5194$

25 1-methyl-5-(3-pentanoylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløs væske, $n_D^{23,5} = 1,5059$

1-methyl-5-(3-cyclopentylcarbonylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløs væske, $n_D^{25} = 1,5256$

Eksempel 44

30 2 g 1-methyl-5-(3-carboxypropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol ble løst i 20 ml absolutt benzen. Til blandingen ble dråpevis tilsatt 13,3 ml 1,5N løsning av ethyllithium i ether under omrøring ved -70° C og i en argongasstrømning. Blanding ble omrørt i 3 timer mens den ble oppvarmet lang-
35 somt til romtemperatur. Deretter ble reaksjonsblandingen omrørt over natten ved romtemperatur og helt over i is-vann, og ekstrahert med ether. Etherløsningen ble vasket med mettet vandig natriumbicarbonat og mettet vandig natriumklorid,

og ble tørket over magnesiumsulfat. Etter at ether var destillert fra ble residuet rensset ved kolonnekromatografi (Kieselgel 60) og eluert med benzen-ether (10:1) under dannelse av 1-methyl-5-[3-(4-ethylbenzoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol (0,7 g) som farveløse nåler (omkrystallisert fra hexan-ether), sm.p. 68 - 69° C.

Eksempel 45

Ved å gå frem på samme måte som beskrevet i eksempel 44, ble følgende forbindelser fremstilt:

1-methyl-5-[3-(3,4-dimethoxybenzoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse prizmer (omkrystallisert fra hexan-ethylacetat), sm.p. 86 - 87° C

1-methyl-5-[3-(4-methoxybenzoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse flak (omkrystallisert fra hexan-ethylacetat), sm.p. 107 - 108° C

1-methyl-5-[3-(2-naftthoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse prizmer (omkrystallisert fra ethanol), sm.p. 118 - 120° C

1-methyl-5-[3-(benzylcarbonyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløs væske, $n_D^{25} = 1,5610$

1-methyl-5-[3-(β-fenethylcarbonyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløs væske, $n_D^{25,5} = 1,5561$

Eksempel 46

2 g 1-methyl-5-(3-carboxypropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol ble løst i 20 ml absolutt benzen. Til blandingen ble dråpevis tilsatt 13,3 ml 1,5N løsning av ethyllithium i ether under omrøring ved -70° C og i argongasstrømning. Blandingen ble omrørt i 3 timer mens den ble oppvarmet langsomt til romtemperatur. Deretter ble reaksjonsblandingens omrørt over natten ved romtemperatur og helt over i isvann, og ekstrahert med ether. Etherløsningen ble vasket med mettet vandig natriumbicarbonat og mettet vandig natriumklorid og tørket over magnesiumsulfat. Etter at ether var destillert fra, ble residuet rensset ved kolonnekromatografi (Kieselgel 60) og eluert med benzen-ether (10:1) under dannelse av 1-methyl-5-[3-(2-pyridylcarbonyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol som farveløse nåler (omkrystallisert fra hexan-ether), sm.p. 73 - 75° C.

Eksempel 47

Ved å gå frem på samme måte som beskrevet i eksempel 46, ble følgende forbindelser fremstilt:

1-methyl-5-[3-(2-thenoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra hexan-ether),
sm.p. 55 - 56° C

1-methyl-5-[3-(2-furoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra hexan-ether), sm.p. 41 - 42° C

1-methyl-5-[3-(5-methyl-2-thenoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, lyse gule nåler (omkrystallisert fra hexan-ethylacetat), sm.p. 78 - 80° C

1-methyl-5-[3-(2-pyrrolylcarbonyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, lyse gule prizmer (omkrystallisert fra hexan-ethylacetat). sm.p. 94 - 96° C

1-methyl-5-[3-(2,5-dimethyl-3-furoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse plater (omkrystallisert fra hexan-ether), sm.p. 67 - 68,5° C

Eksempel 48

1,5 g 2-ethyl-1,3-dithian ble løst i 20 ml tørr tetrahydrofuran og avkjølt til -78° C. Til blandingen ble dråpevis tilsatt 6,5 ml 1,6N løsning av n-butyllithium i n-hexan under omrøring i en argongasstrømning. Blandingens omrørt ved -78° C i 30 minutter. Til blandingen ble dråpevis tilsatt en løsning av 1,9 g 1-methyl-5-(3-klorpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol i 5 ml tørr tetrahydrofuran. Etter omrøring ved -78° C i 1 time, ble blandingen omrørt i 4 timer mens den langsomt ble oppvarmet til 0° C. Reaksjonsblandingens ble helt over i is-vann og ekstrahert med ether. Etherløsningen ble vasket med vann og mettet vandig natriumklorid, og ble tørket over magnesiumsulfat. Etter at ether var destillert fra, ble residuet løst i 20 ml acetonitril. 7 g sølvnitrat og 4,9 g N-klorsuccinimid ble løst i en blanding av 40 ml vann og 100 ml acetonitril. Til blandingen ble dråpevis tilsatt dithianløsningen under omrøring ved 0° C i en nitrogengasstrømning. Etter omrøring ved 0° C i 30 minutter ble blandingen oppvarmet til romtemperatur og ytterligere omrørt i 30 minutter. Reaksjonsblandingens ble

fortynnet med vann og ekstrahert med kloroform. Kloroform-løsningen ble vasket med vann og mettet vandig natriumklorid, og ble tørket over magnesiumsulfat. Etter at kloroform var destillert fra ble residuet rensert ved kolonnekromatografi (Kieselgel 60) og eluert med benzen-ether (10:1) under dannelse av 1-methyl-5-(3-propionylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol (0,3 g) som farveløs væske, $n_D^{25} = 1,5042$.

Eksempel 49

Ved å gå frem på samme måte som beskrevet i eksempel 48, ble følgende forbindelser fremstilt:

1-fenyl-5-(3-benøylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse granuler (omkrystallisert fra methanol-vann), sm.p. 71 - 72° C

1-cyclohexyl-5-(3-cyclohexylcarbonylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, lys gul væske, $n_D^{12} = 1,5282$

1-methyl-5-(3-cyclohexylcarbonylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløs væske, $n_D^{12} = 1,5267$

1-methyl-5-(3-benzoylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra methanol-vann), sm.p. 57,5 - 58° C

1-fenyl-5-(3-cyclohexylcarbonylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse granuler (omkrystallisert fra methanol-vann), sm.p. 57,5 - 58,5° C

1-methyl-5-benzoylmethylthio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse granuler (omkrystallisert fra methanol), sm.p. 130,5 - 131,5° C

1-methyl-5-(2-benzoylethyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse plater (omkrystallisert fra ligroin), sm.p. 78 - 80° C

1-methyl-5-(4-benzoylbutyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse flak (omkrystallisert fra methanol-vann), sm.p. 72 - 73,5° C

1-methyl-5-(5-benzoylpentyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse plater (omkrystallisert fra hexan-ether), sm.p. 44° C

1-methyl-5-(3-acetylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløs væske, $n_D^{20} = 1,5194$

1-methyl-5-(3-pentanoylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløs væske, $n_D^{23,5} = 1,5059$

1-mwehyl-5-(3-cyclopentylcarbonylpropyl)thio-
1,2,3,4-tetrazol, farveløs væske, $n_D^{25} = 1,5256$

Eksempel 50

2,3 g 2-(4-ethylfenyl)-1,3-dithian ble løst i
5 20 ml tørr tetrahydrofuran og avkjølt til -78°C . Til blandingen ble dråpevis tilsatt 6,5 ml 1,6N løsning av n-butyl-lithium i n-hexan under omrøring i en argongasstrømning. Blandingen ble omrørt ved -78°C i 30 minutter. Til blandingen ble dråpevis tilsatt 1,9 g 1-methyl-5-(3-klorpropyl)-
10 thio-1,2,3,4-tetrazol i 5 ml tørr tetrahydrofuran. Etter omrøring ved -78°C i 1 time, ble blandingen omrørt i 4 timer mens den sakte ble oppvarmet til 0°C . Reaksjonsblanding ble helt over i is-vann og ekstrahert med ether. Etherløsningen ble vasket med vann og mettet vandig natrium-
15 klorid og tørket over magnesiumsulfat. Etter at ether var destillert fra, ble residuet løst i 20 ml acetonitril. 7 g sølvnitrat og 4,9 g N-klorosuccinimid ble løst i en blanding av 40 ml vann og 100 ml acetonitril. Til blandingen ble dråpevis tilsatt dithinløsningen under omrøring ved 0°C
20 i en nitrogengasstrømning. Etter omrøring ved 0°C i 30 minutter ble blandingen oppvarmet til romtemperatur og ble ytterligere omrørt i 30 minutter. Reaksjonsblanding ble fortynnet med vann og ekstrahert med kloroform. Kloroformløsningen ble vasket med vann og mettet vandig natriumklorid,
25 og tørket over magnesiumsulfat. Etter at kloroform var destillert fra, ble residuet renset ved kolonnekromatografi (Kieselgel 60) og eluert med benzen-ether (10:1) under dannelse av 1-methyl-5-[3-(4-ethylbenzoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol som farveløse nåler (omkrystallisert fra hexan-
30 ether), sm.p. $68 - 69^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 51

Ved å gå frem på samme måte som beskrevet i eksempel 50, ble følgende forbindelser fremstilt:

1-methyl-5-[3-(3,4-dimethoxybenzoyl)propyl]thio-
35 1,2,3,4-tetrazol, farveløse prizmer (omkrystallisert fra hexan-ethylacetat), sm.p. $86 - 87^{\circ}\text{C}$

1-methyl-5-[3-(4-methoxybenzoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse flak (omkrystallisert fra hexan-ethylacetat), sm.p. $107 - 108^{\circ}\text{C}$

1-methyl-5-[3-(2-naftthoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse prismer (omkrystallisert fra ethanol), sm.p. 118 - 120° C

5 1-merhyl-5-[3-(benzylcarbonyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløs væske, $n_D^{25} = 1,5610$

1-methyl-5-[3-(β -fenethylcarbonyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløs væske, $n_D^{25,5} = 1,5561$.

Eksempel 52

2,0 g 2-(2-pyridyl)-1,3-dithian ble løst i 20 ml
10 tørr tetrahydrofuran og avkjølt til -78° C. Blandingen ble dråpevis tilsatt 6,5 ml av 1,6N løsning av n-butyllithium i n-hexan under omrøring i en argongasstrømning. Blandingen ble omrørt ved -78° C i 30 minutter. Til blandingen ble dråpevis tilsatt en løsning av 1,9 g 1-methyl-5-(3-klor-
15 propyl)thio-1,2,3,4-tetrazol i 5 ml tørr tetrahydrofuran. Etter omrøring ved -78° C i 1 time, ble blandingen omrørt i 4 timer mens den langsomt ble oppvarmet til 0° C. Reaksjonsblanding ble helt over i is-vann og ekstrahert med ether. Etherløsningen ble vasket med vann og mettet vandig natrium-
20 klorid, og ble tørket over magnesiumsulfat. Etter av ether var destillert fra ble residuet løst i 20 ml acetonitril. 7 g sølvnitrat og 4,9 g N-klorsuccinimid ble løst i en blanding av 40 ml vann og 100 ml acetonitril. Til blandingen ble dråpevis tilsatt dithianløsningen under omrøring ved 0° C
25 i nitrogengasstrømning. Etter omrøring ved 0° C i 30 minutter ble blandingen oppvarmet til romtemperatur og ble ytterligere omrørt i 30 minutter. Reaksjonsblanding ble fortynt med vann og ekstrahert med kloroform. Kloroformløsningen ble vasket med vann og mettet vandig natriumklorid og ble
30 tørket over magnesiumsulfat. Etter at kloroform var destillert fra, ble residuet rensert ved kolonnekromatografi (Kieselgel 60) og eluert med benzen-ether (10:1) under dannelse av 1-methyl-5-[3-(2-pyridylcarbonyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol (0,4 g) som farveløse nåler (omkrystallisert fra hexan-ether), sm.p. 73 - 75° C.

Eksempel 53

Ved å gå frem på samme måte som beskrevet i eksempel 52 ble følgende forbindelser fremstilt:

1-methyl-5-[4-(2-thenoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra hexan-ether), sm.p. 55 - 56° C

1-methyl-5-[3-(2-furoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra hexan-ether), sm.p. 41 - 42° C

1-methyl-5-[3-(5-methyl-2-thenoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, lyse gule nåler (omkrystallisert fra hexan-ethylacetat), sm.p. 78 - 80° C

1-methyl-5-[3-(2-pyrrolylcarbonyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, lyse gule prismer (omkrystallisert fra hexan-ethylacetat), sm.p. 94 - 96° C

1-methyl-5-[3-(2,5-dimethyl-3-furoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse plater (omkrystallisert fra hexan-ether), sm.p. 67 - 68,5° C

Eksempel 54

(a) 5 ml thionylklorid ble tilsatt til 2 g 4-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thio-smørsyre og blandingen ble omrørt ved 40 - 50° C i 1 time. Et overskudd av thionylklorid ble destillert fra under redusert trykk. Tørr benzen ble tilsatt til blandingen og vann ble destillert av ved azeotrop destillasjon, og den erholdte blanding ble tilført til den følgende reaksjon som sådan.

(b) 571 mg kobberjodid ble innført i en lukket tohalset destillasjonsskolbe. Etter avgassing under redusert trykk ble kolben fylt med nitrogengass. 10 ml absolutt ether ble helt over i kolben og det hele ble kjølt til -40° C. I kolben ble innført 5 ml av en 1,32M løsning av ethyllithium i ether. Etter omrøring ved -40° C i 5 minutter, ble blandingen avkjølt til -78° C. I blandingen ble helt over en avkjølt løsning av 230 mg 4-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thio-butyrylklorid som ble erholdt i det ovenfor angitte trinn (a), i 5 ml absolutt ether, og blandingen ble omrørt ved -78° C i 15 minutter. 35 ml absolutt methanol ble helt over i blandingen, og temperaturen på kolben ble bragt tilbake til romtemperatur. Reaksjonsblanding ble helt over i mettet vandig ammoniumklorid og ekstrahert med ether. Etter at etherløsningen var tørket over magnesium-

sulfat, ble ether destillert fra. Residuet ble rens t ved kolonnekromatografi (Kieselgel 60) og eluert med benzen-ether (10:1) under dannelse av 1-methyl-5-(3-propionylpropyl)-thio-1,2,3,4-tetrazol (0,1 g) som farveløs væske, $n_D^{25} =$
5 1,5042.

Eksempel 55

Ved å gå frem på samme måte som beskrevet i eksempel 54 ble følgende forbindelser fremstilt:

- 1-fenyl-5-(3-benzoylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol,
10 farveløse granuler (omkrystallisert fra methanol-vann),
sm.p. 71 - 72  C
- 1-cyclohexyl-5-(3-cyclohexylcarbonylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, lys gul væske, $n_D^{12} = 1,5282$
- 1-methyl-5-acetylmethylthio-1,2,3,4-tetrazol,
15 farveløse nåler (omkrystallisert fra methanol-ether), sm.p. 31  C
- 1-methyl-5-(3-cyclohexylcarbonylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløs væske, $n_D^{12} = 1,5267$
- 1-methyl-5-(3-benzoylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol,
20 farveløse nåler (omkrystallisert fra methanol-vann), sm.p. 57,5 - 58  C
- 1-fenyl-5-(3-cyclohexylcarbonylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse granuler (omkrystallisert fra methanol-vann), sm.p. 57,5 - 58,5  C
- 1-methyl-5-benzoylmethylthio-1,2,3,4-tetrazol,
25 farveløse granuler (omkrystallisert fra methanol), sm.p. 130,5 - 131,5  C
- 1-methyl-5-(2-benzoylethyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse plater (omkrystallisert fra ligroin), sm.p. 78 -
30 80  C
- 1-methyl-5-(4-benzoylbutyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse flak (omkrystallisert fra methanol-vann), sm.p. 72 - 73,5  C
- 1-methyl-5-(5-benzoylpentyl)thio-1,2,3,4-tetrazol,
35 farveløse plater (omkrystallisert fra hexan-ether), sm.p. 44  C
- 1-methyl-5-(3-acetylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløs væske, $n_D^{20} = 1,5194$

1-methyl-5-(3-pentanoylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol,
farveløs væske, $n_D^{23,5} = 1,5059$

1-methyl-5-(3-cyclopentylcarbonylpropyl)thio-
1,2,3,4-tetrazol, farveløs væske, $n_D^{25} = 1,5256$

5 Eksempel 56

(a) 5 ml thionylklorid ble tilsatt til 2 g 1-methyl-5-(3-carboxypropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, og blandingen ble omrørt ved 40 - 50° C i 1 time. Overskudd av thionylklorid ble destillert fra under redusert trykk. Tørr
10 benzen ble tilsatt til blandingen og vannet ble destillert fra ved azeotrop destillasjon, og den erholdte blanding ble tilført følgende reaksjonsreaksjon som sådan.

(b) 571 mg kobberjodid ble innført i en lukket to-halset destillasjonskolbe. Etter avgassing under redusert
15 trykk ble kolben fylt med nitrogengass. 10 ml absolutt ether ble helt over i kolben og det hele ble avkjølt til -40° C. I kolben ble innført 5 ml av en 1,32M løsning av 4-ethylfenyllithium i 5 ml ether. Etter omrøring ved -40° C i 5
minutter ble blandingen avkjølt til -78° C. I blandingen
20 ble innført en avkjølt løsning av 230 mg 4-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thio-butyrylklorid som ble erholdt i det ovenfor angitte trinn (a), i 5 ml absolutt ether, og blandingen ble omrørt ved -78° C i 15 minutter. 35 ml absolutt methanol ble helt over i blandingen, og temperaturen på kolben ble
25 bragt tilbake til romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble helt over i mettet vandig ammoniumklorid og ekstrahert med ether. Etter at etherløsningen var tørket over magnesiumsulfat ble ether destillert fra. Residuet ble rensset ved kolonnekromatografi (Kieselgel 60) og eluert med benzen-ether
30 (10:1) under dannelsen av 1-methyl-5-[3-(4-ethylbenzoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol (0,1 g) som farveløse nåler (omkrystallisert fra hexan-ether), sm.p. 68 - 69° C.

Eksempel 57

Ved å gå frem på samme måte som beskrevet i eksempel
35 56 ble følgende forbindelser fremstilt:

1-methyl-5-[3-(3,4-dimethoxybenzoyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol, farveløse prizmer (omkrystallisert fra hexan-ethylacetat), sm.p. 86 - 87° C

1-methyl-5-[3-(4-methoxybenzoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse flak (omkrystallisert fra hexan-ethylacetat), sm.p. 107 - 108° C

1-methyl-5-[3-(2-naftoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse prizmer (omkrystallisert fra ethanol), sm.p. 118 - 120° C

1-methyl-5-[3-benzylcarbonyl]propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløs væske, $n_D^{25} = 1,5610$

1-methyl-5-[3-(p-fenethylcarbonyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløs væske, $n_D^{25,5} = 1,5561$

Eksempel 58

(a) 5 ml thionylklorid ble tilsatt til 2 g 1-methyl-5-(3-carboxypropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol og blandingen ble omrørt ved 40 - 50° C. Overskudd av thionylklorid ble destillert av under redusert trykk. Tørr benzen ble tilsatt til blandingen og vann ble destillert fra ved azeotrop destillasjon, og den erholdte blanding ble tilført reaksjonen som sådan.

(b) 571 mg kobberjodid ble innført i en lukket, to-halset destillasjonskolbe. Etter avgassing under redusert trykk ble kolben fylt med nitrogengass. 10 ml absolutt ether ble helt over i kolben, og det hele ble avkjølt til -40° C. I kolben ble innført 5 ml av en 1,32M løsning av 2-pyridyl-lithium i ether. Etter omrøring ved -40° C i 5 minutter, ble blandingen kjølt til -78° C. I blandingen ble innført en avkjølt løsning av 230 mg 4-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)-thio-butyrylklorid som var erholdt i det ovenfor angitte trinn (a), i 5 ml absolutt ether, og blandingen ble omrørt ved -78° C i 15 minutter. 35 ml absolutt methanol ble helt over i blandingen, og temperaturen på kolben ble bragt tilbake til romtemperatur. Reaksjonsblanding ble helt over i mettet vandig ammoniumklorid og ble ekstrahert med ether. Etter at etherløsningen var tørket over magnesiumsulfat ble etheren destillert fra. Residuet ble rensset ved kolonne-kromatografi (Kieselgel 60) og eluert med benzen-ether (10:1) under dannelse av 1-methyl-5-[3-(2-pyridylcarbonyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol (0,1 g) som farveløse nåler (omkrystallisert fra hexan-ether), sm.p. 73 - 75° C.

Eksempel 59

Ved å gå frem på samme måte som beskrevet i eksempel 82 ble følgende forbindelser fremstilt:

1-methyl-5-[3-(2-thenoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra hexan-ether),
5 sm.p. 55 - 56° C

1-methyl-5-[3-(2-furoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra hexan-ether),
sm.p. 41 - 42° C

1-methyl-5-[3-methyl-2-thenoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, lyse gule nåler (omkrystallisert fra hexan-ethylacetat), sm.p. 78 - 80° C

1-methyl-5-[3-(2-pyrrolylcarbonyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, gule gule prismer (omkrystallisert fra hexan-ethylacetat), sm.p. 94 - 96° C

1-methyl-5-[3-(2,5-dimethyl-3-furoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse plater (omkrystallisert fra hexan-ether), sm.p. 67 - 68,5° C

Eksempel 60.

2 g 1-methyl-5-[3-(4-methoxybenzoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol ble tilsatt til 40 ml 47 %-ig hydrobromsyre, og blandingen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 5 timer. Etter avkjøling ble blandingen helt over i is-vann og ekstrahert med ethylacetat. Det organiske lag ble vasket med vann og mettet vandig natriumklorid og tørket over magnesiumsulfat. Etter at ethylacetat var destillert fra ble residuet rensert ved silicagel-kolonnekromatografi (Wakogel C-200) og eluert med hexan-ethylacetat (1:1) under dannelse av 1-methyl-5-[3-(4-hydroxybenzoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol (0,3 g) som farveløse nåler (omkrystallisert fra vann), sm.p. 128,5 - 129,5° C.

Eksempel 61

16 g aluminiumklorid ble suspendert i 100 ml carbon-tetraklorid og 26,5 g 4-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)-thio-butyrylchlorid ble dråpevis tilsatt til suspensjonen under isavkjøling. Etter at blandingen var omrørt i 30 minutter ble 7,8 g benzen dråpevis tilsatt til blandingen ved en temperatur under 5° C, og blandingen ble omrørt ved samme temperatur i 1 time. Reaksjonsblanding ble helt over i saltsyre-is og ekstrahert med kloroform. Kloroform-

- løsningen ble vasket med mettet vandig natriumbicarbonat og mettet vandig natriumklorid, og ble tørket over magnesiumsulfat. Etter at kloroform var destillert fra, ble residuet renset ved kolonnekromatografi (Kieselgel 60, elueringsmiddel: kloroform). Det resulterende eluat ble omkrystallisert fra metanol-vann under dannelse av 1-methyl-5-(3-benzoylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol (10,5 g) som farveløse nåler, sm.p. 57,5 - 58° C.

Eksempel 62

- 10 Ved å gå frem på samme måte som beskrevet i eksempel 61, ble følgende forbindelser fremstilt:

1-fenyl-5-(3-benzoylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse granuler (omkrystallisert fra metanol-vann), sm.p. 71 - 72° C

- 15 1-methyl-5-[3-(4-ethylbenzoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra hexan-ether), sm.p. 68 - 69° C

- 1-methyl-5-benzoylmethylthio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse granuler (omkrystallisert fra metanol), sm.p. 20 130,5 - 131,5° C

1-methyl-5-(2-benzoylethyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse plater (omkrystallisert fra ligroin), sm.p. 78 - 80° C

- 25 1-methyl-5-(4-benzoylbutyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse flak (omkrystallisert fra metanol-vann), sm.p. 72 - 73,5° C

1-methyl-5-(5-benzoylpentyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse plater (omkrystallisert fra hexan-ether), sm.p. 44° C

- 30 1-methyl-5-[3-(4-acetylamino benzoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra ethanol), sm.p. 170 - 172° C

- 1-methyl-5-[3-(3,4-dimethoxybenzoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse prizmer (omkrystallisert fra 35 hexan-ethylacetat), sm.p. 86 - 87° C

1-methyl-5-[3-(4-klorbenzoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse prizmer (omkrystallisert fra metanol-vann), sm.p. 139 - 140° C

1-methyl-5-[3-(4-methoxybenzoyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol, farveløse flak (omkrystallisert fra hexan-
ethylacetat), sm.p. 107 - 108° C

5 1-methyl-5-[3-(4-hydroxybenzoyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra vann),
sm.p. 128,5 - 129,5° C

1-methyl-5-[3-(2-naftthoyl)propyl]thio-1,2,3,4-
tetrazol, farveløse prizmer (omkrystallisert fra ethanol),
sm.p. 118 - 120° C

10 Eksempel 63

4 g aluminiumklorid ble suspendert i 20 ml carbon-
disulfid og 1,5 g furan ble tilsatt til suspensjonen. 4,4 g
4-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiobutyrylchlorid ble
dråpevis tilsatt til blandingen under isavkjøling, og blan-
15 dingen ble omrørt ved samme temperatur i 1 time. Reaksjons-
blanding ble helt over i saltsyre-is og ekstrahert med
kloroform. Kloroformløsningen ble vasket med mettet vandig
natriumbicarbonat og mettet vandig natriumklorid, og ble
tørket over magnesiumsulfat. Etter at kloroform var destil-
20 lert fra ble residuet rensert ved kolonnekromatografi (Wakogel
C-200, elueringsmiddel: kloroform), eluatet ble omkrystalli-
sert fra hexan-ether under dannelsen av 1-methyl-5-[3-(2-
furoyl)propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol (0,8 g) som farveløse
nåler, sm.p. 41 - 42° C.

25 Eksempel 64

Ved å gå frem på samme måte som beskrevet i eksempel
63 ble følgende forbindelser fremstilt:

1-methyl-5-[3-(2-thenoyl)propyl]thio-1,2,3,4-
tetrazol, farveløse nåler (omkrystallisert fra hexan-ether),
30 sm.p. 55 - 56° C

1-methyl-5-[3-(5-methyl-2-thenoyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol, lyse gule nåler (omkrystallisert fra hexan-
ethylacetat), sm.p. 78 - 80° C

1-methyl-5-[3-(5-klor-2-thenoyl)propyl]thio-
35 1,2,3,4-tetrazol, lyse gule nåler (omkrystallisert fra hexan-
ethylacetat), sm.p. 91 - 92° C

1-methyl-5-[3-(2-pyrrolylcarbonyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol, lyse gule prizmer (omkrystallisert fra
hexan-ethylacetat), sm.p. 94 - 96° C

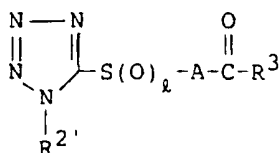
1-methyl-5-[3-(2,5-dimethyl-3-furoyl)propyl]thio-
1,2,3,4-tetrazol, farveløse plater (omkrystallisert fra
hexan-ether), sm.p. 67 - 68,5° C

1-methyl-5-[3-[(3,4-dihydrocarbostyryl-6-yl)-
carbonyl]propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler
(omkrystallisert fra ethanol), sm.p. 188 - 190° C

1-methyl-5-[3-[(1-methyl-3,4-dihydrocarbostyryl-
6-yl)carbonyl]propyl]thio-1,2,3,4-tetrazol, farveløse nåler
(omkrystallisert fra hexan-ethylacetat), sm.p. 110 - 113,5° C

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk
aktive tetrazolderivater med formelen:

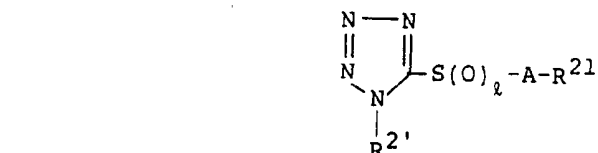


hvor R² er hydrogen, lavere alkyl, fenyl, cycloalkyl med
3 - 8 carbonatomer, l er 0, 1 eller 2, A er alkylen men 1 - 8
carbonatomer, og R³ er lavere alkyl, cycloalkyl med 3 - 8 car-
bonatomer, nafthyl, fenyl(lavere alkyl) som kan ha en halogensub-
stituent på fenylringen, fenyl som kan ha 1-3 substituenten valgt fra
gruppen bestående av halogen, lavere alkyl, lavere alkoxy,
lavere alkanoylamino, hydroxy, carboxy og amino, lavere alkyl
substituert med en heterocyklisk gruppe som kan ha en substi-
tuent valgt fra lavere alkyl og amino, hvor den heterocykliske
gruppe er valgt blant pyridyl, furyl og thiazolyl, eller en
heterocyklisk gruppe som inneholder 1 - 4 heteroatomer valgt
fra nitrogen, oxygen og svovel og som kan ha 1 - 2 substi-

tuerter valgt fra gruppen bestående av lavere alkyl-, halogen,
 carboxy, oxo, amino, lavere alkoxy, lavere alkoxy,
 hydroxy, nitro, fenyl, cycloalkyl med 3 - 8 carbonatomer og
 lavere alkylamino, hvor den heterocykliske gruppe som inne-
 holder 1 - 4 heteroatomer er valgt blant thienyl, furyl,
 pyrrolyl, pyridyl, pyranyl, pyrimidyl, kinolyl, 1,2,3,4-tetra-
 hydrokinolyl, imidazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-oxadia-
 zolyl, 1H-1,2,4-triazolyl, 4H-1,2,4-triazolyl, thiazolyl,
 1,2,3,4-tetrazolyl, benzimidazolyl, kinazolyl, 2,4-dihydro-
 kinazolyl og 3H,4H-1,3,4-benzotriazepinyl, forutsatt at når
 ℓ er 0 og A er $-\text{CHR}'-\text{CH}_2$, (R' er C_{1-4} alkyl), er R^3 ikke fenyl
 eller fenyl med en substituent valgt fra C_{1-4} alkyl, C_{1-6}
 alkanoylamino og C_{1-6} alkoxy,
 eller farmasøytisk akseptable salter derav,
 karakterisert ved at
 (a) en forbindelse med formelen:



hvor $\text{R}^{2'}$ er som definert ovenfor, og Y^1 er halogen, mercapto
 eller amidinothio, omsettes med en forbindelse med formelen:
 $\text{Y}^2 - \text{A} - \text{CO} - \text{R}^3$, hvor A og R^3 er som definert ovenfor, og Y^2 er
 halogen når Y^1 er mercapto eller amidinothio, eller Y^2 er
 mercapto eller amidinothio når Y^1 er halogen, eller
 (b) en forbindelse med formelen:

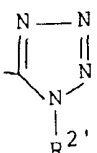


hvor $\text{R}^{2'}$, ℓ og A er som definert ovenfor, og R^{21} er en Y-
 gruppe (Y er halogen), cyano, en gruppe med formelen MgY

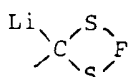
166320

80

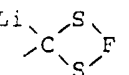
hvor Y er som definert ovenfor, carboxygruppe, en gruppe med formelen $-\text{CO}-\text{Y}$ hvor Y er som definert ovenfor, eller en gruppe

med formelen $-\text{OCO}-\text{A}-\text{S}(\text{O})_2$  hvor $\text{R}^{2'}$, A og ℓ er som

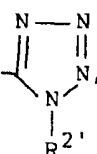
definert ovenfor, omsettes med en forbindelse med formelen R^3-R^{22} hvor R^3 er som definert ovenfor og R^{22} er en gruppe med formelen MgY hvor Y er som definert ovenfor, cyanogruppe,

Li, R^3-CuLi , en gruppe med formelen  hvor F er

C_{1-6} alkylen, eller hydrogen, forutsatt at når R^{21} er CN, er R^{22} MgY ; når R^{21} er MgY , er R^{22} CN; når R^{21} er $-\text{COOH}$, er R^{22} Li eller hydrogen; når R^{21} er $-\text{CO}-\text{Y}$, er R^{22} MgY , R^3-CuLi

eller hydrogen; når R^{21} er Y, er R^{22}  hvor F er som

ovenfor, og når R^{21} er

$-\text{OCO}-\text{A}-\text{S}(\text{O})_2$  er R^{22} halogen; og forutsatt at når

R^{22} er hydrogen, er R^3 ikke C_{1-6} alkyl, cycloalkyl med 3 - 8 carbonatomer, feny(C_{1-6})alkyl som kan ha en halogensubstituent på fenylingen, eller C_{1-6} alkyl substituert med en heterocyklisk gruppe som kan ha en substituent valgt fra C_{1-6} alkyl og amino,

og eventuelt etterfulgt av oxydasjon av den resulterende forbindelse og ytterligere eventuelt fjerning av thioketal-

beskyttelsesgruppen: .

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av 1-methyl-5-acetylmethylthio-1,2,3,4-tetrazol, 1-methyl-5-[3-(2-pyridyl)carbonpropyl]-thio-1,2,3,4-tetrazol, 1-methyl-5-(3-cyclohexylcarbonylpropyl)-thio-1,2,3,4-tetrazol, 1-methyl-5-(3-benzoylpropyl)-thio-1,2,3,4-tetrazol eller 1-methyl-5-(3-acetylpropyl)thio-1,2,3,4-tetrazol, karakterisert ved at det anvendes tilsvarende substituerte utgangsforbindelser.

10

15

20

25

30

35