

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 901293 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 901293

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D253/06

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 15.03.1990

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 15.03.1990

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 16.09.1990

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

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

15.03.1989	GB	8905914	26.10.1989	GB	8924135
26.10.1989	GB	8924138			

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, BRENTFORD MIDDLESEX TW8 9GS, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Ellis, Frank, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 • Naylor, Alan, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 • Wallis, Christopher John, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

4 • Waterhouse, Ian, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Menetelmä triatsiinijohdannaisten valmistamiseksi

Förfarande för framställning av triazinderivat

Menetelmä triatsiini johdannaisten valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee heterosyklisiä yhdisteitä, menetelmiä niiden valmistamiseksi, niitä sisältäviä farmaseuttisia yhdistelmiä ja niiden käyttöä lääkkeenä.

5 Erityisesti keksintö koskee yhdisteitä, jotka toimivat entsyymien 5-lipoksigenaasin inhibiittoreina.

Entsyymi 5-lipoksigenaasi katalysoi tehokkaiden biologisten välittäjien, esimerkiksi leukotrieenien

10 (LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) biosynteesissä ensimmäistä reaktiota arakidonihaposta. Leukotrieenien LTC_4 , LTD_4 ja LTE_4 ja muiden 5-lipoksigenaasi-tuotteiden uskotaan laajalti olevan pääasiallisia välittäjiä allergisen astman taudin synnyssä. Leukotrieenin LTB_4 uskotaan

15 olevan välittäjänä tulehdustaudin synnyssä. Täten yhdisteiden, jotka inhiboivat entsyymiä 5-lipoksigenaasia, pitäisi vähentää näiden tehokkaiden biologisten välittäjien tuotantoa ja olla siten käyttökelpoisia hoidettaessa sairauksia, jotka aiheutuvat näiden välittäjien liikatuotannosta. Sellaisia sairauksia ovat ilmatie-

20 hyeiden hengityselinten sairaudet kuten astma, keuhkoputkentulehdus, aikuisen hengitystuska-oireisto, allerginen nuha ja keuhkosarkoidoosi; maha-suoli-seudun tulehdus, mahakatarri, ruokatorven tulehdus, pohjukaissuolen

25 tulehdus, tulehduksellinen suolisairaus (kuten haavoja muodostava paksusuolentulehdus), ärtyvä suolisairaus, mahahaavauma, Crohn'in sairaus ja vatsasairaus mukaanlukien; nivelten tulehdus nivelreuma, reuman tapainen nikamatulehdus, luu-niveltulehdus ja kihti mukaan lukien;

30 ihon sairaudet hilsetystauti, ekseema, kosketusihotulehdus ja herkistynyt ihotulehdus mukaan lukien; suurempien elinten verettömyys aivot, maksa ja munuainen mukaan lukien; veretön sydänsairaus kurkkutulehdus ja sydänlihassalpaus ja sydänverisuonisairaudet kuten ääreis-

35 verisuonisairaus ja aivoverisuonisairaus mukaan lukien.

Lisäksi yhdisteet, jotka inhiboivat entsyymin 5-lipoksigenaasia, voivat olla käyttökelpoisia keskeyttämään kudoksen hyljintää siirrekirurgian jälkeen, hoidettaessa

5

hajaantumismyrkkyshokkia ja hyvälaatuista eturauhas-lii-
kakasvua ja rakonsuoja-aineina.

Arakidonihappo on myös oleellinen elementti useiden muiden tärkeiden välittäjien biosynteesissä ihmisen kehossa. Sen vuoksi on toivottavaa, että jokai-
sella 5-lipoksigenaasi-inhibiittorilla saisi olla vain
vähäistä tai ei mitään vaikutusta muiden välittäjien biosynteesiin arakidonihaposta.

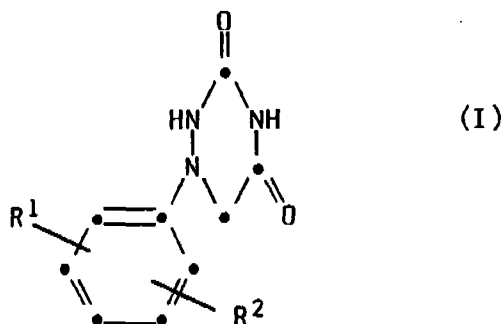
10

Olemme nyt keksineet uuden ryhmän heterosyklisiä yhdisteitä, jotka ovat tehokkaita ja selektiivisiä entsyymin 5-lipoksigenaasin inhibiittoreita.

15

Täten eräänä keksinnön kohteena varataan triatsiini-johdannainen, joka on kaavan (I) mukainen:

20



25

tai sen suola, erityisesti sen fysiologisesti hyväksyttävä suola, jossa

30

R^1 merkitsee halogeeniatomia, tai ryhmää sarjasta hydroksi; C_{1-8} -alkyyli; C_{1-6} -alkoksi; C_{1-3} -alkoksi C_{1-3} -alkoksi; fenoksi tai fenyyli C_{1-6} -alkoksi, jossa fenyyli-ryhmä on substituentiton tai siinä on substituenttina halogeeniatomi tai C_{1-3} -alkyyli, C_{1-3} -alkoksi tai hydroksi-ryhmä; fluori C_{1-3} -alkyyli; syaano; CO_2R^3 , jossa R^3 merkitsee vetyatomia tai C_{1-4} -alkyyli-ryhmää; $-CONR^4R^5$, jossa R^4 ja R^5 kumpikin itsenäisesti merkitsee vetyatomia tai C_{1-4} -alkyyli-ryhmää, tai yhdessä typpiato-

35

min kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, muodostavat tyydytetyn 5-7 -jäsenisen renkaan, jossa renkaassa on mahdollisesti yksi tai useampia atomeja ryhmästä happi- tai rikkiatomi, tai ryhmä -NH- tai -N(CH₃)-; ja

5 R² merkitsee vetyä tai halogeeniatomia, tai hydroksia, C₁₋₆-alkyyliä tai C₁₋₆-alkoksi-ryhmää.

Kaavaan (I) viitaten, halogeeniatomi voi olla fluori-, kloori-, bromi- tai jodi-atomi. Alkyyli-ryhmä (sellaisenaan tai ryhmän osana) voi olla suora- tai sivuketjuinen alkyyli-ryhmä. C₁₋₆-alkyyli-ryhmä voi olla metyyli-, etyyli-, propyyli-, butyyli-, pentyyli- tai heksyyli-ryhmä. C₁₋₈-alkyyli-ryhmä voi lisäksi olla heptyyli- tai oktyyli-ryhmä. C₁₋₆-alkoksiryhmä voi olla, esimerkiksi metoksi-, etoksi-, propoksi-, butoksi-, pentoksi- tai heksyylioksiryhmä. FenyyliC₁₋₃-alkoksiryhmä voi olla esimerkiksi bentsyylioksi-, fenyylietoksi- tai fenyyli-
10 lipropoksiryhmä, erityisesti bentsyylioksiryhmä.

Fenyyli-ryhmästä oleva(t) substituentti(substituentit) voivat olla 2-, 3-, 4-, 5- tai 6-asemassa (asemissa). Ensisijaisesti kuitenkin R¹ on 3- tai 4-fenyyli-
15 substituentti.

Erityisiä esimerkkejä disubstituoiduista fenyyli-ryhmästä on fenyyli, jossa on substituentteina kaksi alkyyli (esim. metyyli)-ryhmää tai kaksi halogeeni
20 (esim. fluori)-atomia tai alkyyli-ryhmä ja halogeeniatomi.

Ensisijaisissa tämän keksinnön suoritusmuodoissa R¹ merkitsee halogeeniatomia tai ryhmää sarjasta C₁₋₈-alkyyli; C₁₋₆-alkoksi; C₁₋₃-alkoksiC₁₋₃-alkoksi; fenoksi tai fenyyliC₁₋₃-alkoksi, jossa fenyyli-ryhmä on substituentiton tai siinä on substituenttina halogeeniatomi
25 tai C₁₋₃-alkyyli, C₁₋₃-alkoksi tai hydroksiryhmä; fluoriC₁₋₃-alkyyli. Tarkoituksenmukaisesti fluoriC₁₋₃-alkyyli-ryhmä on trifluorimetyyli. Ensisijaisessa tämän keksinnön suoritusmuodossa R¹ on fenyyliC₁₋₃-alkoksiryhmä. Erityisen
30 ensisijaisissa tämän keksinnön suoritusmuodoissa R¹

merkitsee halogeeni (erityisesti fluori)-atomia tai C_{1-8} -alkyyli-, erityisesti C_{1-3} -alkyyli-, erityisimmin metyyli- tai etyyli-ryhmää.

5 Ensisijaisesti R^2 merkitsee halogeenia (erityisesti fluoria), C_{1-6} -alkyyli (erityisesti metyyli)-ryhmää tai, mikä on erityisen ensisijaista, vetyatomia.

Erityisen ensisijainen keksinnön mukainen yhdiste on dihydro-1-(3-metyylifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni; tai sen fysiologisesti hyväksyttävä suola.

10 uu ensisijainen keksinnön mukainen yhdiste on dihydro-1-(3-etyylifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni; tai sen fysiologisesti hyväksyttävä suola.

Muu ensisijainen keksinnön mukainen yhdiste on dihydro-1-(3-n-propyyllifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni tai sen fysiologisesti hyväksyttävä suola.

15

Muu ensisijainen keksinnön mukainen yhdiste on dihydro-1-(3-fluorifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni; tai sen fysiologisesti hyväksyttävä suola.

Muu ensisijainen keksinnön mukainen yhdiste on dihydro-1-(4-fluorifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni; tai sen fysiologisesti hyväksyttävä suola.

20

Muu ensisijainen keksinnön mukainen yhdiste on dihydro-1-(3-kloorifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni; tai sen fysiologisesti hyväksyttävä suola.

25 Muu ensisijainen keksinnön mukainen yhdiste on dihydro-1-(3-bromifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni; tai sen fysiologisesti hyväksyttävä suola.

Muu ensisijainen keksinnön mukainen yhdiste on dihydro-1-(3,5-difluorifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni; tai sen fysiologisesti hyväksyttävä suola.

30

Muu ensisijainen keksinnön mukainen yhdiste on dihydro-1-(3-metoksifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni; tai sen fysiologisesti hyväksyttävä suola.

Muu ensisijainen keksinnön mukainen yhdiste on dihydro-1- γ -(3-(4-fluorifenyyli)metoksi)fenyyli-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni; tai sen fysiologisesti hyväksyttävä suola.

5 Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden sopivia fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja ovat happoadditiosuolat, joita on muodostettu orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa, esimerkiksi hydrokloridit, hydrobromidit, sulfaatit, metaanisulfonaatit, fosfaatit, sitraatit, 10 fumaraatit ja maleaatit. Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voivat muodostaa myös suoloja sopivien emästen kanssa. Esimerkkejä sellaisista suoloista ovat alkalimetalli (esim. natrium ja kalium)-suolat.

 Kaikki kaavan (I) mukaisten yhdisteiden optiset 15 isomeerit ja niiden seokset, niiden raseemiset seokset mukaan lukien, sisältyvät keksinnön piiriin. Kaikki kaavan (I) mukaisten yhdisteiden geometriset (cis-trans)-isomeerit ja niiden seokset sisältyvät keksinnön piiriin. Myöskin kaavan (I) mukaisten yhdisteiden solvaatit 20 sisältyvät keksinnön piiriin.

 Keksinnön yhdisteiden selektiivinen 5-lipoksigenaasia inhiboiva vaikutus on helposti osoitettavissa käyttämällä ihmisen valkoisia vesisoluja. Täten kokeissa, joissa ihmisen valkoisia verisoluja on kiihotettu yhdisteellä A 23187 (G. Hansson ja O. Radmark, FEBS Letters 1980, 25 122(1), 87), keksinnön yhdisteet inhiboivat leukotrieenien LTC₄ ja LTD₄ synteesiä konsentraatioin, joilla on vähäistä tai ei lainkaan vaikutusta muiden välittäjien biosynteesiin arakidonihaposta.

30 Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat täten käyttökelpoisia sairaustilojen hoitamiseen, joissa leukotrieenit (LTB₄, LTC₄, LTD₄ ja LTE₄) ja muut 5-lipoksigenaasituotteet ovat välittäjiä.

 Tämän mukaisesti keksintö tarjoaa hoitomenetelmän 35 sairauksien lievittämiseksi tai ehkäisemiseksi, joissa

leukotrieenit ja muut 5-lipoksigenaasi-tuotteet ovat välittäjiä, tunnettu siitä, että sellaisen hoidon tarpeessa olevalle ihmis- tai eläin-kohteelle annetaan tehoava määrä kaavan(I) mukaista triatsiini-johdannaista tai sen fysiologisesti hyväksyttävää suolaa.

Ymmärrettävää on, että keksinnön yhdisteillä on ensisijaisesti käyttöä lievitetessä todettuja oireita, sulkematta kuitenkaan pois ennalta ehkäisyä.

Muun kohteen mukaisesti keksintö varaa edellä olevan kaavan (I) mukaisen triatsiini-johdannaisen tai sen fysiologisesti hyväksyttävän suolan käytettäväksi aktiivisena terapeuttisena aineena, erityisesti sairauksien lievittämiseksi tai estämiseksi, joissa leukotrieenit tai muut 5-lipoksigenaasi-tuotteet ovat välittäjiä.

Vielä muun kohteen mukaisesti, keksintö varaa farmaseuttisen yhdistelmän, joka sisältää kaavan (I) mukaista triatsiini-johdannaista tai sen fysiologisesti hyväksyttävää suolaa, joka on formuloitu annettavaksi mitä tahansa tarkoituksenmukaista tietä käytettäväksi ihmisten tai eläinten lääkkeenä. Sellaisia yhdistelmiä voidaan formuloida tavalliseen tapaan käyttämällä yhtä tai useampaa fysiologisesti hyväksyttävää kantajaa ja/tai täyteaineita.

Täten kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan formuloida annettavaksi suun kautta, poskessa pidettäväksi valmisteeksi, parenteraalisesti, paikallisesti tai peräaukon kautta tai muotoon, joka soveltuu annettavaksi sisäänhengitettävänä tai sisäänpuhaltamalla (joko suun tai nenän kautta).

Suun kautta antoa varten farmaseuttiset yhdistelmät voivat olla esimerkiksi tablettien tai kapselien muodossa, jotka on valmistettu tavallisin tavoin farmaseuttisesti hyväksyttävien apuaineiden kuten sideaineiden (esim. esigelatinoidun maissitärkkelyksen, polyvinyyli-pyrrolidonin tai hydroksipropyli-metyyliselluloosan);

täyteaineiden (esim. laktoosin, mikrokiteisen selluloo-
 san tai kalsiumvetyfosfaatin); liukuaineiden (esim.
 magnesiumstearaatin, talkin tai piidioksidin); hajoit-
 tavien aineiden (esim. perunatärkkelyksen tai natrium-
 5 tärkkelysglukolaatin); tai kostutusaineiden (esim. nat-
 riumlauryylisulfaatin) kanssa. Tabletit voivat olla pin-
 noitettuja alalla hyvin tunnetuin menetelmin. Suun kautta
 annettavat nestemäiset valmisteet voivat olla esimerkik-
 si liuosten, siirappien tai suspensioiden muodossa, tai
 10 ne voivat olla kuivana tuotteena yhdistettäväksi veden
 tai muun sopivan väliaineen kanssa ennen käyttöä. Sellai-
 sia nestemäisiä valmisteita voidaan valmistaa tavallisin
 tavoin farmaseuttisesti hyväksyttävien lisäaineiden kuten
 suspendointiaineiden (esim. sorbitolisiirapin, selluloo-
 15 sa-johdannaisien tai hydrattujen syömäkelpoisten rasvo-
 jen); emulgointiaineiden (esim. lesitiinin tai akaasian);
 vedettömien väliaineiden (esim. manteliöljyn, öljymäis-
 ten esterien, etyylialkoholin tai fraktioitujen kasvisöl-
 jyn); ja säilytysaineiden (esim. metyyli- tai propyyli-
 20 p-hydroksibentsoaattien tai sorbiinihapon) kanssa. Val-
 misteet voivat sisältää myös sopivasti puskurisuoloja,
 aromiaineita, väriaineita ja makeutusaineita.

Suun kautta annettavat valmisteet voivat olla for-
 muloituja vapauttamaan aktiivista yhdistettä kontrolloi-
 25 dusti.

Poskessa pidettävänä valmisteena antoa varten yh-
 distelmät voivat olla tarkoituksenmukaisella tavalla for-
 muloituja tablettien tai pastillien muodossa.

Ulkonaisesti antoa varten farmaseuttinen yhdistel-
 30 mä voi olla voiteiden, pesunesteiden tai ihovoiteiden
 muodossa, jotka on formuloitu tavalliseen tapaan, esi-
 merkiksi vesi- tai öljypohjaisiksi, yleensä sopivien
 paksunnosaine- ja/tai liuotinainelisyksien kanssa. Nenän
 kautta antoa varten yhdistelmä voi olla suihkeen muodossa,
 35 joka on formuloitu esimerkiksi vesiliuokseksi tai suspen-
 sioksi tai aerosoliksi sopivaa ponneainetta käyttäen.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voivat olla formuloituja annettaviksi parenteraalisesti injektoimalla, esim. lääkepullo-injektiona tai jatkuvana ruiskeena. Injektointi-seosmuodot voivat olla yksikköannosmuodossa, esim. ampulleissa tai moniannoksisissa säiliöissä, lisätyn suoja-aineen kanssa. Yhdistelmät voivat olla sellaisissa muodoissa kuten suspensioina, liuoksina tai emulsioina öljy- tai vesipitoisissa väliaineissa, ja voivat sisältää formulointianeita kuten suspendointi-, stabilointi- ja/tai dispergointiaineita. Vaihtoehtoisesti aktiivinen aine voi olla jauheen muodossa, joka on tarkoitettu yhdistettäväksi ennen käyttöään sopivan väliaineen, esim. steriilin, kuumetta aiheuttamattoman veden kanssa.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan formuloida myös peräsuoliyhdistelmiksi kuten peräpuikoiksi tai retentio-peräruiskeiksi, esim. valmisteiksi, jotka sisältävät tavallisia peräpuikko-pohjusteita kuten kaakao-ovoita tai muita glyseridejä.

Aikaisemmin selostettujen seosmuotojen lisäksi yhdiste voidaan formuloida myös kestovalmisteeiksi. Sellaisia pitkävaikutteisia seosmuotoja voidaan antaa istutteenä (esimerkiksi ihonalaisesti, ihon läpi tai lihaksensisäisesti) tai lihaksensisäisenä ruiskeena. Täten esimerkiksi kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan sekoittaa sopivien polymeeristen tai hydrofobisten aineiden kanssa (esimerkiksi emulsioksi hyväksyttävään öljyyn) tai ioninvaihtohartsien, tai heikonlaisesti liukenevina johdannaisina, esimerkiksi heikosti liukenevana suolana.

Tämän keksinnön mukaisesti käytettäviä sisäänhengittämällä antoa varten tarkoitettuja yhdisteitä toimitetaan tarkoituksenmukaisesti aerosolisuihkeena painepakkauksista tai sumuttimesta aerosolisuihkeena annettavassa muodossa, käyttämällä sopivaa ponneainetta, esim. diklooridifluorimetaania, trikloorifluorimetaania,

diklooritetrafluorietaania, hiilidioksidia tai muuta sopivaa kaasua. Kun kyseessä on puristettu aerosoli, annosyksikkö voidaan määritellä venttiilin avulla, joka luovuttaa mitatun määrän aerosolia. Esim. gelatiini- ja hylsykapselit, jotka on tarkoitettu käytettäväksi sisäänhengityslaitteessa tai lääkkeen puhalluslaitteessa voidaan formuloida seokseksi, jossa on kaavan(I) mukaisen yhdisteen jauhetta ja sopivaa laktoosi- tai tärkelys-pohjaista jauhetta.

Yhdistelmät voidaan haluttaessa olla pakkauksena tai jakelulaitteessa, joka voi sisältää yhden tai useampia yksikköannosmuotoja, jotka sisältävät aktiivista aineosaa. Pakkaus voi olla esimerkiksi metalli- tai muovikalvo, kuten kuplapakkaus. Pakkauksen tai jakelulaitteen yhteydessä voi olla anto-ohjeet.

Ihmiselle (kehon paino noin 70 kg) päivittäin annettava suositeltava annos keksinnön yhdistettä on 1 mg - 2 g, joka voidaan antaa esimerkiksi 1 - 4 kertaa päivän aikana.

Tarkka annos riippuu hoidettavan tilasta, antotiestä, ja hoidettavan potilaan iästä ja kehon painosta.

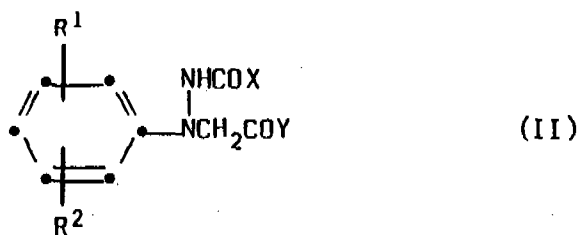
Täten esimerkiksi sopiva päivittäinen annos suun kautta annettaessa on 100 mg - 2 g. Sisäänhengittämällä tai lääkettä sisäänpuhaltamalla annettaessa ensisijainen annosyksikkö on 1 - 100 mg, ensisijaisemmin 1 - 50 mg, joka voidaan antaa 1 - 4 kertaa päivittäin.

Vielä keksinnön lisäkohteena varataan kaavan (I) mukaisen triatsiini-johdannaisen tai sen fysiologisesti hyväksyttävän suolan käyttö lääkkeen valmistamiseksi sairauksien lievittämiseksi tai ehkäisemiseksi, joissa leukotrieenit tai muut 5-lipoksigenaasi-tuotteet ovat välittäjiä..

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä ja niiden fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan valmistaa edellä hahmoteltujen yleisten menetelmien mukaisesti. Seuraavassa

selostuksessa ryhmät R^1 ja R^2 ovat kaavan (I) mukaisten yhdisteiden osalta määriteltäviä.

Ensimmäisen yleisen menetelmän (A) mukaisesti, kaavan (I) mukaista triatsiini-johdannaista voidaan val-
 5 mistaa syklisoimalla kaavan (II) mukainen yhdiste:

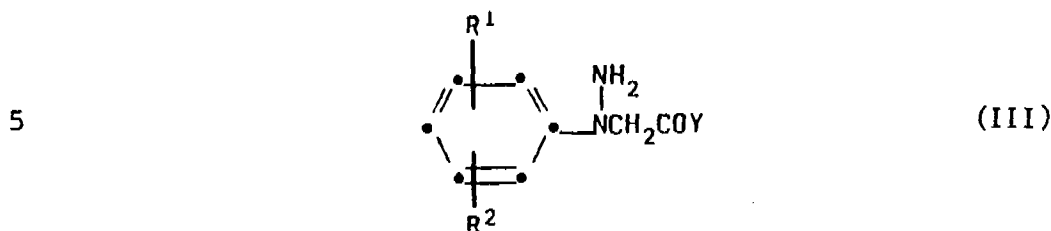


jossa X ja Y merkitsevät kumpikin ryhmää NH_2 tai poistuvaa ryhmää, kuten halogeeniatomia tai midatsolidi-ryhmää tai ryhmää $-OR^6$ (jossa R^6 merkitsee alempi(C_{1-4})-alkyyli- (esim. metyyli)-ryhmää, C_{1-4} -asyyli (esim. asetyyli)-, C_{1-4} -alkoksikarbonyyli (esim. metoksikarbonyyli)- tai $(R^7O)_2PO$ -ryhmää, jossa R^7 merkitsee C_{1-4} -alkyyli- tai fenyyli-ryhmää; edellyttäen, että kun X mer-
 15 kitsee poistuvaa ryhmää, Y merkitsee ryhmää NH_2 ja kun X merkitsee ryhmää NH_2 , Y merkitsee poistuvaa ryhmää.

Syklisointi voidaan suorittaa ensisijaisesti käyttämällä emästä kuten alkalimetallialkoholiatomia (esim. natriummetylaattia tai kalium-t-butylaattia) tai
 25 alkalimetallihydroksidia (esim. natriumhydroksidia), liuottimessa kuten alkoholissa (esim. metanolissa) tai ketonsissa (esim. metyyli-isobutyryliketonissa) tarkoituk-
 senmukaisesti huoneen lämpötilassa. Vaihtoehtoisesti syklisointi voidaan suorittaa käyttämällä alkalimetalli-
 30 hydridiä (esim. natriumhydridiä) tai tetra-alkyyliammoniumfluoridia, esim. tetrabutyyliammoniumfluoridia, inertissä liuottimessa kuten tetrahydrofuraanissa, tarkoituksenmukaisesti huoneen lämpötilassa.

Yleismenetelmän (A) erityisten suoritustapojen
 35 mukaisesti kaavan (I) mukaista triatsiini-johdannaista

voidaan valmistaa suoraan antamalla kaavan (III) mukaisen yhdisteen



10 jossa Y merkitsee sopivaa poistuvaa ryhmää, reagoida alkalimetallin, esim. natriumsyanaatin ja trifluoretikkahapon kanssa liuottimessa kuten tolueenissa ja tarkoituksenmukaisesti huoneen lämpötilassa, minkä

15 jälkeen seuraa syklisointi edellä selostetulla tavalla. Vaihtoehtoisesti kaavan (I) mukaista yhdistettä voidaan valmistaa suoraan antamalla kaavan (II) mukaisen yhdisteen, jossa X merkitsee ryhmää NH_2 ja Y merkitsee ryhmää OH, reagoida difenyylifosfonihappoatsidin $[(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3]$ kanssa.

20 Vaihtoehtoisesti kaavan (I) mukaista yhdistettä voidaan valmistaa suoraan antamalla kaavan (III) mukaisen yhdisteen, jossa Y merkitsee ryhmää NH_2 , reagoida N,N'-karbonyylidi-imidatsolin (CDI) tai fosgeenin kanssa, minkä jälkeen seuraa syklisointi edellä selostetulla tavalla.

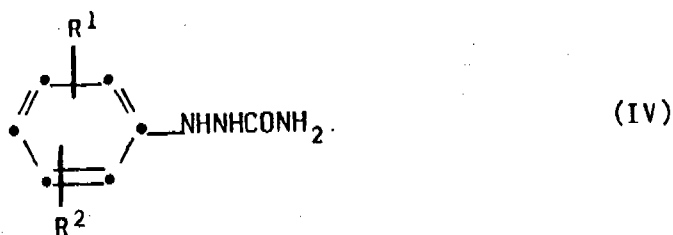
25 Näissä erityisissä suoritusmuodoissa kaavan (II) mukaiset yhdisteet, joissa toinen X:stä ja Y:stä merkitsee poistuvaa ryhmää ja toinen merkitsee ryhmää NH_2 , voidaan eristää välituotteina.

30 Kaavan (II) mukaiset yhdisteet, joissa toinen X:stä ja Y:stä merkitsee poistuvaa ryhmää, ja toinen merkitsee ryhmää NH_2 , ovat uusia yhdisteitä ja muodostavat tämän keksinnön lisäkohteen.

35 Kaavan (III) mukaiset yhdisteet, joissa Y merkitsee poistuvaa ryhmää, ovat myöskin uusia yhdisteitä ja muodostavat vielä edelleen tämän keksinnön lisäkohteen.

Kaavan (II) mukaisia yhdisteitä, joissa Y merkitsee poistuvaa ryhmää, voidaan valmistaa esimerkiksi antamalla kaavan (III) mukaisen yhdisteen reagoida natrium-
 syanaatin ja trifluorietikkahapon kanssa. Reaktio voi-
 5 daan suorittaa tarkoituksenmukaisesti liuottimessa kuten tolueenissa ja huoneen lämpötilassa.

Kaavan (II) mukaisia yhdisteitä, joissa Y merkitsee poistuvaa ryhmää, voidaan valmistaa myöskin esimerkik-
 si antamalla kaavan (IV) mukaisen yhdisteen:

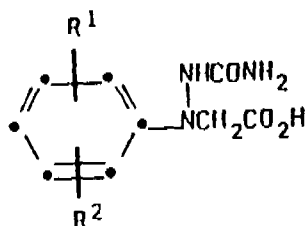


reagoida kaavan (V)



20 mukaisen yhdisteen kanssa, jossa L merkitsee poistuvaa ryhmää, ensisijaisesti halogeeniatomia (esim. kloori- tai bromiatomia), ja Y on sopiva aikaisemmin määriteltä poistuva ryhmä, emäksen kuten alkalimetallivetykarbonaa-
 tin (esim. natriumbikarbonaatin) tai tertiäärisen amii-
 25 nin (esim. di-isopropyylietyyliamiinin) läsnäollessa sopivassa liuottimessa kuten asetonitriilissä, aromaattisessa hiilivedyssä (esim. tolueenissa), substituoidussa amidissa (esim. dimetyyliformamidissa) tai ketonissa (esim. metyyli-isobutyryliketonissa) ja kohotetussa lämpö-
 30 tilassa.

Kaavan (II) mukaisia yhdisteitä, joissa Y merkitsee asyylioksia, alkoksikarbonyylioksia tai imidatsolidi-
 ryhmää, voidaan valmistaa esimerkiksi antamalla kaavan
 (VI) mukaisen yhdisteen



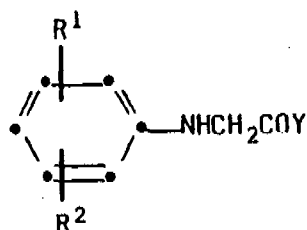
(VI)

5

tai sen suolan, reagoida sopivan asyylihaloidin, alkyyli-
klooriformiaatin tai vastaavasti imidatsoli-johdannaisen
(esim. N,N'-karbonyylidi-imidatsolin) kanssa, käyttämäl-
lä tavanomaisia menetelmiä.

10

Kaavan (III) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa
esimerkiksi antamalla kaavan (VII) mukaisen yhdisteen:



(VII)

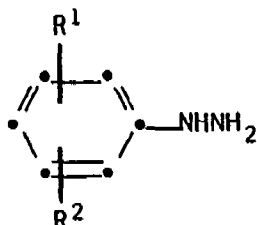
15

jossa Y on aikaisemmin määriteltä, tai sen suojatun
johdannaisen, reagoida sopivan nitrosointiaineen kanssa
esim. natriumnitriitin vesiliuoksen kanssa etikkahapos-
sa) 0 °C:ssa, minkä jälkeen seuraa pelkistys sopivaa
pelkistusainetta (esim. sinkkipölyä) käyttäen.

20

Kaavan (IV) mukaiset yhdisteet ovat joko tunnettu-
ja tai niitä voidaan valmistaa esimerkiksi antamalla
kaavan (VIII) mukaisen yhdisteen.

25



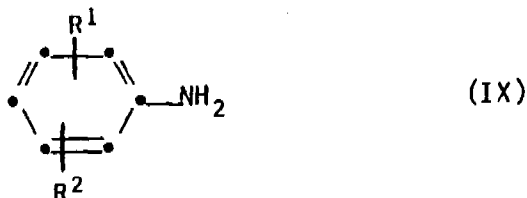
(VIII)

30

reagoida urean kanssa. Reaktio voidaan suorittaa tarkoituksenmukaisesti liuottimessa kuten vedessä ja liuottimen kiehumislämpötilassa.

5 Kaavan (VI) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa hydrolysoimalla kaavan (II) mukainen yhdiste, jossa Y merkitsee poistuvaa ryhmää, käyttämällä tavanomaisia menetelmiä.

10 Kaavan (VII) mukaiset yhdisteet ovat joko tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa esimerkiksi antamalla kaavan (IX) mukaisen yhdisteen:



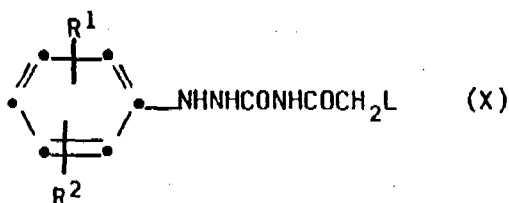
15

reagoida kaavan (V) mukaisen yhdisteen kanssa emäksen kuten alkalimetallivetykarbonaatin (esim. natriumbikarbonaatin) tai natriumasetaatti-trihydraatin läsnä ollessa, mahdollisesti sopivassa liuottimessa kuten asetonitriilissä tai alkoholissa (esim. metanolissa) ja kohotetussa 20 lämpötilassa (tarkoituksenmukaisesti liuottimen kiehumislämpötilassa).

25 Kaavojen (V), (VIII) ja (IX) mukaiset yhdisteet ovat joko tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tunnetuista yhdisteistä tavanomaisin menetelmin.

Toisen yleismenetelmän (B) mukaisesti kaavan (I) mukaista yhdistettä voidaan valmistaa syklisoimalla kaavan (X) mukainen yhdiste

30



jossa L merkitsee poistuvaa ryhmää, ensisijaisesti halogeeniatomia (esim. kloori- tai bromiatomia).

Syklisointi voidaan suorittaa samalla tavalla kuin kaavan (II) mukaisten yhdisteiden syklisointi edellä.

Kaavan (X) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa antamalla edellä olevan kaavan (VIII) mukaisen yhdisteen reagoida kaavan XI mukaisen yhdisteen kanssa



Muun yleismenetelmän (C) mukaisesti kaavan (I) mukainen triatsiinijohdannainen voidaan muuttaa toiseksi kaavan (I) mukaiseksi triatsiinijohdannaiseksi tavanomaisia menetelmiä käyttäen.

Täten erään muuntomenetelmän suoritustavalla voidaan valmistaa kaavan (I) mukaista triatsiinijohdannaista, jossa R^1 merkitsee hydroksi-ryhmää, esimerkiksi hydraamalla vastaavaa kaavan (I) mukaista triatsiini-johdannaista, jossa R^1 merkitsee bentsyylioksi-ryhmää.

Hydraus voidaan suorittaa tarkoituksenmukaisesti katalyytin kuten puuhiili-kantajalla olevan platinan tai palladiumin läsnä ollessa, liuottimessa kuten alkoholissa (esim. etanolissa tai metanolissa), normaalissa tai kohotetussa lämpötilassa ja paineessa, esimerkiksi 20-100 °C:ssa ja 1 - 10 ilmakehän paineessa.

Kaavan (I) mukaisen yhdisteen fysiologisesti hyväksyttävää suolaa voidaan valmistaa antamalla kaavan (I) mukaisen yhdisteen reagoida vapaa emäksen muodossa sopivan hapon tai emäksen kanssa tavanomaisia menetelmiä käyttäen.

Fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan valmistaa myös toisista suoloista, muut kaavan (I) mukaisen yhdisteen fysiologisesti hyväksyttävät suolat mukaan lukien, käyttämällä tavanomaisia menetelmiä.

Erilaisia edellä selostettuja yleisiä menetelmiä voidaan käyttää haluttujen ryhmien liittämiseksi missä tahansa vaiheessa muodostettaessa asteettain haluttua yhdistettä, ja huomioitavaa on, että näitä yleisiä menetelmiä voidaan yhdistellä eri tavoin sellaisissa monivaiheisissa menetelmissä. Reaktioiden sarja sellaisissa monivaiheisissa menetelmissä on tietenkin valittava siten, että käytettävät reaktio-olosuhteet eivät vaikuta molekyylissä oleviin ryhmiin, joiden halutaan olevan lopputuotteessa.

Keksintöä valaistaan edelleen seuraavin valmistuksin ja esimerkein. Kaikki lämpötilat ovat Celsius-asteita. Ohkokromatografiointi (t.l.c) suoritettiin piidioksidilla ja flash-kolonnikromatografiointi (FCC) suoritettiin piidioksidilla (Merck 9385). Petrolieetteri tarkoittaa fraktiota, jonka kp. on 40-60 °C, ellei toisin ole mainittu. Orgaaniset uutteen kuivattiin magnesiumsulfaattilla tai natriumsulfaattilla. Liuotinseos A tarkoittaa seosta eetteri:petrolieetteri ja seos B tarkoittaa seosta etyyliasetaatti:petrolieetteri.

Välituote 1

N-(3-bromifenyyli)glysiini-metyyliesteri

Seosta, jossa oli 3-bromianiliinia (88,6 g) metyyliklooriasetaattia (44 ml), natriumasetaatti-trihydraattia (114 g) ja metanolia (70 ml), lämmitettiin kiehua 18 tuntia. Seos kaadettiin veteen (500 ml) ja uutettiin dikloorimetaanilla (3x250 ml). Yhdistetyt, kuivatut orgaaniset uutteen haihdutettiin kuiviin ja jäänöstä käsiteltiin 10-%:sella väkevän rikkihapon metanoli-liuoksella (250 ml). 3 tunnin kuluttua liuos kaadettiin varovaisesti 8 %:seen natriumbikarbonaatti-liuokseen (1200 ml). Muodostunut kiinteä aine suodatettiin erilleen, liuotettiin dikloorimetaaniin (1000 ml), ja tämä liuos kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saa-

tiin kiinteätä ainetta (94 g). Osa tästä kiinteästä aineesta (1 g) puhdistettiin GCC-kromatografiointia käyttäen eluoimalla seoksella A (1:1), jolloin saatiin puolikiinteätä ainetta, joka kiteytettiin uudelleen seok-
 5 sesta A, jolloin saatiin otsikon yhdistettä, sp. 66 - 68°.

Välituote 2

N-(3-fluorifenyyli)glysiini-metyyliesteri

3-fluorianiliinia (55,5 g), metyleeniklooriasetaattia (44 ml), ja natriumasetaatti-trihydraattia (114 g) käsiteltiin välituotteen 1 menetelmän mukaisesti, jolloin saatiin kiinteätä ainetta (50 g), josta pieni näyte (noin 1 g) puhdistettiin GCC:tä käyttäen eluoimalla seoksella B (1:3), jolloin saatiin kiinteätä ainetta,
 10 joka kiteytettiin uudelleen petrolieetteristä (60-80°), jolloin saatiin otsikon yhdistettä, sp. 68-69°.

Välituote 3

N-(3-metyylifenyyli)glysiini-metyyliesteri

Seosta, jossa oli m-toluidiinia (55,0 g), metyyliklooriasetaattia (85,0 g) ja natriumvetykarbonaattia (86,2 g) asetonitriilissä (400 ml), lämmitettiin kiehua-
 20 taen 2 päivää typen suojaamana. Lisättiin etyyliasetaattia (250 ml) ja seos pestiin vedellä (2 x 250 ml), kuivatettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin öljyä
 25 (120 g), josta otettu näyte (1,4 g) puhdistettiin FCC:tä käyttäen eluoimalla seoksella A (3:7), jolloin saatiin otsikon yhdistettä (0,8 g) kiinteänä aineena, sp. 40°.

Välituote 4

N-(3,4-dimetyylifenyyli)glysiini-metyyliesteri

3,4-dimetyylaniliinia (70,0 g) ja metyylibromiasetaattia (44,2 g) sekoitettiin 100°:ssa typen suojaamana 2 tuntia. Jäähdytynyt reaktioseos kaadettiin eetteriin (700 ml) ja suodatettiin. Koottu kiinteä aine pestiin
 35 eetterillä (2 x 100 ml) ja yhdistetyt suodokset haihdu-

tettiin kuiviin, jolloin saatiin kiinteätä ainetta (45,6 g), joka puhdistettiin FCC:tä käyttäen trietyyliamiinilla deaktivoitulla piidioksidilla eluoimalla dikloorimetaani-petrolieetteri-seoksella (1:3), jolloin saatiin
 5 kiinteätä ainetta (21,8 g), josta osa (2,5 g) puhdistettiin edelleen FCC:tä käyttäen kuten edellä, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (2,06 g), sp. 53-55°.

Välituote 5

N-(3,4-difluorifenyyli)glysiini-metyyliesteri

10

Suspensiota, jossa oli 3,4-difluorianiliinia (15,0 g) ja natriumbikarbonaattia (19,5 g) metyyliklooriasetaatissa (15,2 ml), sekoitettiin 80-90°:ssa typen suojaamana 16 tuntia. Jäähdytynyt reaktioseos kaadettiin eeteriin (100 ml) ja suodatettiin. Suodos pestiin 2-norm. kloorivetyhapon vesiliuoksella (100 ml), kuivattiin ja
 15 haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin kiinteätä ainetta (16,5 g), joka kiteytettiin uudelleen dikloorimetaanissa (20 ml) ja n-heksaanista (40 ml), jolloin saatiin otsikon yhdistettä (9,21 g), sp. 71-73°.

20

Välituote 6

N-(3,5-difluorifenyyli)glysiini-metyyliesteri

Suspensiota, jossa oli 3,5-difluorianiliinia (15,0 g) ja natriumbikarbonaattia (19,5 g) metyyliklooriasetaatissa (15,2 ml), sekoitettiin 80-90°:ssa typen suojaamana 60 tuntia. Lisättiin vielä natriumbikarbonaattia (4,88 g) ja metyyliklooriasetaattia (5,1 ml), ja suspensiota sekoitettiin 80-90°:ssa edelleen 24 tun-
 25 tia. Jatkokäsiteltäessä välituotteen 5 mukaisella menetelmällä saatiin kiinteätä ainetta (16 g), joka kiteytettiin uudelleen kloroformista (10 ml) ja n-heksaanista (120 ml), jolloin saatiin otsikon yhdistettä (8,34 g),
 30 sp. 75-77°.

Uusintakiteytyksen jälkeen saadut emänesteet haihdutettiin kuiviin ja trituroitiin n-heksaanin (100 ml) kanssa, jolloin saatiin lisämäärä otsikon yhdistettä (1,83 g).

5

Välituote 7

N-(3-metoksifenyyli)glysiini-metyyliesteri

Seosta, jossa oli 3-metoksianiliinia (61,6 g), metyyliklooriasetaattia (44 ml), natriumasetaatti-trihyd-
 10 raattia (114 g) ja metanolia (70 ml), lämmitettiin kie-
 huttaen 18 tuntia. Seos kaadettiin veteen (500 ml) ja
 uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 250 ml). Yhdistetyt,
 kuivatut orgaaniset uutteet haihdutettiin kuiviin ja
 jäännöstä käsiteltiin 10 %:sen väkevän rikkihapon metano-
 15 liliuoksen (250 ml) kanssa. 3 tunnin kuluttua liuos kaa-
 dettiin varovaisesti 8 %:seen natriumbikarbonaattiliuok-
 seen (1200 ml) ja jaettiin siihen ja eetteriin (4 x
 500 ml) liukeneviin osiin. Yhdistetyt orgaaniset uutteet
 pestiin peräkkäin 0,5-mol. sitruunahapon liuoksella
 20 (5 x 200 ml) ja suolaliuoksella (500 ml), kuivattiin ja
 haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin öljyä. Puhdistam-
 alla FCC:tä käyttäen, eluoimalla ensin eetteri/petroli-
 eetteri (60-80°)-seoksella (2:3) ja sitten eetteri/petro-
 lieetteri (60-80°)-seoksella (1:1), saatiin otsikon yh-
 25 distettä (52 g) öljynä, t.l.c (seos A, 1:1) Rf 0,31.

Välituote 8

N-(3-fenyyli)metoksi)fenyyli)glysiini-metyyliesteri

Suspensiota, jossa oli 3-bentsyylioksianiliinia
 30 (69,0 g) ja natriumvetykarbonaattia (58,1 g) metyylikloo-
 riasetaatissa (45,4 ml), sekoitettiin 80-90°:ssa typen
 suojaamana 16 tuntia. Muodostunut kiinteä aine kaadet-
 tiin eetteriin (400 ml) ja suspensio suodatettiin. Koottu
 kiinteä aine jaettiin veteen (400 ml) ja dikloorimetaa-
 35 niin (200 ml) liukeneviin osiin. Orgaaninen kerros ero-

tettiin ja vesikerros uutettiin dikloorimetaanilla (2 x 200 ml). Yhdistetut orgaaniset uutteen kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (66,9 g) kiinteänä aineena, sp. 92-94°.

5 Välituote 9

N- $\overline{4}$ -(fenyyli $\overline{m}$ etoksi)fenyyli $\overline{7}$ glysiini-metyyliesteri

4-bentsyylioksaaniliini-hydrokloridia (70 g), metyyliklooriasetaattia (49 ml) ja natriumbikarbonaattia
10 (75 g) kuivassa asetonitriilissä (200 ml) ja lämmitettiin kiehua 6,5 tuntia. Jatkokäsittelmällä väli-
tuotteen 8 menetelmän mukaisesti saatiin kiinteätä ainetta, joka kiteytettiin uudelleen kloroformi/heksaani-
seoksesta, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (55 g),
15 sp. 106-107°.

Välituote 10

Metyyli- $\overline{1}$ -(3-bromifenyyli)hydratsiini $\overline{7}$ asetaat

Liuos, jossa oli natriumnitriittiä (30 g) vedessä
20 (200 ml), lisättiin tiputtamalla liuokseen, jossa oli
N-(3-bromifenyyli)glysiini-metyyliesteriä (94 g) vesipitoisessa etikkahapossa (850 ml) 0°:ssa. Tunnin kuluttua lisättiin metanolia (200 ml) ja seos jäähdytettiin
-10°:seen. 2 tunnin aikana lisättiin sinkkipölyä (351 g)
25 annoksittain, jonka aikana lämpötila pidettiin välillä
-10° - 0°. Seoksen annettiin sitten lämmitä huoneen lämpötilaan, kaadettiin etyyliasetaattiin (1000 ml) ja suodattettiin. Suodos kaadettiin veteen (1000 ml) ja kerrokset erotettiin. Orgaaninen uute pestiin 2-norm. natriumkarbonatti-liuoksella (500 ml) ja lisättiin kiinteätä natriumkarbonaattia kunnes liuos oli emäksinen. Vesiuute
30 uutettiin uudelleen käyttämällä etyyliasetaattia (1000 ml) ja yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin FCC:tä käyttäen elu-
oimalla seoksella A (1:1), jolloin saatiin otsikon yhdistettä (25,1 g) öljynä, t.l.c. (seos A, 1:1) Rf 0,26.
35

Välituote 11Metyyli- $\bar{1}$ -(3-fluorifenyyli)hydratsiino $\bar{7}$ asetaat

5 $\bar{N}$ -(3-(fluorifenyyli)glysiini-metyyliesteriä (10,0 g) käsiteltiin välituotteen 10 menetelmän mukaisesti, käyttämällä sinkkijauhetta (14,3 g). Jäännös puhdistettiin FCC:tä käyttäen eluoimalla eetteri/petroli-eetteri(60-80⁰)-seoksella (1:9, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (4,56 g) öljynä, t.l.c. (eetteri/petrolieetteri (60-80⁰), 1:1) Rf 0,16.

Välituote 12Metyyli- $\bar{1}$ -(3-metoksifenyyli)hydratiino $\bar{7}$ asetaat

15 Kylmään (0⁰) liuokseen, jossa oli $\bar{N}$ -(3-metoksifenyyli)glysiinimetyyliesteriä (50 g) vesipitoisessa etikkahapossa (800 ml), lisättiin tiputtamalla natriumnitriitin (21,2 g) vesiliuosta (200 ml) ja seosta sekoitettiin 30 minuuttia. Lisättiin metanolia (200 ml) ja seos jäädytettiin -10⁰:seen. 2 tunnin aikana lisättiin sinkkipölyä (82,2 g) annoksittain, jonka aikana sisälämpötila pidettiin välillä -10⁰ - 0⁰, ja seosta sekoitettiin edelleen tunnin ajan 0⁰:ssa. Lisättiin dikloorimetaania (800 ml) ja vettä (800 ml) ja muodostunut suspensio suodatettiin. Suodos laimennettiin lisätyllä vedellä

20 (500 ml) ja dikloorimetaanilla (500 ml). Faasit erotettiin ja vesikerros jaettiin lisäämällä vielä enemmän dikloorimetaania (2 x 500 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin vedellä (3 x 500 ml) ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jällelle jäänyttä öljyä käsiteltiin

30 8 %:sen natriumbikarbonaatin (1000 ml) kanssa ja jaettiin siihen ja eetteriin (3 x 700 ml) liukeneviin osiin. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella (500 ml), kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Puhdistamalla FCC:tä käyttäen eluoimalla seoksella A (1:1) ja

35 sitten seoksella A (7:3), saatiin otsikon yhdistettä

(8,2 g) öljynä, t.l.c. (seos A, 1:1) Rf 9,12.

Jäännös puhdistettiin FCC:tä käyttäen eluoimalla eetteri/petrolieetteri (60-80^o)-seoksella (1:1), jolloin saatiin otsikon yhdistettä (4,56 g) öljynä, t.l.c.

5 (eetteri/petrolieetteri (60-80^o)-seoks; 1:1) Rf 0,16.

Välituotteita 13-21 valmistettiin samalla tavalla kuin välituotetta 10 käyttämällä vain 3-5 ekvivalenttia sikkipölyä, ja eräissä tapauksissa orgaaninen liuos tehtiin emäksiseksi vedettömällä natriumbikarbonaatilla tai 10 natriumbikarbonaatti-liuoksella natriumkarbonaatin asemesta. Lisäksi välituotteita 16 ja 19 valmistettiin lisäämättä reaktioseokseen metanolia ennen sinkkipölyn lisäämistä.

Välituote 13

15 Metyyli-/1-(3-metyylifenyyli)hydratsiino7asetaat

Otsikon yhdistettä (18,0 g) saatiin öljynä, t.l.c. (seos B, 1:9) Rf 0,15, N-(3-metyylifenyyli)glysiini-metyyliesteristä (116 g). Tuote puhdistettiin käyttämällä 20 FCC:tä eluoimalla seoksella B (1:9).

Välituote 14

Metyyli-/1-(4-metyylifenyyli)hydratsiino7asetaat

Otsikon yhdistettä (12,0 g) saatiin öljynä, t.l.c. 25 (eetteri) Rf 0,5, N-(4-metyylifenyyli)glysiini-metyyliesteristä (19,0 g). Tuote eristettiin uuttamalla dikloorimetaanilla (etyyliasetatin asemesta) ja puhdistettiin FCC:tä käyttäen eluoimalla seoksella A (2:3).

Välituote 15

30 Metyyli-/1-(4-fluorifenyyli)hydratsiino7asetaat

Otsikon yhdistettä (2,12 g) saatiin öljynä, t.l.c. (seos B, 1:3) Rf 0,37, N-(4-fluorifenyyli)glysiini-metyyliesteristä (15,0 g). Tuote puhdistettiin FCC:tä käyttäen 35 eluoimalla seoksella B (1:3).

Välituote 16Metyyli-/1-(2-fluorifenyyli)hydratsiino7asetatti

5 Otsikon yhdistettä (5,7 g) saatiin öljynä,
t.s.c. (seos B, 2:5), N-(2-fluorifenyyli)glysiini-metyyli-
liesteristä (25,1 g). Tuote puhdistettiin käyttämällä
FCC:tä eluoimalla seoksella B (2:5).

Välituotteiden 17 - 19 tuotteet puhdistettiin
FCC:tä käyttäen eluoimalla kloroformilla.

10 Välituote 17Metyyli-/1-(3,4-dimetyylifenyyli)hydratsiino7asetatti

Otsikon yhdistettä (6,25 g) saatiin öljynä,
t.l.c. (kloroformi) Rf 0,17, N-(3,4-dimetyylifenyyli)-
15 glysiini-metyyliesteristä (19,23 g).

Välituote 18Metyyli-/1-(3,4-difluorifenyyli)hydratsiino7asetatti

Otsikon yhdistettä (4,60 g) saatiin öljynä,
20 t.l.c. (kloroformi) Rf 0,2 N-(3,4-difluorifenyyli)gly-
siini-metyyliesteristä (9,56 g).

Välituote 19Metyyli-/1-(3,5-difluorifenyyli)hydratsiino7asetatti

25 Otsikon yhdistettä (2,98 g) saatiin öljynä,
t.l.c. (kloroformi) Rf 0,21 N-(3,5-difluorifenyyli)gly-
siini-metyyliesteristä (8,00 g).

Välituote 20

30 Metyyli-/1-3-(fenyyli)metoksi fenyyli7hydratsiino7ase-
taatti

Otsikon yhdistettä (4,56 g) saatiin öljynä,
t.l.c. (seos B, 1:5), Rf 0,36, N-3-(fenyyli)metoksi)-
fenyyli7glysiini-metyyliesteristä (22 g). Tuote puhdis-
tettiin käyttämällä FCC:tä eluoimalla seoksella B (1:5).

Välituote 21

Metyyli- $\bar{1}$ - $\bar{4}$ -(fenyyli $\bar{4}$ metoksi)fenoksi $\bar{7}$ hydratsiino $\bar{7}$ asettaatti

5 Otsikon yhdistettä (6,02 g) saatiin kiinteänä aineena, sp. 72-73^o, N- $\bar{4}$ -(fenyyli $\bar{4}$ metoksi)fenyyli $\bar{7}$ glysiini-metyyliesteristä (50 g). Tuote puhdistettiin käyttämällä FCC:tä trietyyliamiinilla deaktivoitulla piidioksidilla, eluoimalla kloroformi/petrolieetteri-seoksella (1:1).

10 Esimerkki 1

Dihydro-1-(3-metyylifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H-dioni

15 Liuokseen, jossa oli metyyli- $\bar{1}$ -(3-metyylifenyyli)-hydratsiino $\bar{7}$ asettaattia (2 g) ja natriumsyanaattia (2 g) kuivassa tolueenissa (125 ml), lisättiin tiputtamalla 23^o:ssa liuos, jossa oli trifluorietikkahappoa (2,37 ml) kuivassa tolueenissa (25 ml). Seosta sekoitettiin 23^o:ssa typen suojaamana 2,5 tuntia, ja sitten se jaettiin 8 %:seen natriumbikarbonaatti-liuokseen (300 ml) ja di-
20 kloorimetaaniin (300 + 200 ml) liukeneviin osiin. Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella (250 ml), kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin välituotetta ureaa öljynä.

25 Tämä öljy liuotettiin metanoliin (25 ml) ja lisättiin tiputtamalla liuokseen, jossa oli natriummetylaattia (1,63-mol. metanoliliuosta; 18,95 ml) 23^o:ssa typen suojaamana. Seosta sekoitettiin tunnin ajan, ja uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 100 ml). Yhdistetyt kuivatut orgaaniset uutteen haihdutettiin kuiviin, ja
30 jäännös puhdistettiin FCC:tä käyttäen eluoimalla seoksella B (2:1), jolloin saatiin kiinteää ainetta. Trituorimalla ja suodattamalla tämä kiinteä aine erilleen saatiin otsikon yhdistettä (137 mg).

T.l.c (seos B, 2:1) R_f 0,36.

35 ¹H-NMR osoitti, että läsnä oli 0,18 moolia etyyliasetaattia.

Analyysi, saatu C, 58,6; H,5,5; N, 19,0;

$C_{10}H_{11}N_3O_2 + 0,18 C_4H_8O_2$ edellyttää C, 58,3; H,5,6; N, 19,0%

Esimerkit 2 - 12 valmistettiin samalla tavalla

- kuin esimerkissä 1, so. antamalla sopivan hydratsiinoasetatin reagoida 3 mooliekvivalentin kanssa sekä natriumsyanaattia että trifluorietikkahappoa tolueenissa huoneen lämpötilassa. Muodostunut seos jaettiin sitten natriumbikarbonaattiin (tai esimerkin 3 tapauksessa, fosfaattipuskuri-liuokseen) ja joko dikloorimetaaniin tai etyyliasetaattiin liukeneviin osiin. Orgaaniset uutteen kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin välituote-ureaa, joka liuotettiin metanoliin ja sekoitettiin natriummetylaatin metanoliliuoksen kanssa huoneen lämpötilassa. (Esimerkeissä 4 ja 5 välituote-urea kromatografioitiin ensin piidioksidilla eluoimalla 2 % metanolia sisältävällä etyyliasetaatilla). Seos kaadettiin sitten forfaattipuskuri-liuokseen, ja uutettiin joko etyyliasetaatilla tai dikloorimetaanilla. Yhdistetyt, kuivatut orgaaniset uutteen haihdutettiin kuiviin ja tuote puhdistettiin jollakin erilaisista menetelmistä. Tällöin esimerkkien 2, 6, 7, 8, 9 ja 11 tuotteet trituroitiin eetterin kanssa, esimerkkien 2 ja 9 tuotteet kiteytettiin lisäksi uudelleen seoksesta B ja vastaavasti tetrahydrofuraani/heksaani-seoksesta. Esimerkkien 4 ja 5 tuotteet trituroitiin etyyliasetaatti/eetteri-seoksen kanssa. Esimerkin 10 tuote liuotettiin kuumaan etyyliasetaattiin, käsiteltiin puuhiilen kanssa, liuos suodatettiin ja suodos haihdutettiin noin 10 ml:ksi; lisättiin petrolieetteriä (60-80°) kunnes liuos samentui ja jäädytettäessä tuote saostui.

Esimerkki 2

Dihydro-1-(3-bromifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

- Metyyli-1-(3-bromifenyyli)hydratsiinoasetatis-
ta (5,18 g) saatiin otsikon yhdistettä (1,4 g), sp.
238-240°.

Analyysi, saatu: C, 40,2; H, 3,0; N, 15,3;
 $C_9H_8BrN_3O_2$ edellyttää C, 40,0; H, 3,0; N, 15,6 %

Esimerkki 3

5 Dihydro-1-(3-fluorifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-
 (2H,4H)-dioni

Metyyli-/1-(3-fluorifenyyli)hydratsiino/asetaa-
 tista (1,5 g) saatiin otsikon yhdistettä (0,53 g),
 sp. 186°.

10 Analyysi, saatu C, 51,7; H, 3,9; N, 20,1;
 $C_{18}H_{30}N_2O_3$ edellyttää C, 51,7; H, 3,8; N, 19,7 %.

Esimerkki 4

15 Dihydro-1-(4-metyylifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-
 (2H,4H)-dioni

Metyyli-/1-(4-metyylifenyyli)hydratsiino/ase-
 taatista (500 mg) saatiin otsikon yhdistettä (218 mg),
 (jota oli kuivattu vakuuissa 44°:ssa 4 tuntia),
 sp. 270° (hajoten).

20 T.l.c. (etyyliasetatti) Rf 0,57.

Esimerkki 5

Dihydro-1-(4-fluorifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-
 (2H,4H)-dioni

25 Metyyli-/1-(4-fluorifenyyli)hydratsiino/ase-
 taatista (2,67 g) saatiin otsikon yhdistettä (1,16 g),
 sp. 232-233°.

T.l.c. (seos B, 1:2) Rf 0,1.

Esimerkki 6

30 Dihydro-1-(2-fluorifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-
 (2H,4H)-dioni

Metyyli-/1-(2-fluorifenyyli)hydratsiino/asetaa-
 tista (2,80 g) saatiin otsikon yhdistettä (794 mg),
 sp. 203-205°.

35 T.l.c. (seos B, 1:2) Rf 0,30.

Esimerkki 7

Dihydro-1-(3,4-dimetyylifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H-dioni

5 Metyyli- $\overline{1}$ -(3,4-dimetyylifenyyli)hydratsiino $\overline{7}$ -asetaatista (3,0 g) saatiin otsikon yhdistettä (0,772 g), sp. 205-206^o.

T.l.c. (etyyliasetatti) Rf 0,70.

Esimerkki 8

10 Dihydro-1-(3,4-difluorifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

Metyyli- $\overline{1}$ -(3,4-difluorifenyyli)hydratsiino $\overline{7}$ asetaatista (2,0 g) saatiin otsikon yhdistettä (0,283 g), sp. 208-210^o.

15 Analyysi, saatu: C, 47,4; H, 3,1; N, 18,4;
C₉H₇F₂N₃O₂ edellyttää C, 47,6; H, 3,1; N, 18,5 %.

Esimerkki 9

Dihydro-1-(3,5-difluorifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H-dioni

20 Metyyli- $\overline{1}$ -(3,5-difluorifenyyli)hydratsiino $\overline{7}$ -asetaatista (1,33 g) saatiin otsikon yhdistettä (0,131 g) (jota oli kuivattu 60^o:ssa ja 0,1 torrin vakuuissa 16 tuntia), sp. 256-258^o (hajoten).

T.l.c. (etyyliasetatti/kloroformi, 1:1) Rf 0,45.

Esimerkki 10

25 Dihydro-1-(3-metoksifenyyli)-1,2-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

Metyyli- $\overline{1}$ -(3-metoksifenyyli)hydratsiino $\overline{7}$ asetaatista (1,95 g) saatiin otsikon yhdistettä (0,23 g), sp. 210-212^o.

30 Analyysi saatu: C, 53,9; H, 5,0; N, 18,9;
C₁₀H₁₁N₃O₃ edellyttää: C, 54,3; H, 5,0; N, 19,0 %.

Esimerkki 11

Dihydro-1-/3-/(fenyyli⁷metoksi)fenyyli⁷-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

5 Metyyli-/1-/3-(fenyyli⁷metoksi)fenyyli⁷/hydratsiino⁷-asetaatista (5,0 g) saatiin otsikon yhdistettä (1,97 g), josta osaa (0,97 g) kuivattiin 60°:ssa ja 0,1 torrin vakuumissa 16 tuntia, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (0,92 g), sp. 171-173°.

Analyyysi saatu: C, 64,7; H, 5,1; N, 14,2;
10 C₁₆H₁₅N₃O₃ edellyttää: C, 64,6; H, 5,1; N, 14,1 %.

Esimerkki 12

Dihydro-1-/4-(fenyyli⁷metoksi)fenyyli⁷-1,2,4-triatsiini-2,5-(2H,4H)dioni

15 Metyyli-/1-/4-(fenyyli⁷metoksi)fenyyli⁷/hydratsiino⁷asetaatista (1,27 g) saatiin otsikon yhdistettä (0,70 g), sp. 214-220°.

T.l.c. (etyyliasetatti) Rf 0,33.

20 Esimerkki 13

Dihydro-1-(3-metyylifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

(i) Metyyli-/2-(aminokarbonyyli)-1-(3-metyylifenyyli)-hydratsiino⁷asetatti

25 Seosta, jossa oli 2-(3-metyylifenyyli)hydratsiino-karboksiamidia (5 g), DEA:ta (10,5 ml) ja metyylibromiasetaattia (4,5 ml) tolueenissa (100 ml), lämmitettiin kiehua 20 tuntia, ja jaettiin sitten etyyliasetattiin (200 ml) ja veteen (200 ml) liukeneviin osiin. Orgaaninen kerros pestiin vedellä (2 x 100 ml) ja kyllästetyllä suolaliuoksella (100 ml) ennen kuivaamista ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin jällelle jäi öljyä (6,1 g). Tämä puhdistettiin FCC:tä käyttäen eluoimalla etyyliasetaatilla, jolloin saatiin otsikon yhdistettä
30 (4,4 g) kiinteätä aineena, sp. 68-70° etyyliasetaatista uudelleen kiteyttämisen ja eetterin kanssa trituroinnin jälkeen.
35

(ii) Dihydro-1-(3-metyylifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

Liuos, jossa oli natriummetylaattia (2,17-mol. metanolissa; 3 ml) lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli metyyli- β -(aminokarbonyyli)-1-(3-metyylifenyyli)-hydratsiino γ asetaattia (0,5 g) metanolissa (1 ml), ja seosta sekoitettiin 20^o:ssa 1,0 tuntia. Lisättiin vettä (20 ml), sen jälkeen fosfaatti-puskuriliuosta pH 6,5 (30 ml), ja seos uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 80 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä (2 x 80 ml) ja kylälästetyllä suolaliuoksella (80 ml), kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin kiinteätä ainetta, jota trituroitiin eetterin kanssa (30 ml), jolloin saatiin otsikon yhdistettä (261 mg), sp. 245-247^o. T.l.c. (etyyliasetaatti) Rf 0,59.

Esimerkki 14

Dihydro-1-(3-kloorifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

(a) N-3-(kloorifenyyli) glysiini-metyyliesteri (Väli-
tuote 22)

Natriumbikarbonaattia (66 g, 0,79 moolia), 3-kloorianiliinia (50 g, 0,39 moolia) ja metyyliklooriasetaattia (51,5 ml, 0,59 moolia) sekoitettiin typen suojaamana ja reaktioseosta lämmitettiin sekoittaen 80-100^oC:ssa 6 tuntia. Lämmittämistä 90^oC:ssa jatkettiin yön ajan. Tämän ajan kuluttua jäähtynyt seos kaadettiin eetteriin (400 ml). Suspensio jäähdytettiin 0^oC:seen, sitten suodatettiin. Kiinteä suodatinkakku säilytettiin ja suodos pestiin laimealla kloorivetyhapolla (200 ml, 2-mol.) reagoimattoman lähtöaineen poistamiseksi. Orgaaninen faasi kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin öljyistä kiinteätä ainetta. Aikaisemmin saatu suodatinkakku liuotettiin etyyliasetaattiin (400 ml) ja pestiin vedellä (2 x 200 ml), sen jälkeen laimealla kloorivetyhapolla (200 ml, 2-mol.).

Orgaaninen faasi kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (16,4 g, 21 %) valkeana kiinteänä aineena, sp. 75-76°. Suodoksesta saatua öljyistä kiinteätä ainetta trituroitiin

5 eetteri heksaaniseoksen (1:1) (300 ml) kanssa ja suodatettiin, jolloin saatiin lisäerä otsikon yhdistettä (20 g, 26 %) valkeana kiinteänä aineena.

(b) Metyyli- β -(3-kloorifenyyli)hydratsiino γ asetaat
 (Välituote 23)

10 Välituote 22 (10 g, 50,1 mmoolia) liuotettiin etikkahappoon (50 ml) lievästi lämmittäen. Lisättiin vettä (5 ml) ja seos jäähdytettiin välille 0 - 5 °C. Glysiiniliuokseen, jota pidettiin alhaisessa lämpötilassa, lisättiin hitaasti natriumnitriittiä (3,63 g, 52,6 mmoolia)

15 vedessä (10 ml) ja seosta sekoitettiin tunnin ajan. Reaktioseos jäähdytettiin -10 °C:seen ja lisättiin sinkkijauhetta (13 g, 199 mmoolia) sellaisella nopeudella, että lämpötila pysyi 0 °C:n alapuolella. Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa muutamia minuutteja, ja sitten lisättiin

20 lisää etikkahappoa (40 ml) ja metanolia (10 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa 5 tuntia, lämmitettiin sitten huoneenlämpötilaan ja kaadettiin veteen (400 ml). Vesifaasi uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 300 ml) ja yhdistettyjä orgaanisia osia pestiin natriumbikarbonaatti-liuoksella kunnes kuohuminen loppui. Orgaaninen

25 liuos kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin kuiviin vakuu-
 misea, jolloin saatiin raakaa tuotetta, joka puhdistettiin kromatografioimalla piidioksidilla (500 g) eluomalla dikloorimetaanilla ja sen jälkeen dikloorimetaanietyyliasetaatti-seoksella (4:1), jolloin saatiin otsi-

30 kon yhdistettä tummankeltaisena öljynä (3,25 g, 30 %).
 T.l.c. SiO_2 , etyyliasetaatti, Rf 0,70.

(c) Dihydro-1-(3-kloorifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

Hydratsiini (välituote 23; 700 mg, 3,3 mmoolia) liuotettiin kuivaan tolueeniin (15 ml) typen suojaamana, ja lisättiin natriumsyanaattia (0,74 g, 11,4 mmoolia). Lisättiin hitaasti trifluorietikkahappoa (0,8 ml, 10,4 mmoolia) ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 6 tuntia. Tämän ajan kuluttua raaka aines kaadettiin kyllästettyyn natriumbikarbonaatti-liuokseen (100 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 75 ml). Kuivatut (Na_2SO_4) orgaanisista faasit haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin epäpuhdasta tuotetta värittömänä vaahtona. Urea-välituote liuotettiin metanoliin (15 ml) typen suojaamana ja lisättiin hitaasti natriummetylaattia (4,5 ml; 2,17-mol; 9,8 mmoolia). Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3,5 tuntia.

Reaktioseos kaadettiin fosfaatti-puskuriin pH 6,5 (50 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 50 ml). Yhdistetyt orgaanisista uutteet kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin harmah-tavan valkeata kiteistä kiinteätä ainetta. Epäpuhdasta ainetta trituroitiin eetterin (2 x 20 ml) kanssa ja suodatettiin, jolloin saatiin otsikon yhdistettä valkeana kiinteänä aineena (340 mg, 46 %), sp. 224-226° (sublimoituu noin 190°:ssa).

T.l.c. SiO_2 , etyyliasetaatti, Rf 0,64.

Esimerkki 15

Dihydro-1-(4-kloorifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkissä 14 selostetulla tavalla lähtemällä 4-kloorianiliinista (50 g, 0,39 moolia). Otsikon yhdisteen ja välituotteiden fysikaaliset arvot olivat seuraavat.

(a) N-(4-kloorifenyyli)glysiini, metyyliesteri Väli-
tuote 24)

Valkeata kiteistä kiinteätä ainetta, sp. 111-114°.

T.l.c, SiO₂ (trietyyliamiinilla deaktivoitu), heksaani/
5 etyyliasetaatti (1:1), Rf 0,67.

(b) Metyyli- $\bar{1}$ -(4-kloorifenyyli)hydratsiino $\bar{7}$ asetaatti
Välituote 25)

Vaaleankeltaista öljyä.

T.l.c, SiO₂, heksaani/etyyliasetaatti (1:1, Rf 0,62

10 (c) Metyyli- $\bar{1}$ -(4-kloorifenyyli)-2- $\bar{7}$ (aminokarbonyyli)-
hydratsiino $\bar{7}$ asetaatti (Välituote 26)

Valkeata jauhetta, sp. 124-126°

T.l.c, SiO₂, etyyliasetaatti, Rf 0,20

(d) Dihydro-1- $\bar{4}$ -kloorifenyyli $\bar{7}$ -1,2,4-triatsiini-3,5-
15 (2H,4H)-dioni

Tämä reaktio suoritettiin dimetoksietaanissa,
mieluummin kuin metanolissa, 4A-molekyyliseulan läsnä
ollessa, jolloin saatiin valkeata jauhetta, 265-270°
(hajoten).

20 T.l.c, SiO₂, heksaani/etyyliasetaatti (1:1). Rf 0,23.

Esimerkki 16

Dihydro-1-(3-jodifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-
dioni

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkissä
25 14 selostetulla tavalla lähtemällä 3-jodianiliinista
(40,0 g). Otsikon yhdisteen ja käytettyjen välituottei-
den fysikaaliset arvot olivat seuraavat:

(a) N-3-(jodifenyyli) glysiini-metyyliesteri Väli-
tuote 27)

30 Välituotteen 27 valmistus suoritettiin asetonit-
riilissä (400 ml). Tuote oli kiinteätä ainetta, sp. 83°.

(b) Metyyli- $\bar{1}$ -(3-jodifenyyli)hydratsiino $\bar{7}$ asetaatti (Vä-
lituote 28)

Ennen sinkkijauheen lisäämistä reaktioseokseen li-
35 sätettiin metanolia, liuoksen pitämiseksi homogeenisena.
Tuote saatiin öljynä.

T.l.c. SiO_2 , etyyliasetaatti/petrolieetteri (1:4),
Rf 0,13

(c) Metyyli- $\bar{2}$ -(aminokarbonyyli)-1-(3-jodifenyyli)-
hydratsiino $\bar{7}$ asetaatti (Välituote 29)

5 Valkeata jauhetta, sp. 165-167^o

T.l.c. SiO_2 , etyyliasetaatti, Rf 0,2

(d) Dihydro-1-(3-jodifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-
(2H,4H)-dioni

Kermanväristä kiinteätä ainetta, sp. > 250^o

10 T.l.c. SiO_2 , etyyliasetaatti, Rf 0,63

Esimerkki 17

Dihydro-1- $\bar{3}$ -(1-metyylietyyli)fenyyli $\bar{7}$ -1,2,4-triatsiini-
3,5-(2H,4H)-dioni

15 (a) Metyyli- $\bar{7}$ 2-(aminokarbonyyli)-1-(3-(2'-metyyliete-
nyyli)fenyylihydratsiino $\bar{7}$ asetaatti (Välituote 30)

Suspensiota, jossa oli hopeaoksidia (1,5 g, 5 mmoolia), isopropenyliboorihappoa (2,5 ml, 5 ml liuos-
ta, jossa 0,89 g, 4,9 mmoolia), palladium-tetrakistrife-
nyylifosfiinia (200 mg, 25 %), ja jodidia (välituote 29;
20 0,57 g, 1,63 mmoolia) kuivassa, vastatislatussa tetra-
hydrofuraanissa (6,5 ml), sekoitettiin 30 minuuttia
huoneen lämpötilassa typen suojaamana. Sitten reaktio-
seos suodatettiin, sammutettiin (fosfaattipuskuri pH 6,5),
uutettiin etyyliasetaatilla, pestiin vedellä ja kylläs-
25 tetyllä natriumkloridi-liuoksella, kuivattiin (Na_2SO_4)
ja haihdutettiin kuiviin. Flash-kromatografioimalla
(SiO_2 , 5 % metanolia dikloorimetaanissa) saatiin otsikon
yhdistettä (välituote 30; 0,466 g) värittömänä öljynä.

T.l.c. SiO_2 etyyliasetaatti; Rf 0,63.

30 (b) Dihydro-1- $\bar{3}$ -(2'-metyylietenyyli)fenyyli $\bar{7}$ -1,2,4-
triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni (Välituote 31)

Natriummetylaattia (0,185 mg, 3,42 mmoolia) li-
sättiin suspensioon, jossa oli ureaa (välituote 30)
(0,45 g, 1,17 mmoolia) kuivassa dimetoksietaanissa
35 (17 ml) 4A-molekyylliseulan kanssa. 15 minuutin sekoitta-

misen jälkeen huoneen lämpötilassa reaktioseos kaadettiin fosfaattipuskuriin 6,5, uutettiin etyyliasetaatilla, pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridi-liuoksella, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin kuiviin.

5 Kiinteä jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin, suodatettiin ja trituroitiin eetterin kanssa, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (välituote 31, 0,133 g, 31 %) harmah-tavan valkeana kiinteänä aineena, sp. 178-180°. Emäliuok-sesta saatiin edelleen 70 mg (15 %) otsikon yhdistettä.

10 T.l.c. SiO_2 : 5 % metanolia CH_2Cl_2 :ssa, Rf 0,50.

(c) Dihydro-1- $\bar{3}$ -(1-metyylietyyli)fenyyli $\bar{7}$ -1,2,4-triat-siini-3,5-(2H,4H)-dioni

Vedyllä kyllästettyä suspensiota, jossa oli väli-tuotetta 31 (70,0 mg, 0,28 mmoolia) ja 5 %:sta palladi-um-hiiltä (30 mg) etanolissa (14 ml), sekoitettiin vety-atmosfäärissä kunnes vedyn imeytyminen oli tapahtunut loppuun (1 tunti). Suspensiosta poistettiin kaasut, suo-datettiin Celite'n läpi ja haihdutettiin kuiviin. Jään-nöstä käsiteltiin FCC:tä käyttäen (SiO_2 , 5 % metanolia dikloorimetaanissa), jolloin saatiin otsikon yhdistettä valkeana kiinteänä aineena, sp. 130-132°, (45 mg, 65 %). T.l.c. SiO_2 ; 5 % metnaolia CH_2Cl_2 :ssa, Rf 0,40.

Esimerkki 18

25 Dihydro-1-(3-propyylifenylyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

(a) B-(3-propyylifenylyli)glysiini-metyyliesteri (Väli-tuote 32)

3-n-propyyli-aniliinia (20 g, 148 mmoolia), nat-riumbikarbonaattia (24,9 g, 296 mmoolia) ja metyylikloo-riasettaattia (24,0 g, 221 mmoolia) sekoitettiin typen suojaamana ja sekoitettiin 80-90 °C:ssa 24 tuntia. Jäähtynyt reaktioseos kaadettiin eetteriin (100 ml) ja suodatettiin. Suodos pestiin vedellä (100 ml), laimealla kloorivetyhapolla (100 ml) ja vedellä (100 ml), sitten 35 kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Öljyinen

tuote (21,2 g) tislattiin kuulaputkessa keräämällä fraktiot, jotka kiehuivat kohdalla $160^{\circ}/0,35$ mmHg, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (välituote 32) värittömänä nesteenä, joka muuttui kiinteäksi, vaalean-
 5 keltaiseksi, alhaalla sulavaksi kiinteäksi aineeksi (16,1 g, 53 %).

T.l.c. SiO_2 , kloroformi/etanoliseos 98:2, Rf 0,67.

(b) Metyyli- $\bar{1}$ -(3-propyylifenylyli)hydratsiino/asetaat-
 ti (Välituote 33)

10 Glysiini (välituote 32, 10 g, 48 mmoolia) liuotet-
 tiin etikkahappoon (50 ml) ja veteen (5 ml). Liuos jääh-
 dytettiin 0°C :seen ja lisättiin natriumnitriittiä
 (3,67 g, 53 mmoolia) vedessä (10 ml) siten, että lämpö-
 tila ei kohonnut korkeammalle kuin noin 5°C . Keltainen
 15 liuos muuttui punaiseksi, sitten ruskeaksi ja sekoitet-
 tiin 0°C :ssa tunnin ajan. Seos jäähdytettiin -5°C :seen
 ja lisättiin hyvin hitaasti sinkkijauhetta (12,6 g
 193 mmoolia) siten, että lämpötila ei kohonnut korkeam-
 malle kuin 0°C . Seosta sekoitettiin 0°C :ssa 5 tuntia,
 20 kaadettiin sitten veteen (400 ml) ja uutettiin etyyli-
 asetaatilla (3 x 150 ml). Yhdistetyt, kuivatut (Na_2SO_4)
 orgaaniset uutteet haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jol-
 loin saatiin tummankeltaista öljyä. Raaka aines puhdis-
 tettiin kromatografioimalla piidioksidilla (500 g) elu-
 25 oimalla kloroformi/etanoliseoksella 98:2, jolloin saa-
 tiin otsikon yhdistettä (välituote 33, 1,4 g, 13 %) kel-
 taisena öljynä.

T.l.c. SiO_2 ; kloroformi/etanoliseos 98:2, Rf 0,17.

(c) Metyyli- $\bar{2}$ -(aminokarbonyyli)-1-(3-propyylifenylyli)-
 30 hydratsiino/asetaatti (Välituote 34)

Hydratsiini (välituote 33; 910 mg, 4,1 mmoolia)
 liuotettiin kuivaan tolueeniin (30 ml) typen suojaamana
 huoneen lämpötilassa. Reaktioseokseen lisättiin natrium-
 syanaattia (880 mg, 13,5 mmoolia) sen jälkeen trifluori-
 35 etikkahappoa (0,95 ml, 12,3 mmoolia). Reaktioseosta

sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3 tuntia, kaadettiin sitten natriumbikarbonaatti-liuokseen (30 ml, 8 %) ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 75 ml). Yhdistetyt, kuivatut (Na_2SO_4) orgaaniset faasit haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin keltaista öljyä. Raakaa ainesta trituroitiin eetterin ja heksaanin kanssa, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (välituote 34; 500 mg, 46 %) valkeana jauhomaisena kiinteänä aineena, sp. 111-116°.

10 T.l.c. SiO_2 , etyyliasetaatii; Rf 0,26.

(d) Dihydro-1-(3-propyylifenylyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

Urea (välituote 34; 316 mg, 1,2 mmoolia) liuotettiin metanoliin (20 ml) typen suojaamana huoneenlämpötilassa, ja yhtenä eränä lisättiin kiinteätä natriummetylaattia (130 mg, 2,4 mmoolia). Reaktioseosta sekoitettiin 4,5 tuntia, kaadettiin sitten fosfaattipuskuriliuokseen pH 6,5 (50 ml) ja uutettiin etyyliasetatilla (3 x 25 ml). Yhdistetyt, kuivatut (Na_2SO_4), utteet haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin oranssinväristä kiinteätä ainetta..

Raakaa ainesta trituroitiin eetterin (4 x 20 ml) kanssa, jolloin saatiin otsikon yhdistettä valkeana jauheena (110 mg, 40 %), so. 188-190°.

25 T.l.c. SiO_2 ; etyyliasetaatii, Rf 0,63.

Esimerkki 19

Dihydro-1-(3,5-dimetyylifenylyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkissä 14 selostetulla tavalla lähtemällä 3,5-dimetyylianiilista (47,5 g, 0,39 moolia). Otsikon yhdisteen ja välituotteiden fysikaaliset arvot olivat seuraavat:

(a) N-(3,5-dimetyylifenylyli)glysiini-metyyliesteri (välituote 35)

35 Tässä reaktiossa natriumvetykarbonaatti korvasi

natriumkarbonaatin. Tuote saatiin vaaleankeltaisina ki-
teinä, sp. 74-76°. T.l.c. SiO₂ (trietyyliamiinilla deak-
tivoitu) heksaani/etyyliasettaatti (3:1), Rf 0,6.

(b) Metyyli-1-(3,5-dimetyylifenyyli)hydratsiino7asetta-
ti (välituote 36)

Valkeata kiinteätä ainetta, sp. 56-58°.

T.l.c. SiO₂, heksaani/etyyliasettaatti, Rf 0,3

(c) Metyyli-2-(aminokarbonyyli)-1-(3,5-dimetyylife-
nyyli)hydratsiino7asettaatti (välituote 37)

Valkeata jauhetta, 139-141°.

T.l.c. SiO₂, etyyliasettaatti, Rf 0,25.

(d) Dihydro-1-3,5-dimetyylifenyyli7-1,2,4-triatsiini-
3,5-(2H,4H)-dioni

Reaktio suoritettiin dimetoksietaanissa, mieluum-
min kuin metanolissa, ja 4A-molekyylliseulan läsnä olles-
sa, jolloin saatiin vaaleanrusunpunaista kiinteätä
ainetta, sp. noin 255° (hajoten).

T.l.c. SiO₂ etyyliasettaatti/heksaani (1:1), Rf 0,33.

Esimerkki 20

Dihydro-1-3-etyylifenyyli7-1,2,4-triatsiini-3,5-
(2H,4H)-dioni

(a) N-(3-etyylifenyyli)glysiini, metyyliesteri (Väli-
tuote 38)

m-etyylianiiliiniin (50 g; 0,413 moolia) ja nat-
riumbikarbonaattiin (69,33 g; 0,825 moolia) lisättiin me-
tyyliklooriasetaattia (39,79 ml; 0,454 moolia) ja aseto-
nitriiliä (50 ml). Seoksen annettiin lämmitä 130°:seen
sekoittaen 48 tuntia. Seos liuotettiin sitten eetteriin.
Eetteriuutetta käsiteltiin 2-norm. kloorivetyhapon kanssa,
minkä jälkeen hapan kerros uutettiin eetterillä. Yhdis-
tetyt orgaaniset uutteen pestiin vedellä, suolaliuoksella
ja sitten kuivattiin (Na₂SO₄). Suodattamalla ja haih-
duttamalla liuotin pois saatiin otsikon yhdistettä
(36,95 g; 46 %) öljynä.

T.l.c. SiO₂; etyylietteri/petrolieetteri (1:1); Rf 0,75

(b) Metyyli- $\bar{1}$ -(3-etyylifenyyli)hydratsiino $\bar{7}$ asetaat
 (Välituote 39)

Glysiiniin (välituote 38; 35 g; 0,181 moolia), joka oli etikkahapossa (50 ml) -5°C :ssa, lisättiin ti-
 5 puttamalla liuos, jossa oli natriumnitriittiä (13,75 g; 0,199 moolia) H_2O :ssa (10 ml). Reaktioseoksen lämpötilan ei annettu kohota 0° :n yläpuolelle. Sen jälkeen kun oli sekoitettu edelleen 2 tuntia, lisättiin annoksittain
 10 sinkkipölyä (26,02 g, 0,398 moolia) taaskin siten, että reaktioseoksen lämpötilan ei annettu kohota 0° :n yläpuolelle. 5 tunnin kuluttua lisättiin lisäerä sinkkipölyä (13,01 g, 0,199 moolia) ja seosta sekoitettiin yön ajan. Ylimääräinen sinkkipöly poistettiin suodattamalla Celite'n läpi. Reaktioseos sammutettiin sitten natriumbikarbonaatti-liuoksella. Uuttamalla etyyliasetaattiin
 15 ja pesemällä sen jälkeen vedellä, suolaliuoksella ja kuivaamalla lopuksi (Na_2SO_4 :lla) saatiin raakaa otsikon yhdistettä (noin 35 g). Tämä raaka aines kromatografioitiin käyttämällä etyyliasetaatti/petrolieetteri-seosta (1:3), jolloin saatiin välituotetta 39 (5,21 g;
 20 14 %) öljynä.

T.l.c. SiO_2 ; etyyliasetaatti/petrolieetteri: 1:3 R_f 0,25.

(c) Metyyli- $\bar{2}$ -(aminokarbonyyli)-1-(3-etyylifenyyli)-hydratsiino $\bar{7}$ asetaat
 (Välituote 40)

Seokseen, jossa oli hydratsiinia (välituote 39; 3,75 g; 0,018 moolia) ja natriumsyanaattia (3,54 g; 0,054 moolia) tolueenissa (30 ml), lisättiin tiputtamalla, trifluorietikkahappoa (5,82 g; 3,93 ml; 0,51 moolia). Tätä seosta sekoitettiin 3 tuntia ja sammutettiin sitten
 30 natriumbikarbonaatilla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen uute pestiin natriumbikarbonaatilla, vedellä ja suolaliuoksella ja sitten kuivattiin (Na_2SO_4). Suodattamalla ja haihduttamalla kuiviin saatiin kermanväristä kiinteätä ainetta, kosta trituroimalla eetterin
 35 kanssa saatiin otsikon yhdistettä valkeana kiinteänä aineena (2,21 g; 49 %), sp. $128-130^{\circ}\text{C}$.

T.l.c. SiO_2 ; eetteri; R_f 0,3

(d) Dihydro-1- β -(etyylifenyyli) γ -1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

Urean (välituote 40: 1,9 g; 8 mmoolia) joukkoon, joka oli metanolissa (30 ml), lisättiin natriummetylaattia (612 mg; 11 mmoolia) metanolissa (10 ml). Seoksen annettiin olla huoneen lämpötilassa 14 tuntia. Sen jälkeen poistettiin liuotin ja seos sammutettiin 2,0-norm. kloorivetyhapolla. Tuote uutettiin kloroformilla, pestiin vedellä ja suolaliuoksella ja sitten kuivattiin (Na_2SO_4). Suodattamalla ja haihduuttamalla kuiviin saatiin harmahtavan valkeata kiinteätä ainetta, joka kiteytettiin metanolista ja kiteytettiin sitten uudelleen dioksaanista, jolloin saatiin otsikon yhdistettä, sp. 238° (hajoten).

T.l.c. SiO_2 ; etyyliasettaatti; Rf 0,75.

Esimerkki 21

Dihydro-1- β -(trifluorimetyyli)fenyyli γ -1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkissä 14 selostetulla tavalla lähtemällä 3-trifluorimetyylianiiliniasta (80,5 g). Otsikon yhdisteen ja välituotteen fyysiset arvot ovat seuraavat:

(a) N- β -(trifluorimetyyli)fenyyli γ glysiini-metyyliesteri (Välituote 41)

Tätä valmistettiin seoksesta, jossa oli 3-trifluorimetyylianiiliinia (80,5 g), metyyliklooriasetaattia (44 ml) ja natriumasetatitrihydraattia (114 g) metanolissa. Tuote oli kiinteätä ainetta, joka kiteytettiin eetteri/petrolieetteri-seoksesta, sp. $60-63^\circ$.

(b) Metyyli- β -(β -(trifluorimetyyli)fenyyli γ hydratsiino γ -asettaatti (Välituote 42)

Ennen sinkkijauheen lisäämistä reaktioseokseen, lisättiin metanolia liuoksen pitämiseksi homogeenisena; tuote saatiin öljynä.

T.l.c. SiO_2 , etyyliasettaatti/petrolieetteri-seos (1:1), Rf 0,28.

(c) Dihydro-1- $\bar{3}$ -(trifluorimetyyli)fenyyli $\bar{7}$ -1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

Valkeata kiinteätä ainetta, sp. 298-305° (hajoten). T.l.c. SiO₂, etyyliasetaatti, Rf 0,67.

5 Esimerkki 22

Dihydro-1- $\bar{3}$ -(1-metyylietoksi)fenyyli $\bar{7}$ -1,2-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

(a) 3-(1-metyylietoksi)nitrobentseeni (Välituote 43)

Seosta, jossa oli 3-nitrofenolia (20 g; 144 mmoolia), 2-jodipropaania (21,45 g; 36,6 g; 216 mmoolia) ja kaliumkarbonaattia (23,8 g; 172 mmoolia) dimetyyli-formamidissa (100 ml), sekoitettiin 50°:ssa 2 tuntia ja sitten lämpötila nostettiin 70°:seen edelleen kahdeksi tunniksi. Lisättiin vielä 2-jodipropaania (7,15 ml; 72 mmoolia) ja sekoittamista jatkettiin 70°:ssa edelleen 15 1,5 tuntia, minkä jälkeen seos kaadettiin veteen (400 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 400 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin natriumhydroksidilla (300 ml), sitten kyllästetyllä suolaliuoksella (300 ml), kuivattiin 20 ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös kromatografioitiin pii-dioksidilla (675 g) käyttämällä eluenttina petrolieetteri (40-60°)-etyyliasetaattiseosta (10:1), jolloin saatiin otsikon yhdistettä (välituote 43; 22,37 g; 86 %) keltaisena öljynä. T.l.c. SiO₂; petrolieetteri (40-60°) eetteri-seos (9:1); Rf 0.4.

(b) 3-(1-metyylietoksi)bentseeniamiini (Välituote 44)

Liuosta, jossa oli nitrobentseeniä (välituote 43; 20 g; 0,11 moolia) etanolissa (1 litra), hydrattiin 23°:ssa ilmakehän paineessa siten, että läsnä oli katalyyttinä 10 % palladiumia sisältävää puuhiiltä (1,9 g). 30 3 tunnin kuluttua, vedyn sitoutumisen päätyttyä (7392 ml; 0,33 moolia), seos suodatettiin hyflo'n läpi ja suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin aniliinia (välituote 44; 14,6 g, 88 %) punaisena öljynä.

35 T.l.c. SiO₂; petrolieetteri (40-60°) etyyliasetaattiseos (7:1); Rf 0.34. Otsikon yhdistettä valmistettiin 3-(1-

metyylietoksi)bentseeniamiinista esimerkissä 14 selostetulla tavalla. Otsikon yhdisteen ja välituotteiden fysikaaliset arvot olivat seuraavat:

- 5 (c) N- β -(1-metyylietoksi)fenyyli γ glysiini-metyyliesteri
 (Välituote 45)

Tämä reaktio suoritettiin asetonitriilissä, jolloin saatiin vaaleanruskeata öljyä,
 T.l.c. SiO_2 , etyyliasetatti/heksaani-seos (1:1) Rf 0,69
 10 (d) Metyyli- β - γ -(1-metyylietoksi)fenyyli γ hydratsiino γ asetatti
 (Välituote 46)

Ennen sinkkijauheen lisäämistä reaktioseokseen lisättiin metanolia liuoksen pitämiseksi homogeenisena. Tuote saatiin ruskeana öljynä. T.l.c. SiO_2 (trietyyliamiinilla deaktivoitu), kloroformi/heksaani-seos (1:1)
 15 Rf 0,27.

- (e) Dihydro-1- β -(1-metyylietoksi)fenyyli γ -1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

Valkeata kiinteätä ainetta, sp. 170-172°
 T.l.c. SiO_2 , etyyliasetatti, Rf 0,66.

20 Esimerkki 23

Dihydro-1-3-(butyylioksifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

Otsikon yhdistettä valmistettiin tunnetusta glysiinistä, N- β -n-butyylioksifenyyli γ glysiini-metyyli-
 25 esteristä, esimerkissä 14 selostetulla tavalla. Otsikon yhdisteen ja välituotteiden fysikaaliset arvot olivat seuraavat:

- (a) Metyyli- β -(3-butyylioksifenyyli)hydratsiino γ asetatti
 (Välituote 47)

30 Punaista öljyä

T.l.c. SiO_2 (trietyyliamiinilla deaktivoitu), dietyyli-
 ester, Rf 0,55.

- (b) Dihydro-1-(3-butyylioksifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

35 Vaaleanrusketa kiinteätä ainetta sp. 100-105°.
 T.l.c. SiO_2 (trietyyliamiinilla deaktivoitu), etyyliasetatti, Rf 0,45.

Esimerkki 24

Otsikon yhdistettä valmistettiin 3-fenoksianilini-
nista (25 g, 0,135 moolia) esimerkissä 14 selostetulla
tavalla. Otsikon yhdisteen ja välituotteiden fysikaali-
set arvot olivat seuraavat.

(a) N-(3-fenoksifenyyli)glysiini-metyyliesteri (Väli-
tuote 48)

Harmaanvihreätä kiinteätä ainetta, sp. 44-45°

T.l.c. SiO₂, eetteri/heksaani-seos (1:1), Rf 0,56.

(b) Metyyli- $\bar{1}$ -(3-fenoksifenyyli)hydratsiino $\bar{7}$ asetaat-
ti (Välituote 49)

Ruskeata öljyä,

T.l.c. SiO₂, eetteri/hekseeni-seos (1:1) Rf, 0,31.

(c) Dihydro-1-(3-fenoksifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-
(2H,4H)-dioni

Valkeata kiinteätä ainetta, sp. 172-173°,

T.l.c. SiO₂, eetteri, Rf 0,54.

Esimerkki 25

Dihydro-1- $\bar{3}$ -(2-metoksietoksi)fenyyli $\bar{7}$ -1,2,4-triatsii-
ni-3,5-(2H,4H)-dioni

(a) 3-(2-metoksietoksi)nitrobentseeni (Välituote 50)

Seosta, jossa oli 3-nitrofenolia (25 g, 0,18 moolia),
2-bromietyyli-metyylieetteriä (17 ml, 25 g, 0,18 moolia),
kaliumkarbonaattia (25,0 g, 0,18 moolia) asetonissa (150 ml),
lämmitettiin kiehua 72 tuntia. Suspensio liuotettiin veteen
ja uutettiin eetterillä.

Uutteet pestiin 2-norm. natriumkarbonaatilla, vedellä
ja kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivattiin (K₂CO₃),
ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin otsikon yhdis-
tettä (välituote 50) ruskeana öljynä (35,12 g, 99 %).

T.i.c. Trietyyliamiinilla deaktioitu SiO₂; Et₂O;
Rf 0,5.

(b) 3-(2-metoksietoksi)aniliini-hydrokloridi (Välituo-
te 51)

Puuhiilellä olevaa palladiumia (0,94 g) ja väli-

tuotetta 50 (35,0 g, 177 mmoolia) sekoitettiin etanolissa (250 ml) vetyatmosfäärissä 30 minuuttia. Kun suspensioon oli absorboitunut laskettu määrä vetyä (8,5 litraa), suspensio suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin otsikon yhdisteen vapaata emästä.

5 Osa keltaisesta öljystä (7,83 g, 26 %) käytettiin välituotteen 52 valmistamiseen, loput muutettiin otsikon yhdisteeksi (välituote 51) (23,08 g, 64 %) väkevän kloorivetyhapon kanssa ja trituroitiin etyyliasetaatin kanssa,

10 jolloin saatiin harmaata/valkeata kiinteätä ainetta, sp. 199-102 °C.

Otsikon yhdistettä valmistettiin 3-(2-metoksietoksi)aniliini-hydrokloridista esimerkissä 14 selostetulla tavalla. Otsikon yhdisteen ja välituotteiden fysikaaliset arvot olivat seuraavat.

15

(c) N-(3-(2-metoksietoksi)fenyyli)glysiini, metyyliesteri (Välituote 52)

Natriumvetykarbonaatti korvasi natriumnikarbonaatin. Glysiini saatiin ruskeana öljynä.

20 Analyysi, saatu C, 60,00; H, 7,13; N, 5,77;

$C_{12}H_{17}NO_4$ edellyttää: C, 60,24; H, 7,16; N, 5,85.

(d) Metyyli-(1-(3-(2-metoksietoksi)fenyyli)hydratsiino)-asetatti (Välituote 53)

Mustaa öljyä

25 T.l.c. SiO_2 (trietyyliamiinilla deaktivoitu 5 % metanolia dikloorimetaanissa, Rf 0,35

(e) Dihydro-1-(3-(2-metoksietoksi)fenyyli)-1,2,4-triat-siini-3,5-(3H,4H)-dioni

Vaalean nahanruskeata jauhetta, sp. 125-8°

30 T.l.c. SiO_2 (trietyyliamiinilla deaktivoitu), etyyliasetatti, Rf 0,45.

Esimerkki 26

Dihydro-1- $\bar{3}$ -(monofluorimetyyli)fenyyli $\bar{7}$ -1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

5 Otsikon yhdistettä valmistettiin 3-fluorimetyyli-aniliinista esimerkissä 14 selostetulla tavalla. Otsikon yhdisteen ja välituotteiden fysikaaliset arvot olivat seuraavat.

(a) N- $\bar{3}$ -(fluorimetyyli)fenyyli $\bar{7}$ glysiini, metyyliesteri
(Välituote 54)

10 Tässä reaktiossa käytettiin 3-fluorimetyyliani-
liinia (sisälsi 37 % 3-metyyliani-
liinia), natriumbikar-
bonaattia ja metyyliklooriasetaattia asetonitriilissä.
Tuote saatiin valkeana, kiteisenä kiinteänä aineena,
sp. 47-47,5°.

15 T.l.c. SiO₂, eetteri/heksaani (1:1), Rf 0,34.

(b) Metyyli- $\bar{1}$ - $\bar{3}$ -(fluorimetyyli)fenyyli $\bar{7}$ hydratsiino $\bar{7}$ -
asetaatit (Välituote 55)

Oranssin väristä öljyä,

T.l.c. SiO₂, eetteri/heksaani (1:1), Rf 0,07.

20 (c) Metyyli- $\bar{2}$ -(aminokarbonyyli)-1- $\bar{3}$ -(fluorimetyyli)-
fenyyli $\bar{7}$ hydratsiino $\bar{7}$ asetaatit (Välituote 56)

Väritöntä jauhetta, sp. 169-70°

T.l.c. SiO₂, etyyliasetaatit, Rf 0,14.

25 (d) Dihydro-1- $\bar{3}$ -(fluorimetyyli)fenyyli $\bar{7}$ -1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

Väritöntä kiinteätä ainetta, sp. >300°,

T.l.c. SiO₂, etyyliasetaatit, Rf 0,64.

Esimerkki 27

30 Dihydro-1-(4-bromifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

Otsikon yhdistettä valmistettiin 4-bromianiliinista (25 g, 0,145 moolia) esimerkissä 14 selostetulla tavalla. Otsikon yhdisteen ja välituotteiden fysikaaliset arvot olivat seuraavat:

- (a) N-(4-bromifenyyli)glysiini, metyyliesteri (Välituote 57)
 Kiinteätä ainetta, sp. $>110^{\circ}$ (hajoten)
- 5 (b) Metyyli- $\bar{1}$ - $\bar{4}$ -bromifenyyli/hydratsiino/asetaatti (Välituote 58)
 Öljyä.
 T.l.c. SiO_2 , eetteri/heksaani (1:1), Rf 0,25.
- (c) Metyyli- $\bar{2}$ -(aminokarbonyyli)-1-(4-bromifenyyli)-hydratsiino/asetaatti (Välituote 59)
 10 Kerman väristä kiinteätä ainetta, sp. 117,5-122,5 $^{\circ}$
 T.l.c. SiO_2 , THF/heksaani (1:1), Rf 0,06.
- (d) Dihydro-1-(4-bromifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni
 15 Kiinteätä ainetta, sp. $> 190^{\circ}$ (hajoten)
 T.l.c. SiO_2 , 5 % metanolia kloroformissa, Rf 0,58.
Esimerkki 28
 Dihydro-1-(4-etyylifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni
- 20 Otsikon yhdistettä valmistettiin 4-etyylanilini-
 nista (25 g, 0,206 moolia) esimerkissä 14 selostetulla
 tavalla. Otsikon yhdisteen ja välituotteiden fysikaaliset
 arvot olivat seuraavat:
- 25 (a) N-(4-etyylifenyyli)glysiini, metyyliesteri (Välituote 60)
 Öljyä
 T.l.c. SiO_2 , eetteri, Rf 0,62.
- (b) Metyyli- $\bar{1}$ -(4-etyylifenyyli)hydratsiino/asetaatti (Välituote 61)
 30 Öljyä.
 T.l.c. SiO_2 , eetteri/heksaani (1:1) Rf, 0,58.
- (c) Metyyli- $\bar{2}$ -(aminokarbonyyli)-1-(4-etyylifenyyli)-hydratsiino/asetaatti (Välituote 62)
 Valkeata kiinteätä ainetta, sp. 140-142 $^{\circ}$
- 35 T.l.c. SiO_2 , 5 % metanolia dikloorimetaanissa, Rf 0,38.

(d) Dihydro-1-(4-etyylifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

Kiinteätä ainetta, sp. $>175^{\circ}$ (hajoten).

T.l.c. SiO_2 , THF/heksaani (1:1), Rf 0,60

5 Esimerkki 29

Dihydro-1-(4-fluori-3-metyylifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

10 Otsikon yhdistettä valmistettiin 4-fluori-3-metyyllianiliinista (20 g, 0,1599 moolia) esimerkissä 14 selostetulla tavalla. Otsikon yhdisteen ja välituotteiden fysikaaliset arvot olivat seuraavat:

(a) N-(4-fluori-3-metyylifenyyli)glysiini, metyyliesteri (Välituote 63)

Vaalean ruskeata kiinteätä ainetta, sp. $74-75^{\circ}$.

15 T.l.c. SiO_2 , eetteri, Rf 0,74.

(b) Metyyli- $\bar{1}$ -(4-fluori-3-metyylifenyyli)hydratsiino $\bar{7}$ -asettaatti, (Välituote 64)

Oranssin väristä öljyä

T.l.c. SiO_2 , eetteri/heksaani (1:1), Rf 0,24.

20 (c) Metyyli- $\bar{2}$ -(aminokarbonyyli)-1-(4-fluori-3-metyylifenyyli)hydratsiino $\bar{7}$ asettaatti (Välituote 65)

Valkeata kiinteätä ainetta, sp. $132-133^{\circ}$.

T.l.c. SiO_2 , eetteri, Rf 0,45.

25 (d) Dihydro-1-(4-fluori-3-metyylifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

Valketa kiinteätä ainetta, sp. $211-213^{\circ}$

T.l.c. SiO_2 , etyyliasettaatti, Rf 0,78.

Esimerkki 30

30 Dihydro-1- $\bar{3}$ -(heksyylioksi)fenyyli $\bar{7}$ -1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

(a) 1-(heksyylioksi)-3-nitrobentseeni (Välituote 66)

35 Seosta, jossa oli 3-nitrofenolia (57,0 g, 0,41 moolia) n-heksyylijodidia (87,0 g, 0,41 moolia), kaliumkarbonaattia (57,0 g, 0,42 moolia) ja etyyli-metyyli-
ketonia (300 ml), lämmitettiin kiehua 18 tuntia.

Lisättiin vettä (500 ml) ja seos uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 250 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin 8 %:sella natriumbikarbonaatin vesiliuoksella (2 x 250 ml) ja suolaliuoksella (250 ml) ja kuivattiin sen jälkeen (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin tummanruskeata nestettä. Tislaamalla vakuumissa saatiin eetteriä (välituote 66) herkkäliikkeisenä keltaisena nesteenä (70,3 g, 77 %).

Kp. 109-113°C / 0,19 mmHg.

10 (b) 3-(heksyylioksi)aniliini (Välituote 67)

Seosta, jossa oli 1-(heksyylioksi)-3-nitro-bentseeniä (välituote 66, 70,0 g, 0,31 moolia) etanolissa (500 ml) ja 5 %:sta platina-puuhiiltä (1,5 g), sekoitettiin voimakkaasti vetyatmosfäärissä. Tapahtui nopeata vedyn sitoutumista, joka loppui kun sitä oli kulunut 22,4 litraa (noin 3 ekvivalenttia). Katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin vaaleankeltaista öljyä. Lisättiin heksaania (50 ml) ja muodostunut liuos jäähdytettiin sittenkuivajäällä, joka aiheutti aniliinin kiteytymisen. Poistamalla heksaani haihduttamalla kuiviin saatiin aniliinia (välituote 67) valkeana kiinteänä aineena (59,0 g, 98,5 %)

25 Otsikon yhdistettä valmistettiin 3-(heksyylioksi)-aniliinista (38,7 g, 0,2 moolia), esimerkissä 14 selostetulla tavalla. Otsikon yhdisteen ja välituotteiden fysikaaliset arvot olivat seuraavat:

(c) N-(3-heksyylioksifenyyli)glysiini, metyyliesteri (Välituote 68)

30 Aniliinia käsiteltiin natriumvetykarbonaatin ja etyyliklooriasetaatin kanssa. Tuote saatiin valkeana kiinteänä aineena, sp. 35°.

T.l.c., SiO₂, heksaani/eetteri (1:1), R_f 0,56.

(d) Metyyli- $\bar{1}$ - $\bar{3}$ -heksyylioksi)fenyyli $\bar{7}$ hydratsiino $\bar{7}$ -asetaatti (Välituote 69)

Valketa kiinteätä ainetta, sp. 40-42°

T.l.c. SiO₂, heksaani/eetteri (1:1) Rf 0,25.

5 (e) Metyyli- $\bar{2}$ -aminokarbonyyli-1- $\bar{3}$ -(heksyylioksi)fenyyli $\bar{7}$ hydratsiino $\bar{7}$ asetaatti (Välituote 70)

Valketa jauhetta, sp. 97-98°.

(f) Dihydro-1- $\bar{3}$ -(heksyylioksi)fenyyli $\bar{7}$ -1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

10 Reaktio suoritettiin dimetoksietaanissa mieluummin kuin metanolissa ja 4A molekyyliseulan läsnä ollessa. Tuote saatiin valkeana jauheena, sp. 161-163°.

T.l.c., SiO₂, etyyliasetaatti, Rf 0,65.

Esimerkki 31

15 Dihydro-1- $\bar{3}$ -(3-etoksi-propoksi)fenyyli $\bar{7}$ -1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

(a) 3-(3-etoksi-propoksi)nitrobentseeni (Välituote 71)

3-etoksi-propyylikloridia (30,0 g, 0,24 moolia)

lisättiin liuokseen, jossa oli 3-nitrofenolia (33,4 g, 0,24 moolia) asetonissa (500 ml) ja lämmitettiin kiehuaen 7 päivää. Sitten lisättiin natriumjodidia (36,7 g, 0,24 moolia) ja dimetyyli-formamidia (200 ml) ja koko seosta lämmitettiin kiehuaen vielä 3 päivää. Asetoni tislattiin istten pois ja jäähtynyt liuos sammutettiin (H₂O), uutettiin (etyyliasetatilla), pestiin (Na₂CO₃/NaCl:lla), kuivatettiin ja haihdutettiin kuiviin.

25 T.l.c. SiO₂, eetteri/heksaani (1:1), Rf 0,70.

(b) N- $\bar{3}$ -(3-etoksi-propoksi)fenyyli $\bar{7}$ glysiini, metyyliesteri (Välituote 72)

30 Seosta, jossa oli alkoksinitrobentseeniä (Välituote 71, 0,202 moolia) metanolissa (300 ml) ja 5 %:sta platina-puuhiiiltä (2,0 g) katalyyttinä, sekoitettiin voimakkaasti vetyatmosfäärissä kunnes vedyn kuluminen loppui (1 tunti). Poistamalla kaasut ja suodattamalla Celite'n läpi saatiin aniliinia epästabiilina ruskeana

öljynä. Aniliinia (0,202 moolia) metyyliklooriasetaattia (17,7 ml, 0,202 moolia) ja natriumvetykarbonaattia (20,36 g, 0,242 moolia) lämmitettiin sitten 100 °C:ssa 24 tuntia. Tämän ajan kuluttua reaktioseos jäähdytettiin, 5 liuotettiin etyyliasetaattiin, pestiin (H₂O, kyllästetty NaCl-liuos), kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin glysiiniä (välituote 72) ruskeana öljynä. Osa glysiinistä puhdistettiin flash-kromatografioimalla (SiO₂, eetteri/heksaani (1:1), jolloin saatiin 10 otsikon yhdistettä keltaisena öljynä, joka muuttui palkoillaan ollessaan kiinteiksi värittömiksi prismoiksi sp. 62°.

T.l.c. SiO₂, eetteri/heksaani (1:1), Rf 0,30.

Otsikon yhdistettä valmistettiin N-3-(3-etoksi- 15 propoksi)fenyyli-glysiini, metyyliesteristä (0,202 moolia) esimerkissä 14 selostetulla tavalla. Otsikon yhdisteen ja välituotteiden fysikaaliset arvot olivat seuraavat:

(c) Metyyli-1-3-(3-etoksi- 20 propoksi)fenyyli-hydratsiinoasetaatti (Välituote 73)

Ennen sinkkijauheen lisäämistä reaktioseokseen lisättiin metanolia liuoksen pitämiseksi homogeenisena. Tuote saatiin punaisena öljynä.

T.l.c. SiO₂, eetteri/heksaani (1:1), Rf 0,05.

(d) Metyyli-2-aminokarbonyyli-1-3-(3-etoksi- 25 propoksi)-fenyyli-hydratsiinoasetaatti (Välituote 74)

Vaaleankeltaista lasimaista ainetta

T.l.c. SiO₂, 10 % metanolia kloroformissa, Rf 0,40.

(e) Dihydro-1-3-(3-etoksi- 30 propoksi)fenyyli-7-1,2,5-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

Harmantavan valkeata kiinteätä ainetta, sp. 137°

T.l.c. SiO₂, etyyliasetaatti, Rf 0,75.

Esimerkki 32

Dihydro-1-(4-fenoksifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

5 Otsikon yhdistettä valmistettiin 4-fenoksi-aniliinista (30 g, 0,162 moolia) esimerkissä 14 selostetulla tavalla. Otsikon yhdisteen ja välituotteiden fysikaaliset arvot olivat seuraavat:

(a) N-(4-fenoksifenyyli)glysiini, metyyliesteri (välituote 75)

10 Ruskeata kiinteätä ainetta, sp. 80-82°.

T.l.c. SiO₂, eetteri/heksaani (1:1), Rf. 0,45.

(b) Metyyli- $\bar{1}$ -(4-fenoksifenyyli)hydratsiino $\bar{7}$ asetaat-
(välituote 76)

Harmahtavan valkeata kiinteätä ainetta, sp. 71-73°

15 T.l.c. SiO₂, eetteri/heksaani (1:1), Rf 0,21.

(c) Metyyli- $\bar{2}$ -aminokarbonyyli)-1-(4-fenoksifenyyli)-
hydratsiino $\bar{7}$ asetaat- (välituote 77)

Valkeata kiinteätä ainetta, sp. 110-113°

T.l.c. SiO₂, etyyliasetaatti, Rf 0,35.

20 (d) Dihydro-1-(4-fenoksifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

Harmahtavan valketa kiinteätä ainetta, sp.

211-213° (hajoten).

T.l.c. SiO₂, etyyliasetaatti, Rf 0,77.

25 Esimerkki 33

Dihydro-1- $\bar{3}$ -(4-fluorifenyyli)metoksi)fenyyli $\bar{7}$ -1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

(a) N- $\bar{3}$ -(4-fluorifenyyli)metoksi)fenyyli $\bar{7}$ glysiini, metyyliesteri (välituote 78)

30 Seosta, jossa oli 3-(4-fluorifenyyli)metoksi)aniliini-hydrokloridia (30 g, 0,118 moolia), natriumnikarbonaattia (29,7 g, 0,354 moolia) ja metyyliklooriasetaattia (15,5 ml, 0,177 moolia) asetonitriiliä (50 ml), lämmitettiin 90°:ssa 48 tuntia.

Lisättiin vettä (200 ml) ja seos uutettiin etyyli-
asetaatilla (2 x 200 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin ve-
dellä (2 x 200 ml) ja suolaliuoksella (200 ml) ennen
kuivaamista (Na_2SO_4) ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa,
5 jolloin saatiin ruskehtavaa puolikiinteätä ainetta. Tri-
turoimalla eetteri-heksaani-seoksen (1:1) kanssa ruske-
asta puolikiinteästä aineesta saatiin otsikon yhdistet-
tä harmaana kiinteänä aineena (24,1 g; 70,6 %) sp. 73-75°.
T.l.c. SiO_2 , eetteri-heksaani (1:1) R_f 0,48.

10 (b) Metyyli-1-3-(4-fluorifenyyli)metoksi)fenyylihydrat-
siinoasetatti (Välituote 79)

Liuos, jossa oli natriumnitriittiä (6,03 g,
87,5 mmoolia) vedessä (50 ml) lisättiin tiputtamalla
0,5 tunnin aikana sekoitettuun liuokseen, jossa oli
15 glysiiniä (välituote 78, 23 g, 79,5 mmoolia) jääetikka-
hapossa (200 ml) ja metanolissa (50 ml) 0-5°:ssa. Syvän-
oranssinväristä liuosta pidettiin sitten < 0°:ssa 1,5 tun-
tia ennen jäädyttämistä -10°:seen. Lisättiin sinkkipö-
lyä (18,1 g, 277 mmoolia) 1/2 tunnin aikana < 0°:ssa ja
20 seosta sekoitettiin > 0°:ssa edelleen 3 tuntia. Lisät-
tiin vettä (200 ml) ja seos uutettiin etyyliasetaatilla
(2 x 200 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin 8 %:sella nat-
riumbikarbonaatilla (4 x 200 ml), vedellä (2 x 100 ml)
ja suolaliuoksella (200 ml) ennen kuivaamista ja haihdu-
25 tettiin kuiviin ruskeaksi öljyksi (14,3 g).

kromatografioimalla kolonnissa trietyyliamiinilla
deaktivoidulla piidioksidilla (Merck 9385, 500 g) elu-
oimalla eetteri-heksaani-seoksella (1:1), saatiin otsikon
yhdistettä oranssinvärisenä kiinteänä aineena (3,9 g,
30 16,1 %), sp. 75-77°.

T.l.c. SiO_2 (trietyyliamiinilla deaktivoitu), eetteri/
heksaani (1:1), R_f 0,12.

(c) Metyyli-2-(aminokarbonyyli)-1-3-(4-fluorifenyyli-
metoksi)fenyylihydratsiinoasetatti (Välituote 80)

Tridluorietikkahappoa (2,75 ml, 35,8 mmoolia)
 lisättiin 25^o:ssa sekoitettuun suspensioon, jossa oli
 5 hydratsiinia (välituote 79, 3,7 g, 12,2 mmoolia) ja nat-
 riumsyaanaattia (2,71 g, 41,75 mmoolia) tolueenissa
 (70 ml). Seosta sekoitettiin 25^o:ssa tunnin ajan, jona
 aikana saostui valkeata kiinteätä ainetta. Lisättiin
 8 %:sta natriumbikarbonaattia (100 ml) ja seos uutet-
 10 tiinetyyliasetaatilla (2 x 100 ml). Yhdistetyt uutteen
 pestiin sitten vedellä (2 x 100 ml) ja suolaliuoksella
 (100 ml) ennen kuivaamistaan (Na₂SO₄), haihdutettiin kui-
 viin vakuumissa keltaiseksi öljyksi. Trituomalla hek-
 saani/eetteri/etyyliasetatti-seoksella (1:1:4) saatiin
 15 otsikon yhdistettä (välituote 80) valkeana, kiteisenä
 kiinteänä aineena (2,9 g, 68 %), sp. 119-121^o.
 T.l.c. SiO₂, etyyliasetatti, Rf 0,28.

(d) Dihydro-1-3-(4-fluorifenyyli)metoksi)fenyyli-
1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

20 Natriummetylaattia (467 mg mmoolia, lisät-
 tiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli ureaa (väli-
 tuote 80, 1 g, 2,88 mmoolia) metanolissa (40 ml) ja
 seosta sekoitettiin 20-25^o:ssa 2 tuntia. Seos kaadet-
 tiin pH 6,7-puskuriin (100 ml) ja uutettiin etyyli-
 25 asetaatilla (3 x 100 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin
 vedellä (2 x 100 ml) ja suolaliuoksella (100 ml) ennen
 kuivaamista (Na₂SO₄) ja haihdutettiin kuiviin vakuumis-
 sa keltaiseksi kiinteäksi aineeksi. Trituomalla eette-
 rin kanssa saatiin otsikon yhdistettä valkeana kiin-
 30 teänä aineena (265 mg, 29 %), sp. 185-187^o (hajoten).
 T.l.c. SiO₂, etyyliasetatti, Rf 0,51.

Esimerkki 34

Dihydro-1- $\bar{3}$ -(4-metyylifenyyli $\bar{7}$ metoksi)fenyyli $\bar{7}$ -1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

5 (a) 3- $\bar{4}$ -metyylifenyyli $\bar{7}$ metoksi $\bar{7}$ nitrobentseeni (Väli-
tuote 81)

4-metyylibentsyylibromidia (75 g; 0,405 moolia) lisättiin sekoitettuun suspensioon, jossa oli m-nitrofenolia (59,1 g, 0,425 moolia) ja vedetöntä kaliumkarbonaattia (61,6 g, 0,445 moolia) asetonissa (500 ml).

10 Seosta lämmitettiin kiehua 4 tuntia.

Kaliumbromidi suodatettiin pois ja asetonin haihdutettiin, jolloin saatiin punaista öljyä. Öljy jaettiin veteen (200 ml) ja etyyliasetaattiin (2 x 100 ml) liukeneviin osiin ja yhdistetyt orgaaniset uutteet
15 pestiin 2-norm. natriumhydroksidilla (2 x 100 ml), vedellä (2 x 100 ml), vedellä (2 x 100 ml) ja suolaliuoksella (100 ml) ennen kuivaamista (Na_2SO_4), ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin raakaa otsikon yhdistettä (välituote 81) kellertävänä puolikiinteänä
20 aineena. Kiteyttämällä uudelleen etanolista saatiin puhdistettua tuotetta kermanvärisenä kiteisenä, kiinteänä aineena (90 g, 91,4 %), sp. 58-59°.

T.l.c. SiO_2 , etyyliasetaatti, Rf 0,77.

25 (b) 3- $\bar{4}$ -metyylifenyyli $\bar{7}$ metoksi $\bar{7}$ bentseeniamiini-hydrokloridi (Välituote 82)

Nitrobentseeniä (välituote 81, 5 g, 20,1 mmoolia) hydrattiin ilmakehän paineessa 5 % platinaoksidia sisältävällä hiilellä (0,2 g) etanolissa (30 ml) ja kloroformissa (30 ml) 1,5 tuntia. Katalyytti poistettiin
30 suodattamalla hyflo'n läpi ja liuotin haihdutettiin pois, jolloin saatiin rusketa öljyä, jota trituroitiin eetterin kanssa, jolloin saatiin tummanharmaata kiinteää ainetta (2,1 g, 41,8 %), sp. 158-161° (haj.).

35 T.l.c., Trietyyliamiinilla deaktivoitu SiO_2 , etyyliasetaatti, Rf 0,67.

(c) N- β -(4-metyylifenyyli)metoksi)fenyyli γ glysiini, metyyliesteri (Välituote 83)

Seosta, jossa oli aniliinia (välituote 82, 20 g, 94 mmoolia), natriumbikarbonaattia (11,8 g, 141 mmoolia) ja metyyliklooriasetaattia (9,1 ml, 103 mmoolia) asetonitriilissä (30 ml), lämmitettiin 90-100^o:ssa 24 tuntia. Lisättiin vettä (200 ml) ja seos uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 100 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin 2-norm. kloorivetyhapolla (2 x 100 ml), vedellä (2 x 100 ml) ja suolaliuoksella (100 ml) ennen kuivaamista (Na₂SO₄), ja haihdutettiin oranssinväriseksi kiinteäksi aineeksi. Tritutoimalla eetterin kanssa ja haihduttamalla sen jälkeen trituraatti kuiviin, saatiin otsikon yhdistettä (välituote 83) vaaleanharmaana kiinteänä aineena (16 g; 60 %), sp. 78-80^o.

T.l.c. SiO₂, etyyliasetaatilla, Rf 0,70.

(d) Metyyli-1- β -(4-metyylifenyyli)metoksi)fenyyli γ hydratsiinoasetaatilla (Välituote 84)

Seos, jossa oli natriumnitriittiä (4,17 g, 60,5 mmoolia) vedessä (40 ml), lisättiin 0-5^o:ssa sekoitettuun liuokseen, jossa oli glysiiniä (välituote 83, 15,7 g 55 mmoolia) jääetikkahapossa (140 ml) ja metanolissa (40 ml). Syvän oranssinväristä seosta sekoitettiin < 0^o:ssa 1,5 tuntia.

Noin -10^o:ssa lisättiin 0,5 tunnin kuluessa sinkkipölyä (12,6 g, 192 mmoolia) aiheuttaen yhdisteen erottumisen öljynä, joka liukeni jonkin verran uudelleen lisättäessä enemmän metanolia (75 ml). Seosta sekoitettiin sitten < 0^o:ssa 3 tuntia. Sinkki-jäännökset suodatettiin pois, suodokseen lisättiin vettä (400 ml) ja seos uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 100 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin 8 %:sella natriumbikarbonaattiliuoksella (4 x 250 ml), vedellä (2 x 250 ml) ja suolaliuoksella (250 ml) ennen kuivaamista (Na₂SO₄) ja haihdutettiin kuiviin, jolloin jällelle jäi raakaa tuotetta tummanruskeana öljynä (10,6 g).

Kromatografioimalla kolonnissa trietyyliamiinilla deaktivoitulla piidioksidilla (Merck 9385, 500 g) eluoimalla heksaani/eetteri-seoksella (1:1), saatiin otsikon yhdistettä (välituote 84) oranssinvärisenä kiinteänä aineena (3,0 g; 18,2 %), sp. 73-75°.

T.l.c. SiO_2 , (trietyyliamiinilla deaktivoitu), heksaani/eetteri-seos (1:1, Rf 0,15.

(e) Metyyli-2-(aminokarbonyyli)-1-3-(4-metyylifenyyli-metoksi)fenyylihydratsiino7asetaat (Välituote 85)

10 Trifluorietikkahappoa (2,15 ml, 28 mmoolia) lisättiin sekoitettuun suspensioon, jossa oli hydratsiinia (välituote 84, 2,9 g, 9,655 mmoolia ja natriumsyanaattia (2,15 g, 33 mmoolia) tolueenissa (60 ml). Purer-tavaa seosta sekoitettiin 20-25°:ssa tunnin ajan, jonka aikana saostui kiinteätä ainetta. Lisättiin 8 %:ta nat-
15 riumbikarbonaattia (100 ml) ja seos uutettiin etyyli-asetaatilla (2 x 50 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin sit-ten vedellä (2 x 100 ml) ja suolaliuoksella (100 ml) en-nen kuivaamista (Na_2SO_4) ja haihdutettiin kuiviin va-
20 kuumissa keltaiseksi öljyksi. Tritutoimalla eetteri/etyyliasetaat-seoksella (9:2) saatiin otsikon yhdis-tettä (välituote 85) lähes valkeana kiinteänä aineena (2,1 g; 63 %), sp. 120-122°.

T.l.c. SiO_2 , etyyliasetaat, Rf 0,36.

25 (f) Dihydro-1-3-(4-metyylifenyyli-metoksi)fenyyli-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

Kiinteätä natriummetylaattia (236 mg, 4,4 mmoolia) lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli ureaa (välituote 85, 500 mg, 1,5 mmoolia) metanolissa (30 ml).
30 Seosta sekoitettiin 20-25°:ssa 2 tuntia. Seos kaadettiin sitten pH 6,7-puskuriin (100 ml) ja uutettiin etyyliase-taatilla (3 x 50 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä (2 x 100 ml) ja suolaliuoksella (100 ml) ennen kuivaa-mista (Na_2SO_4) ja haihdutettiin epäpuhtaaksi vaahdoksi.
35 Liuottamalla etyyliasetaattiin ja käsittelemällä heksaa-

nin ja sitten eetterin kanssa saatiin puhdistettua
otsikon yhdistettä valkeana kiinteänä aineena (115 mg,
25 %), sp. 162-164° (hajoten).

T.l.c. SiO₂, etyyliasetaatti, Rf 0,71

5 Esimerkki 35

Dihydro-1-[3-(4-metoksifenyyli)fenyyli]-1,2,4-triaatsii-
ni-3,5-(2H,4H)-dioni

(a) 3-[4-metoksi(fenyyli)metoksi]nitrobentseeni (väli-
tuote 86)

- 10 Seosta, jossa oli 3-nitrofenolia (18,49 g,
0,133 moolia), vedetöntä kaliumkarbonaattia (19,2 g,
0,139 moolia), kaliumjodidia (21,0 g, 0,127 moolia) ja
4-metoksibentsyylikloridia (19,82 g, 0,127 moolia)
asetonissa (200 ml), lämmitettiin kiehua 48 tuntia.
15 Epäorgaaninen aine suodatettiin pois ja liuotin haihdu-
tettiin pois vakuuissa, jolloin saatiin oranssinvärise-
tä kiinteätä jäännöstä. Kiteyttämällä uudelleen etano-
listä saatiin otsikon yhdistettä (välituote 86) vaalean-
keltaisena, kiteisenä kiinteänä aineena (29,6 g;
20 89,9 %), sp. 82-84°.

T.l.c. SiO₂, etyyliasetaatti, Rf 0,76.

(b) 3-[4-metoksi(fenyyli)metoksi]bentseeniamiini (väli-
lituote 87)

- 25 Nitrobentseeniä (välituote 86, 5 g 19,3 mmoolia)
hydrattiin ilmakehän paineessa 5 % platinaoksidia sisäl-
täväällä hiilellä (0,2 g) metanolissa (50 ml) ja dioksa-
nissa (100 ml) 0,25 tuntia. Katalyytti poistettiin suo-
dattamalla hyflo'n läpi ja liuotin haihdutettiin pois,
jolloin jällelle jäi otsikon yhdistettä (välituote 87)
30 valkeana kiinteänä aineena (4,1 g; 93 %), sp. 105-107°.

T.l.c. SiO₂, etyyliasetaatti, Rf 0,65.

(c) N-[3-(4-metoksifenyyli)metoksi]fenyyli]glysiini, me-
tyyliesteri (välituote 88)

- 35 Seosta, jossa oli aniliinia (välituote 87, 24,6 g,
107,3 mmoolia), natriumbikarbonaattia (13,5 g, 161 mmoo-

lia) ja metyyliklooriasetaattia (10,1 ml, 118 mmoolia) asetonitriilissä (30 ml), lämmitettiin 90-100^o:ssa 48 tuntia. Lisättiin vettä (200 ml) ja seos uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 100 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä (2 x 100 ml) ja suolaliuoksella (100 ml) ennen kuivaamista (Na₂SO₄) ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin jällelle jäi raakaa tuotetta persikanvärisenä kiinteänä aineena. Tritutoimalla eetteri/heksaaniseoksen (1:1) kanssa saatiin otsikon yhdistettä (välituote 88) ihonvärisenä kiinteänä aineena (30,3 g; 94 %), sp. 79-81^o.

T.l.c. SiO₂, etyyliasetaatti, Rf 0,67.

(d) Metyyli-1-3-4-metoksifenyyylimetoksi7fenyyli7hydrat-siinoasetatti (Välituote 89)

Seos, jossa oli natriumnitriittiä (7,51 g, 109 mmoolia) vedessä (80 ml), lisättiin 0-5^o:ssa sekoitettuun liuokseen, jossa oli glysiiniä (välituote 88, 29,9 g, 99 mmoolia) jääetikkahapossa (300 ml) ja metanolissa (80 ml). Syvän oranssinrusketa liuosta sekoitettiin < 0^oC:ssa 2 tuntia. < 0^o:ssa lisättiin 0,5 tunnin aikana sinkkipölyä (22,65 g; 347 mmoolia) ja muodostunutta suspensiota sekoitettiin < 0^o:ssa 3 tuntia. Sinkkijäänökset suodatettiin erilleen hyflo'n läpi ja suodos laimennettiin vedellä (500 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 100 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin 8 %:sella natriumbikarbonaatilla (4 x 500 ml), vedellä (2 x 500 ml) ja suolaliuoksella (500 ml) ennen kuivaamista (Na₂SO₄) ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin jällelle jäi raakaa hydratsiinia ruskeana öljynä (19,1 g). Kromatografioimalla kolonnissa piidioksidilla (Merck 9385, 500 g) eluoimalla heksaani/eetteri-seoksella (1:1) saatiin otsikon yhdistettä (välituote 89) valkeana kiinteänä aineena (4,3 g; 13,7 %), sp. 85-87^o. T.l.c. SiO₂, eetteri, Rf 0,34.

(e) metyyli- $\bar{2}$ -aminkkarbonyyli)-1- $\bar{3}$ - $\bar{4}$ -metoksifenyyli-
metoksifenyyylimetoksi $\bar{7}$ fenyyli $\bar{7}$ hydratsiino $\bar{7}$ asetaat
(Välituote 90)

5 Liuos, jossa oli natriumsyanaattia (0,21 g,
3,16 mmoolia) vedessä (10 ml), lisättiin tiputtamalla
liuokseen, jossa oli hydratsiinia (välituote 89, 500 mg,
1,58 mmoolia) vedessä (10 ml) ja etikkahapossa (10 ml)
45^o:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 40^oC:ssa 15 minuut-
tia, sitten sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3 tuntia.
10 Sitten lisättiin vettä (25 ml) ja seos uutettiin etyyli-
asetaatilla (2 x 25 ml). Yhdistetyt utteet pestiin
(8 %:sella natriumbikarbonaatti-liuoksella, 2 x 50 ml;
vedellä, 50 ml; suolaliuoksella, 50 ml) kuivattiin
(Na₂SO₄) ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin jäl-
15 jelle jäi rusketa kiinteätä ainetta (454 mg). Kiteyttä-
mällä uudelleen etyyliasetaatista saatiin otsikon yhdis-
tettä (välituote 90) beigenvärisenä kiinteänä aineena
(140 mg, 25 %). Haihduttamalla emäliuos kuiviin saatiin
lisäerä raakaa otsikon yhdistettä (290 mg, 51 %, sp.
20 136-138^o).

T.l.c. SiO₂, etyyliasetaatti, R_f = 0,25.

(f) Dihydro-1- $\bar{3}$ - $\bar{4}$ -metoksifenyyylimetoksi $\bar{7}$ fenyyli-
1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

25 Kalium-t-butylaattia (450 mg, 4 mmoolia) lisät-
tiin sekoitettuun suspensioon, jossa oli ureaa (välituo-
te 90, 960 mg, 2,7 mmoolia) dimetoksietaanissa ja seosta
sekoitettiin huoneen lämpötilassa 30 minuuttia. Seos kaa-
dettiin sitten fosfaattipuskurin vesiliuokseen,
pH 6,5 (100 ml), ja uutettiin etyyliasetaatilla (3x50 ml).
30 Yhdistetyt utteet pestiin vedellä (50 ml) ja suolaliuok-
sella (50 ml), kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin kui-
viin, jolloin jällelle jäi raakaa tuotetta (750 mg) rus-
keana kiinteänä aineena. Tämä kiteytettiin uudelleen
dikloorimetaanista, jolloin saatiin sementinväristä
35 kiinteätä ainetta (250 mg). Sitä käsiteltiin lopuksi

väriinpoistavan puuhiilen kanssa ja kiteytettiin sitten uudelleen etanolista, jolloin saatiin valkeata kiinteätä ainetta, sp. 170-176° (hajoten).

T.l.c. SiO₂, etyyliasetaatit, Rf 0,67.

5 Esimerkki 36

Dihydro-1- $\bar{3}$ -(metyyliifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

(a) $\bar{2}$ -aminokarbonyyli)-1-(3-metyyliifenyyli)hydratsiino $\bar{7}$ -
etikkahappo (Välituote 91)

10 2-norm. natriumhydroksidia (25 ml) lisättiin sekoitettuun suspensioon, jossa oli metyyli- $\bar{2}$ -(aminokarbonyyli)-1-(3-metyyliifenyyli)hydratsiino $\bar{7}$ asetaatia (valmistettu esimerkissä 1 selostetulla tavalla (3 g, 12,6 mmoolia) metanolissa (30 ml), ja liuosta sekoitettiin 25°:ssa 18 tuntia. Seos kaadettiin sitten 2-norm. kloorivetyhappoon (100 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 100 ml). Uutteet kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin valkeata kiinteätä jäännöstä, josta trituroimalla etyylietterin kanssa
15 (50 ml) saatiin valkeata kiinteätä ainetta (1,75 g; 62 %), sp. 194-196°.

(b) Dihydro-1-(3-metyyliifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

25 Difenyylifosforyyliatsidia (0,6 ml, 2,8 mmoolia) lisättiin 20-25°:ssa sekoitettuun liuokseen, jossa oli happoa (välituote 91, 250 mg, 1,12 mmoolia) dikloorimeetaanissa (25 ml), jossa oli trietyyliamiinia (0,39 ml, 2,8 mmoolia). Seosta sekoitettiin 20-25°:ssa yön ajan, jonka aikana muodostui hienoa sakkaa. Lisättiin pH 6,7-
30 puskuria (50 ml) ja seos uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 50 ml). Yhdistetyt utteet pestiin vedellä (2 x 100 ml) ja suolaliuoksella (100 ml) ennen kuivaamista (Na₂SO₄) ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin kellertävää puolikiinteätä ainetta.

35 Trituroimalla etterin kanssa saatiin valkeata kiinteätä ainetta (202 mg; 88 %); sp. 250-254°.

T.l.c. SiO₂, etyyliasetaatit, Pf 0,67.

Esimerkki 37

Dihydro-1-(3-heksyylifenylyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

5 (a) Metyyli- $\overline{2}$ -(aminokarbonyyli)-1- $\overline{3}$ - $\overline{7}$ (heks-1-iini)-
fenyyli $\overline{7}$ hydratsiino $\overline{7}$ asettaatti (Välituote 92)

Seosta, jossa oli metyyli- $\overline{2}$ -(aminokarbonyyli)-1-(3-jodifenylyli)hydratsiino $\overline{7}$ asettaattia (välituote 29, 1 g, 2,9 mmoolia) heksiiniä (0,362 ml, 3,2 mmoolia) kuprojodidia (3 mg, 0,5 %), bis(trifenyylifosfiini)-
10 palladium (II) kloridia (20 mg, 1 %) ja N,N-di-isopropyylietyyliamiinia (0,748 ml; 4,3 mmoolia), sekoitettiin, typen suojaamana, THF:ssä (10 ml) 3 päivää. Lisättiin vielä erä heksiiniä (0,362 ml), Cu₂a (3 mg), Pd(PPh₃)₃ Pd(PPh₃)₃Cl₂:a (20 mg) ja N,N-di-isopropyylietyyliamiinia
15 (0,748 ml). Seoksen annettiin olla paikoillaan 24 tuntia. THF haihdutettiin pois ja reaktioseos sammutettiin ammoniumkloridilla. Uutettiin eetterillä ja eetteriuuttet pestiin vedellä ja suolaliuoksella ja kuivattiin sen jälkeen (Na₂SO₄). Suodattamalla ja haihduttamalla kuiviin ja kromatografioimalla sen jälkeen
20 seoksella 3 % metanolia/CH₂Cl₂:ssa saatiin välituotetta 92 (700 mg, 80 %) lasimaisena kiinteänä aineena.

T.l.c. SiO₂, 10 % metanolia dikloorimetaanissa, R_f 0,58.

25 (b) Metyyli- $\overline{2}$ -aminokarbonyyli $\overline{7}$ -1- $\overline{3}$ -heksyylifenylyli $\overline{7}$ -hydratsiino $\overline{7}$ asettaatti (Välituote 93)

Seosta, jossa oli ureaa (välituote 92, 630 mg, 2 mmoolia) ja katalyyttiä (5 % Pd/C, 65 mg) THF/metanolili-liuoksessa (9:1, sekoitettiin vetyatmosfäärissä 3 tuntia. Katalyytti poistettiin suodattamalla Celite'n läpi ja suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin
30 raakaa tuotetta. Tätä trituroitiin eetterin kanssa, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (välituote 93, 603 mg, 95 %) valkeana kiinteänä aineena, sp. 95-99°.

(c) Dihydro-1-(3-heksyylifenylyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

5 Natriummetylaattia (105 mg; 2,0 mmoolia) lisättiin sekoitetutun liuokseen, jossa oli ureaa (välituote 93, 300 mg; 1,0 mmoolia) DMF:ssä (10 ml) 4A-molekyyllisellä. Tunnin kuluttua reaktioseos kaadettiin pH 6,5-fosfaattipuskurin vesiliuokseen (30 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uutteet pestiin (vedellä, suolaliuoksella) ja kuivatettiin (Na_2SO_4) ennen haihduttamista kuiviin, jolloin saatiin raakaa tuotetta. Tätä trituroitiin eetterin kanssa ja jätettiin jäähtymään yön ajaksi, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (59 mg; 24 %) epäpuhtaana kiinteänä aineena. Toinen erä kiinteätä ainetta (67 mg, 25 %) saatiin vesipesun suodoksesta. Ensimmäisen erän trituraatit haihdutettiin kuiviin ja kromatografioitiin seoksella 50 % eetteriä/heksaanissa, jolloin saatiin kiinteätä ainetta (21 mg), sp. 143-145°.

T.l.c. SiO_2 , etyyliasetaatit/heksaani, Rf 0,60.

Esimerkki 38

20 Dihydro-1-(3-oktyylifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

Otsikon yhdistettä valmistettiin tavalla, jota on selostettu esimerkissä 37, paitsi että okt-1-iiniä käytettiin heks-1-iinin asemesta. Otsikon yhdisteen ja välituotteiden fysikaaliset arvot olivat seuraavat:

25 (a) Metyyli- $\bar{2}$ -(aminokarbonyyli)-1- $\bar{3}$ -(okt-1-iini)-fenyyli/hydratsiino/asetaatit (Välituote 94)

Harmaanvalkeata kiinteätä ainetta, sp. 86-89°.

T.l.c. SiO_2 , 10 % metanolia dikloorimetaanissa, Rf 0,58.

30 (b) Metyyli- $\bar{2}$ -(aminokarbonyyli)-1- $\bar{3}$ -(oktyylifenyyli)-hydratsiino/asetaatit (Välituote 95)

Valkeata kiinteätä ainetta, sp. 92-93°.

(c) Dihydro-1-(3-oktyylifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-
(2H,4H)-dioni

Tässä tapauksessa etyyliasetaatti-uutosta seurasi
kuiviin haihduttaminen ja triturointi (eetteri/heksaani).
5 Tritutoinnin jälkeen saatiin otsikon yhdistettä kiinteä-
nä aineen, sp. 169-171^o.

T.l.c. SiO₂, etyyliasetaatti/heksaani (3:1), Rf 0,54.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksinnön mukaisia
farmaseuttisia seosmuotoja. Termiä "aktivoitu aineosa"
10 käytetään tällöin merkitsemään kaavan (I) mukaista yhdis-
tettä.

Farmaseuttinen esimerkki 1

Suu-tabletti A

	Aktiivinen aineosa	700 mg
15	Natriumtärkkelysglykolaatti	10 mg
	Mikrokiteinen selluloosa	50 mg
	Magnesiumstearaatti	4 mg

Seulo aktiivinen aineosa ja mikrokiteinen sellu-
loosa 40 mesh'in seulan läpi ja sekoita sopivassa sekoit-
20 timessa. Seulo natriumtärkkelysglykolaatti ja magnesium-
stearaatti 60 mesh'in seulan läpi, lisää jauheseokseen
ja sekoita homogeeniseksi seokseksi. Suorita puristus
sopivilla meisteillä automaattisessa tablettipuristimes-
sa. Tabletit voidaan pinnoittaa ohuella polymeeripinnoit-
25 teella alan asiantuntijain hyvin tunnemia pinnoitusmene-
telmiä käyttäen. Kalvopinnoitteeseen voidaan lisätä pig-
menttejä.

Farmaseuttinen esimerkki 2

Suu-tabletti B

30	Aktiivinen aineosa	500 mg
	Laktoosi	100 mg
	Maissitärkkelys	50 mg
	Polyvinyylipyrrolidoni	3 mg
	Natriumtärkkelysglykolaatti	10 mg
35	Magnesiumstearaatti	4 mg
	Tabletin paino	667 mg

Seulo aktiivinen aineosa, laktoosi ja maissitärk-
 kelys 40 mesh'in seulan läpi ja sekoita jauheet sopivas-
 sa sekoittimessa. Valmista polyvinyylipyrrolidonista
 vesiliuos (5-10 % paino/tilavuus). Lisää tämä liuos se-
 5 koitettuihin jauheisiin ja sekoita kunnes seos on gra-
 nuloitunut; laske granulaatti 12 mesh'in seulan läpi ja
 kuivaa rakeet sopivassa uunissa tai leijukerros-kuivaajas-
 sa. Seulo jällellä olevat aineosat 60 mesh'in seulan läpi
 ja sekoita ne kuivattujen rakeitten kanssa. Suorita pu-
 10 ristus käyttämällä sopivia meistejä automaattisessa tab-
 lettipuristimessa.

Tabletit voidaan pinnoittaa ohuella polymeeripin-
 noitteella käyttämällä alan asiantuntijain hyvin tunte-
 mia kalvopinnoitus-menetelmiä. Kalvopinnoitteeseen voi-
 15 daan lisätä pigmenttejä.

Farmaseuttinen esimerkki 3

Sisäänhengitys-patruuna

Aktiivinen aineosa 1 mg

Laktoosi 24 mg

20 Sekoita aktiivinen aineosa, jonka osaskoko on
 pienennetty hyvin hienojakoiseksi (paino-keskiarvo-
 läpimitta noin 5 μ m), laktoosin kanssa sopivassa jauhe-
 sekoittimessa ja täytä jauheseos koviin gelatiinikapse-
 leihin nro 3.

25 Patruunoiden sisällykset voidaan annostella käyt-
 tämällä jauhe-sisäänhengityslaitetta.

Esimerkki 39

Dihydro-1- $\sqrt{4}$ -metoksi-3-metyylifenyyli $\sqrt{7}$ -1,2,4-triatsiini-
 3,5-(2H,4H)-dioni

30 (a) N-(4-metoksi-3-metyylifenyyli)glysiini, metyyliesteri
(Välituote 96)

Seosta, jossa oli 4-metoksi-3-metyylianiiliinia
 (5 g, 0,0364 moolia), metyyli glyoksylaattia (5,5 g,
 0,0619 moolia) ja puuhiilellä olevaa palladiumia (3,7 g;
 35 10 %) metanolissa (300 ml), sekoitettiin vetyatmosfäärissä

tunnin ajan. Suspensio suodatettiin hyflo'n läpi ja haih-
dutettiin kuiviin, jolloin saatiin keltaista kiinteätä
ainetta. Tätä trituroitiin eetterin kanssa $\sim -78^{\circ}\text{C}$:ssa
ja suodatettiin, jolloin saatiin otsikon yhdistettä vaa-
leankeltaisena kiinteänä aineena (3,8 g, 50 %), sp. 69-71 $^{\circ}\text{C}$.
5 T.l.c. SiO_2 , eetteri/heksaani 1:1, Rf 0,5.

Otsikon yhdistettä valmistettiin N-(4-metoksi-
3-metyylifenyyli)glysiini-metyyliesteristä esimerkissä
14 selostetulla tavalla. Otsikon yhdisteen ja välituot-
teiden fysikaaliset arvot olivat seuraavat:

(b) Metyyli- $\bar{1}$ - $\bar{4}$ -metoksi-3-metyylifenyyli $\bar{7}$ hydratsiino $\bar{7}$ -
asetaatti (Välituote 97)

Oranssinväristä öljyä.

T.l.c. SiO_2 , eetteri/heksaani (1:1), Rf 0,15.

15 (c) Metyyli- $\bar{2}$ -(aminokarbonyyli)-1-(4-metoksi-3-metyyli-
fenyyli)hydratsiino $\bar{7}$ asetaatti (Välituote 98)

Keltaista kiinteätä ainetta, sp. 174-176 $^{\circ}$

T.l.c. SiO_2 , etyyliasetaat, Rf 0,36.

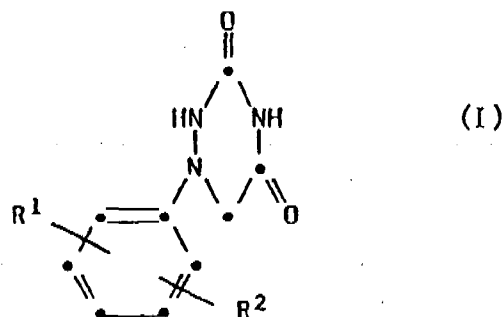
20 (d) (Dihydro-1-(4-metoksi-3-metyylifenyyli)-1,2,4-tri-
atsiini-3,5-(2H,4H)-dioni

Harmahtavan valkeata kiinteätä ainetta,
sp. 220-222 $^{\circ}$ (hajoten).

T.l.c. SiO_2 , etyyliasetaat, Rf 0,82.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä kaavan (I) muaisen triatsiini-johdannaisten

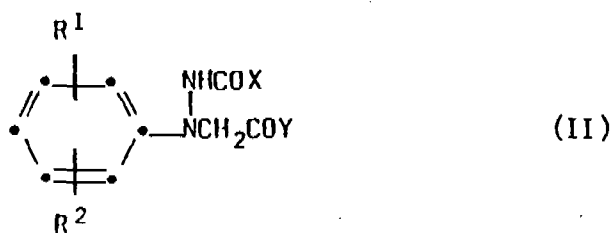


tai sen suolan valmistamiseksi, jossa kaavassa

R^1 merkitsee halogeeniatomia tai ryhmää sarjasta hydroksi; C_{1-8} -alkyyli; C_{1-6} -alkoksi; C_{1-3} -alkoksi; C_{1-3} -alkoksi; fenoksi tai fenyyli; C_{1-3} -alkoksi, jossa fenyyli-ryhmässä on mahdollisesti substituenttina halogeeniatomi tai ryhmä sarjasta C_{1-3} -alkyyli; syano; $-CO_2R^3$, jossa R^3 merkitsee vetyatomia tai C_{1-4} -alkyyli-ryhmää, $-CONR^4R^5$, jossa R^4 ja R^5 kumpikin itsenäisesti merkitsevät vetyatomia tai C_{1-4} -alkyyli-ryhmää, tai yhdessä typpi-atomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, muodostavat tyydytetyn 5-7-jäsenisen renkaan, jossa renkaassa on mahdollisesti yksi tai useampia atomeja happi- tai rikki-atomeista, tai ryhmä ryhmistä $-NH-$ tai $-N(CH_3)-$; ja

R^2 merkitsee vetyä tai halogeeniatomia tai ryhmää sarjasta hydroksi, C_{1-6} -alkyyli tai C_{1-6} -alkoksi; t u n n e t t u siitä, että

(a) syklisoidaan kaavan (II) mukainen yhdiste

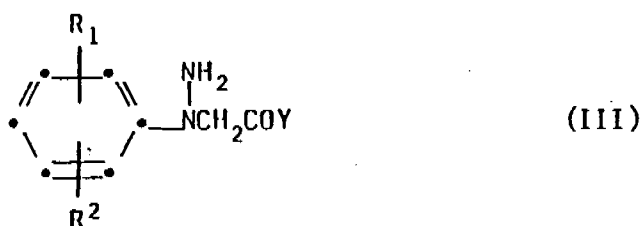


jossa R^1 ja R^2 ovat edellä määritellyjä, ja X ja Y kumpikin merkitsevät ryhmää NH_2 tai poistuvaa ryhmää, edellyttäen, että kun X merkitsee poistuvaa ryhmää, Y merkitsee ryhmää NH_2 ja kun X merkitsee ryhmää NH_2 , Y merkitsee poistuvaa ryhmää, tai

(b) kaavan (I) mukainen triatsiini-johdannainen muutetaan toiseksi kaavan (I) mukaiseksi triatsiini-johdannaiseksi tunnetulla menetelmällä; jolloin kumpaakin edellä esitetyistä menetelmistä seuraa haluttaessa aluksi saadun kaavan (I) mukaisen triatsiinijohdannaisten muuttaminen suolakseen, tai kaavan (I) mukaisen triatsiini-johdannaisten suolan muuttaminen kaavan (I) mukaiseksi triatsiini-johdannaiseksi tai muuksi suolakseen; ja jolloin kutakin edellä esitetyistä menetelmistä seuraa haluttaessa rasemaatin erottaminen, jolloin saadaan haluttua enantiomeeria.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että X ja Y kumpikin merkitsevät ryhmää NH_2 tai poistuvaa ryhmää sarjasta halogeeniatomi, imidatsolidi-ryhmä tai $-OR^3$, jossa R^3 merkitsee C_{1-4} -alkyyliä tai C_{1-4} -asyyliä, C_{1-4} -alkoksikarbonyyliä tai $(R^4O)PO$ -ryhmää, jossa R^4 merkitsee C_{1-4} -alkyyli- tai fenyyli-ryhmää; edellyttäen, että kun X merkitsee poistuvaa ryhmää, Y merkitsee ryhmää NH_2 ja kun X merkitsee ryhmää NH_2 , Y merkitsee poistuvaa ryhmää.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että (a) kaavan (III) mukaisen yhdisteen, jossa Y merkitsee poistuvaa ryhmää, annetaan reagoida alkalimetallisyanaatin kanssa kaavan (II) mukaisen yhdisteen muodostamiseksi, jossa Y merkitsee poistuvaa ryhmää



5

ja

(b) joko eristetään kaavan (II) mukainen yhdiste, ennen syklisointia kaavan (I) mukaiseksi triatsiini-johdannaiseksi tai syklisoidaan kaavan (II) mukainen yhdiste kaavan (I) mukaiseksi triatsiini-johdannaiseksi.

10

4. Minkä tahansa patenttivaatimuksien 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^1 merkitsee halogeeniatomia tai ryhmää sarjasta C_{1-8} -alkyyli; C_{1-6} -alkoksi; C_{1-3} -alkoksi- C_{1-3} alkoksi C_{1-3} alkoksi; fenoksi- tai fenyyli C_{1-3} alkoksi, jossa fenyyli-ryhmässä on mahdollisesti substituenttina halogeeniatomi tai ryhmä sarjasta C_{1-3} -alkyyli, C_{1-3} -alkoksi tai hydroksi; fluori C_{1-3} -alkyyli; ja R^2 on patenttivaatimuksessa 1 määritelty.

15

5. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^1 merkitsee fenyyli C_{1-3} -alkoksiryhmää.

20

6. Mikä tahansa patenttivaatimuksien 1-4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^1 merkitsee trifluoriaalkyyli-ryhmää.

25

7. Minkä tahansa patenttivaatimuksien 1-4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^1 merkitsee halogeeniatomia ja R^2 on patenttivaatimuksessa 1 määritelty.

30

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^1 merkitsee fluoriatomia.

9. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^1 merkitsee C_{1-8} -alkyyli-ryhmää ja R^2 on patenttivaatimuksessa 1 määritelty.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että R^1 merkitsee C_{1-3} -alkyyli-
ryhmää.

5 11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että R^1 merkitsee metyyli-
tai etyyli-ryhmää.

12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että R^1 merkitsee metyyli-
ryhmää.

10 13. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-12 mukai-
nen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^2 merkitsee
vety- tai halogeeniatomia tai C_{1-6} -alkyyli-ryhmää.

14. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että R^2 merkitsee vetyatomia.

15 15. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että R^2 merkitsee halogeeniato-
mia.

16. Patenttivaatimuksen 15 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että R^2 merkitsee fluoriatomia.

20 17. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että R^2 merkitsee C_{1-6} -alkyyli-
ryhmää.

18. Patenttivaatimuksen 17 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että R^2 merkitsee metyyli-
25 ryhmää.

19. Minkä tahansa patenttivaatimuksien 1-18
mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^1
on 3- tai 4-fenyyli-substituentti.

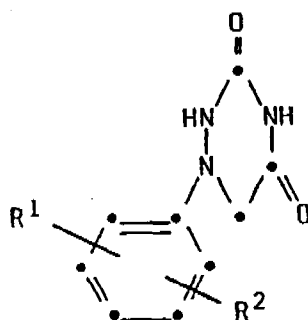
20. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä
30 dihydro-1-(3-fluorifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-
(2H,4H)-dionin; tai sen fysiologisesti hyväksyttävän
suolan valmistamiseksi.

21. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä
35 dihydro-1-(3-metyylifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-
(2H,4H)-dionin; tai sen fysiologisesti hyväksyttävän
suolan valmistamiseksi.

22. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä dihydro-1-(3-etyylifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dionin tai sen fysiologisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi.

- 5 Dihydro-1-(3-etyylifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni; tai sen fysiologisesti hyväksyttävä suola;
 Dihydro-1-(3-n-propyyllifenyyli)-,1,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni; tai sen fysiologisesti hyväksyttävä suola;
 10 Dihydro-1-(4-fluorifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni; tai sen fysiologisesti hyväksyttävä suola;
 Dihydro-1-(3-kloorifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni; tai sen fysiologisesti hyväksyttävä suola;
 Dihydro-1-(3-bromifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni; tai sen fysiologisesti hyväksyttävä suola;
 15 Dihydro-1-(3,5-difluorifenyyli)-1,2,4-triatsiini-3,5-(2H,4H)-dioni; tai sen fysiologisesti hyväksyttävä suola.

23. Menetelmä kaavan (I) mukaisen triatsiini-johdannaisen



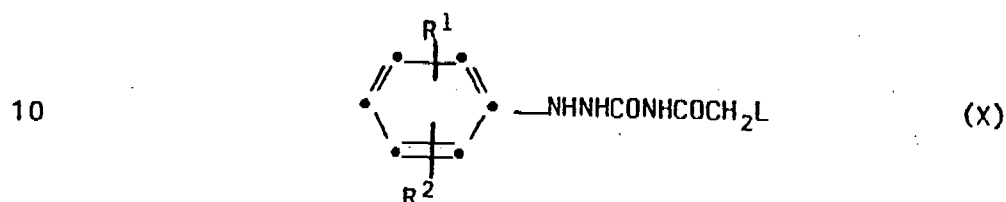
(I)

25 tai sen suolan valmistamiseksi, jossa kaavassa

- R^1 merkitsee halogeaniatomia tai ryhmää sarjasta hydroksi; C_{1-8} -alkyyli; C_{1-6} -alkoksi; C_{1-3} -alkoksi; C_{1-3} -alkoksi; fenoksi- tai fenyyli C_{1-3} -alkoksi; jossa fe-
 30 nyyli-ryhmässä on mahdollisesti substituenttina halogeeni-
 atomi tai ryhmä sarjasta C_{1-3} -alkyyli, C_{1-3} -alkoksi tai
 hydroksi; fluori C_{1-3} -alkyyli; syaano; $-CO_2R^3$, jossa
 R^3 merkitsee vetyatomia tai C_{1-4} -alkyyli-ryhmää;
 $-CONR^4R^5$, jossa R^4 ja R^5 kumpikin itsenäisesti merkitsee
 35 vetyatomia tai C_{1-4} -alkyyli-ryhmää tai yhdessä typpi-
 atomin

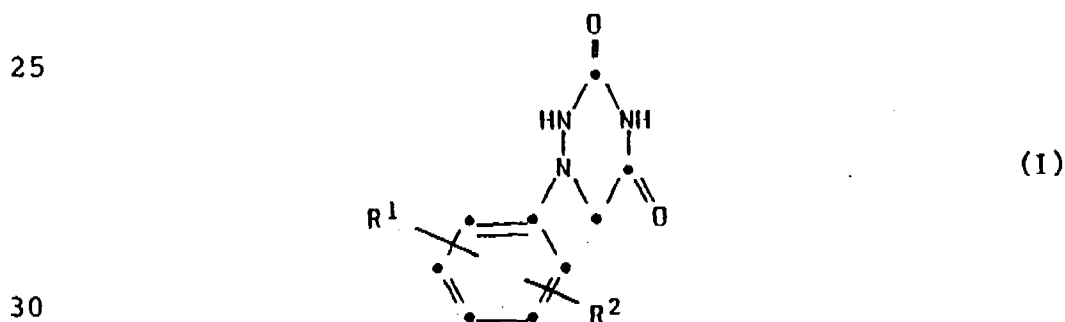
kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, muodostavat tyydytetyn 5- - 7-jäsenisen renkaan, jossa mahdollisesti on yksi tai useampia atomeja happi- tai rikkiatomeista, tai ryhmä ryhmistä -NH- tai -N(CH₃)-; ja

5 R² merkitsee vety- tai halogeeniatomia, tai hydroksi-, C₁₋₆-alkyyli tai C₁₋₆-alkoksiryhmää; t u n n e t t u siitä, että syklisoidaan kaavan (X) mukainen yhdiste



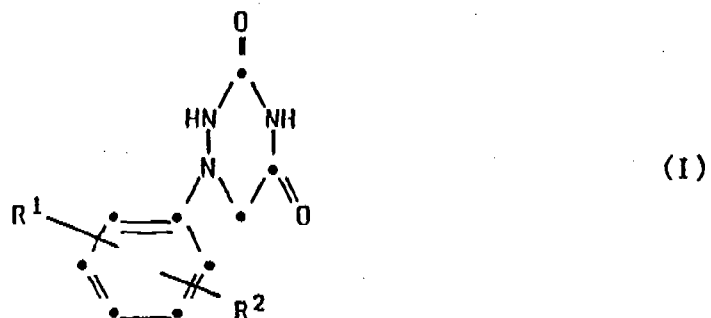
jossa R¹ ja R² ovat edellä määriteltäviä; ja L merkitsee poistuvaa ryhmää, jolloin edellä esitetyn menetelmän
15 jälkeen seuraa haluttaessa aluksi saadun kaavan (I) mukaisen triatsiini-johdannaisen muuttaminen suolakseen, tai kaavan (I) mukaisen triatsiini-johdannaisen suolan muuttaminen kaavan (I) mukaiseksi triatsiini-johdannaiseksi tai muuksi suolakseen; ja jolloin kutakin
20 edellä esitetyistä menetelmistä seuraa haluttaessa raseemaatin erottaminen, jolloin saadaan haluttua enantio-
meeria.

24. Kaavan (I) mukaisen triatsiini-johdannaisen



tai sen fysiologisesti hyväksyttävän suolan, jossa kaavassa R¹ ja R² ovat patenttivaatimuksessa 1 määriteltäviä, käyttö lääkkeen valmistamiseksi sairauksien lievittelemiseksi tai ehkäisemiseksi, joissa leukotrieenit tai muut 5-lipoksigenaasi-tuotteet ovat välittäjiä.
35

25. Menetelmä farmaseuttisen yhdistelmän valmistamiseksi, joka on tunnettu siitä, että kaavan (I) mukaista triatsiini-johdannaista



15 tai sen fysiologisesti hyväksyttävää suolaa, jossa kaavassa R¹ ja R² ovat patenttivaatimuksessa 1 määriteltynä, sekoitetaan fysiologisesti hyväksyttävän kantajan ja/tai apuaineen kanssa.