

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 750696 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 750696

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC¹)
C07D285/12

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 11.03.1975

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 11.03.1975

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 21.09.1975

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

20.03.1974 US 452678

29.11.1974 US 528477

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Sandoz AG**, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Manning, Robert E.**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • **Eberle, Marcel K.**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

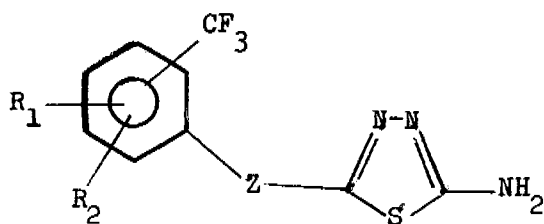
Uusia orgaanisia yhdisteitä sekä menetelmä niiden valmistamiseksi

Nya organiska föreningar och förfarande för deras framställning

Sandoz AG., CH-4002 Basel, Sveitsi.

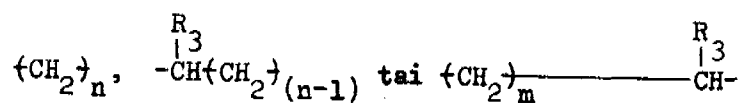
Uusia orgaanisia yhdisteitä sekä menetelmä niiden valmistamiseksi - Nya organiska föreningar och förfarande för deras framställning

Keksinnön kohteena on 2,5-substituoituja tiadiatsoleja, joilla on kaava I,



I

jossa R_1 on vety, fluori, kloori tai trifluorimetyyli, R_2 on vety, fluori tai kloori ja Z edustaa ryhmiä, joilla on kaavat

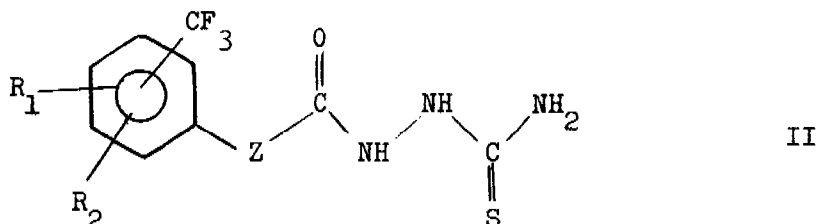


joissa R_3 on alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, n on 1,2,3 tai 4 ja m on 1,2 tai 3, sillä varauksella, että

a) jos R_1 edustaa trifluorimetyyliä, eivät molemmat trifluorimetyyli-ryhmät ole sitoutuneita vierekkäin sijaitseviin hiiliatomeihin, ja

b) jos R_1 edustaa trifluorimetyyliä, R_2 ei ole vety, sekä menetelmä niiden valmistamiseksi.

Keksinnön mukaisesti päästään kaavan I yhdisteisiin käsittelemällä yhdisteitä, joilla on kaava II,



jossa R_1 , R_2 , Z ja varaukset ovat samat kuin edellä, vahvalla Lewis-hapolla.

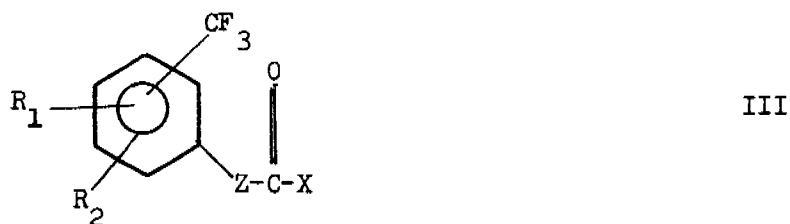
Keksinnön mukainen menetelmä voidaan toteuttaa seuraavan kuvauksen mukaisesti:

Vahvana Lewis-happona käytetään keksinnön mukaisesti vahvaa mineraalihappoa, esimerkiksi fosforihappoa, kloorivetyhappoa tai rikkihappoa tai fosforihalogenidia tai -oksihalogenidia, kuten esim. fosforitribromidia. Reaktioaika on esim. 0,5-20 tuntia, edullisesti 2-6 tuntia ja reaktiolämpötila on väliltä 40-100°C, edullisesti 50-65°C.

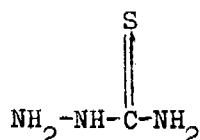
Reaktio voidaan saattaa tapahtumaan liuottimen läsnäollessa tai poissaollessa. Jos liuotinta on käytettävä, on se edullisesti inertti orgaaninen liuotin, kuten esim. bentsoli, toluoli, ksyloli tai klooribentsoli.

Saadut kaavan I yhdisteet voidaan sinänsä tunnetulla tavalla eristää ja puhdistaa. Jos niin halutaan, voidaan vapaat emäkset muuttaa happoadditiosuoloikseen tai päinvastoin.

Edellisessä menetelmässä lähtöyhdisteinä käytettyihin kaavan II yhdisteisiin päästään saattamalla yhdisteitä, joilla on kaava III



jossa R_1 , R_2 , Z ja varaukset tarkoittavat samaa kuin edellä ja X on kloori tai bromi, reagoimaan tiosemikarbatsidin kanssa, jolla on kaava IV



IV

Kaavan III yhdisteiden reaktio kaavan IV yhdisteiden kanssa tapahtuu edullisesti inertissä liuottimessa, erityisesti dialkyyliformamidissa, esim. dimetyyliformamidissa. Reaktiolämpötilaksi valitaan tarkoituksenmukaisesti lämpötiloja väliltä 0-80°C, edullisesti 15-50°C. Reaktion kestoajan tulee olla 1:stä 24 tuntiin, edullisesti 2-6 tuntia.

Näin saadut kaavan II yhdisteet voidaan sinänsä tunnetulla tavalla eristää ja puhdistaa. Jos edellä esitetty menetelmä toteutetaan vahvojen Lewis-happojen läsnäollessa, voi näin saaduissa kaavan II yhdisteissä in situ tapahtua renkaan sulkeutuminen, jolloin suoraan päästään kaavan I yhdisteisiin.

Edellä esitetyssä menetelmässä lähtöyhdisteenä käytetyt kaavan III yhdisteet ovat joko tunnettuja tai niitä voidaan saada sinänsä tunnetulla tavalla tunnetuista lähtöyhdisteistä. Kaavan I yhdisteillä on erinomaisen edullisia farmakodynaamisia ominaisuuksia, jotka ilmenevät erityisesti sedatiivi-hypnoottisena ja helposti rauhoittavana vaikutuksena.

Edellä mainitut vaikutukset käyvät ilmi

- 1) hillitsemistestissä, jossa hiiret saadaan mukautuvaisiksi antamalla niille 25-200 mg/kg kaavan I yhdisteitä,
- 2) testissä, jossa käy ilmi kaavan I yhdisteiden kyky vastustaa 50-250 mg/kg:n antamisen jälkeen ruiskeena N-sulfamoyyliatsepiinilla aikaansaatuja kroonisia tuskia ja niiden aiheuttamaa kuolemaa hiirillä,
- 3) testissä, jossa antamalla 25-200 mg/kg kaavan I yhdisteitä jo häipynyt heksabarbitaali-tunnottomuus hiirillä saadaan uudelleen aikaan,
- 4) testissä, jossa 1,8-30 mg/kg antamisen jälkeen kaavan I yhdisteitä suun kautta tarkkailemalla apinan nukkumis-/hereilläolokiertoa mitataan unikäyttäytymistä (syvä uni, paradoksaalinen uni, syvän unen ja paradoksaalisen unen ensimmäisen vaiheen asettumisen viivytys jne), ja
- 5) testissä, jossa 5-30 mg/kg:n kaavan I yhdisteiden antamisen jälkeen tutkitaan kissan unikäyttäytymistä.

Edellä esitettyjen tutkimusten tulosten perusteella ovat kaavan I yhdisteet sopivia käytettäväksi keveinä rauhoitusaineina ja rauhoittavina unilääkkeinä.

Päivittäin annettava kaavan I yhdisteiden määrä kumpaakin vaikutusta varten on 75-1500 mg. Käyttöä varten keveinä rauhoittavina aineina tulisi kaavan I

yhdisteitä tarkoituksenmukaisesti antaa pienemmissä 18-750 mg:n annoksissa 2-4 kertaa päivittäin tai 3stomuodossa. Rauhoittavina unilääkkeinä tulee kaavan I yhdisteitä edullisesti antaa yhtenä ainoana annoksena nukkumaanmenoaikaan.

Kaavan I yhdisteitä voidaan antaa joko vapaan emäksen muodossa tai farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan muodossa, jolloin happoadditiosuolan vaikutus liikkuu samassa suuruusluokassa kuin vapaan emäksen vaikutus. Sopivia happoadditiosuoloja saadaan käyttämällä mineraalihappoja, kuten esim. kloorivetyhappoa, sekä orgaanisia happoja, kuten esim. meripihkahappoa.

Kaavan I yhdisteitä voidaan antaa yhdessä tavallisten farmaseuttisesti hyväksyttävien ohentimien tai kantimien kanssa ja mahdollisesti muiden lisäaineiden kanssa sekoitettuna ja tablettien tai kapselien muodossa.

Edullisia ovat kaavan I yhdisteet, joissa R_1 ja R_2 kumpikin ovat vety, CF_3 -ryhmä on meta-asemassa ja Z on $\{CH_2\}_n$, jossa n on 1, 2, 3 tai 4. Edullinen yhdiste on 2-amino-5-(3-trifluorimetyyli)bentsyyli-1,3,4-tiadiatsoli.

Esimerkki 1: 3'-trifluorimetyylifenyyliasetyyli-3-tiosemikarbatsidi

(kaavan II yhdiste)

Seosta, jossa on 60 g (0,3 moolia) 3-trifluorimetyylifenyylietikkahappoa ja 80 ml tionyylikloridia, kuumennetaan senjälkeen kun on lisätty 10 pisaraa dimetyyliformamidia 3 tunnin ajan vesihauteella. Tämän jälkeen haihdutetaan tionyylikloridin ylimäärä alennetussa paineessa ja poistetaan tionyylikloridin jäljellejääneet jäljet lisäämällä kuivaa bentsolia ja haihduttamalla senjälkeen. Jäljellejääneeseen happokloridiin, joka on liuotettu 100 ml:aan absoluuttista dimetyyliformamidia, lisätään jäähdyttäen 29,3 g (0,32 moolia) tiosemikarbatsidia. Saadun seoksen annetaan seistä huoneen lämpötilassa yli yön, minkä jälkeen liuotinylimäärä poistetaan alennetussa paineessa. Senjälkeen, kun jäännökseen on lisätty jäävettä muodostuu sakka, joka suodatetaan ja kiteytetään uudelleen asetoni/heksaanista. Saatua 3'-trifluorimetyylifenyyliasetyyli-3-tiosemikarbatsidi sulaa 197-199°C:ssa.

Esimerkki 2:

Käyttäen esimerkissä 1 kuvattua menetelmää ja sopivia lähtöyhdisteitä suurinpiirtein ekvivalenteissa osissa päästään seuraaviin kaavan II yhdisteisiin:

- 4'-trifluorimetyylifenyyliasetyyli-3-tiosemikarbatsidi,
- 3',5'-di(trifluorimetyyli)fenyyliasetyyli-3-tiosemikarbatsidi,
- 5'-kloori-3'-trifluorimetyylifenyyliasetyyli-3-tiosemikarbatsidi,
- 2',5'-dikloori-3'-trifluorimetyylifenyyliasetyyli-3-tiosemikarbatsidi,

- e) 3'-trifluorimetyylifenyylipropionyyli-3-tiosemikarbatsidi,
- f) 3'-trifluorimetyylifenyylibutyryyli-3-tiosemikarbatsidi,
- g) 3'-trifluorimetyylifenyylipentanoyyli-3-tiosemikarbatsidi,
- h) 3-(2-[3-trifluorimetyylifenyyli]-propionyyli)-tiosemikarbatsidi,
- i) 3-(3-[3-trifluorimetyylifenyyli]-butyryyli)-tiosemikarbatsidi,
- j) 3-(4-[3-trifluorimetyylifenyyli]-pentanoyyli)-tiosemikarbatsidi tai
- k) 3-(2-metyyli-3-[3-trifluorimetyylifenyyli]-propionyyli)-tiosemikarbatsidi.

Esimerkki 3: 2-amino-5-(3-trifluorimetyyllibentsyyli)-1,3,4-tiadiatsoli

Seosta, jossa on 32 g (0,115 moolia) 3'-trifluorimetyyllifenyyliasetyyli-3-tiosemikarbatsidia ja 48 g fosforitribromidia kuumennetaan vesihauteella lämpötilassa väliltä 60-65° ja pidetään tässä lämpötilassa 4 tunnin ajan. Saatu seos jäähdytetään ja kaadetaan natriumhydroksidin 50 %:seen liuokseen jäävedessä. Saatu seos uutetaan metyleenikloridilla, pestään metyleenikloridi-liuos vedellä ja kuivataan vedettömällä kaliumkarbonaatilla. Liuotin haihdutetaan ja jäännös kiteytetään uudelleen metanolista ja vedestä. Näin saatu 2-amino-5-(3-trifluorimetyyllibentsyyli)-1,3,4-tiadiatsoli sulaa 174-176°C:ssa.

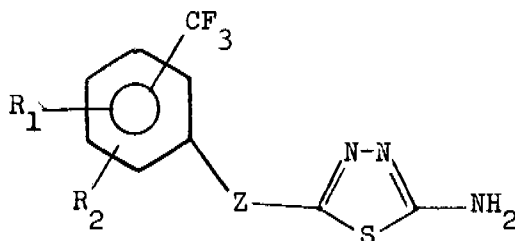
Esimerkki 4:

Käyttäen esimerkissä 3 kuvattua menetelmää ja korvaamalla siinä käytetty 3'-trifluorimetyyllifenyyliasetyyli-3-tiosemikarbatsidi suunnilleen ekvivalenteilla osilla esimerkissä 2 kohdissa a) - k) kuvatuilla yhdisteillä päästään seuraaviin kaavan I yhdisteisiin:

- a) 2-amino-5-(4-trifluorimetyyllibentsyyli)-1,3,4-tiadiatsoli,
- b) 2-amino-5-(3,4-di[trifluorimetyyli]bentsyyli)-1,3,4-tiadiatsoli,
- c) 2-amino-5-(5-kloori-3-trifluorimetyyllibentsyyli)-1,3,4-tiadiatsoli,
- d) 2-amino-5-(2,5-dikloori-3-trifluorimetyyllibentsyyli)-1,3,4-tiadiatsoli,
- e) 2-amino-5-(3-trifluorimetyyllifenetyyli)-1,3,4-tiadiatsoli, sp. 151-152°C,
- f) 2-amino-5-(3-trifluorimetyyllifenyylipropyyli)-1,3,4-tiadiatsoli, sp. 161-162°C,
- g) 2-amino-5-(3-trifluorimetyyllifenyylibutyli)-1,3,4-tiadiatsoli, sp. 135-137°C,
- h) 2-amino-5-(1-[3-trifluorimetyyllifenyyli]-etyyli)-1,3,4-tiadiatsoli,
- i) 2-amino-5-(2-[3-trifluorimetyyllifenyyli]-propyyli)-1,3,4-tiadiatsoli,
- j) 2-amino-5-(3-[3-trifluorimetyyllifenyyli]-butyyli)-1,3,4-tiadiatsoli tai
- k) 2-amino-5-(1-metyyli-2-[3-trifluorimetyyllifenyyli]-etyyli)-1,3,4-tiadiatsoli.

Patenttivaatimukset.

1. Menetelmä 2,5-substituoitujen tiadiatsölien valmistamiseksi, joilla on kaava I



I

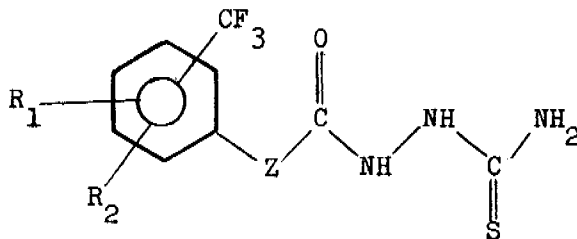
jossa R_1 on vety, fluori, kloori tai trifluorimetyyli, R_2 on vety, fluori tai kloori ja Z edustaa ryhmiä $(CH_2)_n$,



joissa R_3 on alkyyli-ryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, n on 1, 2, 3 tai 4 ja m 1, 2 tai 3, sillä varauksella, että

a) jos R_1 edustaa trifluorimetyyliä, eivät molemmat trifluorimetyyli-ryhmät ole sidottuina vierekkäin sijaitseviin hiiliatomeihin, ja

b) jos R_1 edustaa trifluorimetyyliä, on R_2 vety,
t u n n e t t u siitä, että yhdisteitä, joilla on kaava II

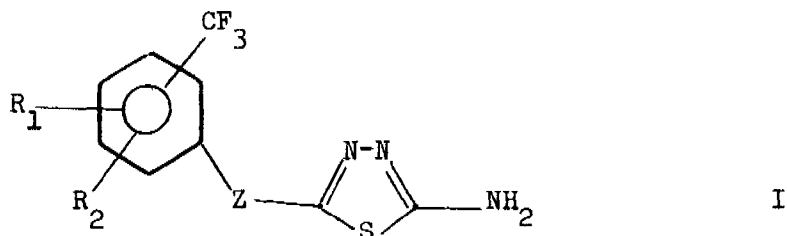


I

jossa R_1 , R_2 , Z ja varaukset tarkoittavat samaa kuin edellä, käsitellään vahvalla Lewis-hapolla.

Patentkrav.

1. Förfarande för framställning av 2,5-substituerade tiadiazoler med formeln I,



där R_1 är väte, fluor, klor eller trifluorimetyl, R_2 är väte, fluor eller klor och Z står grupperna $(CH_2)_n$,

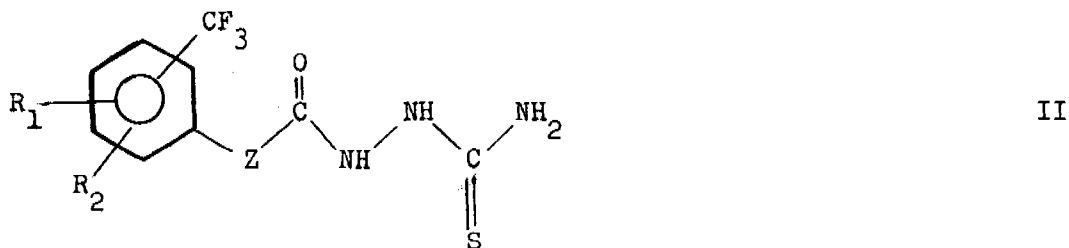


där R_3 är en alkylgrupp med 1-4 kolatomer, n är 1, 2, 3, eller 4 och m är 1, 2 eller 3, med det förbehållet, att

a) om R_1 står för trifluormetyl, är de båda trifluorimetylgrupperna inte bundna till bredvid varandra befintliga kolatomer, och

b) om R_1 står för trifluorimetyl, betyder R_2 väte,

k ä n n e t e c k n a t därav, att man behandlar föreningar med formeln II,



där R_1 , R_2 , Z och förbehållen har den ovannämnda betydelsen, med en stark Lewis-syra.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patent-
ansökningar: _____

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patenskrifter: _____

Suomi - Finland _____

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland

2212245 (072 91/62)

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer: _____

28.7.80

Kari Piironen

Allekirjoitus

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja
vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P