



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU 68395
UTLÄGGNINGSSKRIFT

- C (45)** Patentti myönnetty 10 09 1985
Patent meddelat
- (51)** Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 D 249/14, 405/12, 409/12
- | | |
|--|----------|
| (21) Patentihakemus — Patentansökning | 800628 |
| (22) Hakemispäivä — Ansökningsdag | 29.02.80 |
| (23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag | 29.02.80 |
| (41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig | 03.09.80 |
| (44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad | 31.05.85 |
- (32)(33)(31)** Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 02.03.79
02.03.79 Englanti-England(GB) 7907423,
7907421 Toteennäytetty-Styrkt

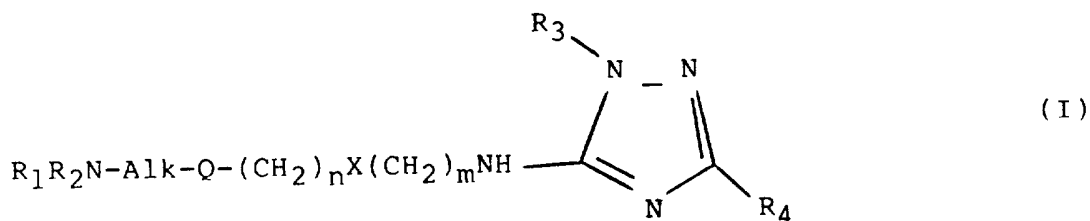
(71) Glaxo Group Limited, 6-12 Clarges Street, London W1Y 8DH, Englanti-England(GB)

(72) John Watson Clitherow, Sawbridgeworth, Hertfordshire,
John Bradshaw, Ware, Hertfordshire,
Barry John Price, Hertford, Hertfordshire,
Michael Martin-Smith, Ware, Hertfordshire,
John Wilson Macfarlane Mackinnon, Royston, Hertfordshire,
Duncan Bruce Judd, Ware, Hertfordshire,
Roger Hayes, Welwyn, Hertfordshire,
Linda Carey, Royston, Hertfordshire, Englanti-England(GB)

(74) Leitzinger Oy

(54) Menetelmä valmistaa farmakologisesti vaikuttavia triatsolihdisteitä -
Förfarande för framställning av farmakologiskt verksamma triazolför-
eningar

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa farmakologisesti
vaikuttavia triatsolihdisteitä, joiden kaava (I) on



jossa kaavassa

R_1 on vety tai C_{1-4} alkyyli ja R_2 on C_{1-8} alkyyli, C_{5-8} sykloalkyyli, C_{3-6} alkenyyli, bentsyyli, trifluori- C_{1-4} alkyyli tai C_{1-4} alkyyli, joka on substituoitu hydroksilla, C_{1-4} alkoksilla, aminolla, C_{1-4} alkyyliaminolla tai di- C_{1-4} alkyyliaminolla, tai R_1 ja R_2 voivat yhdessä tyypiatomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, muodostaa pyrrolidiini- tai piperidiinirenkaan, joka voi olla substituoitu 4-asemassa hydroksilla tai metyyllillä, tai tetrahydropyridiini-,

morfoliini-, 2,6-dimetyylimorfoliini-, heksametyleenimiini- tai heptametyleenimiinirenkaan; Alk on 1-4-hiiliatominen alkyleeniketju; Q on 2,5-disubstituoitu furaani- tai tiofeenirengas, jolloin furaanirenkassa on valinnaisesti lisäsubstituentti R_6 ryhmän R_1R_2N -Alk-vieressä, jossa R_6 on C_{1-4} alkyyli, joka voi olla substituoitu C_{1-4} alkoksilla, tai Q on 1,3- tai 1,4-disubstituoitu bentseenirengas; X on $-CH_2-$, $-O-$ tai $-S-$; n on 0, 1 tai 2; m on 2, 3 tai 4; R_3 on vety, C_{1-4} alkyyli tai C_{2-4} hydroksialkyyli ja R_4 on bentsyyli, hydroksi- C_{1-4} alkyyli, C_{1-6} alkanoyylioksi- C_{1-4} -alkyyli, aroyylioksi- C_{1-4} alkyyli, aryyli- C_{2-5} alkanoyylioksi- C_{1-4} -alkyyli, C_{1-4} -alkoksi- C_{1-4} alkyyli, aryylioksi- C_{1-4} alkyyli tai C_{1-4} alkyylioksi- C_{1-4} alkyyli, hydroksi tai ryhmä NR_7R_8 jossa R_7 on vety tai C_{1-4} alkyyli ja R_8 on ryhmä COR_9 , jossa R_9 on vety, C_{1-4} alkyyli, aryyli, C_{1-4} alkoksi tai heteroaryyli tai R_8 on ryhmä $CONHR_{11}$, jossa R_{11} on aryyli, jolloin aryyllillä tarkoitetaan fenyyliä tai yhdellä tai useammalla C_{1-3} alkyyli- tai C_{1-3} -alkoksiryhmällä tai halogeeniatomilla substituoitua fenyyliä ja heteroaryyllillä tarkoitetaan 5- tai 6-jäsenistä monosyklistä rengasta, joka sisältää 1-3 happi-, typpi ja/tai rikkiatomia, edellyttäen että kun X on happi ja n on 0 niin Q on bentseeni; ja sen fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja, hydraatteja ja bioprekursoreita.

Nyttemmin on löydetty eräitä uusia heteresyklisiä johdoksia, joilla on voimakas aktiivisuus H_2 -antagonisteina. Nämä yhdisteet, jotka kuvataan tarkemmin jäljempänä, esimerkiksi ehkäisevät vatsahapon erittymistä, kun sitä kiihotetaan histamiinireseptoreiden kautta. Lisäksi yhdisteet vastustavat histamiinin vaikutusta eristetyn oikean eteisen supistumistaajuuteen, mutta ne eivät muuta eristetyn gastro-intestinaalisen sileän lihaksen histamiinilla indusoituja supistumisia, jotka välittyvät H_1 -reseptoreiden kautta. Eräillä keksinnön mukaisilla yhdisteillä on etuna pidempi vaikutusaika.

Yhdisteitä, joilla on histamiini H_2 -salpaava aktiivisuus, voidaan esimerkiksi käyttää hoidettaessa tiloja, joissa on edullista alentaa mahan happamuutta, erityisesti gastrisessa ja peptisessä haavaumassa.

Aminoalkyylifuraaniyhdisteitä on aikaisemmin kuvattu US-julkaisussa 4 128 658, jotka yhdisteet sisältävät ryhmän $-NHC(=Y)NHR$ molekyylin

oikeanpuoleisessa päädyssä. Tämä molekyylin oikeanpuoleinen ryhmä on rakenteellisesti kuitenkin aivan toinen kuin kaavan I mukaisen yhdisteen tiatsolirengas.

US-patenttijulkaisussa 4 154 834 kuvataan myös vastaavanlaisia heterosyklisiä yhdisteitä, joiden molekyylin oikeanpuoleinen ryhmä muodostuu pyrimidiini-4-oni- tai pyrimidiini-4-dioni-renkaasta. Myöskin tämä yhdisteryhmän oikeanpuoleinen osa on ratkaisevasti erilainen kuin keksinnön mukaan valmistetun yhdisteen rakenteen välillä on oleellisia eroja. Lisäksi tunnetussa yhdisteessä on molekyylin vasemmalla puolella tyypeä sisältävä heterosyklinen ryhmä joka on selvästi erilainen kuin hakemuksessamme kaavan I mukaisessa yhdisteessä oleva aminoalkyyli-substituoitu bentseeni, furaani tai tiofeeniryhmä ($R_1R_2NAlkQ-$).

Fysiologisesti hyväksyttävänä suoloin tarkoitetaan suoloja epä-organisten tai orgaanisten happojen kanssa. Erityisen hyödyllisiä suoloja ovat hydrokloridi, hydrobromidi, sulfaatit, metaanisulfaatit, asetaatit, maleaattit, sykkinaatit, sitraatit, fumaratit, tartraatit ja bentsoaatit. Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ja niiden suolat voivat muodostaa myös hydraatteja, jotka myös sisältyvät osana keksintöön. Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä voi esiintyä tautomeriaa. Kaava kattaa kaikki diastereoisomeerit ja optiset enantiomeerit.

Keksinnön mukaan valmistetut yhdisteet, parhaiten suolamuodossa, voidaan formuloida antamista varten millä tahansa tarkoituksenmukaisella tavalla tai farmaseuttisina seoksina, jotka sisältävä vähintään yhtä keksinnön mukaan valmistettua yhdistettä ja jotka on tehty käyttökelpoisiksi ihmis- tai eläinlääketieteessä. Nämä seokset voidaan formuloida tavalliseen tapaan käyttämällä yhtä tai useampaa farmaseuttisesti hyväksyttävää kantoainetta tai apuainetta. Nämä seokset voivat sisältää myös tarvittaessa muita aktiivisia ainesosia, esimerkiksi H_1 -antagonisteja.

Keksinnön mukaan valmistetut yhdisteet voidaan siten formuloida oraalisen, bukkaliseen, paikalliseen, parenteraaliseen tai

rektaaliseen antamistapaan. Parhaana pidetään oraalista antamistapaa, esimerkiksi tabletteina, kapseleina tai siirappeina.

Sisäistä antamista varten keksinnön mukaisten yhdisteiden tarkoituksenmukainen päivittäinen annosalue on 1 - 4 annosta, yhteensä noin 5 mg - 1 g per päivä, parhaiten 5 - 250 mg päivä, riippuen hoidettavan potilaan tilasta.

Keksinnön mukaan valmistetuissa yhdisteissä summa $m + n$ on parhaiten 3 tai 4.

Q on parhaiten 1,3-disubstituoitu bentseeni, n on nolla, X on happi ja m on 3 tai 4. Jos Q on furaani, substituoitu furaani tai tiofeeni, n on parhaiten 1, X on rikki ja m on 2.

R₁ ja R₂ ovat parhaiten C₁₋₃ alkyyli, esimerkiksi metyyli, tai R₁ ja R₂ muodostaa yhdessä typpiatomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, heterosyklisen renkaan, joka on pyrrolidiini, piperidiini, joka on valinnaisesti substituoitu 4-asemassa metyyllillä tai hydroksilla, tetrahydropyridiini, morfoliini, 2,6-dimetyylimorfoliini, heksametyleenimiini tai heptametyleenimiini. Heterosyklinen rengas on kaikkein parhaiten piperidiini.

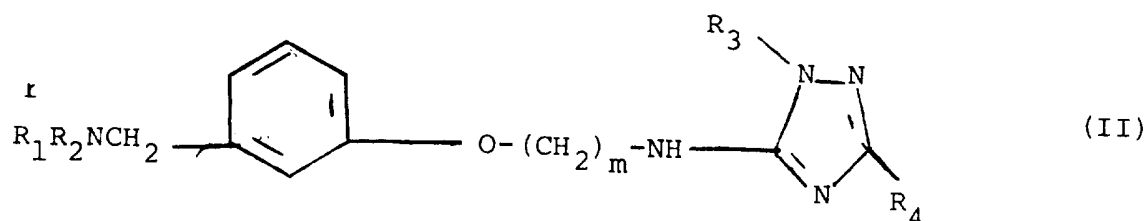
R₃ on parhaiten alkyyli, esimerkiksi metyyli.

R₄ on parhaiten hydroksialkyyli, esimerkiksi hydroksimetyyli, bent-syyli, hydroksi, alkoksimetyyli, tai ryhmä NHCOR₉, jossa R₉ on vety; alkyyli, esimerkiksi metyyli; fenyyli tai alkoksi, esimerkiksi etoksi; tai ryhmä NHCONHR₁₁, jossa R₁₁ on fenyyli. R₄ on kaikkein parhaiten hydroksimetyyli, formyylimino tai asetylimino.

Alk on parhaiten CH₂.

Erityisen suositeltuja kaavan (I) mukaisia yhdisteitä ovat kaavan (II) mukaiset yhdisteet.

68395



jossa R_1 ja R_2 ovat metyyliryhmiä tai ne muodostavat yhdessä typpi-atomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, pyrrolidino-, piperidino- tai heksametyleen-iminoryhmän; m on 3 tai 4, R_3 on hydroksi tai metyyli; ja R_4 on hydroksialkyyli-, alkoksialkyyli-, bentsyyli-, formamido-, alkanoyyliamino-, alkoksikarbonyyliamino-, hydroksi-, aroyyli-amino- tai fenyylikarbamoyyliamino-ryhmä.

Erityisen suositeltavia yhdisteitä ovat

- (1) 1-metyyli-5-//4-/3-(1-pierpdiinyylimetyyli) fenoksi/butyli/-amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli
 - (2) 1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/propyyli/-amino-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli
 - (3) N-/1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/propyyli/-amino-1H-1,2,4-triatsoli-3-yyli/formamidi
 - (4) 3-metoksi-metyyli-1-metyyli-5-//4-/3-(1-piperidinyyli metyyli)-fenoksi/butyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli
- ja niiden fysiologisesti sopivat suolat.

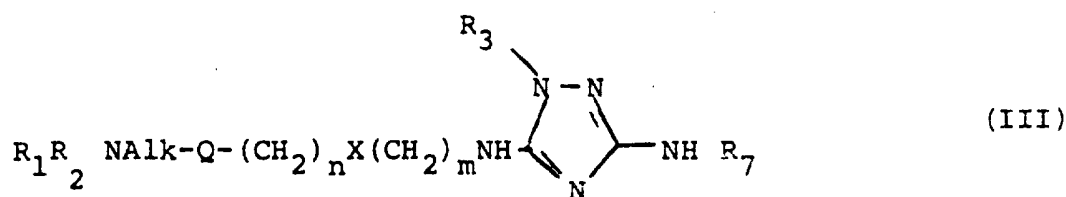
On huomattava, että jäljempänä annetuissa kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistusmenetelmissä eräissä reaktiovaiheissa voi olla tarpeen suojata lähtöaineiden eri reaktiiviset substituentit joltain tietyltä reaktiolta ja sen jälkeen poistaa suojaryhmä. Tällainen suojaus ja senjälkeinen suojauksen poisto voi olla erityisen ajankohtaista silloin, kun kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseen käytetyissä välituotteissa R_1 ja/tai R_2 ovat vetyatomeja ja/tai kun R_3 ja/tai R_4 on alkyyli-ryhmä, jossa on hydroksisubstituentti.

Voidaan käyttää normaaleja suojaus- ja suojauksenpoistomenettelyjä, esimerkiksi muodostetaan ftalimidi- (primääristen amiinien tapauksessa), bentsyyli-, bentsyylioksidikarbonyyli- tai trikloorietoksidikarbonyyli-johdoksia. Ftalimidiryhmä voidaan lohkaista käsittelemällä hydratsiinilla, esimerkiksi hydratsiinihydraatilla, tai primäärisellä amiinilla, esimerkiksi metyyliamiinilla; bentsyyli- tai bentsyylioksidikarbonyyli-johdokset voidaan lohkaista hydrogenolysoimalla katalyytin, esimerkiksi

palladium, läsnäollessa ja trikloorietoksikarbonyylijohdokset voidaan ionkaista käsittelemällä sinkkipölyllä.

Kuvattaessa menetelmiä, joita käytetään kaavan (I) mukaisten yhdisteiden tai niiden valmistuksessa hyödyllisten välituotteiden valmistamiseen, ryhmät $R_1 - R_{11}$, Alk, Q, X, Y, n ja m tarkoittavat kaavoissa samaa kuin kaavassa (I), ellei toisin ole mainittu.

Keksinnön mukaisesti yhdisteet, joissa R_4 on ryhmä NR_7R_8 , voidaan valmistaa käsittelemällä aminotriatsoli (III)



jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R_7 tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I) tai ovat näiksi helposti muunnettavissa olevia ryhmiä, reagenssilla, joka kykenee korvaamaan ryhmän NHR_7 vetyatomin ryhmällä R_8 .

Siten esimerkiksi aminotriatsoli (III) voidaan saattaa reagoimaan karboksyylihapon $R_9\text{COOH}$ tai isosyanaatin $R_{11}\text{NCO}$ aktivoidun johdoksen kanssa kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_8 on vastaavasti ryhmä COR_9 tai CONHR_{11} .

Sopivia aktivoituja johdoksia ovat happohalogenidit, esimerkiksi happokloridit, alkyyliliklooriformaatit, happoanhydridit mukaanlukien sekahanhydridit), (esimerkiksi etikkahappo-muurahaishappo-anhydridi), esterit, kuten alkyyliesterit, ortoesterit ja (1-alkyyli-2-pyridinyyli) esterit, tai johdokset, jotka on muodostettu kytkentäaineesta, kuten karbonyylidi-imidatsolistä tai karbodi-imidistä, kuten disykloheksyylikarbodi-imidistä.

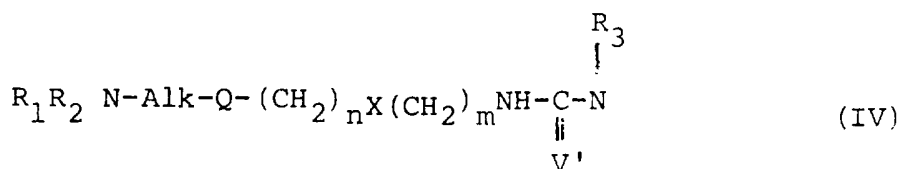
Reaktio happohalogenidin kanssa suoritetaan parhaiten siten, että mukana on emästä, esimerkiksi epäorgaanista emästä, kuten natriumhydroksidia, tai orgaanista emästä, kuten trietyyliamiinia tai pyridiiniä. Reaktio alkyyliliklooriformaatin kanssa suoritetaan parhaiten niin, että mukana on emästä, esimerkiksi kaliumkarbonaattia tai trietyyliamiinia, liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa. Reaktio happoanhydridin

kanssa voidaan suorittaa ilman liuotinta tai liuottimen, kuten pyridiinin läsnäollessa.

Formulointi voidaan suorittaa kuumentamalla minotriatsolia (III) dimetyyliformamidissa emäksen, kuten natriumhydridin läsnäollessa.

Reaktiossa isosyanaatin kanssa kaavan (I) mukaiset yhdisteet valmistetaan tarkoituksenmukaisesti suorittamalla reaktio liuottimessa, kuten asetonitriilissä korotetussa lämpötilassa, esimerkiksi refluksimalla.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, jossa R_4 on jokin muu kuin asyylioksi-alkyyli-ryhmä, voidaan valmistaa syklisoimalla kaavan (IV) mukainen yhdiste

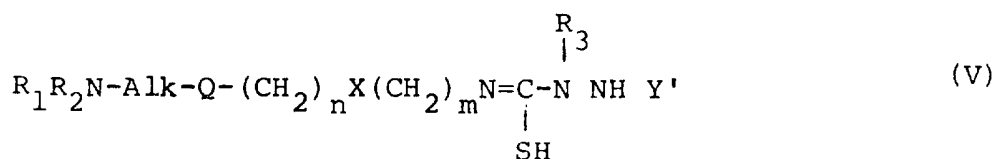


jossa V' on $\begin{array}{c} \text{NCR}'_4 \\ || \\ V \end{array}$ ja Y' on vety, jossa V on happi tai rikki ja R_4'

tarkoittaa samaa kuin R_4 tai ryhmää, joka voidaan muuntaa täksi ryhmäksi syklisointireaktion olosuhteissa, tai halogeenia tai alkoksia; tai V' on $\begin{array}{c} \text{NH} \\ || \\ Y \end{array}$ ja Y' on $\begin{array}{c} \text{C} \\ || \\ Y \end{array} \text{R}'_4$, jossa Y on rikki, happi tai NH , paitsi,

että kun R_4' on halogeeni tai alkoksi, Y ei voi olla NH ; tai V' on rikki tai happi ja Y' on $\begin{array}{c} \text{CR}_4 \\ || \\ \text{NH} \end{array}$

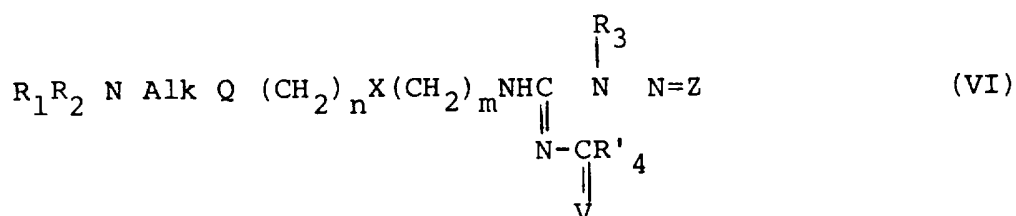
Edellä oleva menetelmä sopii erityisesti sellaisten kaavan (I) mukais-
ten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_4 on jokin muu kuin NR_7R_8 .
Huomionarvoista on, että kun V' on rikki yhdisteessä (IV), tämä yhdiste on tautomeerinen tiolin (V) kanssa



ja syklisoinnissa voidaan käyttää myös vastaavia S-alkyyli-, esimerkiksi S-metyyli-johdoksia.

68395

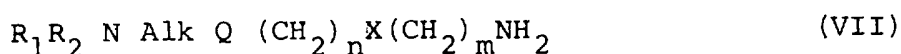
Siten esimerkiksi kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R_4 on jokin muu kuin asyylioksoalkyyliiryhmä, voidaan valmistaa syklisoimalla termisesti kaavan (VI) mukainen yhdiste



jossa V on rikki tai mieluummin happi ja Z merkitsee kahta vetyatomia, ilman liuotinta tai kun mukana on liuotinta, esimerkiksi asetonia tai vettä.

Kaavan (VI) mukaiset yhdisteet, joissa Z tarkoittaa kahta vetyatomia, voi olla tarkoituksenmukaista valmistaa in situ käsittelemällä kaavan (VI) mukainen yhdiste, jossa Z on kaksivalenssinen suojaava ryhmä, joka voidaan helposti poistaa niin, että saadaan kaksi vetyatomia, esimerkiksi bentsylideeniryhmä, hapolla, esimerkiksi suolahapolla, parhaiten kuumentamalla ja sellaisissa olosuhteissa, että tavallisesti tapahtuu syklisoituminen kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi.

Kaavan (VI) mukainen yhdiste voidaan valmistaa diamiinista (VII)



saattamalla se reagoimaan yhdisteen (VIII) kanssa



jossa L, V ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, ilman liuotinta tai kun mukana on liuotinta, kuten asetonia tai asetonitriiliä, huoneen lämpötilan ja 70°C:n välisessä lämpötilassa.

Välituote (VI) saadaan sen jälkeen poistamalla suojaryhmä sopivassa vaiheessa.

Kaavan (VIII) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa asyloimalla kaavan

68395

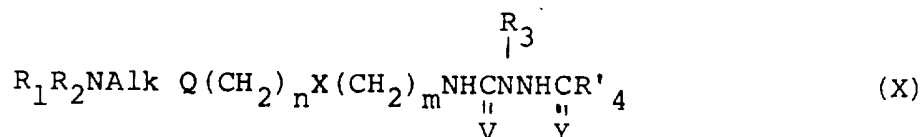
(IX) mukainen yhdiste



esimerkiksi happokloridilla R'_4COCl . Kaavan (IX) mukainen yhdiste voidaan valmistaa käsittelemällä yhdiste LCL sopivalla hydratsiinilla $R_3NHN=Z$.

Valmistettaessa kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R_4 on hydroksi-alkyyli-ryhmä, hydroksiryhmä välituotteessa (VI) ja (VIII) on suositellusti suojatussa muodossa, esimerkiksi asyylioksijohdoksena, kuten alkanoyylioksi- tai aroyylioksijohdoksena. Suojaryhmä poistetaan tavallisesti syklisoinnin aikana.

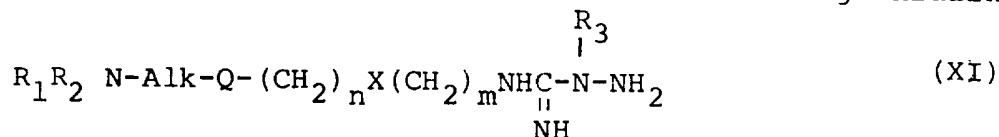
Eräässä toisessa kaavan (IV) mukaisten yhdisteiden syklisointitavassa kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R_4 on jokin muu kuin asyylioksi-alkyyli-ryhmä, voidaan myös valmistaa syklisoimalla kaavan (X) mukainen yhdiste



jossa V on NH ja Y on rikki, happi tai NH, tai V on rikki tai happi ja Y on NH. Reaktio suoritetaan parhaiten kuumentamalla yhdistettä (X) sopivassa liuottimessa, kuten asetonitriilissä tai dimetyyliformamidissa.

Kaavan (X) mukaiset välituotteet voidaan yleensä valmistaa menetelmillä, jotka ovat analogisia englantilaisessa patenttijulkaisussa 2023133. A. kuvattujen menetelmien kanssa.

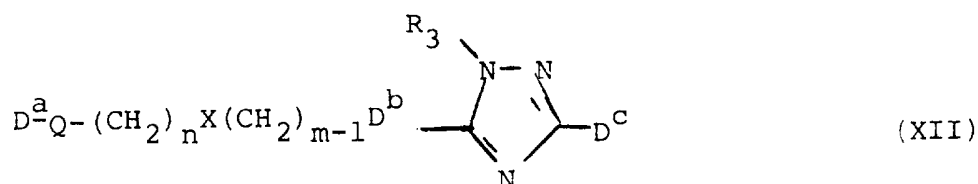
Edellä olevan menetelmän eräessä erityisen tarkoituksenmukaisessa suoritussuodossa kaavan (X) mukainen välituote, jossa V on NH ja Y on happi, voidaan valmistaa in situ saattamalla aminoguanidiini (XI)



reagoimaan hapon $R_4\text{COOH}$ tai sen edellä määritellynlaisen aktivoidun johdoksen kanssa.

Happoa ja aminoguanidiinia (XI) voidaan kuumentaa yhdessä. Näissä olosuhteissa tapahtuu välituotteen (X) syklisoituminen suoraan kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi. Aktivoidun johdoksen tapauksessa voidaan käyttää aproottista liuotinta, esimerkiksi tetrahydrofuraania ympäröivän lämpötilan ja refluksointilämpötilan välisissä lämpötiloissa. Kun aktivoituna johdoksena käytetään asyylikloridia, reaktio voidaan suorittaa myös emäksen, kuten kaliumhydroksidin läsnäollessa.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa pelkistämällä kaavan (XII) mukainen yhdiste



jossa vähintään yksi ryhmistä D^a , D^b ja D^c on pelkistettävä ryhmä ja muut ryhmät tarkoittavat vastaavaa kuin kaavassa (I).

Siten D^a voi olla $R_1R_2\text{NAlk}$ tai ryhmä, joka voidaan muuntaa täksi ryhmäksi pelkistävissä olosuhteissa;

D^b on $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $\text{CONH}-$ tai $-\text{CH}=\text{N}-$; ja

D^c on R_4 tai ryhmä, joka voidaan muuntaa täksi ryhmäksi pelkistävissä olosuhteissa.

Esimerkkejä ryhmätyypistä, joka voidaan pelkistää, ovat amidi-, imidi-, imiini-, esteri-, aldehydi-, ketoni- tai nitriiliryhmä. Ryhmän D^a tyyppisistä ryhmistä, jotka voidaan muuntaa ryhmäksi $R_1R_2\text{NAlk}$ pelkistävissä olosuhteissa, ovat esimerkkejä: amidiryhmittymä $R_1R_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_p$, jossa p on 0, 1, 2, 3, 4 tai 5, tai $R_1^a\text{CONR}_2\text{Alk}-$, jossa $R_1^a\text{CO}$ on ryhmä, joka voidaan pelkistää ryhmäksi R_1 ; ja arkyylideeniaminoalkyyli-ryhmittymä; nitriiliryhmä $\text{NC}(\text{CH}_2)_p$, jossa p on 0, 1, 2, 3, 4 tai 5; tai aldehydiryhmä. Kun D^a on aldehydiryhmä, muuntaminen ryhmäksi $R_1R_2\text{NAlk}$ pelkistävissä olosuhteissa suoritetaan sopivan amiinin $R_1R_2\text{NH}$ läsnäollessa, jolloin reaktiota edeltää pelkistävä alkylointi.

Ryhmästä D^c , joka voidaan muuntaa pelkistävissä olosuhteissa ryhmäksi

R_4 , ovat esimerkkejä: aldehydiryhmä $-(CH_2)_{q-1}CHO$; esteriryhmä $-(CH_2)_{q-1}CO_2R_{12}$, jossa q on kokonaisluku 1 - 6 ja jossa on mahdollista, että alkyleeniketju $(CH_2)_{q-1}$ voi olla suora tai haarautunut ja että R_{12} on alkyyliryhmä, tai ketoniryhmä $-(CH_2)_rCOR_{12}$, jossa r on 0 - 4 ja R_{12} on alkyyliryhmä ja hiiliatomien kokonaismäärä ryhmissä $(CH_2)_r$ ja R_{12} on korkeintaan 5.

D^a voi olla myös aminoalkyyliryhmä, jossa tapauksessa kaavan (XII) mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan sopivan aldehydin tai ketonin kanssa pelkistävässä olosuhteissa, jolloin saadaan ryhmä R_1R_2NAlk . Reaktio edellyttää tällöin pelkistävä alkylointi.

Edellä mainitussa menetelmässä voidaan käyttää monia erilaisia pelkistimiä.

Amidit, imidit, imiinit, oesterit, aldehydit, ketonit ja nitriilit voidaan siten tarkoituksenmukaisesti pelkistää käyttämällä esimerkiksi litiumalumiinihydridiä tai alumiinihydridiä liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa tai dietyylieetterissä. Imiinit, aldehydit ja ketonit voidaan pelkistää käyttämällä alkali- tai maa-alkali-metalliboorihydridiä, esimerkiksi natriumboorihydridiä, tai käsittelemällä vedyllä ja sopivalla metallikatalyytillä, kuten platinalla, palladiumilla tai Raney-nikkelillä, sopivassa liuottimessa, kuten alkanolissa, esimerkiksi metanolissa tai etanolissa. Imiinit voidaan pelkistää myös käyttämällä muurahaishappoa.

Siinä menetelmässä, johon liittyy amiinin pelkistävä alkylointi aldehydillä tai ketonilla, reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti eristämättä välituotetta. Tämä välituote pelkistetään myöhemmin esimerkiksi käyttämällä natriumboorihydridiä tai vetyä sopivan katalyytin läsnäollessa.

Pelkistysmenetelmän eräässä suoritusmuodossa voidaan siten kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R_4 on jokin muu kuin ryhmä NR_7R_8 tai asyylioksialkyyli, valmistaa pelkistämällä kaavan (XII) mukainen amidi, jossa

- a) D^a on $R_1R_2NCO(CH_2)_p$ tai
 $R_1^a CONR_2Alk$,
 D^b on $-CH_2-NH-$ ja D^c on R_4 ;
 tai erityisesti

68395

b) D^a on R_1R_2NAlk , D^b on $-CONH-$ ja

D^c on R_4 ; jossa p ja R_1^a tarkoittavat samaa kuin edellä, sopivalla pelkistimellä, kuten litiumalumiinihydridillä tai alumiinihydridillä liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa tai dietyyli-eetterissä.

Pelkistysmenetelmän eräässä toisessa suoritussuodossa kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa pelkistämällä kaavan (XII) mukainen imiini, jossa

a) D^a on aralkylideeniaminoalkyyli-ryhmä, D^b on $-CH_2NH-$ ja D^c on R_4 ; tai erityisesti

b) D^a on R_1R_2NAlk , D^b on $-CH=N-$ ja D^c on R_4 ; sopivalla pelkistimellä, kuten metalli- hydridillä, esimerkiksi alkali- tai maa-alkalimetalliboori- hydridillä, kuten natriumboori- hydridillä liuottimessa, kuten alkanolissa, esimerkiksi metanolissa tai etanolissa, tai alumiini- hydridillä tai litiumalumiini- hydridillä liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa. Imiini (XII) voidaan myös pelkistää vedyllä ja sopivalla metallikatalyytillä, kuten platinalla liuottimessa, kuten alkanolissa, esimerkiksi metanolissa tai etanolissa.

Esillä olevassa menetelmässä käytetään parhaiten pelkistimenä boori- hydridiä, kun valmistetaan yhdisteitä, joissa R_4 on ryhmä NR_7R_8 .

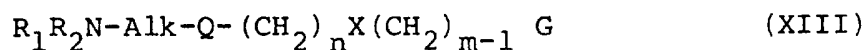
Tämän suoritussuodossa eräs osa on myös menetelmä, jossa reduktiivisesti alkyloidaan amiini aldehydillä tai ketonilla, jolloin saadaan kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, yhtään välituotetta eristämättä. Siten esimerkiksi kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa Alk on CH_2 , voidaan valmistaa yhdisteestä (XII), jossa D^a on CHO , D^b on $-CH_2NH-$ ja D^c on R_4 , saattamalla se reagoimaan ammoniakki tai amiinin R_1R_2NH kanssa liuottimessa, esimerkiksi tetrahydrofuraanissa tai alkanolissa, kuten etanolissa tai metanolissa, minkä jälkeen pelkistetään esimerkiksi käyttämällä pelkistimenä hydridiä, kuten alkali- tai maa-alkalimetalliboori- hydridiä, esimerkiksi natriumboori- hydridiä tai alumiini- hydridiä tai litiumalumiini- hydridiä tai vedyllä ja metallikatalyytillä, kuten palladiumilla tai platinalla.

Pelkistysmenetelmän eräässä toisessa suoritussuodossa kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R_4 on hydroksialkyyli-ryhmä, voidaan valmistaa kaavan (XII) mukaisesta yhdisteestä, jossa D^c on ryhmä, joka voidaan pelkistää hydroksialkyyli-ryhmäksi, esimerkiksi esteri, aldehydi tai

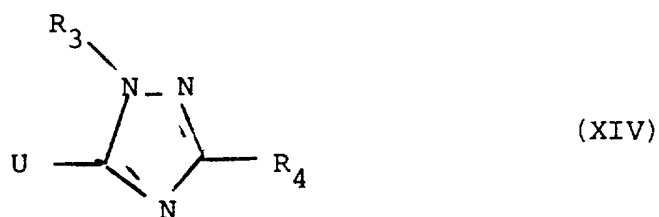
ketoni, D^a on R_1R_2NAlk ja D^b on $-CH_2NH-$. Siten kaavan (XII) mukainen yhdiste, jossa D^c on $(CH_2)_{q-1}CO_2R_{12}$, voidaan pelkistää esimerkiksi litiumalumiinihydridillä kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_4 on ryhmä $-(CH_2)_{q-1}CH_2OH$. Kaavan (XII) mukaiset yhdisteet, joissa D^c on $(CH_2)_{q-1}CHO$ tai $(CH_2)_rCOR_{12}$, voidaan pelkistää esimerkiksi natriumbrooihydridillä tai litiumalumiinihydridillä kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_4 on ryhmä $(CH_2)_{q-1}CH_2OH$ tai $(CH_2)_rCHOH R_{12}$, jossa q , r ja R_{12} ovat samat kuin edellä.

Eräissä tapauksissa on tarkoituksenmukaista pelkistää samanaikaisesti esimerkiksi useampi kuin yksi ryhmistä D^a , D^b ja D^c . Siten esimerkiksi kaavan (XII) mukaiset yhdisteet, joissa D^c on $(CH_2)_{q-1}CO_2R_{12}$ ja D^b on ryhmä $-CONH-$ ja D^a on R_1R_2NAlk , voidaan pelkistää käyttämällä esimerkiksi litiumalumiinihydridiä kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa R_4 on ryhmä $(CH_2)_qOH$, jossa q tarkoittaa samaa kuin edellä.

Kaavan (XII) mukaiset amidit ja imiinit, joissa D^b on $-CONH-$ tai $-CH=N-$, D^a on R_1R_2NAlk ja D^c on R_4 tai ryhmä, joka voidaan muuntaa täksi ryhmäksi, voidaan valmistaa saattamalla karboksyylihapon tai aldehydin (XIII) aktivoitu johdos

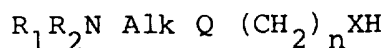


jossa G on vastaavasti CO_2H tai CHO
reagoimaan sopivan aminotriatsolin (XIV) kanssa



jossa U on NH_2 ja R_4 tarkoittaa samaa kuin kaavassa (I) tai ryhmä, joka voidaan muuntaa täksi ryhmäksi, käyttämällä menetelmiä, jotka ovat analogisia englantilaisessa patenttijulkaisussa 2023133. A. kuvattujen menetelmien kanssa.

Kaavan (XIII) mukaiset aldehydit ja karboksyylihapot voidaan valmistaa sopavasta lähtöaineesta (XV)



(XV)

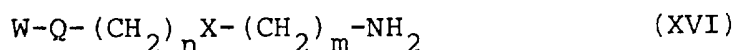
jossa X on jokin muu kuin CH_2 .

Siten esimerkiksi yhdiste $R_1R_2N \text{ Alk } Q \text{ OH}$ voidaan käsitellä halogeeni-alkyylinitriilillä $\text{Hal (CH}_2\text{)}_{m-1}\text{CN}$ liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa ja emäksen, esimerkiksi natriumhydridin läsnäollessa, jolloin saadaan vastaava yhdiste $R_1R_2N \text{ Alk } Q \text{ O (CH}_2\text{)}_{m-1}\text{CN}$. Kun sen jälkeen pelkistetään esimerkiksi vedyllä Raney-nikkelin läsnäollessa, saadaan vastaava aldehydi, jbkä voidaan tarkoituksenmukaisesti eristää semikarbatsonina. Haluttu aldehydi (XIII) voidaan sen jälkeen muodostaa käsittelemällä suolahapolla ja vesipitoisella formaldehydillä.

Kun vaihtoehtoisesti käsitellään yhdiste $R_1R_2N \text{ Alk } Q \text{ OH}$ alkyylihalogeeniesterillä $\text{Hal (CH}_2\text{)}_{m-1}\text{CO}_2\text{Alk}$, saadaan esteri $R_1R_2N \text{ Alk } Q \text{ O (CH}_2\text{)}_{m-1}\text{CO}_2\text{Alk}$, joka voidaan sen jälkeen hydrolysoida (esimerkiksi kaliumhydroksidilla vesipitoisessa etanolissa) vastaavaksi karboksyylihapoksi (XIII).

Traitsoli (XIV) voidaan valmistaa normaalimenetelmillä, kuten: F. Kurzer ja L.E.A. Godfrey, *Angew. Chem. International Edition* 2, 459-476 (1963) ja K.T. Potts, *Chem. Reviews* 61, 87 (1961).

Kaavan (XII) mukaiset yhdisteet, joissa D^a on $R_1R_2\text{NCO(CH}_2\text{)}_p$ tai CHO , D^b on $-\text{CH}_2\text{NH}$ ja D^c on R_4 , voidaan valmistaa kaavan (XVI) mukaisesta amiinista.



jossa W on ryhmä $R_1R_2\text{NCO(CH}_2\text{)}_p$ tai suojattu aldehydiryhmä, esimerkiksi syklinen ketaali, kuten etyleeniketaali, samantlaisilla menetelmillä kuin mitä jo on kuvattu kaavan (I) mukaisten vastaavien yhdisteiden yhteydessä.

Kaavan (XII) mukaiset yhdisteet, joissa D^a on $R_1R_2\text{NCO(CH}_2\text{)}_p$, voidaan valmistaa käsittelemällä vastaavat yhdisteet, joissa D^a on $\text{HNR}_2\text{Alk-}$, sopivan hapon $R^a_1\text{CO}_2\text{H}$ aktivoitulla johdoksella.

Kaavan (XII) mukaiset yhdisteet, joissa D^a on aralkylideeniaminoalkyyli, voidaan valmistaa vastaavasta amiinista normaaleilla menetelmillä.

68395

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa saattamalla kaavan (XVII) mukainen yhdiste



jossa E on $(CH_2)_nX(CH_2)_mP$ tai CH_2P' , jossa P ja P' ovat poistuvia ryhmiä, reagoimaan kaavan (XIV) mukaisen triatsonin kanssa.

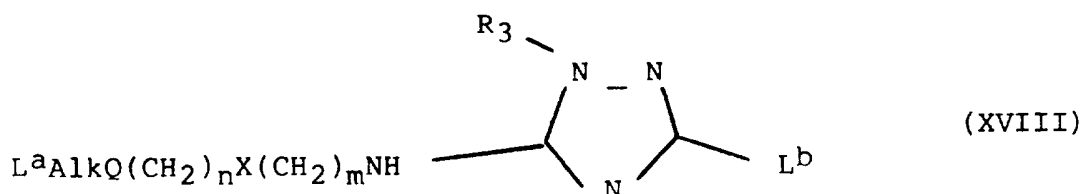
Kun U on amino, $HS(CH_2)_mNH$ tai $HO(CH_2)_mNH$ ja R_4 tarkoittaa samaa kuin kaavassa (I) tai ryhmää, joka voidaan muuntaa täksi ryhmäksi.

Siten esimerkiksi kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa saattamalla kaavan (XVII) mukainen yhdiste, jossa E on $(CH_2)_nX(CH_2)_mP$ ja P on poistuva ryhmä, kuten halogeeni, esimerkiksi kloori tai bromi, tai sulfonyylioksi, esimerkiksi mesyylioksi tai tosyylioksi, reagoimaan triatsiolin (XIV) kanssa, jossa U on amino-ryhmä. Reaktio suoritetaan sopivassa liuotuksessa, kuten dimetyyli-formamidissa tai asetonitriilissä.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R_4 on sekundäärinen tai tertiäärinen hydroksialkyyli-ryhmä, voidaan valmistaa käsittelemällä vastaava yhdiste, jossa R_4 on ryhmä $(CH_2)_{q-1}CHO, (CH_2)_{q-1}CO_2R_{12}$ tai $(CH_2)_rCOR_{12}$, jossa q, r ja R_{12} tarkoittavat samaa kuin edellä, organometallisella johdoksella, kuten Grignard-reagenssilla, esimerkiksi C_{1-5} alkyyli-magnesiumhalogenidilla tai organolitiumilla, esimerkiksi alkyyllilitium-reagenssilla sopivassa liuotuksessa, kuten dietyylieetterissä tai tetrahydrofuraanissa.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, joissa R_4 on ryhmä, joka voidaan muuntaa kaavassa (I) määritellyksi ryhmäksi R_4 , valmistuksen väli-tuotteisiin kuuluvat aldehydit, ketonit ja esterit. Nämä väli-tuotteet voidaan valmistaa menetelmillä, jotka ovat analogisia kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistuksen yhteydessä jo kuvattujen menetelmien kanssa.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa saattamalla kaavan (XVIII) mukainen yhdiste



jossa joko L^a on $\text{R}_1\text{R}_2\text{N}$ ja L^b on ryhmä $(\text{CH}_2)_q\text{L}^c$ tai L^a on ryhmä L^d ja L^b on R_4 , jossa L^c ja L^d ovat poistuvia ryhmiä, reagoimaan yhdisteen kanssa, joka kykenee korvaamaan ryhmän L^a ryhmällä $\text{R}_1\text{R}_2\text{N}$ tai L^c niin, että ryhmä L^d muuntuu ryhmäksi R^4 . Esimerkkeihin poistuvasta ryhmästä L^d kuuluvat halogeeni, esimerkiksi kloori tai bormi, kvaternäärinen ammonium, esimerkiksi trimetyyliammonium, ja esimerkkeihin poistuvasta ryhmästä L^c kuuluvat halogeeni, esimerkiksi kloori tai bromi.

Poistuva ryhmä L^d voidaan erottaa käsittelemällä amiinilla $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste. Poistuva ryhmä L^c voidaan erottaa käsittelemällä kaavan kaavan (XVIII) mukainen yhdiste sopivan alkoholin tai fenolin anionilla, esimerkiksi alkoksidilla, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^4 on eetteriryhmä, esimerkiksi alkoksialkyyliryhmä.

Halogenidi-ionien korvaaminen ammoniakilla tai amiinilla voidaan suorittaa ilman liuotinta tai liuottimen, kuten asetonitriilin läsnäollessa. Korvaaminen sopivan alkoholin tai fenolin anionilla voidaan suorittaa käsittelemällä sopivalla alkalimetallijohdoksella, esimerkiksi natriummetoksidilla, sopivassa liuottimessa, kuten dimetyyli-formamidissa, tai anionia vastaavalla alkoholilla. Kvaternäärisen ammoniumryhmän korvaaminen voidaan suorittaa kuumentamalla ylimäärän kanssa sopivaa amiinia.

Yhdiste, jossa R^4 on alkoksialkyyliryhmä, voidaan valmistaa käsittelemällä vastaava kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^4 on hydroksialkyyliryhmä, esimerkiksi alkyylihalogenidilla sopivassa liuotti-

nessa, kuten dimetyyliformamidissa emäksen, esimerkiksi natriumhydridin läsnäollessa.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R_4 on asyylioksiaalkyyli-ryhmä, voidaan valmistaa käsittelemällä vastaava hydroksialkyyliyhdiste sopivalla hapolla, esimerkiksi etikkahapolla tai bentsoehapolla korotetuissa lämpötiloissa, esimerkiksi 80 - 120°C:ssa ilman liuotinta tai liuottimen, kuten tolueenin läsnäollessa.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R_4 on hydroksialkyyli-ryhmä, voidaan valmistaa poistamalla sopiva hydroksyyliä suojaava ryhmä. Suojatusta hydroksyyli-ryhmästä ovat esimerkkejä eetterit, kuten trialkyylisilyyli-, esimerkiksi trimetyylisilyyli-, aralkyyli-, kuten bentsyyli-, bentshydryyli- tai trityyli-, tetrahydropyranyyli- tai alkoksimetyyli-, esimerkiksi metoksimetyylieetteri, tai karboksyylihappojen esterit. Näitä karboksyylihappoja ovat esimerkiksi alkaanihapot, esimerkiksi muurahaishappo tai etikkahappo, tai aromaattiset hapot, kuten bentsoehappo, tai aralkaanihapot, esimerkiksi fenyylietikkahappo tai halogeenialkaanihapot, kuten trifluori-etikkahappo tai triklooripropionihappo.

Suojaryhmä voidaan poistaa tavanomaisilla menetelmillä, vrt. Protective Groups in Organic Chemistry 1973, toimittanut J.F.W. McOmie. Esimerkiksi bentsyyli- ja bentshydryylieetteriryhmät voidaan poistaa hydrogenolysoimalla katalyyttisesti, esimerkiksi vedyllä ja palladiumkatalyytillä; trityyli-, tetrahydropyranyyli-, alkoksimetyyli- ja trialkyylisilyylieetteriryhmät voidaan poistaa happo-hydrolyysillä. Esterit voidaan lohkaista happamalla tai alkalisisällä hydrolyysillä.

Aminotriatsolit (III), aminoguanidiinit (XI) ja kaavan (XVII) mukaiset yhdisteet, joissa E on $(CH_2)_nX(CH_2)_mP$, voidaan valmistaa englantilaisessa patenttijulkaisussa 2023133A. kuvatulla tavalla.

Kun jonkin edellä olevan menetelmän tuote on vapaa emäs ja kun halutaan saada suola, tämä suola voidaan muodostaa tavalliseen tapaan. Esimerkiksi yleensä sopiva suolojen muodostamismenetelmä on se, että

sekoitetaan sopivat määrät vapaata emästä ja happoa sopivaan liuottimeen (liuottimiin), esimerkiksi alkoholiin, kuten etanoliin tai esteriin, kuten etyyliasetattiin.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden kyky ehkäistä vatsahapon eritystä, kun sitä kiihotetaan histamiinireseptoreilla voidaan osoittaa perfuusioidussa rotan mahassa käyttämällä saksalaisessa kuulutusjulkaisussa 2,734,070 kuvattua menetelmää, jota on muutettu niin, että anesteettina käytetään uretaanin asemesta natriumpentobarbitonia (50 mg/kg).

Keksinnön mukaan valmistetuilla yhdistellä on tällaisessa kokeessa saatu alla olevassa taulukossa esitetyt arvot.

<u>Esim. n:o</u>	<u>ED₅₀ mg/kg</u>
23	0,06
2	0,05
4	0,05
24(a)	0,07
6(a)	0,15
11(c)	0,07
7	0,06
10	0,03
13	0,23
14	0,08

Saadut tulokset osoittavat, että varsin pienillä kaavan I mukaisilla yhdistemäärillä saavutetaan huomattava fysikaalinen vaikutus.

Seuraavat esimerkit ja valmisteet havainnollistavat keksintöä sitä kuitenkaan rajoittamatta.

Seuraavissa esimerkeissä lämpötilat on annettu Celsiusasteina. "TLC" tarkoittaa ohutlevykromatografiaa silikalla käyttämällä jotakin seuraavista systeemeistä, ellei toisin ole mainittu:

Systeemi A	metanoli 0,88 ammoniakki (79,1)
Systeemi B	etyyliasettaatti:vesi:isopropanoli: 0,88 ammoniakki (25:8:15:2)
Systeemi C	etyyliasettaatti:etanoli:0,88:ammoniakki (20:3:2).

Preparatiivinen kromatografia suoritettiin silikalla käyttämällä eluointiaineena metanolia, ellei toisin ole mainittu.

Valmiste 1

- a) 4-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/butanaali
4-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/butaaninitriili

Natriumhydridin (1,5 g) ja 3-(1-piperidinyylimetyyli)fenolin (11,2 g) seosta dimetyyliformamidissa (60 ml) sekoitettiin huoneen lämpötilassa 5 tuntia. Lisättiin 4-bromibutaaninitriiliä (9,0 g) ja sekoittamista jatkettiin vielä 24 tuntia. Seos kaadettiin jäiden päälle ja uutettiin etyyliasetaatilla, joka pestiin vedellä ja suolavedellä. Tislaamalla saatiin otsikkoyhdiste värittömänä öljynä (14,78 g) kp. 200^o, 0,08 mm; TLC-systeemi A R_f 0,8.

4-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/butanaali semikarbatsoni

4-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/butaaninitriilin (51,6 g), natriumasetatin (73,8 g) ja semikarbatsidi-hydrokloridin (77,6 g) liuos 50-prosenttisessä vesipitoisessa etanolissa (1 l) hydrattiin Raney-nikkelillä (50 g). Katalyytti poistettiin suodattamalla. Suodos haihdutettiin osittain, tehtiin emäksiseksi kaliumkarbonaatilla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen uute haihdutettiin, jolloin saatiin öljy, joka puhdistettiin pylväskromatograafisesti. Näin saatiin otsikkoyhdiste vaaleankeltaisena öljynä (48,6 g); TLC-systeemi B, R_f 0,8.

68395

4-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/butanaali

4-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/butanaali-semikarbatsonia (9,43 g) ja 37-prosenttista formaldehydiä (80 ml) 2N suolahapossa (80 ml) sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2,5 tuntia ja laimennettiin sen jälkeen vedellä. Liuos tehtiin emäksiseksi natriumkarbonaatilla ja uutettiin eetterillä. Orgaaninen uute pestiin suolavedellä ja tislattiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste värittömänä öljynä (5,59 g) kp. 200°, 0,06 mm; TLC metanoli R_f 0,7.

b) Vastaavasti valmistettiin 3-/(dimetyyliamino)metyyli/fenolista (12,08 g) 4-/3-/(dimetyyliamino)metyyli/fenoksi/butanaalia (1,05 g), joka on väritön öljy, kp. 150°, 0,06 mm; TLC systeemi A, R_f 0,59.

Valmiste 24-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/butaanihappoEtyyli 4-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/butanoaatti

3-(1-piperidinyylimetyyli) fenolin (11,2 g), natriumhydridin (1,5 g) ja etyyli 4-bromibutyraatin (11,7 g) seosta dimetyyliformamidissa (60 ml) ja sekoitettiin 20 tuntia 25°:ssa. Seos kaadettiin jäille (300 g) ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 100 ml). Yhdistetyt uutteen tislattiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste värittömänä öljynä (16,9 g) kp. 250°, 0,1 mm; TLC systeemi B, R_f 0,9.

4-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/butaanihappo

Etyyli-4-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/butanoaatin (6,1 g) ja kaliumhydroksidin (6,0 g) liuosta etanolissa (50 ml) ja vedessä (50 ml) kuumennettiin refluksoiden 0,5 tuntia. Kylmä liuos neutraloitiin pH-arvoon 7 5N suolahapolla ja haihdutettiin kuiviin alipaineessa. Jäännös liuotettiin etanolissa (100 ml), suodatettiin ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin jäännös, joka kiteytettiin metanolin ja eetterin seoksesta. Näin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena kiteisenä aineena (4,91 g) sp. 73,5°; TLC systeemi B, R_f 0,3.

Valmiste 3Metyyli 5-amino-1-metyyli-1H-1,2,4-triatsoli-3-karboksylaatti

5-amino-1-metyyli-1H-1,2,4-triatsoli-3-karboksylihapon (9,10 g) sekoitettu suspensio metanolissa (100 ml) kyllästettiin kuivalla kloorivedyllä, minkä jälkeen kuumennettiin refluksoiden 4,5 tuntia. Kylmä liuos haihdutettiin osittain, lämmitettiin vedellä (100 ml) ja pH säädettiin arvoon 7 kaliumkarbonaatilla. Liuos suodatettiin ja suodos haihdutettiin osittain, jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena kiinteänä aineena (4,60 g) sp. 190-1°; TLC systeemi B, R_f 0,6.

Valmiste 43-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/propaanihappo3-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/propaaninitriili

3-(1-piperidinyylimetyyli)fenolin (26 g), akrylonitriilin (100 ml) ja bentsyylitrimetyyliammoniumhydroksidin (40-prosenttinen metanoliliuos, 5 ml) liuosta kuumennettiin 40 tuntia refluksoiden. Seos haihdutettiin tyhjiössä, laimennettiin eetterillä (300 ml) ja suodatettiin. Suodos pestiin 2N natriumhydroksidilla, vedellä ja tislattiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste värittömänä öljynä (17,5 g) kp. 170°, 0,07 mm; TLC systeemi B, R_f 0,8.

3-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/propionihappo

3-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/propaaninitriilin (1,5 g) liuosta 2N rikkihapossa (115 ml) kuumennettiin refluksoiden 72 tuntia. Jäähdytetyn liuoksen pH säädettiin arvoon 7 ja suspensio käsiteltiin etanolilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Saatu jäännös uutettiin kuumalla etanolilla. Jäähdytettyyn uutteeseen lisättiin eetteriä, jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena kiinteänä aineena (12 g) sp. 178,5-179,5°; TLC systeemi B, R_f 0,4.

- a) Metyyli N-/2-(asetyylioksi)asetyyli/-1-metyyli-2-(fenyylimetyyleeni)hydratsiinikarboksi-imidotioaatti
Metyyli 1-metyyli-2-(fenyylimetyyleeni)hydratsiini-
karboksi-imidotioaattihydrojodidi

Dimetyyliditiokarbamaattihydrojodidin (10 g) ja 1-metyyli-2-(fenyylimetyyleeni)hydratsiinin (5,4 g) seosta kuumennettiin 60^o:ssa 1 tunti vesipumpun paineessa. Jäännös jauhettiin kuuman etyyliasetaatin kanssa (20 ml), jolloin saatiin otsikkoyhdiste (13,3 g) keltaisena kiinteänä aineena, sp. 183,4^o TLC systeemi A R_f 0,75.

Metyyli N-/2-(asetyylioksi)asetyyli/-1-metyyli-2-(fenyylimetyyleeni)hydratsiinikarboksi-imidotioaatti

Metyyli 1-metyyli-2-(fenyylimetyyleeni)hydratsiini-karboksi-imidotioaatti, hydrojodidia (1,34 g) liuotettiin kyllästettyyn kaliumkarbonaattiliuokseen ja uutettiin eetterillä. Yhdistetyt orgaaniset uutteet kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin likaisenvalkoista kiinteätä ainetta, joka liuotettiin asetoniin (25 ml) ja käsiteltiin kaliumkarbonaatilla (1,1 g) ja sen jälkeen (asetyylioksi)asetyylikloridilla (0,85 g). Suspensiota sekoitettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa ja haihdutettiin tyhjiössä. Jäännös suspendoitiin veteen (50 ml) ja suodatettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (1,01 g), joka kiteytettiin uudelleen etanolista, sp. 115-117^o.

Laskettu: C 54,7; H, 5,6; N, 13,4;

C₁₄H₁₇N₃O₃S, saatu: C, 54,7; H, 5,6; N, 13,7 %.

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavoin vastaavasta metyyli-1-alkyyli-2-(fenyylimetyyleeni)hydratsiinikarboksi-imidotioaatti-hydrojodidista (A) ja vastaavasta happokloridista.

- b) Yhdisteestä A (3,4 g) ja fenyyliasetyylikloridista (1,6 g) saatiin metyyli-1-metyyli-N-fenyyliasetyyli-2-(fenyylimetyyleeni)hydratsiini-karboksi-imidotioaattia (1,3 g) sp. 147-8^o
 TLC silika; etyyliasetaatti R_f 0,75.

Valmiste 6

68395

Valmisteen 5 menetelmällä saatiin metyyli 1-metyyli-2-(fenyylimetyyleeni)hydratsiinikarboksi-imidotioaatista (20 g) ja etyylimalonyylikloridista (12 g) etyyli 3-///1-metyyli-2-(fenyylimetyyleeni)hydratsino/(metyylitio)metyyleeni/amino/-3-oksopropanoaattia. (5,6 g) sp. 74-5°
 NMR (CDCl₃) 2,2,s,(1H); 2,2-2,4,m,(2H); 2,5-2,7,m,(3H); 5,82,q,(2H); 6,49,s,(2H); 6,52,s,(3H); 7,6,s,(3H), 8,73,7,(3H).

Valmiste 7

Seuraavat yhdisteet valmistettiin käyttämällä esimerkin 11 menetelmää.
 3-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/propaaniamiini (3,61 g) ja etyyli 3-///1-metyyli-2-(fenyylimetyyleeni)hydratsino/(metyylitio)metyyleeni/amino/3-oksopropanoaatti (4,7 g) antoivat etyyli 3-///1-metyyli-2-(fenyylimetyyleeni)hydratsino///3-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/propyyli/amino/metyyleeni/amino/-3-oksopropanoaattia (7,3 g).
 TLC systeemi A R_f 0,65

Yllä oleva etyyliesteri (1,84 g) tehtiin happamaksi, jolloin saatiin etyyli 1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/propyyli/-amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-asetaatia (0,5 g). NMR (CDCl₃) 2,77,t,(1H); 3-3,3,m (3H); 5,4,7 (1H); 5,8,q, (2H); 5,9,t, (2H), 6,3-6,6,3x s+q, (9H); 7,6,m, (4H); 8,5,m, (6H); 8,2,t, (3H).

Valmiste 8

5-//3-(3-formyylifenoksi)propyyli/amino/-1-metyyli-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli

N'-/2-/(asetyylioksi)asetyyli/-N'-/3-/3-(1,3-dioksolan-2-yyli)fenoksi/-propyyli/-1-metyyli-2-(fenyylimetyyleeni)-hydratsiinikarboksi-imidi-amidi

3-/3-(1,3-dioksolan-2-yyli)fenoksi/propaaniamiinin (2,9 g) metyyli-N-/2-(asetyylioksi)asetyyli/-1-metyyli-2-(fenyylimetyyleeni)hydratsiinikarboksi-imidotioaatin (4 g) seosta kuumennettiin 60°:ssa vesipumpun tyhjiössä, jolloin saatiin lasimaista ainetta, joka jauhettiin eetterin kanssa. Näin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena kiinteänä aineena (5,39 g) sp. 78-80° TLC silikametanoli R_f 0,8.

5-//3-(3-formyyli-fenoksi)propyyli/amino/-1-metyyli-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli

N'-/2-/(asetyylioksi)asetyyli/-N'-/3-/3-(1,3-dioksolan-2-yyli)fenoksi/-propyyli/-1-metyyli-2-(fenyyli-metyyleeni)-hydratsiinikarboksi-imidi-amidin (5 g) suspensiota 2N suolahapossa (100 ml) ja etanolissa (25 ml) sekoitettiin huoneen lämpötilassa 16 tuntia. Liuos neutraloitiin pH-arvoon 7 kaliumkarbonaatilla, käsiteltiin kaliumhydroksidilla (1,7 g), joka oli laimennettu etanolilla (50 ml) ja sekoitettiin edelleen 15 minuuttia. Liuoksen pH säädettiin arvoon 7 2N suolahapolla ja liuotin haihdutettiin osittain, jolloin jäljelle jäi vesipitoista liuosta, joka uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset uutteet kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste vaah-tona (2,63 g) TLC silikaetyyliasetaatilla: metanoli: 2:1 R_f 0,5, NMR ($CDCl_3$) 0,00, s, (1H); 2,5 - 2,9, m, (4H); 5,4, t, (1H); 6,4, q, (2H); 6,50, s, (3H); 7,85, m, (2H).

Esimerkki 1

a) N-/4-/3-/(dimetyyliamino)metyyli/fenoksi/butyli/-3-fenyyli-metyyli-1H-1,2,4-triatsoli-5-amiini

4-/3-/(dimetyyliamino)metyyli/fenoksi/butanaalin (0,5 g) ja 3-fenyyli-metyyli-1H-1,2,4-triatsoli-5-amiinin (0,39 g) liuosta kuivassa tolueenissa (60 ml) kuumennettiin refluksoiden 3 tuntia. Liuotin haihdutettiin ja korvattiin metanolilla (50 ml). Lisättiin natriumboorihydriidiä (0,4 g) ja seosta sekoitettiin 2 tuntia 20^o:ssa. Metanoli haihdutettiin ja jäännös jaettiin veden ja etyyliasetaatin kesken. Orgaaninen uute haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin pylväskromatograafisesti, jolloin saatiin otsikkoyhdiste, joka kiteytettiin etyyliasetaatin ja sykloheksaanin seoksesta vaaleankeltaisiksi kiteiksi (0,09 g) sp. 131-3^o; TLC systeemi A, R_f 0,6.

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavoin vastaavasta aldehydistä ja aminotriatsolista:

68395

b) 4-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/butanaali (0,5 g) .
 3-fenyylimetyyli-1H-1,2,4-triatsoli-5-amiini (0,33 g) ja natriumboori-
 hydridi (0,4 g) antoivat 3-fenyylimetyyli-N-/4-/3-(1-piperidinyyli-
 metyyli) fenoksi/butyli/-1H-1,2,4-triatsoli-5-amiinia (0,16 g) sp.
 145-6° TLC systeemi A, R_f 0,6.

Esimerkki 2

5-/4-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/butyli/amino-1H-1,2,4-
 triatsoli-3-metanoli

Etyyli 5-/4-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/butyli/amino-1H-
 1,2,4-triatsoli-3-karboksylaatti

Metyyli 5-amino-1H-1,2,4-triatsoli-3-karboksylaattia (0,568 g) ja
 4-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/butanaalia etanolissa (40 ml)
 kuumennettiin 2 tuntia refluksoiden. Jäähdytetty reaktioseos käsitel-
 tiin natriumboorihydridillä (0,4 g) ja seosta sekoitettiin huoneen
 lämpötilassa 15 tuntia. Liuotin haihdutettiin ja jäännös liuotettiin
 2N suolahappoon. Liuos pestiin etyyliasetaatilla, tehtiin emäksiseksi
 natriumkarbonaatilla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaa-
 niset utteet haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena
 kiinteänä aineena, joka kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatin ja eta-
 nolin seokesta (1:1) (0,5 g) sp. 170-1° haj.; TLC systeemi B, R_f 0,8.

5-/4-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/butyli/amino-1H-1,2,4-
 triatsoli-3-metanoli

Etyyli 5-/4-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/butyli/amino-1H-1,2,4-
 triatsoli-3-karboksylaatin (0,3 g) ja litiumalumiinihydridin (0,1 g)
 seosta tetrahydrofuraanissa (50 ml) sekoitettiin huoneen lämpötilassa
 0,5 tuntia, minkä jälkeen reaktio sammutettiin vedellä. Kiinteä aines
 suodatettiin ja pestiin metanolilla. Suodos ja pesuliuokset haihdu-
 tettiin jäännökseksi, joka uutettiin kuumalla etyyliasetaatilla. Haih-
 duttamalla uute saatiin öljy, joka jähmettyi. Se kiteytettiin uudelleen
 etyyliasetaatista, jolloin saatiin otsikkoyhdiste likaisenvalkoisena
 kiinteänä aineena (0,094 g) sp. 127-8° haj. TLC systeemi B, R_f 0,7.

68395

Esimerkki 3

1-metyyli-5-//4-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/butyli/amino/-
1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli

Metyyli 1-metyyli-5-//1-okso-4-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/-
butyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-karboksylaatti

4-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/butaanihapon (2,77 g), tionyyli-kloridin (2,5 ml) ja dimetyyliformamidin (6 tippaa) liuosta metyleenikloridissa (80 ml) sekoitettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Seos haihdutettiin tyhjiössä. Saatu kiinteä aines liuotettiin dimetyyliformamidiin (50 ml) ja käsiteltiin metyyli 5-amino-1-metyyli-1H-1,2,4-triatsoli-3-karboksylaattilla (1,56 g). Seos pidettiin 18 tuntia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen se haihdutettiin tyhjiössä ja jäänös liuotettiin veteen. Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin vedellä ja haihdutettiin tyhjiössä. Saatu kiinteä aines kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatin ja sykloheksaanin seoksesta, jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena jauheena (2,0 g) sp. 108-10° TLC systeemi B, R_f 0,7.

1-metyyli-5-//4-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/butyli/amino/-1H-
1,2,4-triatsoli-3-metanoli

Metyyli 1-metyyli-5-//1-okso-4-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/-butyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-karboksylaatin (1,25 g) ja litiumalumiinihydridin (1,0 g) suspensiota tetrahydrofuraanissa (30 ml) sekoitettiin typen alla 5 tuntia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen jäähdytettiin 0°C:een ja sammutettiin reaktio vedellä. Seos laimennettiin etyyliasetaatilla, suodatettiin ja suodos haihdutettiin tyhjiössä. Jäänös kromatografoitiin, jolloin saatiin öljyä. Öljy kiteytyi jauhettaessa eetterin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena kiinteänä aineena (0,33 g) sp. 84-5°, TLC systeemi B, R_f 0,6.

Esimerkki 4

1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/propyyli/amino/-
1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli

3-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/propaanihapon (1,84 g) sekoitettu suspensio metyleenikloridissa (50 ml) ja dimetyyliformamidissa (5 tip-

paa) käsiteltiin tionyylikloridilla (2,0 ml). Liuos pidettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa ja haihdutettiin sen jälkeen tyhjiössä. Öljymäinen jäännös liuotettiin dimetyyliformamidiin (50 ml) ja käsiteltiin metyyli-5-amino-1-metyyli-1H-1,2,4-triatsoli-3-karboksylaattilla (1,09 g). Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 16 tuntia, seos haihdutettiin tyhjiössä, jäännös liuotettiin 8-prosenttiseen natriumbikarbonaattiliuokseen ja pestiin etyyliasetaatilla. Orgaaniset uutteet pestiin vedellä ja haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin metyyli 1-metyyli-5-//1-okso-4-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/propyyli/amino-1H-1,2,4-triatsoli-3-karboksylaattia öljynä (0,832 g), joka liuotettiin tetrahydrofuraaniin (30 ml) ja käsiteltiin litiumalumiinihydridillä (0,6 g) 0° :ssa. Seosta sekoitettiin 6 tuntia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen reaktio sammutettiin vedellä. Seos laimennettiin etyyliasetaatilla ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin tyhjiössä öljyksi (0,586 g), joka puhdistettiin pylväs-kromatograafisesti, jolloin saatiin öljyä. Öljy kiteytyi eetterin kanssa jauhettaessa otsikkoyhdisteeksi (0,136 mg), joka on valkoinen kiinteä aine sp. 118-9 $^{\circ}$ TLC systeemi B, R_f 0,7.

Esimerkki 5

(a) Etyyli 1-metyyli-5-//3-/3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)fenoksi/-propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-karbamaatti, tartraatti

Etyyliklooriformaatin (0,6 ml) ja 1-metyyli- N^5 -/3-/3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)fenoksi/propyyli/-1H-1,2,4-triatsoli-3,5-diamiinin (3,0 g) liuosta kuivassa dimetyyliformamidissa (30 ml) sekoitettiin 12 tuntia 25° :ssa. Reaktioseos laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaniset uutteet haihdutettiin, jolloin saatiin keltaista öljyä, joka jauhettiin eetterin, etyyliasetaatin ja petrolieetterin (kp. 60-80 $^{\circ}$) seoksen kanssa. Liukenematon aines erotettiin suodattamalla ja jäännösöljy liuotettiin etyyliasetaattiin. Liuokseen lisättiin viinihapon kyllästettyä liuosta etyyliasetaatissa, kunnes sakkaa ei enää muodostunut. Näin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena kiinteänä aineena (0,88 g) sp. 110-115 $^{\circ}$ TLC systeemi A, R_f 0,61.

b) Samalla tavoin valmistettiin 1-metyyli- N^5 -/3-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/propyyli/-1H-1,2,4-triatsoli-3,5-diamiinista (5 g) ja etyyliklooriformaatista (1,56 g) etyyli/1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-yyli/-

karbamaatti-tartraattia (0,85 g) sp. 82° NMR (D_2O) 2,51,m, (1H); 2,7-3,1,m (3H); 5,42,s (2H); 5,5-6,m, (6H); 6,3-6,7 m+s, (7H); 6,8-7,3,m, (2H); 7,6-8,6,m (8H); 8,71,t, (3H).

Esimerkki 6

a) N-/5-//3-/3-/(dimetyyliamino)metyyli/fenoksi/propyyli/amino/-1-metyyli-1H-1,2,4-triatsoli-3-yyli/asetamidi, tartraatti

Etikkahappoanhydridiä (0,35 g) lisättiin tipottain 1-metyyli- N^5 -/3-/3-/(dimetyyliamino)metyyli/fenoksi/propyyli/-1H-1,2,4-triatsoli-3,5-diamiinin (A) (1 g) liuokseen kuivassa pyridiinissä ja reaktioseosta sekoitettiin 12 tuntia 25° :ssa. Liuotin poistettiin ja jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin, liuos pestiin natriumkarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivatettiin ja haihdutettiin. Jäännösöljy puhdistettiin kromatograafisesti ja käsiteltiin viinihapon etyyliasetaattiliuoksella, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (1,2 g) sp. $103-6^{\circ}$ TLC systeemi A, R_f 0,5.

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavoin kyseeseen tulevasta diamiinista:

b) 1-metyyli- N^5 -/3-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/propyyli/-1H-1,24-triatsoli-3,5-diamiini (B) (2,5 g) ja asetanhydridi (0,75 g) antoivat N-/5-//3-/3-/(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/propyyli/-propyyli/amino/-1-metyyli-1H-1,2,4-triatsol-3-yyli/asetamidi, tartraattia (2,7 g) sp. 90° (pehmenee) TLC systeemi A, R_f 0,6.

c) Diamiini (A) (1 g) ja bentsoehappoanhydridi antoivat N-/5-//3-/3-/(dimetyyliamino)metyyli/fenoksi/propyyli/amino/-1-metyyli-1H-1,2,4-triatso-3-yyli/bentsamidi, tartraattia (0,48 g) sp. $126-130^{\circ}$. TLC systeemi A, R_f 0,47.

d) 1-metyyli- N^5 -/2-///5-/(dimetyyliamino)metyyli/-4-metyyli-2-furanyyli/metyyli/tio/etyyli/-1H-1,2,4-triatsoli-3,5-diamiini (0,96 g) ja bentsoehappoanhydridi (1,0 g) antoivat N-/1-metyyli-5-//2-///5-/(dimetyyliamino)metyyli/-4-metyyli-2-furanyyli/metyyli/tio/etyyli/-amino/-1H-1,2,4-triatsol-3-yyli/bentsamidia (0,6 g). TLC systeemi C, R_f 0,42 NMR ($CDCl_3$) 0,90,s, (1H); 2,10,m, (2H); 2,5,m, (3H); 4,06,s, (1H); 5,10,t, (1H); 6,43,s, (2H); 6,52,s, (3H); 6,68,s+q, (4H); 7,32,t, (2H); 7,82,s, (6H); 8,10,s, (3H)

e) 1-metyyli-N⁵-2-///5-(dimetyyliamino)metyyli/-2-tienyyli/metyyli/-tio/etyyli/-1H-1,2,4-triatsoli-3,5-diamiini (0,98 g) ja bentsoehappoanhydridi (1,0 g) antoivat N-/1-metyyli-5-//2-///5-(dimetyyliamino)-metyyli/-2-tienyyli/metyyli/tio/etyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsol-3-yyli/bentsamidia (0,5 g). TLC systeemi C, R_f 0,46 NMR (CDCl₃) 1,02, lev.,s. (1H); 2,07,m, (2H); 2,5,m, (3H); 3,30,m, (2H); 5,43,t, (1H); 6,18,s, (2H); 6,5,2s+q, (7H); 7,28,t, (2H); 7,77,s, (6H).

Esimerkki 7

N-/1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsol-3-yyli/formamidi

Natriumhydridin (0,72 g) ja 1-metyyli-N⁵-3-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/propyyli/-1H-1,2,4-triatsoli-3,5-diamiinin (3,44 g) seosta dimetyyliformamidissa (50 ml) kuumennettiin 8 tuntia refluksoiden. Reaktioseos jäähdytettiin, kaadettiin veden päälle (300 ml) ja uutettiin eetterillä. Haihduttamalla orgaaninen uute saatiin keltaista öljyä, joka uutettiin kiehuvalle sykloheksaanilla (500 ml). Sykloheksaaniuutteen jäähtyessä saostui ruskeaa öljyä. Tämä öljy heitettiin pois ja pääliliuos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, jolloin saatiin otsikkoyhdiste, joka kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatin ja petrolieetterin (kp. 60-80^o) seoksesta vaaleankeltaisena aineena (0,35 g) sp. 68-75^o (hajoaa). TLC, systeemi C, R_f 0,6

Esimerkki 8

N-/1-metyyli-5-//2-///5-(dimetyyliamino)metyyli/-2-furanyyli/metyyli/-tio/etyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsol-3-yyli) formamidi

1-metyyli-N⁵-2-///5-(dimetyyliamino)metyyli-2-furanyyli/metyyli/tio/etyyli/-1H-1,2,4-triatsoli-3,5-diamiini, dihydrokloridin (3,83 g) ja kaliumkarbonaatin (3,04 g) sekoitettua suspensiota asetonissa (60 ml) kuumennettiin 30 minuuttia refluksoiden, minkä jälkeen seos jäähdytettiin 5^oC:een. Lisättiin etikkahappo-muurahaishappoanhydridiä (1,32 g) ja suspension annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan. Epäorgaaninen aines erotettiin suodattamalla ja liuos haihdutettiin öljyksi, joka kromatografoitiin. Saatu öljy liuotettiin etyyliasetaattiin, pestiin natriumbikarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,47 g) värittömänä

öljynä. TLC systeemi B, R_f 0,61. NMR ($CDCl_3$) 0,28 lev. d (1H); 0,93, d, (1H); 3,81, s, (2H); 5,25, lev. t (1H); 6,28, s, (2H); 6,47, s, (3H); 6,52 s+m (2H); 7,16, t, (2H), 7,7, 4s, (6H).

Esimerkki 9

N-/1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsol-3-yyli/-2-furaanikarboksamidi

a) 1-metyyli-N⁵-/3-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/propyyli/1H-1,2,4-triatsoli-3,5-diamiinin (A) (1,0 g) ja 2-furaanikarboksylihappo, kloridin (0,42 g) liuosta pyridiinissä (25 ml) pidettiin 1 tunti ympäröivässä lämpötilassa. Pyridiini haihdutettiin tyhjiössä ja jäännös tislattiin aseotrooppisesti tolueenin kanssa öljyksi, joka jaettiin etyyliasetaatin ja 2M suolahapon kesken. Vesiuutteen pH säädettiin arvoon 9, minkä jälkeen uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaniset uutteet haihdutettiin kumimaiseksi aineeksi, joka kromatografoitiin silikalla käyttämällä etyyliasetaatti:metanolia (9:1), jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,30 g) lasimaisena aineena. TLC systeemi B, R_f 0,57. NMR ($CDCl_3$) 1,5, lev. s, (1H); 2,53, m, (1H); 2,75, t+m, (2H); 3,0-3,3, m, (3H); 3,5, dd, (1H); 5,31, t, (1H); 5,92, t, (2H); 6,42, q, (2H); 6,50, s, (3H); 6,59, s, (3H); 7,6, lev. s. (4H); 7,9, m, (2H); 8,5, m, (6H).

b) Samalla tavoin valmistettiin diamiinista (A) (1 g) ja 3-pyridiini-karboksylihappo, kloridi, hydrokloridista (0,57 g) N-/1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsol-3-yyli/-3-pyridiini-karboksamidi (0,98 g). TLC systeemi B, R_f 0,64. NMR ($CDCl_3$) 0,85, d, (1H); 1,07, lev. s, (1H); 1,22, dd, (1H); 1,78, m, (1H); 2,62, q, (1H); 2,77, t, (1H); 3,0-3,3, m, (3H); 5,35, t, (1H); 5,92, t, (2H); 6,48, s, (3H); 6,50, m, (2H); 6,55, s, (2H); 7,5-7,8, m, (4H); 7,90, m, (2H); 8,3-8,6, m, (6H).

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavoin kyseeseen tulevasta aminotriatsolistista ja happokloridista

c)

c) Triatsoli (A) (2,00 g) ja 4-metoksibentsoehappo, kloridi (1,10 g) antoivat 4-metoksi-n-/1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyylimetyyli)-fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsol-3-yyli/bentsamidia (2,00 g), sp. 93,5-97°.

68395

sp. 93,5-97⁰. TLC systeemi B, R_f 0,78

Saatu: C, 65,0; H, 7,0; N, 17,0;

C₂₆H₃₄N₆O₃ lask.: C, 65,2; H, 7,1; N, 17,5 %

Esimerkki 10

5-//3-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsol-3-oni

3-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/propaaniamiinin (1,76 g) liuos tetrahydrofuraanissa (70 ml) käsiteltiin dimetyyli N-metoksikarbonyylikarbonimidoditioaatilla (1,27 g) huoneen lämpötilassa ja seosta sekoitettiin 6 tuntia. Lisättiin hydratsiinihydraattia (2 g) ja seosta kuumennettiin 18 tuntia refluksoiden. Liuos haihdutettiin ja jäännös kromatografoitiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (250 mg) värittömänä öljynä. TLC systeemi B, R_f 0,5. NMR (D₂O) 2,5,t,(1H); 2,8-3,0,m,(3H); 5,72,s,(1H); 5,8,t,(3H); 6,5,m,(2H); 6,65,t,(2H); 7,05,lev.t,(2H); 7,7-8,6,m,(8H).

Esimerkki 11

1-metyyli-3-fenyylimetyyli-N-/3-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/-propyyli/-1H-1,2,4-triatsoli-5-amiini, tartraatti
N-//1-metyyli-2-(fenyylimetyyleeni)hydratsino///3-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/propyyli/amino/metyleeni/bentseeniasetamidi

3-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/propaaniamiinin (0,38 g) ja metyyli 1-metyyli-N-fenyliasetyyli-2-(fenyylimetyyleeni) hydratsiini-karboksimidotioaatin (0,5 g) seosta kuumennettiin 50⁰:ssa 4 tuntia vesipumpun tyhjiössä. Jäännös liuotettiin sykloheksaaniin (20 ml) ja lisättiin petrolieetteriä (kp. 60-80⁰). Sakka poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,65 g) värittömänä öljynä.

TLC systeemi A, R_f 0,7.

1-metyyli-3-fenyylimetyyli-N-/3-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/-propyyli/-1H-1,2,4-triatsoli-5-amiini

N-//1-metyyli-2-(fenyylimetyyleeni)hydratsino/ //3-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/propyyli/amino/metyleeni/bentseeniasetamidin (0,65 g)

68395

liuos asetonissa (50 ml) tehtiin happameksi pH-arvoon 1 2N suolaha-
polla, minkä jälkeen kuumennettiin refluksoiden 4 tuntia. Liuos
pestiin etyyliasetaatilla, tehtiin emäksiseksi kaliumkarbonaatilla
ja uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivat-
tiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatograafisesti.
Saatu öljy (0,4 g) liuotettiin etyyliasetaattiin (10 ml). Liukseen
lisättiin viinihapon (125 mg) liuosta etyyliasetaatissa (50 ml),
jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,42 g) valkoisena jauheena.
TLC systeemi A, R_f 0,65 NMR ($CDCl_3$) (vapaa emäs) 2,6-3,0,m,(6H);
3,0-3,4,m,(3H); 5,65,t,(1H); 5,95,t,(2H); 6,12,s,(2H); 6,47,q,(2H);
6,57,lev.s,(5H); 7,67,m,(4H); 7,93,m,(2H); 8,3-8,6,m,(6H).

Esimerkki 12

5-//2-///5-/(dimetyyliamino)metyyli/-2-furanyyli/metyyli/tio/etyyli/-
amino/-1-metyyli-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli
2-(asetyylioksi)-N-///2-///5-/(dimetyyliamino)metyyli/2-furanyyli/-
metyyli/tio/etyyli/amino/
/1-metyyli (2-fenyylimetyyleeni)hydratsino/metyleeni/asetamidi

Metyyli N-/2-(asetyylioksi)asetyyli/-1-metyyli-2-(fenyylimetyyleeni)
hydratsiinikarboksimidotioaatin (0,92 g) ja 5-//(2-aminoetyyli)tio/me-
tyyli/-N,N-dimetyyli-2-furaanimetaaniamiinin (0,64 g) seosta aseto-
nitriilissä (5 ml) sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3 tuntia. Liuos
haihdutettiin tyhjiössä. Öljymäinen jäännös suspendoitiin eetteriin
(20 ml), suodatettiin ja kiteytynyt aines otettiin talteen, jolloin
saatiin otsikkoyhdiste (0,8 g), sp. 78-80°.
TLC systeemi A, R_f 0,65

5-//2-///5-/(dimetyyliamino)metyyli/-2-furanyyli/metyyli/tio/etyyli/-
amino/-1-metyyli-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli

2-(asetyylioksi)-N-///2-///5-/(diimetyyliamino)metyyli/-2-furanyyli/-
metyyli/tio/etyyli/amino//1-metyyli-2-(fenyylimetyyleeni)hydatsino/-
metyleeni/asetamidin (0,74 g) liuosta 2N suolahapossa kuumennettiin
1 tunti 98-100°:ssa. Jäähdytettyyn liukseen lisättiin vettä (5 ml),
minkä jälkeen pestiin etyyliasetaatilla. Vesijae tehtiin alkaliseksi
natriumkarbonaatilla ja liuos haihdutettiin tyhjiössä kuiviin. Jään-
nös suspendoitiin etyyliasetaattiin (20 ml) ja lisättiin ylimäärä
vedetöntä natriumkarbonaattia ja värin poistavaa hiiltä. Suspensiota

68395

kiehutettiin 10 minuuttia, jäähdytettiin, suodatettiin ja suodos haihdutettiin tyhjiössä. Öljymäinen jäännös kromatografoitiin silikalla käyttämällä metanoli:0,88 ammoniakkia (79:1), jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,35 g) vaaleanruskeana öljynä.

TLC. systeemi A, R_f 0,6

NMR ($CDCl_3$) 3,92,s,(2H); 5,18,t, 5,32,lev.s, 5,49,s,(4H); 6,33,s,(2H); 6,51,s,6,61,s+q,(7H); 7,23,t,(2H); 7,78,s,(6H).

Esimerkki 13

1-metyyli-5-//4-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/butyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoliasetaatti

1-metyyli-5-//4-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/butyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanolin (100 mg) liuosta jäätikassa (5 ml) kuumennettiin refluksoiden 8 tuntia. Seos haihdutettiin ja jäännös jauhettiin eetterin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena kiinteänä aineena (97 mg), sp. 119-20°. TLC systeemi B, R_f 0,8.

Esimerkki 14

3-metoksimetyyli-1-metyyli-5-//4-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/-butyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli

1-metyyli-3-//4-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/butyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanolin (149 mg) ja tionyylikloridin (3 ml) liuosta sekoitettiin 0,5 tuntia huoneen lämpötilassa ja liuos haihdutettiin. Jäännös liuotettiin metanoliin (5 ml) ja lisättiin natriumhydridin (200 mg) liuokseen metanolissa (5 ml). Seosta sekoitettiin 18 tuntia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen haihdutettiin ja jäännös jaettiin etyyliasetaatin ja veden kesken. Orgaaniset uutteen kuivattiin ja haihdutettiin öljyksi, joka kromatografoitiin silikalla käyttämällä etyyliasetaatti:isopropanoli:vesi:0,88 ammoniakkia (25:15:8:2), jolloin saatiin otsikkoyhdiste (108 mg).

TLC systeemi B, R_f 0,6. NMR ($CDCl_3$) 2,8,t,(1H); 3,0-3,3,m,(4H); 5,67,s,(2H); 5,72,t,(1H); 6,00,lev.t,(2H); 6,3-6,6,m,(10H); 7,6,m,(4H); 8,0-8,7m,(10H).

68395

Esimerkki 15

1-metyyli-N-//3-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/propyyli/amino/-
1H-1,2,4-triatsoli-3-etanoli, tartraattisuola

Etyyli 1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/propyyli/-
 amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-asetatin (0,3 g) ja litiumalumiinihydri-
 diin (100 mg) suspensiota tetrahydrofuraanissa (50 ml) sekoitettiin
 25^o:ssa typen alla 24 tuntia. Seos sammutettiin vedellä ja uutettiin
 etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset uutteen haihdutettiin ja
 jäännös kromatografoitiin, jolloin saatiin vaaleankeltaista öljyä,
 joka liuotettiin kiehuvaan sykloheksaaniin. Kuuman liuoksen annettiin
 jäähtyä huoneen lämpötilaan. Saostunut öljy käsiteltiin (d)-viini-
 hapon kyllästetyllä etyyliasetaattiliuoksella, jolloin saatiin otsik-
 koyhdiste valkoisena jauheena (80 mg).

NMR (vapaa emäs) (CDCl₃); 2,8,t,(1H); 3-3,3,m,(3H); 5,3,t,(1H);
 5,9,t,(2H); 6,13,t,(2H); 6,0,lev.s,(1H); 6,4,q,(2H); 6,52,s,(3H);
 6,57,s,(2H); 7,2,t,(2H); 7,65,m,(4H); 7,88,m,(2H); 8,5,m,(6H)
 TLS systeemi A R_f 0,55.

Esimerkki 16

a) 5-/2-///5-/(dimetyyliamino)metyyli/-2-tienyyli/metyyli/tio/etyyli/-
1-metyyli-3-fenyylimetyyli-1H-1,2,4-triatsoli-5-amiini

2-(fenyyli)-N-///2-///5-/(dimetyyliamino)metyyli/-2-tienyyli/metyyli/-
tio/etyyli/amino/ /1-metyyli-2-(fenyylimetyyleeni)hydratsino/metylee-
ni/asetamidi

5-///2-(amino)etyyli/tio/metyyli/-N,N-dimetyyli 2-tiofeenimetaani-
 amiin (C) (1,0 g) ja metyyli 1-metyyli-N-fenyliasetyyli-2-(fenyyli-
 metyleeni)hydratsiinikarboksimidotioaatin (A) (1,42 g) seosta kuu-
 mennettiin 60^o:ssa 3 tuntia vesipumpun tyhjiössä, jolloin saatiin
 otsikkoyhdiste (1,9 g) värittömänä öljynä.

TLC systeemi A, R_f 0,61

5-/2-///5-/(dimetyyliamino)metyyli/-2-tienyyli/metyyli/tio/etyyli/-
1-metyyli-3-fenyylimetyyli-1H-1,2,4-triatsoli-5-amiini

2N suolahappoa (5 ml) lisättiin 2-(fenyyli)-N-///2-///5-/(dimetyyli-
 amino)metyyli/-2-tienyyli/metyyli/tio/etyyli/amino/ /1-metyyli-2-

68395

(fenyylimetyyleeni)hydratsino/metyleeni/astamidin (1,9 g) liuokseen tolueenissa (20 ml) ja seosta kuumennettiin 30 minuuttia höyryhauhteella. Vesikerros pestiin tolueenilla, käsiteltiin kaliumkarbonaatilla ja haihdutettiin tyhjiössä. Jäännös liuotettiin etyyliasetaat-tiin, suodatettiin ja suodos haihdutettiin öljyksi, joka kromatografoitiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,47 g) vaaleanoranssin värisenä öljynä.

TLC systeemi A, R_f 0,55.

Saatu: C, 60,0; H, 6,8; N, 17,1;

$C_{20}H_{27}N_5S_2$ laskettu: C, 59,8; H, 6,8; N, 17,4 %

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavoin kyseeseen tulevasta metyyli 1-metyyli N-asyyli-2-(fenyylimetyyleeni)hydratsiinikarboksimidotioaatista ja vastaavasta diamiinista

b) A (0,5 g) ja 5-/(2-aminoettyli)tio/metyyli/-N,N-dimetyyli-2-furaanimetaaniamiini (0,33 g) antoivat 5-/2-///5-/(dimetyyliamino)-metyyli/-2-furanyyli/metyyli/tio/ettyli/-1-metyyli-3-fenyylimetyyli-1H-1,2,4-triatsoli-5-amiinia (0,21 g).

TLC systeemi A, R_f 0,61

NMR ($CDCl_3$): 2,6-2,8,m,(5H); 3,95,s,(2H); 5,60,t,(1H); 6,12,s,(2H); 6,32,s,(2H); 6,55-6,63,m,(7H); 7,25,t,(2H); 7,79,s,(6H).

c) A (1,21 g) ja 5-/(2-aminoettyli)tio/metyyli/-3-N,N-trimetyyli-2-furaanimetaaniamiini (0,85 g) antoivat 5-/2-///5-/(dimetyyliamino)-metyyli/-4-metyyli-2-furanyyli/metyyli/tio/ettyli/-1-metyyli-3-fenyylimetyyli-1H-1,2,4-triatsoli-5-amiinia (0,42 g) vaaleankeltaisena öljynä.

TLC systeemi A, R_f 0,58

NMR ($CDCl_3$): 2,6-2,9,m,(5H); 4,06,s,(1H); 6,16,s,(2H); 5,53,t,(1H); 6,40,s,(2H); 6,58-6,61,m,(7H); 7,27,7,(2H); 7,8,s,(6H); 8,1,s,(3H);

d) N-/2-(asetyylioksi)asetyyli/-1-metyyli-2-fenyylimetyyleeni)hydratsiinikarboksimidotioaatti (B) (0,75 g) ja 3-/3-/(1-heksametyyleeni-iminyyli)metyyli/fenoksi/propaaniamiini (0,64 g) antoivat 1-metyyli-5-/3-3-/(1-heksametyyleeni-iminyyli)metyyli/fenoksi/propyyli/amino-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanolia (0,32 g), sp. 80-82°.

e) B (1,37 g) ja diamiini C (1,0 g) antoivat 5-//2-///5-(dimetyyliamino)metyyli/-2-tienyyli)metyyli/tio/etyyli/amino/-1-metyyli-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanolia (0,2 g).

TLC systeemi B, R_f 0,48

NMR ($CDCl_3$); 3,25,m,(2H); 5,1,m,(2H); 5,5,s,(2H); 6,16,s,(2H); 6,35-6,5,m,(7H); 7,22,t,(2H); 7,77,s,(6H).

f) B (0,75 g) ja 3-/3-(1-pyrrolidinyylimetyyli)fenoksi/propaaniamiini (0,57 g) antoivat 1-metyyli-5-/3-/3-(1-pyrrolidinyylimetyyli)fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanolia (0,4 g) sp. 105-7°.

Saatu: C, 62,9; H, 7,9; N, 20,7

$C_{18}H_{27}N_5O_2$ laskettu: C, 62,6; H, 7,9; N, 20,3 %

g) B (0,75 g) ja 5-//(2-aminoetyyli)tio/metyyli/-3-N,N-trimetyyli-2-furaanimetaaniamiini (0,5 g) antoivat 5-//2-///5-(dimetyyliamino)metyyli/-4-metyyli-2-furanyyli/metyyli/tio/etyyli/amino/-1-metyyli-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanolia (0,32 g). TLC systeemi B, R_f 0,53.
NMR ($CDCl_3$) 4,02,s,(1H); 5,32-5,48,m,(3H); 6,37,s,(2H); 6,50-6,7,m,(7H); 7,25,t,(2H); 7,82,s,(6H); 8,08,s,(3H).

Esimerkki 17

$\alpha,\alpha,1$ -trimetyyli-5-//4-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/butyli/-amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli

N-/3-(1-hydroksi-1-metyylietyyli)-1-metyyli-1H-1,2,4-triatsol-5-yyli/-4-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/butaaniamidi

Metyyli 1-metyyli-5-//1-okso-4-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/-butyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-karboksylaatin (508 mg) liuos tetrahydrofuraanissa (10 ml) 78°:ssa käsiteltiin metyylimagnesiumjodidin liuoksella /magnesiumlastuista (400 mg) ja metyyljodidista (0,7 ml) eetterissä (10 ml) valmistettu liuos (1,6 ml)/. Seos pidettiin 0,5 tuntia 78°:ssa, minkä jälkeen sen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan. Tämän jälkeen lisättiin vettä. Seos jaettiin etyyliasetaatin ja 2N natriumhydroksidin kesken, vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla ja yhdistetyt orgaaniset uutteet kuivatettiin ja haihdutettiin tyhjiössä. Jäännös kromatografoitiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (358 mg) öljynä.

TLC systeemi B, R_f 0,8.

68395

TLC systeemi B, R_f 0,8.

$\alpha,\alpha,1$ -trimetyyli-5-//4-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/butyyli/-
amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli

N-/3-(1-hydroksi-1-metyylietyyli)-1-metyyli-1H-1,2,4-triatsol-5-yyli/-
4-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/butaaniamidin (308 mg) sekoi-
tettu liuos tetrahydrofuraanissa (20 ml) typen alla käsiteltiin
litiumalumiinihydridillä (0,5 g) jäähauteella. Seosta sekoitettiin
huoneen lämpötilassa 24 tuntia, lisättiin vettä ja uutettiin etyyli-
asetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivatettiin ja haihdutet-
tiin öljyksi (300 mg), joka kromatografoitiin silikalla käyttämällä
etyyliasetatti:isopropanoli:vesi:0,88 ammoniakkia (25:15:8:2),
jolloin saatiin otsikkoyhdiste (224 mg) öljynä. TLC systeemi B,
 R_f 0,7. NMR ($CDCl_3$): 2,80,t,(1H); 3,0-3,3,m,(3H); 5,65,t,(1H);
6,02,s,(2H); 6,52,m,(7H); 7,60,m,(4H); 8,0-8,7,m,(10H); 8,46,s,(6H).

Esimerkki 18

1-metyyli-5-//4-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/butyyli/amino/-
1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli

1-metyyli-5-//4-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/butyyli/amino/-
1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli, asetaatin (5 mg) sekoitettu liuos
etanolissa (1 ml) käsiteltiin 2N natriumhydroksidiliuoksella (0,5 ml).
Seos pidettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa, haihdutettiin tyhjiössä
ja jäännös jaettiin etyyliasetaatin ja veden kesken. Vesikerros
uutettiin etyyliasetaatilla ja yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivat-
tiin ja haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (4 mg)
valkoisena kiinteänä aineena, sp. 82-83°. TLC systeemi B, R_f , identti-
nen esimerkin 7 tuotteen kanssa.

Esimerkki 19

1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyyli)metyyli/fenoksi/propyyli/amino/-
1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli

3-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/propaaniamiinia (1,24 g) ja
N-/2-asetyylioksi)asetyyli/-1-metyyli-2-(fenyyylimetyyleeni)hydratsiini-
karboksimidotioaattia (1,535 g) kuumennettiin yhdessä 3 tuntia 50°:ssa.

68395

Jäännösöljy käytettiin puhdistamatta. Se liuotettiin asetoniin (30 ml) ja liuokseen lisättiin 2N suolahappoa (5 ml). Liuosta sekoitettiin 1,5 tuntia huoneen lämpötilassa ja annettiin seistä yön yli sekoittamatta. Lisättiin toinen erä 2N suolahappoa (5 ml) ja liuosta kuumennettiin 2 tuntia refluksoiden. Lisättiin vettä (50 ml) ja vesiliuos pestiin etyyliasetaatilla ja tehtiin emäksiseksi ylimäärällä kiinteää natriumkarbonaattia. Emäksinen liuos uutettiin etyyliasetaatilla ja orgaaniset uutteen haihdutettiin, jolloin saatiin otsikko-yhdiste valkoisena kiinteänä aineena (1,1 g) sp. 119°.

TLC systeemi B, R_f 0,7

Esimerkki 20

Seuraava yhdiste valmistettiin esimerkin 11 menetelmällä:

3-/4-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/propaaniamiini (0,61 g) ja metyyli N-/2-(asetyylioksi)asetyyli/-1-metyyli-2-(fenyyylimetyyleeni)-hydratsiinikarboksi-imidotioaatti (0,75 g) antoivat 2-(asetyylioksi)-N-///3-/4-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/propyyli/amino/ /1-metyyli-(2-fenyyylimetyyleeni)hydratsino/metyleeni/asetamidi (1,2 g).

TLC systeemi A, R_f 0,59

Edellä saatu asetamidi (1,2 g) tehtiin happameksi, jolloin saatiin 1-metyyli-N-///3-/4-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli

TLC systeemi A, R_f 0,6. NMR ($CDCl_3$) 2,78,d,(2H), 3,20,d,(2H); 5,48,s,(2H); 5,94,t,(2H); 6,42,q,(2H); 6,52,s,(3H); 6,62,s,(2H); 6,8,lev.s,(1H); 7,68,m,(4H); 7,9,m,(2H); 8,3-8,7,m,(6H).

Esimerkki 21

α ,1-dimetyyli-N-///4-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/butyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli

1-metyyli-N-///4-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/butyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-karbaldehydi

Dimetyylisulfoksidia (304 mg) lisättiin oksalylikloridin (254 mg) liuokseen dikloorimetaanissa (20 ml) -60°:ssa typen alla. Liuosta sekoitettiin 2 minuuttia -50 - -60°:ssa ja lisättiin 1-metyyli-N-///4-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/butyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-

68395

3-metanolin (0,5 g) liuos dikloorimetaanissa (10 ml). Seosta sekoitettiin 15 minuuttia -50 - -60° :ssa, minkä jälkeen reaktio sammutettiin trietyyliamiinilla (657 mg). Liuoksen annettiin lämmetä 25° :een. Tämän jälkeen laimennettiin vedellä. Vesifaasi uutettiin dikloorimetaanilla ja yhdistetyt orgaaniset uutteet kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste vaaleankeltaisena öljynä (0,4 g). TLC systeemi A, R_f 0,55.

α ,1-dimetyyli-N-//4-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/butyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli

Metyylitiumin liuos / (0,6 m eetterissä), 10 ml/ lisättiin edellä saadun karbaldehydin (0,4 g) liuokseen tetrahydrofuraanissa (20 ml) 25° :ssa typen alla. Seosta sekoitettiin 12 tuntia, reaktio sammutettiin vedellä ja seos uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset uutteet haihdutettiin, jolloin saatiin keltaista öljyä (0,3 g). TLC systeemi C, R_f 0,3.

Esimerkki 22

Esimerkin 16 menetelmiä seuraten, N-/2-(asetyylioksi)asetyyli/-1-metyyli-2-(fenyyylimetyyleeni)hydratsiinikarboksi-imidotioaatti (0,75 g) ja 3-/3-/1-(4-hydroksipiperidinyyli)metyyli/fenoksi/propaaniamiini/ (0,65 g) antoivat 1-metyyli-5-//3-/3-/1-(4-hydroksipiperidinyyli)metyyli/fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanolia (0,3 g). TLC systeemi B, R_f 0,4. NMR ($CDCl_3$) 2,80,t,(1H); 3,0-3,3,m,(3H); 4,63,t,(1H); 5,52,s,(2H); 5,8-6,1,m,(5H); 6,3-6,7,m,(7H); 7,1-7,4,m,(2H); 7,7-8,7,m,(8H).

Esimerkki 23

3-fenyyylimetyyli-N-/3-/3-/(dimetyyliamino)metyyli/fenoksi/propyyli)-1H-1,2,4-triatsoli-5-amiini

3-(3-aminopropoksi)-N,N-dimetyylibentseeni-metaaniamiinin (1,46 g) ja metyyli-isotioseemikarbatsidi-hydrojodidin (2,75 g) seosta kuumentettiin 6 tuntia 40° :ssa. Jäljelle jäänyt kumimainen aine liuotettiin etanoliin ja käsiteltiin viinihapon etyyliasetaattiliuoksella. Saostunut kiinteä aine erotettiin suodattamalla ja sitä kuumennettiin yhdessä fenyylietikkahapon (3,0 g) kanssa refluksoivassa etanolissa

68395

(50 ml) 72 tuntia. Seos jäähdytettiin, tehtiin emäksiseksi natriumhydroksidilla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen uute puhdistettiin pylväskromatograafisesti, jolloin etyyliasetaatista uudelleenkiteyttämisen jälkeen saatiin otsikkoyhdiste kiinteänä aineena (0,06 g), sp. 140-141⁰; TLC systeemi A, R_f 0,49.

Esimerkki 24

(a) N-/5-//3-/3-(1-piperidinyylimetyyli)-fenoksi/propyyli/amino/-1-metyyli-1H-1,2,4-triatsoli-3-yyli)-N'-fenyliurea

1-metyyli-N⁵-/3-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/propyyli/-1H-1,2,4-triatsoli-3,5-diamiinin (1,5 g) ja fenyyli-isotiosyanaatin (0,52 g) liuosta kuivassa asetonitriilissä kuumennettiin refluksoiden noin 48 tuntia. Liuotin poistettiin ja jäljelle jäänyt kiinteä aine kiteytettiin etyyliasetaatista, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (1,07 g), sp. 137-9⁰, TLC systeemi A, R_f 0,57.

(b) Samalla tavoin, paitsi että tuote kiteytettiin asetonitriilistä ja metanolista, 1-metyyli-N⁵-/2-///5-/(dimetyyliamino)metyyli/-4-metyyli-2-furanyyli/metyyli/tio/etyyli/-1H-1,2,4-triatsoli-3,5-diamiini (1 g) ja fenyyli-isosyanaatti (0,35 ml) antoivat N-/5-//2-///5-/(dimetyyliamino)metyyli/-4-metyyli-2-furanyyli/metyyli/tio/etyyli/amino/-1-metyyli-1H-1,2,4-triatsoli-3-yyli/-N'-fenyliureaa (0,65 g), sp. 166-7⁰ TLC systeemi A, R_f 0,5.

Esimerkki 25

1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-oni

Seuraava yhdiste valmistettiin käyttämällä valmisteen 5 menetelmää: metyyli 1-metyyli-2-(fenyylimetyyleeni)hydratsiinikarboksimidotioaatti, hydrojodidi (2,35 g) ja metyyliklooriformaatti (0,58 ml) antoivat metyyli-N-metoksikarbonyyli-1-metyyli-2-(fenyylimetyyleeni)hydratsiinikarboksimidotioaattia (0,65 g), sp. 85-6⁰.

Seuraava yhdiste valmistettiin esimerkin 11 menetelmällä: 3-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/propaaniamiini (0,62 g) ja metyyli-N-metoksikarbonyyli-1-metyyli-2-(fenyylimetyyleeni)hydratsiinikarboks-

imidotioaatti (0,59 g) antoivat metyyli //-1-metyyli-2-(fenyyli-metyleenihydratsino/ //3-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/-propyyli/amino/metyleenikarbamaattia (0,9 g).

TLC silika, metanoli, R_f 0,35.

Edellä saatu karbamaatti (0,6 g) tehtiin happameksi, jolloin saatiin 1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyylimetyyli) fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-oni, tartraattia (0,03 g).

TLC systeemi B, R_f 0,23

NMR (D_2O): 2,50,t,(1H); 2,8-3,0,m,(3H); 5,45,s,(2H); 5,8,s+m,(4H); 6,4-6,6,m,(4H); 6,73,s,(3H); 7,05,t,(2H); 7,7-8,6,m,(8H).

Esimerkki 26

Seuraavat yhdisteet valmistettiin käyttämällä esimerkin 16 menetelmää: Metyyli-N-/2-(asetyylioksi)asetyyli/-1-metyyli-2-(fenyylimetyleenihydratsiinikarboksimidotioaatti (0,75 g) ja 3-(3-aminopropoksi)-N,N-dimetyylibentseenimetaaniamiini (0,51 g) antoivat 1-metyyli-5-//3-/3-(dimetyyliamino)metyyli/fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanolia (0,3 g).

TLC systeemi B, R_f 0,52.

NMR ($CDCl_3$): 2,76,t,(1H); 3-3,3,m,(3H); 5,4-5,9,m,(6H); 6,42-6,64,m,(8H); 7,8-7,9,m,(8H).

Esimerkki 27

5-//3-/3-(fenyylimetyyliamino)metyyli/fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli

5-//3-(3-formyylifenoksi)propyyli/amino/-1-metyyli-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanolin (532 mg) liuos etanolissa (15 ml) käsiteltiin bentsyyliamiinilla (5 ml) ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1,5 tuntia. Liuos käsiteltiin natriumboorihydridillä (500 mg) ja seosta sekoitettiin 16 tuntia huoneen lämpötilassa. Seos haihdutettiin ja jäännös jaettiin 2N suolahapon ja etyyliasetaatin kesken. Vesikerros pestiin etyyliasetaatilla, neutraloitiin kaliumkarbonaatilla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt uutteen kuivatettiin ja haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin öljyä. Tämä öljy kromatografoitiin silikageelillä käyttämällä metanoli-etyyliasetaatin (1:1) seosta, jolloin saatiin otsikkoyhdiste öljynä (315 mg).

68395

TLC silika: metanoli, R_f 0,5

NMR ($CDCl_3$): 2,72,s+t,(6H); 3,0-3,3,m,(3H); 5,24,lev.t,(1H); 5,52,s,(2H); 5,98,t,(2H); 6,1-6,7,m,(8H); 6,60,s,(3H); 7,98,m,(2H).

Seuraava yhdiste valmistettiin samalla tavoin edellä saadusta aldehydistä (A) ja l-heptyyliamiinista.

(1) A (558 mg) ja l-heptyyliamiini (5 ml) antoivat 5-//3-/3-/(l-heptyyliamino)metyyli/fenoksi/propyyli/amino/-lH-1,2,4-triatsoli-3-metanolia, öljymäistä (153 mg).

TLC silika; metanoli, R_f 0,3

NMR ($CDCl_3$): 2,80,t,(1H); 3,1-3,3,m,(3H); 5,50,s+m,(3H); 5,97,t,(2H); 6,30,s,(2H); 6,50,q,(2H); 6,58,s,(3H); 6,90,lev.s,(2H); 7,41,t,(2H); 7,96,m,(2H); 8,3-8,9,m,(10); 9,2,lev.t,(3H).

Esimerkki 28

N-/5-//4-/5-/(dimetyyliamino)metyyli/-2-furanyyli/butyli/amino/-l-metyyli-lH-1,2,4-triatsol-3-yyli/-N¹-fenyyliurea

N⁵-/4-/5-/(dimetyyliamino)metyyli/-2-furanyyli/butyli/ l-metyyli-lH-1,2,4-triatsoli-3,5-diamiini

N-syano-l-metyyli-2-(fenyyli-metyyleeni)-hydratsiinikarboksimidoti-hapon metyyliestein (2,32 g) ja 4-/5-/(dimetyyliamino)metyyli/-2-furanyyli/butaaniamiinin (1,96 g) seosta kuumennettiin 60^o:ssa 1 tunti vesipumpun paineessa. Jäännösöljy käsiteltiin enempää puhdistamatta. Sitä sekoitettiin 0,5 tuntia 2N suolahapon (10 ml) kanssa. Happamen liuoksen pH säädettiin kaliumkarbonaatilla arvoon 9 ja liuos pestiin tolueenilla. Vesifaasiin lisättiin ylimäärä kaliumkarbonaattia, minkä jälkeen uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaniset uutteen kuivatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin kiinteää ainetta, joka kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista. Näin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena kiinteänä aineena (2,1 g), sp. 105^o.

Esimerkin 24 menetelmää käyttäen:

N⁵-/4-/5-/(dimetyyliamino)metyyli/-2-furanyyli/butyli/-l-metyyli-lH-1,2,4-triatsoli-3,5-diamiini (0,73 g) ja fenyyli-isosyanaatti (0,25 ml) antoivat N-/5-//4-/5-/(dimetyyliamino)metyyli/-2-furanyyli/butyli/-amino/-l-metyyli-lH-1,2,4-triatsol-3-yyli/-N¹-fenyyliureaaa (0,67 g) sp. 124-5^o.

TLC systeemi C, R_f 0,42.

Esimerkki 29

68395

Seuraavat yhdisteet valmistettiin käyttämällä esimerkin 16 menetelmää.

a) 4-/5-/(dimetyyliamino)metyyli/2-furanyyli/butaaniamiini (1,96 g) ja metyyli 1-metyyli-N-fenyli-asetyyli-2-(fenyylimetyyleeni)hydratsiinikarboksimidotioaatti (3,25 g) antoivat 5-/4-/5-/(dimetyyliamino)metyyli/-2-furanyyli/butyli/-1-metyyli-3-fenyylimetyyli-1H-1,2,4-triatsoli-5-amiinia (2,0 g).

TLC systeemi B, R_f 0,52.

NMR ($CDCl_3$): 2,6-2,9,m,(5H); 3,98,d,(1H); 4,13,d,(1H); 5,80,t,(1H); 6,13,s,(2H); 6,13,s,(2H); 6,60-6,65,m,(7H); 7,38,t,(2H); 7,80,s,(6H); 8,3,m,(4H).

b) 4-/5-/(dimetyyliamino)metyyli/-2-furanyyli/butaaniamiini (1,1 g) ja N-/2-(asetyylioksi)asetyyli/-1-metyyli-2-(fenyylimetyyleeni)hydratsiinikarboksimidotioaatti (1,9 g) antoivat 5-//4-/-/(dimetyyliamino)metyyli/-2-furanyyli/butyli/amino/-1-metyyli-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanolia (0,5 g), sp. 88-90°.

TLC systeemi C, R_f 0,34.

Esimerkki 30

(a) 1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/propyyli/-amino-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli, sulfaatti (1:1)

1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanolia (300 mg) liuotettiin etyyliasetaattiin (20 ml) kuumentamalla. Lisäämällä muutama tippa etanolia saatiin kirkas liuos. Tipottain lisättiin 0,45 ml:n erä väkevän rikkihapon (1 ml) kuumaa liuosta etanolissa (9 ml). Jäähdytettäessä ja seisoettaessa eronnut kiinteä aine erotettiin suodattamalla, pestiin dietyyliesterillä ja kuivattiin tyhjiössä, jolloin saatiin otsikko-yhdiste valkoisena kiteisenä aineena (400 mg), sp. 170°.

Samalla tavoin:

68395

(b) Vapaan emäksen (300 mg) liuos, kuten edellä kohdassa (a), käsiteltiin viinihapon (125 mg) kuumalla liuoksella etanolissa (10 ml), jolloin saatiin tartraattisuola (2:1) valkoisena kiteisenä aineena (50 mg), sp. 144°.

(c) Vapaan emäksen (300 mg) liuos, kuten edellä kohdassa (a), käsiteltiin meripihkahapon (99 mg) kuumalla liuoksella etanolissa (10 ml), jolloin saatiin sukkinaattisuola (2:1) valkoisena kiteisenä aineena (150 mg). sp. 137°.

Esimerkki 31

(i) 1-[[3-(3-bromipropoksi)fenyyli]metyyli]piperidiini

Seokseen, joka sisälsi 3-(1-piperidinyylimetyyli)fenolia (19,1 g) ja kaliumhydroksidia (5,4 g) sekä asetonitriiliä (150 ml) sekoitettiin kaksi tuntia lämpötilassa 20°C ja lisättiin tämän jälkeen tipottain tunnin aikana 1,3-etibromipropaaniin (80,7 g) asetonitriilissä (50 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 18 tuntia lämpötilassa 20°C, väkevöitiin tyhjössä, liuotettiin 2N-suolahappoon ja pestiin eetterillä. Vesifaasi tehtiin emäksiseksi 5N-natriumhydroksidilla ja uutettiin eetterillä. Orgaaninen uute haihdutettiin jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (17,2 g) oranssinvärisenä öljynä.

NMR (CDCl₃) 2,7 - 2,9, m, (1H); 3,0 - 3,3, m, (3H); 5,9, t, (2H);
6,35, t, (2H); 6,5, s, (2H); 7,4 - 7,7, m, (6H);
8,2 - 8,7, m, (6H).

(ii) 1-metyyli-3-(fenyyylimetyyli)-5-[[3-[[3-(1-piperidinyylimetyyli)-fenoksi]-propyyliamino]-1H-1,2,4-triatsoli

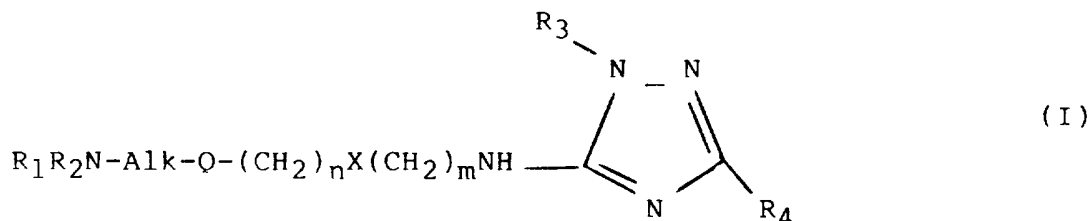
1-metyyli-3-(fenyyylimetyyli)-1H-1,2,4-triatsol-5-amiinia (0,050 g), 1-[[3-(3-bromipropoksi)fenyyli]metyyli]piperidiiniä (0,081 g), natriumhydroksidia (0,012 g) ja 1-metyyli-2-pyrrolidinonia (1 ml) kuumentettiin lämpötilassa 100°C kaksi tuntia ja lämpötilassa 140°C lisäksi neljä tuntia. Liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännös jaettiin veteen ja etyyliasetaattiin. Orgaaninen uute kuivattiin (magnesiumsulfaattilla) ja haihdutettiin, jolloin saatiin öljy (0,06 g)

josta otsikkoyhdiste (0,6 mg) erotettiin korkeapaineisella neste-kolonnikromatografialla käyttämällä 20 cm x 4,6 mm sisähalkaisija, 5 μ m partisilkolonnia ympäröivässä lämpötilassa virtausmäärän ollessa 2 ml/min⁻¹ ja detektoria u.v. @ 210 nm.

Käytetty liikkuva faasi oli heksaani:etanoli:vesi:ammoniakin (1662:332:4:1) seos. Otsikkoyhdisteen R_t = 5,35 m ja u.v.-spektrin (λ max 265 nm, 270 nm) oli identtinen alkuperäsnäytteen kanssa joka oli valmistettu brittiläisen patentin 2 047 238 esimerkin 16a mukaisesti.

Patenttivaatimukset

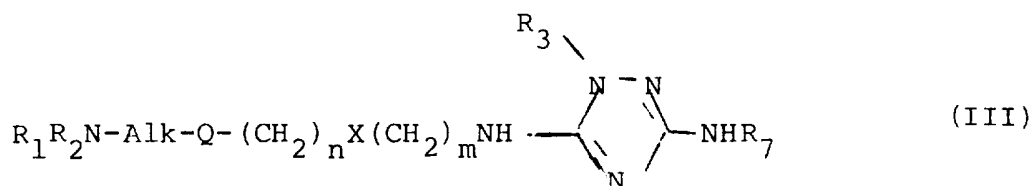
1. Menetelmä valmistaa farmakologisesti vaikuttavia triatsolihdisteitä, joiden kaava (I) on



jossa kaavassa

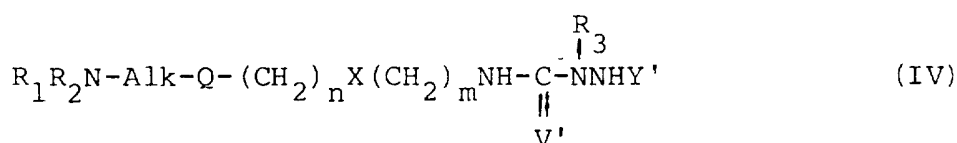
R₁ on vety tai C₁₋₄ alkyylili ja R₂ on C₁₋₈ alkyylili, C₅₋₈ sykloalkyyli, C₃₋₆ alkenyyli, bentsyyli, trifluori-C₁₋₄ alkyylili tai C₁₋₄ alkyylili, joka on substituoitu hydroksilla, C₁₋₄ alkoksilla, aminolla, C₁₋₄ alkyyliminolla tai di-C₁₋₄ alkyyliminolla, tai R₁ ja R₂ voivat yhdessä typpiätoimin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, muodostaa pyrrolidiini- tai piperidiinirenkaan, joka voi olla substituoitu 4-asemassa hydroksilla tai metyyllillä, tai tetrahydropyridiini-, morfoliini-, 2,6-dimetyylimorfoliini-, heksametyleeni-imiini- tai heptametyleeni-imiinirenkaan; Alk on 1-4-hiiliätoimin alkyleeniketju; Q on 2,5-disubstituoitu furaani- tai tiofeenirenkas, jolloin furaanirenkassa on valinnaisesti lisäsubstituentti R₆ ryhmän R₁R₂N-Alk-vieressä, jossa R₆ on C₁₋₄ alkyylili, joka voi olla substituoitu C₁₋₄ alkoksilla, tai Q on 1,3- tai 1,4-disubstituoitu bentseenirenkas; X on -CH₂-, -O- tai -S-; n on 0, 1 tai 2; m on 2, 3 tai 4; R₃ on vety, C₁₋₄ alkyylili tai C₂₋₄ hydroksialkyylili ja R₄ on bentsyyli, hydroksi-C₁₋₄ alkyylili, C₁₋₆ alkanoyylioksi-C₁₋₄-alkyyli, aroyylioksi-C₁₋₄ alkyylili, aroyyli-C₂₋₅ alkanoyylioksi-C₁₋₄-alkyyli, C₁₋₄-alkoksi-C₁₋₄ alkyylili, aroyylioksi-C₁₋₄ alkyylili tai C₁₋₄ alkyylioksi-C₁₋₄ alkyylili, hydroksi tai ryhmä NR₇R₈ jossa R₇ on vety tai C₁₋₄ alkyylili ja R₈ on ryhmä COR₉, jossa R₉ on vety, C₁₋₄ alkyylili, aroyyli, C₁₋₄ alkoksi tai heteroaryyli tai R₈ on ryhmä CONHR₁₁, jossa R₁₁ on aroyyli, jolloin aroyyllilla tarkoitetaan fenyyliä tai yhdellä tai useammalla C₁₋₃ alkyylili- tai C₁₋₃-alkoksiryhmällä tai halogeeniatomilla substituoitua fenyyliä ja heteroaryyllilla tarkoitetaan 5- tai 6-jäsenistä monosyklistä rengasta, joka sisältää 1-3 happi-, typpi ja/tai rikkiätoimia, edellyttäen että kun X on happi ja n on 0 niin Q on bentseeni; ja sen fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja, hydraatteja ja bioprekursoreita, t u n n e t t u siitä, että a) yhdisteen, jossa R₄ on ryhmä NR₇R₈, valmistamiseksi käsitellään aminotriatsoli (III)

68395



jossa R_1 , R_2 , R ja R_7 tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I) tai niiksi helposti³ muunnettavissa olevia ryhmiä, reagenssilla, joka kykenee korvaamaan vetyatomien ryhmissä NHR_7 ryhmällä R_8 , jossa R_8 tarkoittaa samaa kuin kaavassa (I);

b) yhdisteiden, joissa R_4 on jokin muu kuin asyylioksoalkyyli-ryhmä, valmistamiseksi, syklisoidaan kaavan (IV) mukainen yhdiste



jossa R_1 , R_2 , Alk , Q , X , R_3 , n ja m tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I) ja V' on $\overset{\parallel}{N}CR'_4$ ja Y' on vety, jossa V on happi tai rikki ja R'_4

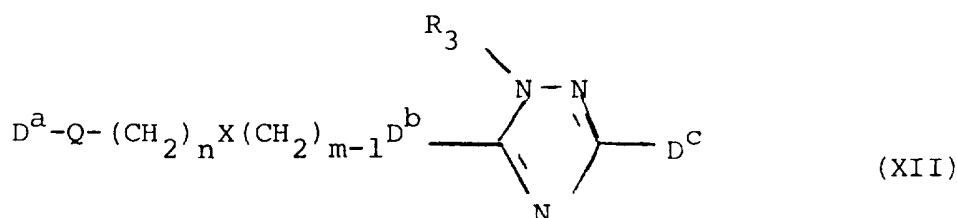
tarkoittaa samaa kuin R_4 tai ryhmää, joka voidaan muuntaa siksi syklisointireaktion olosuhteissa, tai halogeenia tai alkoksia;

tai V' on NH ja Y' on $\overset{\parallel}{Y}CR'_4$, jossa Y on rikki, happi tai NH paitsi,

että kun R'_4 on halogeeni tai alkoksi, Y ei voi olla NH , tai V' on rikki tai happi ja Y' on $\overset{\parallel}{NH}CR'_4$, jolloin valinnaisesti haluttaessa

suojataan lähtöaineen mikä tahansa reaktiivinen ryhmä ja sen jälkeen poistetaan suojaus;

c) pelkistetään kaavan (XII) mukainen yhdiste



jossa Q , n , X , m ja R_3 tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I), jolloin ainakin yksi ryhmistä D^a , D^b ja D^c on pelkistettävä ryhmä ja muilla ryhmillä on kyseeseen tuleva, kaavan (I) vastaava merkitys,

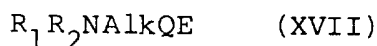
68395

D^a on R_1R_2NAlk - tai ryhmä, joka voidaan muuntaa täksi ryhmäksi pelkistysolosuhteissa, jossa kaavassa R_1 , R_2 ja Alk tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I);

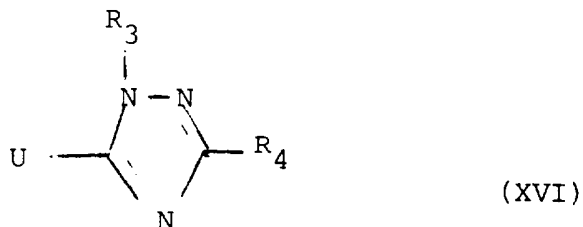
D^b on $-CH_2NH-$, $CONH-$ tai $-CH=N-$

D^c on kaavassa (I) määritellynlainen R_4 tai ryhmä, joka voidaan muuntaa täksi ryhmäksi pelkistysolosuhteissa, jolloin haluttaessa valinnaisesti suojataan lähtöaineen mikä tahansa reaktiivinen ryhmä ja sen jälkeen poistetaan suojaus;

d) kaavan (XVII) mukainen yhdiste



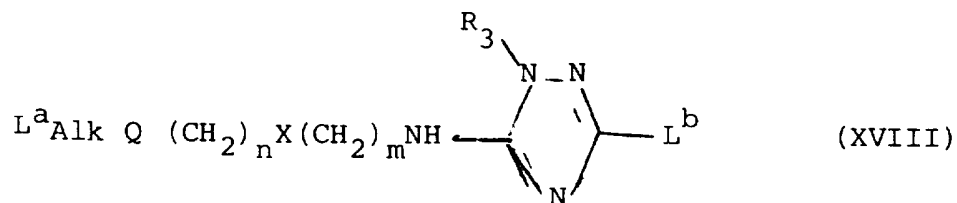
jossa E on $(CH_2)_nX(CH_2)_mP$ tai CH_2P' , jossa P ja P' ovat poistuvia ryhmiä, saatetaan reagoimaan kaavan (XIV) mukaisen triatsolin kanssa



jossa U on amino, $HS(CH_2)_mNH$ tai $HO(CH_2)_mNH$ ja R_4 tarkoittaa samaa kuin kaavassa (I) tai täksi ryhmäksi muunnettavissa olevaa ryhmää, jolloin haluttaessa valinnaisesti suojataan mikä tahansa lähtöaineen reaktiivinen ryhmä ja sen jälkeen poistetaan suojaus;

e) yhdisteiden, joissa R_4 on sekundäärinen tai tertiäärinen hydroksi-alkyyli-ryhmä, valmistamiseksi käsitellään vastaava yhdiste, jossa R_4 on ryhmä $(CH_2)_{q-1}CHO$, $(CH_2)_{q-1}CO_2R_{12}$ tai $(CH_2)_rCOR_{12}$, jossa q on kokonaisluku 1 - 6, r on 0 - 4 ja R_{12} on alkyyli-ryhmä, organometallisella johdoksella;

f) kaavan (XVIII) mukainen yhdiste



jossa joko L^a on R_1R_2N ja L^b on ryhmä $(CH_2)_qL^c$ tai L^a on ryhmä L^d ja L^b on R_4 , jolloin L^c ja L^d ovat poistuvia ryhmiä ja q on kokonais-

luku 1 - 6, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, joka kykenee korvaamaan ryhmän L^a ryhmällä R_1R_2N tai L^c niin, että ryhmä L^b muuntuu ryhmäksi R^4 , jolloin haluttaessa valinnaisesti suojataan lähtöaineen mikä tahansa reaktiivinen ryhmä ja sen jälkeen poistetaan suojaus;

g) yhdisteiden, joissa R_4 on asyylioksoalkyyli-ryhmä, valmistamiseksi, käsitellään vastaava hydroksialkyyliyhdiste sopivalla hapolla korotuksessa lämpötilassa; tai

h) yhdisteiden, joissa R_4 on hydroksialkyyli-ryhmä, valmistamiseksi poistetaan hydroksyyliä suojaava ryhmä hydroksiryhmästä;

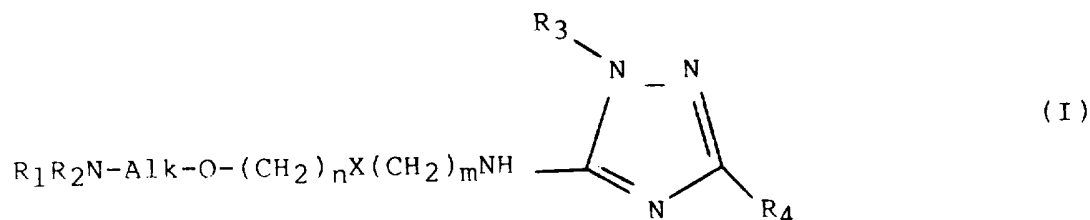
ja kun kaavan (I) mukainen yhdiste on saatu vapaana emäksenä, tämä vapaa emäs muunnetaan suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistettu kaavan I mukainen yhdiste on 1-metyyli-5-[[3-[3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi]propyyli]-amino]-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistettu kaavan I mukainen yhdiste on 1-metyyli-5-[[3-[3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi]propyyli]-amino]-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanolin sukkinaattisuola.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av farmakologiskt inverkan-
de triazolföreningar med formeln (I)

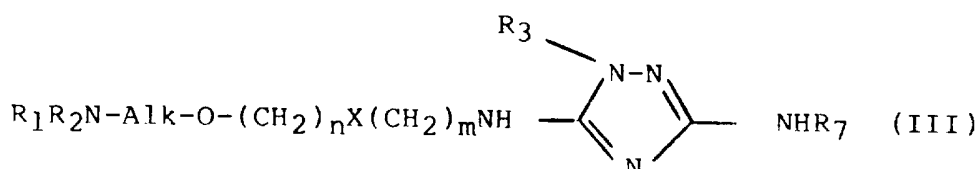


i vilken formel

R_1 är väte eller C_{1-4} alkyl och R_2 är C_{1-8} alkyl, C_{5-8} cykloalkyl, C_{3-6} alkenyl, benzyl, trifluor- C_{1-4} alkyl eller C_{1-4} alkyl, som substituerats med hydroxi, C_{1-4} alkoxi, amino, C_{1-4} alkylamin eller di- C_{1-4} alkylamino, eller R_1 och R_2 kan tillsammans med kväveatom, om de är bundna, bilda en pyrrolidinring eller en piperidinring, som kan vara substituerad i 4-ställning med hydroxi eller metyl, eller tetrahydropyridin-, morfolin-, 2,6-dimetylmorfolin-, hexametylenimin- eller heptametyleniminring; Alk är en 1-4 kolatoms alkylkedja; O är 2,5-disubstituerad furan- eller tiofenring, varvid i furanringen finns valbart en tilläggssubstituent R_6 invid gruppen $R_1R_2N-Alk-$, där R_6 är C_{1-4} -alkyl, som kan vara substituerad med C_{1-4} alkoxi, eller Q är 1,3- eller 1,4-disubstituerad benzenring; X är $-CH_2-$, $-O-$ eller $-S-$; n är 0, 1 eller 2; m är 2, 3 eller 4; R_3 är väte, C_{1-4} alkyl eller C_{2-4} hydroxialkyl och R_4 är benzyl, hydroxi- C_{1-4} alkyl, C_{1-6} alkanoyloxi- C_{1-4} -alkyl, aroyloxi- C_{1-4} alkyl, aryl- C_{2-5} alkanoyloxi- C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxi- C_{1-4} alkyl, aryloxi- C_{1-4} alkyl eller C_{1-4} alkyloxi- C_{1-4} alkyl, hydroxi eller gruppen NR_7R_8 där R_7 är väte eller C_{1-4} alkyl och R_8 är en grupp COR_9 , där R_9 är väte, C_{1-4} alkyl, aryl, C_{1-4} alkoxi eller heteroaryl eller R_8 är en grupp $CONHR_{11}$, där R_{11} är aryl, varvid med aryl avses fenyl eller med en eller flera C_{1-3} alkyl- eller C_{1-3} -alkoxigrupper eller halogenatomer substituerad fenyl och med heteroaryl avses en 5- eller 6-medlems monocyklisk ring, som innehåller 1-3 syre-, kväve- och/eller svavelatomer, förutsatt att då X är syre och n är 0 så är Q benzen; och dess fysiologiskt

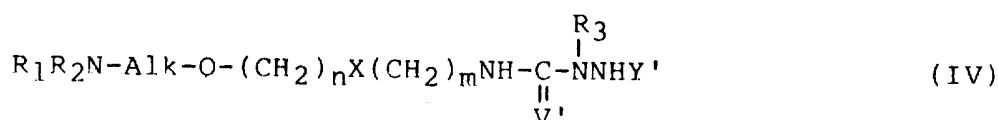
godtagbara salter, hydrater och bioföregångare, k ä n n e t e c k-
n a t därav, att

a) för framställning av en förening där R_4 är en grupp NR_7R_8 ,
behandlas aminotriazol (III)



där R_1 , R_2 , R_3 och R_3 avser samma som i formeln (I) eller till
dessa lätt överförbara grupper, med en reagens, som är i stånd
att ersätta väteatomen i grupperna NHR_7 med R_8 , där R_8 avser
samma som i formeln (I);

b) för framställning av föreningar, där R_4 är något annat än en
acyloxialkylgrupp, cykliseras en förening med formeln (IV)



där R_1 , R_2 , Alk, O, X, R_3 , n och m avser samma i formeln (I) och
 V' är NCR_4' och Y' är väte, där V är syre eller svavel och R_4'

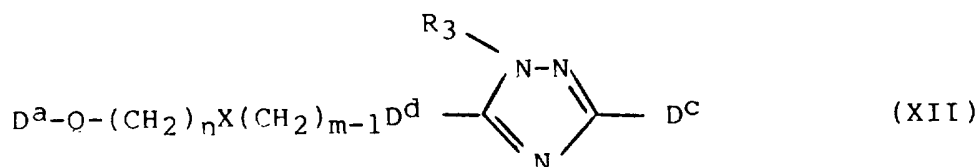
avser samma som R_4 eller en grupp, som kan överföras till denna
under betingelserna för cykliseringsreaktionen, eller halogen
eller alkoxi;

eller V' är NH och Y' är CR_4' , där Y är svavel, syre eller NH utom

att, där R_4' är halogen eller alkoxi, Y icke kan vara NH, eller
 V' är svavel eller syre och Y' är CR_4' , varvid valbart vid behov

skyddas vilken reaktiv grupp som helst i utgångsämnet och därefter
skyddet avlägsnas;

c) reduceras en förening med formeln (XII)



där Q, n, X, m och R₃ avser samma som i formeln (I), varvid åtminstone en av grupperna D^a, D^b och D^c är en reducerande grupp och de övriga grupperna har infrågavarande, formeln (I) motsvarande betydelse,

D^a är R₁R₂NAlk- eller grupp, som kan omvandlas till denna grupp under reduktionsbetingelserna, i vilken formel R₁, R₂ och Alk avser samma som i formeln (I);

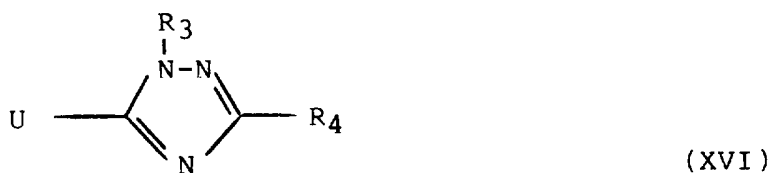
D^b är -CH₂NH-, CONH- eller -CH=N-

D^c är en i formeln (I) definierad R₄ eller en grupp, som kan överföras till denna grupp under reduktionsbetingelserna, varvid vid behov valbart skyddas vilken som helst reaktiv grupp i utgångsämnet och därefter avlägsnas skyddet;

d) en förening med formeln (XVII)

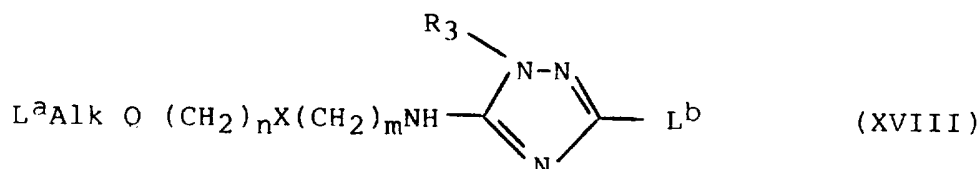


där E är (CH₂)_nX(CH₂)_mP eller CH₂P', där P och P' är avgående grupper, bringas att reagera med en triazol med formeln (XIV)



där U är amino, HS (CH₂)_mNH eller HO (CH₂)_mNH och R₄ avser samma som i formeln (I) eller en till denna grupp överförbar grupp, varvid vid behov valbart skyddas vilken som helst reaktiv grupp i utgångsämnet och därefter avlägsnas skyddet;

- e) för framställning av föreningar där R_4 är en sekundär eller tertiär hydroxialkylgrupp, behandlas motsvarande förening, där R_4 är en grupp $(CH_2)_{q-1}CHO$, $(CH_2)_{q-1}CO_2R_{12}$ eller $(CH_2)_rCOR_{12}$, där q är ett helhetstal 1 - 6, r är 0 - 4 och R_{12} är en alkylgrupp, med ett organometalliskt derivat;
- f) en förening med formeln (XVIII)



- där antingen L^a är R_1R_2N och L^b är en grupp $(CH_2)_q L^c$ eller L^a är en grupp L^d och L^b är R_4 , varvid L^c och L^d är avgående grupper och q är ett helhetstal 1 - 6, bringas att reagera med en förening, som är i stånd att ersätta gruppen L^a med en grupp R_1R_2N eller L^c så att gruppen L^b omvandlas till gruppen R_4 , varvid vid behov valbart skyddas vilken som helst reaktiv grupp i utgångsämnet och därefter avlägsnas skyddet;
- g) för framställning av föreningar, där R_4 är en acyloxialkylgrupp, behandlas motsvarande hydroxialkylförening med en lämplig syra vid förhöjd temperatur; eller
- h) för framställning av föreningar, där R_4 är en hydroxialkylgrupp, avlägsnas den hydroxylen skyddande gruppen från hydroxi-gruppen;
- och då föreningen med formeln (I) erhållits som fri bas, omvandlas denna fria bas till ett salt.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att den framställda föreningen med formeln (I) är 1-metyl-5-[[3-[3-(1-piperidinylmetyl)fenoxi]propyl]-amino]-1H-1,2,4-triazol-3-metanol.

3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att den framställda föreningen med formeln (I) är 1-metyl-5-[[3-[3-(1-piperidinylmetyl)fenoxi]propyl]-amino]-1H-1,2,4-triazol-3-metanols succinatsalt.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US) 4 128 658 (A 01 N 9/12), 4 154 834 (A 61 K 31/505).