



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) 175056

(13) B

(51) Int Cl⁵ C 07 D 253/06, A 61 K 31/53

Styret for det industrielle rettsvern

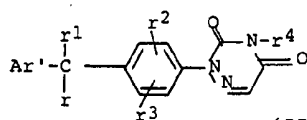
(21) Søknadsnr	885273	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	25.11.88	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	29.01.87	(30) Prioritet	30.01.86, GB, 8602342
(41) Alm. tilgj.	31.07.87		
(44) Utlegningsdato	16.05.94		
(62) Avdelt fra	870378		

(71) Patentsøker	Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, BE
(72) Oppfinner	Gustaaf Maria Boeckx, Oud-Turnhout, BE Alfons Herman Margaretha Raeymaekers, Beerse, BE Victor Sipido, Merksem, BE
(74) Fullmektig	Jan Helgerud, Bryns Patentkontor AS, Oslo

(54) Benevnelse **Analogifremgangsmåte for fremstilling av 2-(substituert fenyl)-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-dioner**

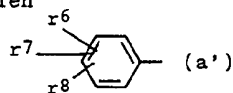
(56) Anførte publikasjoner NO A 853037, EP A2 170316, US A 4631278

(57) Sammendrag **Kjemisk forbindelse med formel**



(II-j)

derav, hvori Ar' er tienyl, naftalenyl eller en rest med formelen



(a')

et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjons-, metall- eller aminsubstitusjonssalt, eller en stereokjemisk isomer form

hvori r er hydrogen, C₁₋₆ alkyl, cyklo C₃₋₆ alkyl,

aryl eller (aryl)C₁₋₆ alkyl; R¹ er cyano eller en rest med formelen -C(-X)-Y-R⁹; X er O eller S; Y er O, S, NR¹⁰ eller en direktebinding; der R⁹ og R¹⁰ betyr hydrogen eller forskjellige konvensjonelle substituenten eller sammen med nitrogenatomet danner en ringforbindelse; og r², r³, r⁴, r⁶, r⁷ og r⁸ uavhengig er hydrogen eller forskjellige konvensjonelle substituenten; forutsatt at visse betingelser må oppfylles når r¹ er cyano.

Forbindelsene med formel (II-j) rapporteres å ha antiprotozoal og spesielt anticoccidial virkning.

Forbindelsene benyttes også som mellomprodukter ved fremstilling av andre terapeutisk aktive forbindelser.

Forbindelsenes fremstilling beskrives.

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte for fremstilling av 2-(substituert fenyl)-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-dioner.

2-fenyl-as-triazin-3,5-(2H,4H)-dioner og deres bruk for å kontrollere coccidiose er beskrevet i US-PS 3 912 723. Fenylgruppen i disse triaziner kan blant annet være substituert med en benzoyl- en α -hydroksy-fenylmetyl- og en fenylsulfonylest.

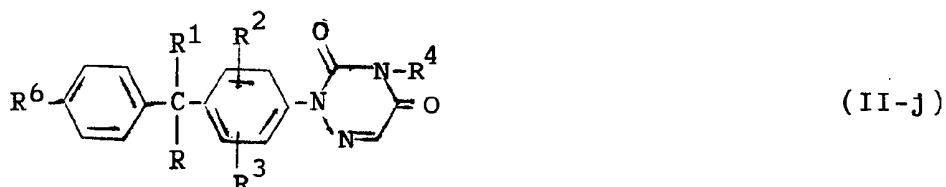
Substituert 2-fenyl-heksahydro-1,2,4-triazin-3,5-dioner og deres bruk for å bekjempe Protozoer er beskrevet i EP-publ. 0 154 885.

5,6-dihydro-2-fenyl-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-dioner, beskrevet i NO-søknad 870378, skiller seg fra de ovenfor beskrevne triazoner ved den spesifikke substitueringsav 2-fenylgruppen som resulterer i 5,6-dihydro-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-dioner som er meget effektive med henblikk på å destruere eller forhindre veksten av Protozoer i individer som lider under slike.

Foreliggende søknad er avdelt fra NO-B 172.690 som angår 5,6-dihydro-2-(substituert-fenyl)-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-dioner med den generelle formel:



Foreliggende oppfinnelse angår som nevnt ovenfor en analogifremgangsmåte for fremstilling av 2-(substituert fenyl)-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-dioner med formel (II-j):



et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt, metall- eller aminsustitusjonssalt, der:

R^1 er cyano, hydroksykarbonyl, C_{1-4} -alkylkarbonyl, C_{1-4} -alkyloksykarbonyl eller aminotiokarbonyl,

R^2 og R^3 hver uavhengig er hydrogen eller halogen;

R^4 er hydrogen, benzyl, C_{1-4} -alkyl eller C_{3-4} -alkynyl,

R^6 er halogen,

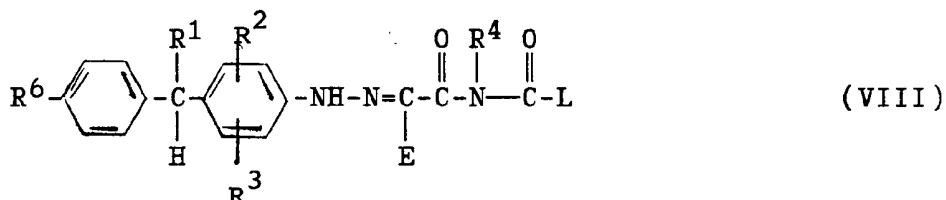
forutsatt at når R^1 er cyano er R^4 forskjellig fra hydrogen.

Forbindelsene med formel (II-j) kan benyttes som mellomprodukter ved fremstilling av de forbindelser som er beskrevet i NO-søknad 870378.

Forbindelsene med formel (II-j) er imidlertid nye forbindelser med anti-protozoal og mer spesielt anti-coccidal virkning og er således av terapeutisk interesse.

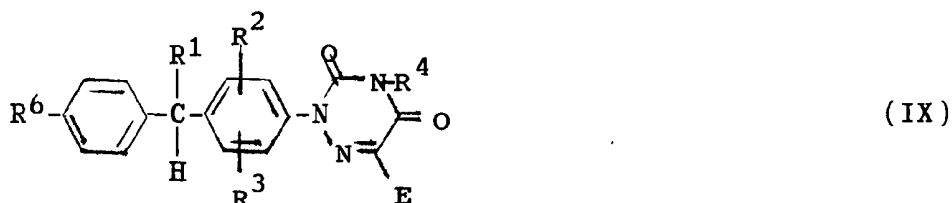
Forbindelsene med formel (II-j) kan fremstilles ved:

a) å ringslutte et mellomprodukt med formelen



der L er en egnet avspaltbar gruppe, E er en egnet elektron-tiltrekkende gruppe og R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^6 har den ovenfor angitte betydning,

og å fjerne gruppen E fra det oppnådde dion (IX)



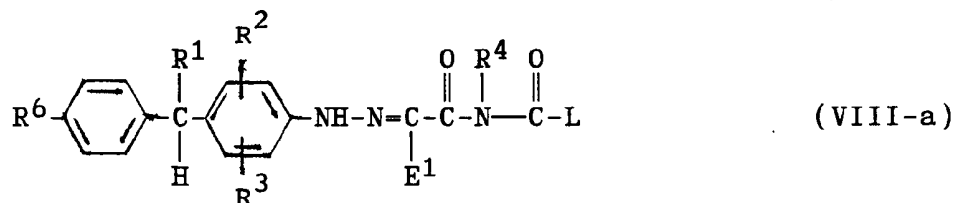
der E, R¹, R², R³, R⁴ og R⁶ har den ovenfor angitte betydning,

idet elimineringen av E gjennomføres ved høyere temperatur og hvis ønskelig, i nærvær av en syre, hvorved syren eventuelt benyttes som et oppløsningsmiddel og eventuelt, hvis ytterligere ønsket, i nærvær av et reaksjonsinert oppløsningsmiddel.

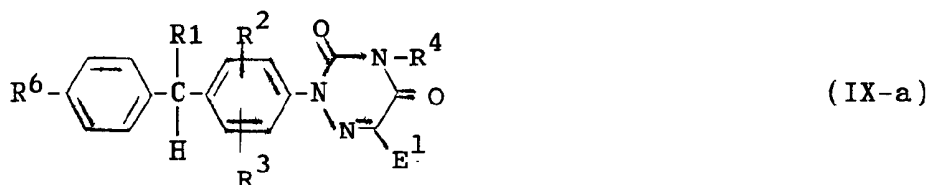
I mellomproduktene (VIII) betyr L en egnet avspaltbar gruppe som C₁₋₆-alkyloksy, halogen eller lignende. Gruppen E som beskrevet i mellomproduktet (VIII) og triazindionet (IX) betyr en elektrontiltrekkende gruppe som hensiktsmessig kan fjernes fra dionet (IX) som for eksempel en karboksyl-, sulfonyloksy-, sulfinyloksygruppe eller en forløper og/eller et derivat derav, for eksempel en ester, et amid, et cyanid, en C₁₋₆-alkylsulfonyloksy-, fenylsulfonyloksy-, C₁₋₆-alkylfenylsulfonyloksy- og halogenfenylsulfonyloksygruppe og lignende grupper.

Forbindelsene med formel (II-j) kan på spesielt fordelaktig måte fremstilles ved:

b) å ringslutte en forbindelse med formel (VIII-a)



der L, R¹, R², R³, R⁴ og R⁶ har den ovenfor angitte betydning og E¹ betyr cyano, C₁₋₆-alkoksykarbonyl eller amido, for å oppnå en forbindelse med formel (IX-a)



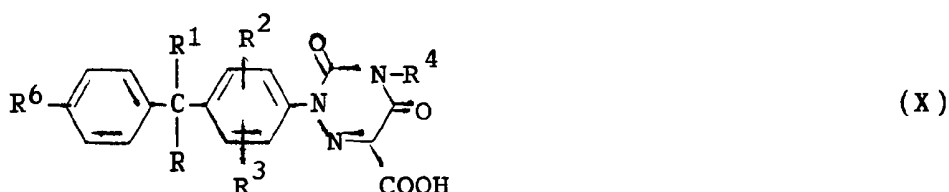
10 der E¹, R¹, R², R³, R⁴ og R⁶ har den ovenfor angitte betydning
og fra denne å fjerne gruppen E¹,
idet ringslutningen og elimineringen av gruppen E¹
15 gjennomføres ved i og for seg kjente metoder.

Ringslutningsreaksjon kan gjennomføres ved å følge kjente
ringslutningsprosedyrer som for eksempel beskrevet i
"Monatshefte der Chemie", 94, 258-262 (1963), for eksempel
20 ved oppvarming av utgangsforbindelsene med formel (VIII-a)
til over smeltepunktet, eller ved tilbakeløpskoking av en
blanding av (VIII-a) med et egnet oppløsningsmiddel som for
eksempel et aromatisk hydrokarbon som benzen, metylbenzen
eller dimetylbenzen, en syre som eddiksyre, eventuelt i
25 nærvær av base, for eksempel kaliumacetat, natriumacetat og
lignende.

Elimineringen av gruppe E¹ kan gjennomføres ved å følge
kjente prosedyrer som beskrevet for eksempel i "Monatshefte
30 der Chemie", 96, 134-137 (1965), for eksempel ved omdanning
av (IX-a) til en karboksylsyre (X) i et egnet surt reaksjons-
medium som en eddiksyre, vandig saltsyreoppløsninger eller
blandinger derav.

35 Forhøyede temperaturer kan øke reaksjonshastigheten.

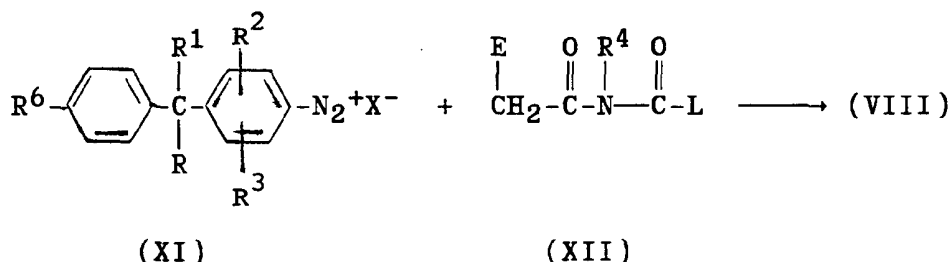
De således oppnådde karboksylsyrer med formelen:



10 kan omdannes til et mellomprodukt med formel (II) ved kjente dekarboksyleringsprosedyrer, for eksempel ved oppvarming av karboksylsyren (X) eller ved oppvarming av en oppløsning av (X) i 2-merkaptoseddiksyre som for eksempel beskrevet i US-PS 3 896 124.

15 De oppnådde forbindelser med formel (II-j) kan omdannes til et terapeutisk ikke-toksisk syreaddisjons-, metall- eller aminosubstitusjonssalt ved behandling med en egnet syre eller base.

20 Forbindelsene med formel (VIII) kan generelt fremstilles ved omsetning av et diazoniumsalt med formel (XI) med en forbindelse med formel (XII).

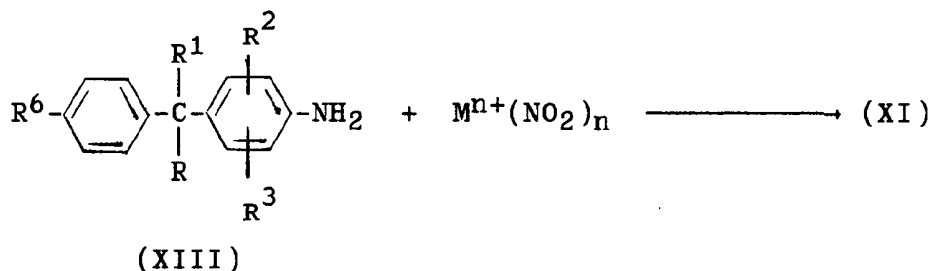


30 X^- som beskrevet under (XI) har betydningen av et egnet anion og E og L som beskrevet under (XII) har den tidligere angitte betydning.

35 Reaksjonen mellom (XI) og (XII) kan hensiktsmessig gjennomføres i et egnet reaksjonsmedium som for eksempel beskrevet i

"Monatshefte der Chemie", 94, 694-697 (1963). Egnede reaksjonsmedier er for eksempel vandige natriumacetat-oppløsninger, pyridin og lignende.

Utgangsdiazoniumsaltene (XI) kan avledes fra et tilsvarende amin med formel (XIII) ved å følge kjente prosedyrer, for eksempel ved å omsette det sistnevnte med et alkali- eller jordalkalinitritt, for eksempel natriumnitritt, i et egnet reaksjonsmedium.



I det ovenfor beskrevne reaksjonsskjema er M^{n+} et alkali-metall- eller jordalkalimetallkation og n er helt tall 1 eller 2.

Aminene med formel (XIII) kan fremstilles ved prosedyrer analogt det som er beskrevet i US-PS 4 005 218.

Forbindelsene med formel (II), der R^4 er hydrogen kan omdannes til forbindelser med formel (II) med en R^4 forskjellig fra hydrogen ved N-alkylering av utgangsforbindelsene ved å følge kjente prosedyrer.

Forbindelsene med formel (II-j) kan omdannes til sine terapeutisk aktive ikke-toksiske syreaddisjonssaltformer ved behandling med egnede syrer, for eksempel uorganiske syrer som saltsyre, hydrobromsyre og lignende, videre svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre og lignende; eller organiske syrer som for eksempel eddik-, propan-, hydroksyeddik-, 2-hydrokxypropan-, 2-oksopropan-, etandion-, propandion-, butandion-, (Z)-2-butendion-, (E)-2-butendion-, 2-hydrokxybutandion-,

2,3-dihydroksybutandion-, 2-hydroksy-1,2,3-propantri-
karboksyl-, metansulfon-, etansulfon-, benzensulfon-,
4-metylbenzensulfon-, cykloheksasulfamin-, 2-hydroksybenzo-,
4-amino-2-hydroksybenzo- og lignende syrer.

5

Omvendt kan saltformen omdannes ved behandling med alkali
til den frie baseform.

10

15

20

25

30

Produktene med formel (II-j) som inneholder ett eller flere
sure protoner kan også omdannes til de terapeutisk aktive
ikke-toksiske metall- eller aminsustitusjonssaltformer ved
behandling med egnede organiske eller uorganiske baser.
Egnede uorganiske baser er for eksempel ammoniakk eller baser
avledet fra alkali- eller jordalkalimetaller som alkali-
metall- eller jordalkalimetalloksyder eller -hydroksyder som
litiumhydroksyd, natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, magne-
siumhydroksyd, kalsiumhydroksyd, kaliumoksyd og lignende;
alkalimetall- eller jordalkalimetallhydrider som natrium-
eller kaliumhydrid og lignende; alkalimetallhydrogen-
karbonater eller -karbonater som natriumkarbonat, kalium-
karbonat, natriumhydrogenkarbonat, kalsiumkarbonat og
lignende. Egnede organiske baser kan for eksempel være
primære, sekundære og tertiære alifatiske og aromatiske
aminer som metylamin, etylamin, propylamin, isopropylamin, de
fire butylaminisomerene, dimetylamin, dietylamin, dietanol-
amin, dipropylamin, diisopropylamin, di-n-butylamin,
pyrrolidon, piperidin, morfolin, N-metylmorfolin, trimetyl-
amin, tripropylamin, kinuklidin, pyridin, isokinolin,
dietanolamin og 1,4-diazabicyklo[2,2,2]oktan; eller kvater-
nære ammoniumbaser, for eksempel tetrametylammoniumhydroksyd,
tetraetylammoniumhydroksyd og trimetyletylammoniumhydroksyd.

35

Det er ut fra formel (II-j) klart at forbindelsene som
fremstilles ifølge oppfinnelsen har et asymmetrisk karbon-
atom. Som et resultat kan disse forbindelser foreligge i to
forskjellige enantiomere former. Rene enantiomere former av

forbindelsen med formel (II-j) kan oppnås ved anvendelse av kjente prosedyrer.

Produktene med formel (II-j), de farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter, metallsalter eller aminsustitusjonssalter, og de mulige stereokjemisk isomere former derav, er brukbare midler ved bekjempelse av Protozoer. For eksempel er de funnet å være aktive mot et vidt spektrum av slike Protozoer slik som for eksempel Sarcodina, Mastigophora, Ciliophora og Sporozoa.

Produktene med formel (II-j), de farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter, metall- eller aminsustitusjonssalter derav og de mulige stereokjemisk isomere former derav er spesielt brukbare ved bekjempelse av Rhizopoda slik som for eksempel Entamoeba; og Mastigophora slik som for eksempel Trichomonas som Trichomonas vaginalis, Histomonas som Histomonas meleagridis og Trypanosoma spp.

I lys av den potente virkning ved bekjempelse av protozoer er forbindelser som fremstilles ifølge oppfinnelsen brukbare verktøy for destruksjon eller forhindring av veksten av Protozoer og mer spesielt kan de effektivt benyttes ved behandling av individer som lider under slike Protozoer.

Eksperimentelle resultater:

Prøve på anti-coccoid effektivitet mot Eimeria tenella.

Hisex kyllinger ble matet med en kommersiell basis-rasjon som ikke inneholdt noe coccidiostatisk middel. 18 dager gamle kyllinger ble sortert i grupper på 2 fugler. Vann ble matet automatisk og medikert næring gitt ad libitum fra infeksjonsdagen, dag 0, til den syvende dag, ikke inkludert, etter infeksjonen.

Ikke medikert næring ble gitt ad libitum til to grupper på 4 fugler for ikke-infeksjons- og infeksjonskontroll.

Den ikke-medikerte næring var en kommersiell basisrasjon som ikke inneholdt noe coccidiostatisk middel.

Medikert næring ble fremstilt fra ikke-medikert næring ved grundig blanding av den sistnevnte med en mengde av prøveforbindelsen. På dag 0 ble fuglene inokulert oralt med 10^5 sporulerte oocyster av Eimeria tenella. På dag 5 ble fecal bedømmelsen fastlagt og gradert:

- 0 = ingen blodflekker
- 1 = en eller to blodflekker
- 2 = tre til fem blodflekker
- 3 = mer enn fem blodflekker.

På den syvende dag ble oocyst-produksjonen bestemt ved å samle faeces og oocyst-tellingen per gram faeces (OPG) ble fastlagt og fuglene veiet.

Den nedenfor gitte tabell viser den midlere fecale bedømmelse og den midlere oocyst-telling som ble notert for den angjeldende forbindelse samt for to referanse-forbindelser som ble beskrevet i US-PS 3.912.723.

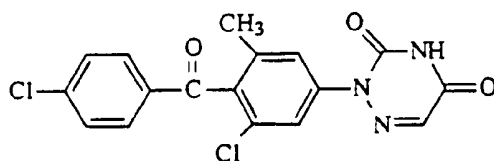
Referanse-forbindelsene tilsvarte

2-[3-klor-4-(4-klorbenzoyl)-5-metylfenyl]-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dion og

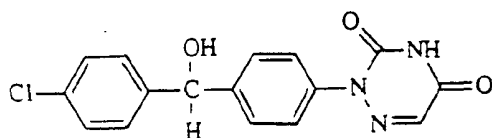
2-[4-[4-klorfenyl)hydroksymetyl]fenyl]-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dion,

den sistnevnte beskrevet i kolonne 14 i US-patentet.

Kjente forbindelser (forbindelser fra US-PS 3.912.723



Ref. 1

Ref. 2

Forbindelse nr./Ref.	dose (ppm)	faecal bedømmelse	midlere oocyst telling (OPG) x 1000
29	100	0	0
	10	0,5	0
30	10	0	0
42	10	0	0
46	10	0	0
	1	0,5	0
Ref. 1	100	0	0
	10	0,5	2
	1	3	176
Ref. 2	100	0	0
	50	0,5	0
	10	1,0	20
	1	8,0	396

De følgende eksempler skal illustrere oppfinnelsen. Hvis ikke annet er sagt, er alle deler angitt på vektbasis.

Eksempel 1

Til 30 deler av en oppløsning av svovelsyre i vann (90:10 på volumbasis) ble det porsjonsvis i løpet av 5 minutter satt 2-klor- α -(4-klorfenyl)-4-(4,5-dihydro-3,5-diokso-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)benzenacetnitril ved romtemperatur. Etter ferdig tilsetning ble omrøringen fortsatt i 2 timer ved 80°C. Reaksjonsblandingen ble helt i isvann. Produktet ble filtrert av, vasket med vann og rensset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av triklormetan:metanol i volumforholdet 95:5 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet i vakuum. Resten ble omrørt i 2,2'-oksybispropan. Produktet ble filtrert av og tørket og

man oppnådde 1,1 deler (54%) 2-klor- α -(4-klorfenyl)-4-(4,5-dihydro-3,5-diokso-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)benzenacetamid med smeltepunkt 160,7°C (produkt 26).

- 5 Ved å følge den samme prosedyre og ved å bruke ekvivalente mengder av egnede utgangsstoffer ble det også fremstilt:
2,6-diklor- α -(4-klorfenyl)-4-(4,5-dihydro-3,5-diokso-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)benzenacetamid med smeltepunkt 276,4°C (produkt 27).

10

Eksempel 2

- Til en omrørt oppløsning av 9,2 deler konsentrert svovelsyre, 5 deler eddiksyre og 5 deler vann ble det satt 1,5 deler 2-klor- α -(4-klorfenyl)-4-(4,5-dihydro-3,5-diokso-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)benzenacetamid ved romtemperatur. Det hele ble omrørt og kokt under tilbakeløp i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble helt i 100 deler isvann. Produktet ble filtrert av, vasket med vann og renset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av triklormetan:metanol:-
15 eddiksyre i volumforholdet 95:4:1 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet i vakuum. Resten ble omrørt i 2,2'-oksybispropan. Produktet ble filtrert av og tørket hvorved man oppnådde 0,9 deler (59%)
20 2-klor- α -(4-klorfenyl)-4-(4,5-dihydro-3,5-diokso-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)benzeneddiksyre med smeltepunkt 196,3°C
25 (produkt 28).

Eksempel 3

- En blanding av 13,2 deler 2,6-diklor- α -(4-klorfenyl)-4-(4,5-dihydro-3,5-diokso-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)benzenacetamid, 648
30 deler konsentrert saltsyre og 200 deler eddiksyre ble omrørt og kokt under tilbakeløp i 224 timer. Det resulterende produkt ble filtrert av, vasket med vann og tatt opp i 100 deler vann. Etter behandling med en natriumhydroksydoppløsning ble den resulterende oppløsning surgjort med konsentrert saltsyre. Produktet ble filtrert av og renset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av metylbenzen:tetra-

35

hydrofuran:eddiksyre i volumforholdet 70:30:1 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet, hvorved man oppnådde 3,8 deler (27,8%) 2,6-diklor- α -(4-klorfenyl)-4-(4,5-dihydro-3,5-diokso-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)benzeneddiksyre med smeltepunkt 219,5°C (produkt 29).

Eksempel 4

En blanding av 6 deler 2,6-diklor- α -(4-klorfenyl)-4-(4,5-dihydro-3,4-diokso-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)benzenacetonitril, 1,5 deler N,N-dietyletanamin og 40 deler pyridin ble omrørt ved romtemperatur. Gassformig hydrogensulfid ble boblet gjennom blandingen i 24 timer. Oppløsningsmidlet ble fordampet i vakuum og resten omrørt i vann. Det utfelte produkt ble filtrert av, omrørt i 2-propanol og filtrert av igjen. Produktet ble rensset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av triklormetan:metanol i volumforholdet 97:3 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet i vakuum. Resten ble krystallisert fra 16 deler acetonitril. Produktet ble filtrert av, vasket med 2,2'-oksybispropan og tørket hvorved man oppnådde 1,4 deler (21,1%) 2,6-diklor- α -(4-klorfenyl)-4-(4,5-dihydro-3,5-diokso-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)benzenetantioamid med smeltepunkt 262,7°C (produkt 30).

Eksempel 5

En blanding av 2,28 deler 2,6-diklor- α -(4-klorfenyl)-4-(4,5-dihydro-3,5-diokso-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)benzenacetylklorid og 15 deler piperidin ble omrørt i 17 timer ved romtemperatur (eksoterm reaksjon). Etter tilsetning av vann ble oppløsningen surgjort med saltsyre. Produktet ble ekstrahert med triklormetan:metanol i volumforholdet 95:5. Ekstrakten ble tørket, filtrert og fordampet. Resten ble rensset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av triklormetan:metanol:eddiksyre i volumforholdet 95:4:1 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet. Resten ble vasket med 2,2'-oksybispropan og tørket, hvorved

man oppnådde 1 del (44,0%) 1-[2-(4-klorfenyl)-2-[2,6-diklor-4-(4,5-dihydro-3,5-diokso-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)fenyl]-acetyl]piperidin med smeltepunkt 216,9°C (produkt 34).

Eksempel 6

En blanding av 2,28 deler 2,6-diklor- α -(4-klorfenyl)-4-(4,5-dihydro-3,5-diokso-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)benzenacetylklorid, 4,5 deler pyrrolidin og 40 deler acetonitril ble omrørt i 17 timer ved romtemperatur. Etter fordamping i vakuum ble resten tatt opp i vann og blandingen surgjort med saltsyre. Produktet ble ekstrahert med triklormetan. Ekstrakten ble tørket, filtrert og fordampet. Resten ble rensset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av triklormetan:metanol i volumforholdet 90:5 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet. Resten ble tørket i vakuum i 48 timer ved 110°C, hvorved man oppnådde 0,8 deler (36,2%) 1-[2-(4-klorfenyl)-2-[2,6-diklor-4-(4,5-dihydro-3,5-diokso-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)fenyl]acetyl]pyrrolidin med smeltepunkt 153,9°C (produkt 35).

Eksempel 7

Til en omrørt blanding av 10 deler 1-metylpiperazin i 45 deler tetrahydrofuran ble det dråpevis satt en oppløsning av 6,7 deler 2,6-diklor- α -(4-klorfenyl)-4-(4,5-dihydro-3,5-diokso-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)benzenacetylklorid i 45 deler tetrahydrofuran i løpet av 5 minutter. Etter ferdig tilsetning ble omrøringen fortsatt i 2 timer ved romtemperatur. Etter fordamping i vakuum ble resten rensset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av triklormetan:metanol i volumforholdet 90:10. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet i vakuum. Resten ble kokt i acetonitril. Etter avkjøling ble det utfelte produkt filtrert av, vasket med 2,2'-oksybispropan og tørket hvorved man oppnådde 4,8 deler (62,8%) 1-[2-(4-klorfenyl)-2-[2,6-diklor-4-(4,5-dihydro-3,5-diokso-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)fenyl]acetyl]-4-metylpiperazin med smeltepunkt 261,5°C (produkt 36).

Ved å følge den samme prosedyre ble det også fremstilt:
2,6-diklor- α -(4-klorfenyl)-4-(4,5-dihydro-3,5-diokso-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)-N-metylbenzenacetamid med smeltepunkt 278,7°C (produkt 37).

Eksempel 8

En blanding av 4,7 deler aluminiumtriklorid og 67,5 deler benzen ble omrørt i et isbad inntil en temperatur på $\pm 10^\circ\text{C}$. En oppløsning av 4,9 deler 2,6-diklor- α -(4-klorfenyl)-4-(4,5-dihydro-3,5-diokso-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)benzenacetyl-
10 klorid i 22,5 deler benzen ble tilsatt dråpevis i løpet av 15 minutter ved denne lave temperatur (eksoterm reaksjon). Etter ferdig tilsetning ble omrøringen fortsatt i 20 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble helt i 500 deler
15 isvann og det hele ble surgjort med konsentrert saltsyre. Produktet ble ekstrahert med triklormetan. Ekstrakten ble tørket, filtrert og fordampet. Resten ble rensset ved filtrering over silikagel med triklormetan:metanol i volumforholdet 95:5 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner
20 ble samlet og elueringsmidlet fordampet. Resten ble rensset ytterligere tre ganger ved kolonnekromatografi ved først å benytte triklormetan:metanol i forholdet 97:3 og så triklormetan:metanol i volumforholdet 99:1 og til slutt triklormetan:etylacetat i volumforholdet 92,5:7,2 som eluerings-
25 middel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet i vakuum. Resten ble krystallisert fra 8 deler etanol. Produktet ble filtrert av, vasket med 2,2'-oksybispropan og tørket, hvorved man oppnådde 0,7 deler (13%) 2-[3,5-diklor-4-[1-(4-klorfenyl)-2-okso-2-fenyletyl]fenyl]-
30 1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-dion med smeltepunkt 143,0°C (produkt 41).

Eksempel 9

Til en omrørt og avkjølt (-70°C , 2-propanon/ CO_2 -bad)
35 oppløsning av 5,7 deler kobber(I)jodid i 67,5 deler tetrahydrofuran ble det dråpevis satt 37,5 deler av en 1,6M oppløsning av metyllitium i 1,1'-oksybisetan i løpet av 15

minutter under nitrogen. Etter ferdig tilsetning ble blandingen fortsatt i 30 minutter ved denne lave temperatur. En blanding av 4,45 deler 2,6-diklor- α -(4-klorfenyl)-4-(4,5-dihydro-3,5-diokso-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)benzenacetylklorid og 22,5 deler tetrahydrofuran ble tilsatt dråpevis i løpet av 30 minutter ved -65°C . Etter ferdig tilsetning ble omrøringen fortsatt først i 2 timer ved -60°C og så i 1 time ved -20°C . En mettet ammoniumkloridoppløsning i vann ble dråpevis tilsatt (eksoterm reaksjon). Precipitatet ble filtrert av og fra filtratet ble det organiske sjikt tørket, filtrert og fordampet. Resten ble rensset tre ganger ved kolonnekromatografi over silikagel: to ganger ved bruk av triklormetan:metanol i volumforholdet 95:5 og derefter ved bruk av triklormetan:etylacetat i volumforholdet 92,5:7,5 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet i vakuum. Resten ble omrørt i acetonitril. Produktet ble filtrert av, vasket med 2,2'-oksybispropan og tørket, noe som ga 0,8 deler (18,8% 2-[3,5-diklor-4-[1-(4-klorfenyl)-2-oksopropyl]fenyl]-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dion med smeltepunkt $208,4^{\circ}\text{C}$ (produkt 42).

Eksempel 10

En blanding av 5,53 deler 2,6-diklor- α -(4-klorfenyl)-4-(4,5-dihydro-3,5-diokso-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)benzenacetylklorid og 160 deler metanol ble omrørt i 1 time ved tilbakeførs-temperatur. Etter ferdig tilsetning ble vann satt til resten og produktet ble ekstrahert med diklormetan. Ekstraktet ble tørket, filtrert og fordampet. Resten ble rensset ved kolonnekromatografi over silikagel med triklormetan:metanol:eddiksyre i volumforholdet 95:4:1 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet. Resten ble ytterligere rensset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av triklormetan:heksan:metanol i volumforholdet 45:45:10 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet, noe som ga 0,9 deler (17,6%) metyl-2,6-diklor- α -(4-klorfenyl)-4-

(4,5-dihydro-3,5-diokso-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)benzenacetat med smeltepunkt 121,6°C (produkt 43).

Eksempel 11

5 Til en omrørt blanding av 8,5 deler 2,6-diklor- α -(4-klorfenyl)-4-(4,5-dihydro-3,5-diokso-1,2,4-triazin-2(3H)-benzenacensyre, 5,5 deler kaliumkarbonat og 45 deler N,N-dimetylformamid ble det satt 8,52 deler jodmetan ved romtemperatur. Etter omrøring i 2 timer ved 40°C ble
10 reaksjonsblandingen fordampet i vakuum. Resten ble omrørt i vann. Det utfelte produkt ble filtrert av og oppløst i triklormetan (det gjenværende vann ble separert). Det organiske sjikt ble tørket, filtrert og fordampet. Resten ble
15 rensset ved kolonnekromatografi over silikagel med triklormetan:metanol i volumforholdet 99:1 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet i vakuum. Resten ble krystallisert fra acetonitril. Produktet ble filtrert av (filtratet satt til side) og tørket og man oppnådde en første fraksjon på 1,9 deler (20,9%) metyl-2,6-diklor- α -(4-klorfenyl)-4-(4,5-dihydro-4-metyl-3,5-diokso-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)-benzenacetat. Filtratet som ble satt
20 til side ble fordampet i vakuum hvorved man oppnådde en andre fraksjon på 4 deler (44%) metyl-2,6-diklor- α -(4-klorfenyl)-4-(4,5-dihydro-4-metyl-3,5-diokso-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)-benzenacetat som en rest. Totalt utbytte: 5,9 deler (64,9%) metyl-2,6-diklor- α -(4-klorfenyl)-4-(4,5-dihydro-4-metyl-3,5-diokso-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)benzenacetat med smeltepunkt 173,4°C (produkt 45).

Eksempel 12

30 Til en omrørt blanding av 4 deler 2,6-diklor- α -(4-klorfenyl)-4-(4,5-dihydro-3,5-diokso-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)-benzenacetonitril, 1,4 deler kaliumkarbonat og 22,5 deler N,N-dimetylformamid ble det satt 2,84 deler jodmetan ved
35 romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1½ time ved 40°C. Etter fordamping i vakuum ble resten tatt opp i vann. Det utfelte produkt ble filtrert av og vasket med vann. Etter

krystallisering fra acetonitril ble produktet filtrert av, vasket med 2,2'-oksybispropan og tørket, hvorved man oppnådde 2,5 deler (59,2%) 2,6-diklor- α -(4-klorfenyl)-4-(4,5-dihydro-4-metyl-3,5-diokso-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)-benzenacetonitril med smeltepunkt 159,7°C (produkt 46).

Ved å følge den samme prosedyre ble det også fremstilt:

2,6-diklor- α -(4-klorfenyl)-4-(4,5-dihydro-4-metyl-3,5-diokso-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)-benzenacetamid (produkt 48); og (E)-2,6-diklor- α -(4-klorfenyl)-4-[4,5-dihydro-3,5-diokso-4-(3-fenyl-2-propenyl)-2H-1,2,4-triazin-2-yl]benzenacetonitril med smeltepunkt 159,2°C (produkt 49).

Eksempel 13

En blanding av 13 deler 2,6-diklor-4-(4,5-dihydro-3,5-diokso-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)- α -(4-metoksyfenyl)benzenacetonitril og 300 deler eddiksyre, mettet med hydrogenbromid, ble omrørt i 24 timer ved 90°C. Reaksjonsblandingen ble helt i 500 deler isvann. Det utfelte produkt ble filtrert av, vasket med vann og oppløst i triklormetan. Det gjenværende vandige sjikt ble fjernet. Det organiske sjikt ble tørket, filtrert og fordampet. Resten ble rensset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av triklormetan:etylacetat i volumforholdet 80:20 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet i vakuum. Resten ble rensset to ganger ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av triklormetan:etylacetat i volumforholdet 85:15 som elueringsmiddel. Den første fraksjon ble samlet og elueringsmidlet fordampet. Resten ble krystallisert fra acetonitril. Produktet ble filtrert av, vasket med 2,2'-oksybispropan og tørket hvorved man oppnådde 2 deler (14,4%) 4-[cyano[2,6-diklor-4-(4,5-dihydro-3,5-diokso-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)fenyl]metyl]fenolacetat(ester) med smeltepunkt 221,5°C (produkt 56).

En blanding av 2,3 deler 4-[cyano[2,6-diklor-4-(4,5-dihydro-3,5-diokso-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)fenyl]metyl]fenolacetat-

(ester) og 50 deler 4N saltsyreoppløsning ble omrørt i 2 timer ved tilbakeløpstemperatur. Precipitatet ble filtrert av (filtratet satt til side), vasket suksessivt med vann, 2-propanol og 2,2'-oksybispropan og tørket. Precipitatet ble forenet med filtratet som ble satt til side ovenfor og oppløsningsmidlet ble fordampet. Resten ble omrørt og kokt under tilbakeløp i 4 timer. Etter fordamping i vakuum ble resten oppløst i triklormetan:metanol i volumforholdet 90:10. Oppløsningsmidlet ble tørket, filtrert og fordampet. Resten ble renset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av triklormetan:metanol i volumforholdet 95:5 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet i vakuum. Resten ble oppløst i acetonitril:2,2'-oksybispropan i volumforholdet 5:20. Det krystalliserte produkt ble filtrert av og tørket og man oppnådde 1 del (48,4%) 2,6-diklor-4-(4,5-dihydro-3,5-diokso-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)- α -(4-hydroksyfenyl)benzenacetonitril med smeltepunkt 209,9°C (produkt 57).

Eksempel 14

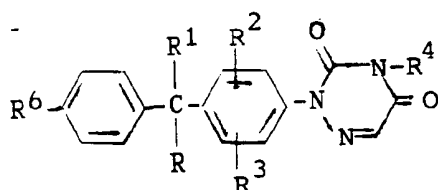
Til en omrørt blanding av 5 deler 2,6-diklor- α -(4-klorfenyl)-4-(4,5-dihydro-3,5-diokso-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)-benzenacetonitril i 40 deler vann ble det satt 5 deler av en oppløsning av 9,6 deler natriumhydroksyd i 100 deler vann under nitrogen. Det hele ble omrørt i 10 minutter. Precipitatet ble filtrert av. Produktet i filtratet ble tillatt krystallisering. Produktet ble filtrert av, vasket med vann og tørket over helgen ved 50°C, hvorved man oppnådde 2,4 deler (44,6%) 2,6-diklor- α -(4-klorfenyl)-4-(4,5-dihydro-3,5-diokso-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)-benzenacetonitril.natriumsalt.monohydrat med smeltepunkt 213,1°C (produkt 58).

Ved å følge den samme prosedyre og ved å bruke ekvivalente mengder av egnede utgangsstoffer ble det også fremstilt:

2,6-diklor- α -(4-klorfenyl)-4-(4,5-dihydro-3,5-diokso-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)-benzenacetonitril.kalsiumsalt.sesquihydrat med smeltepunkt 150,7°C (produkt 59).

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av kjemiske forbindelser med anti-coccoide egenskaper og med formelen (II-j):



(II-j)

et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt, metall- eller aminsustitusjonssalt, der:

R^1 er cyano, hydroksykarbonyl, C_{1-4} -alkylkarbonyl, C_{1-4} -alkyloksykarbonyl eller aminotiokarbonyl,

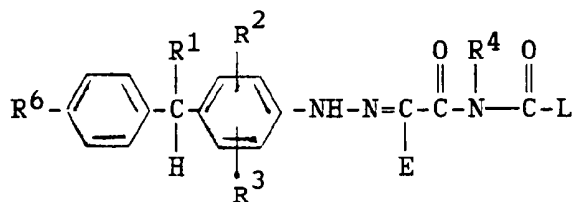
R^2 og R^3 hver uavhengig er hydrogen eller halogen;

R^4 er hydrogen, benzyl, C_{1-4} -alkyl eller C_{3-4} -alkynyl,

R^6 er halogen,

forutsatt at når R^1 er cyano er R^4 forskjellig fra hydrogen, k a r a k t e r i s e r t v e d

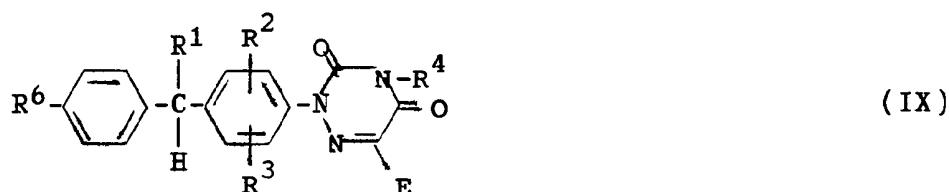
a) å ringslutte et mellomprodukt med formelen



(VIII)

der L er en egnet avspaltbar gruppe, E er en egnet elektron-tiltrekkende gruppe og R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^6 har den ovenfor angitte betydning,

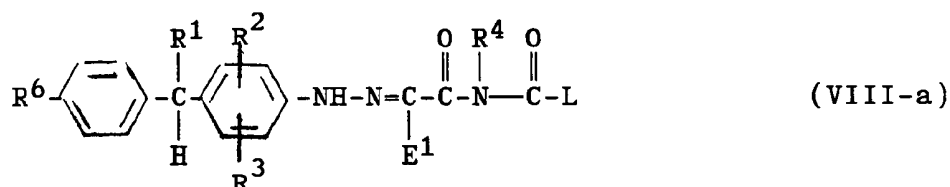
og å fjerne gruppen E fra det oppnådde dion (IX)



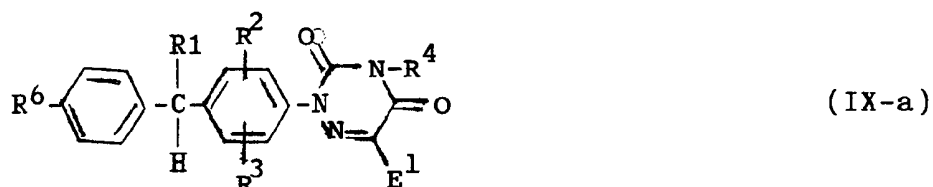
der E, R¹, R², R³, R⁴ og R⁶ har den ovenfor angitte betydning,

idet elimineringen av E gjennomføres ved høyere temperatur og hvis ønskelig, i nærvær av en syre, hvorved syren eventuelt benyttes som et oppløsningsmiddel og eventuelt, hvis ytterligere ønsket, i nærvær av et reaksjonsinert oppløsningsmiddel; eller

b) å ringslutte en forbindelse med formel (VIII-a)



der L, R¹, R², R³, R⁴ og R⁶ har den ovenfor angitte betydning og E¹ betyr cyano, C₁₋₆-alkoksykarbonyl eller amido, for å oppnå en forbindelse med formel (IX-a)



der E¹, R¹, R², R³, R⁴ og R⁶ har den ovenfor angitte betydning

og fra denne å fjerne gruppen E¹, idet ringslutningen og elimineringen av gruppen E¹

gjennomføres ved i og for seg kjente metoder; og, eventuelt,

5 omdanning av forbindelsene med formel (II-j) til et terapeutisk ikke-toksisk syreaddisjons-, metall- eller aminosubstitusjonssalt ved behandling med en egnet syre eller base.

10

15

20

25

30

35