



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 77869  
**UTLÄGNINGSSKRIFT**

C (45) *Patentti- ja rekisterihallitus*  
*Patent- och registerstyrelsen* 1989

(51) Kv.lk./Int.Cl.<sup>4</sup> C 07 D 513/04  
// (C 07 D 513/04, 239:00, 277:00)

**SUOMI-FINLAND**

(FI)

**Patentti- ja rekisterihallitus**  
**Patent- och registerstyrelsen**

(21) Patentihakemus - Patentansökning	840088
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	11.01.84
(23) Alkupäivä - Giltighetsdag	11.01.84
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	13.07.84
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.01.89
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	12.01.83
Iso-Britannia-Storbritannien(GB) 8300728	
Toteennäytetty-Styrkt	

(71) Farmitalia Carlo Erba S.p.A., Via Carlo Imbonati 24, Milano, Italia-Italien(IT)

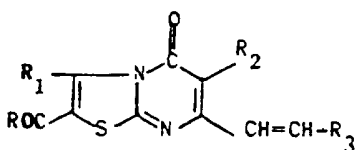
(72) Gianfederico Doria, Milano, Carlo Passarotti, Gallarate (Varese), Maria Luisa Corno, Milano, Italia-Italien(IT)

(74) Oy Heinänen Ab

(54) Menetelmä antiallergisen vaikutuksen omaavien substituoitujen karboksitiatsolo-  
/3,2-a/pyrimidiinjohdannais-  
/3,2-a/pyrimidiinjohdannais-  
valmistamiseksi - Förfarande för framställning  
av substituerade karboxitiazolo/3,2-a/pyrimidinderivat med en antiallergisk  
verkan

(57) TIIVISTELMÄ

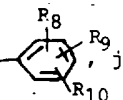
Keksintö koskee menetelmää yleisen kaavan (I)  
mukaisten karboksitiatsolo/3,2-a/pyrimidiinjohdannais-  
ten ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen  
valmistamiseksi



jossa kaavassa R on a) hydroksi; b) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoksi-  
ryhmä, joka voi olla substituimaton tai substituoitu  
substituimattomalla pyridiylirenkaalla tai ryhmällä  
-N<<sup>R<sub>4</sub></sup>/<sub>R<sub>5</sub></sub>, jossa kukin ryhmistä R<sub>4</sub> ja R<sub>5</sub> voi toinen toi-  
sesta riippumatta olla vetyatomi tai C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyyli-  
ryhmä tai R<sub>4</sub> ja R<sub>5</sub> voivat yhteisen tyypiatominsa  
kanssa muodostaa substituimattoman piperidino- tai  
N-pyrrolidinyylirenkaan tai morfolinorenkaan, joka  
voi olla substituimaton tai substituoitu yhdellä tai  
kahdella C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyyli-ryhmällä, tai N-piperatsinyyli-  
renkaan, joka voi olla substituimaton tai substitu-  
oitu jollakin seuraavista substituenteista: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
alkyyli, pyridiyli tai fenyyli; c) ryhmä  
-N<<sup>R<sub>4</sub></sup>/<sub>R<sub>5</sub></sub>, jossa R<sub>4</sub> ja R<sub>5</sub> ovat edellämääritellyjä; d)  
ryhmä -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N<<sup>R<sub>4</sub></sup>/<sub>R<sub>5</sub></sub>, jossa m on 1, 2 tai 3 ja R<sub>4</sub>  
ja R<sub>5</sub> ovat edellämääritellyjä; tai e) ryhmä

$-\text{NR}_6-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_7$ , jossa  $\text{R}_6$  on vety tai  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -alkyyli,  $n$  on nolla, 1, 2 tai 3 ja  $\text{R}_7$  on tyydyttymätön heterosyklinen rengas, jossa on yksi tai useampia heteroatomeja, jotka voidaan valita tyyppien ja rikin joukosta, ja joka voi olla substituoitu;  $\text{R}_1$  on vetyatomi,

$\text{C}_1-\text{C}_6$ -alkyyli, substituoinaton pyridiylirengas tai fenyylirengas, joka voi olla substituoitu;  $\text{R}_2$  on vety tai halogeeniatomi tai  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -alkyyli-ryhmä;  $\text{R}_3$  on tienyyli- tai pyridiylirengas, jotka kumpikin voivat olla substituoituja, tai  $\text{R}_3$  on ryhmä, jon-

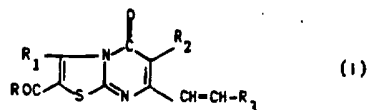
ka kaava on , jossa kukin ryhmistä  $\text{R}_8$ ,  $\text{R}_9$  ja

$\text{R}_{10}$  voi toinen toisestaan riippumatta olla vety, halogeeni, hydroksi, formyyliloksi,  $\text{C}_2-\text{C}_4$ -alkanoyyloksi, nitro, amino, formyyliamino,  $\text{C}_2-\text{C}_4$ -alkanoyyliamino, trihalo- $\text{C}_1-\text{C}_6$ -alkyyli tai ryhmä  $-(\text{O})_p-\text{R}_{11}$ , jossa  $p$  on nolla tai 1 ja  $\text{R}_{11}$  on  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -alkyyli tai  $\text{C}_3-\text{C}_4$ -alkenyli.

Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on allergialääkevaikutus.

(57) SAMMANDRAG


Uppfinningen beträffar förfarande för framställning av karboxitiazolo[3,2-a]pyrimidinderivat med den generella formeln (I) och deras farmaceutiskt acceptabla salter



vari  $\text{R}$  är a) hydroxi; b) en  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -alkoxigrupp, som kan vara osubstituerad eller substituerad med en osubstituerad pyridylring eller med en grupp

$-\text{N} \begin{matrix} \text{R}_4 \\ \text{R}_5 \end{matrix}$ , vari var och en av grupperna  $\text{R}_4$  och  $\text{R}_5$  kan oberoende av varandra vara en väteatom eller en  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -alkylgrupp eller  $\text{R}_4$  och  $\text{R}_5$  kan med sin gemensamma kväveatom bilda en osubstituerad piperidino-

eller en  $\text{N}$ -pyrrolidinyling eller en morfolinoring, som kan vara osubstituerad eller substituerad med en eller två  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -alkylgrupper, eller en  $\text{N}$ -piperazinyling, som kan vara osubstituerad eller substituerad med en av följande substituenten:  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -alkyl, pyridyl eller fenyyl; c) grupp  $-\text{N} \begin{matrix} \text{R}_4 \\ \text{R}_5 \end{matrix}$ , vari  $\text{R}_4$  och  $\text{R}_5$  är ovandefinierade; d) grupp  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-\text{N} \begin{matrix} \text{R}_4 \\ \text{R}_5 \end{matrix}$ , vari  $m$  är 1, 2 eller 3 och  $\text{R}_4$  och  $\text{R}_5$  är ovandefinierade; eller e) grupp  $-\text{NR}_6-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_7$ , vari  $\text{R}_6$  är väte eller  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -alkyl,  $n$  är 0, 1, 2 eller 3 och  $\text{R}_7$  är en omtätd heterocyklisk ring, som har en eller flera heteroatomer, som kan väljas mellan kväve och svavel, och som kan vara substituerad;  $\text{R}_1$  är väteatom,  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -alkyl, en osubstituerad pyridylring eller en fenyling, som kan vara substituerad;  $\text{R}_2$  är väte eller halogenatom eller en  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -alkylgrupp;  $\text{R}_3$  är en tienyl- eller en pyridylring, som kan vara substituerade,

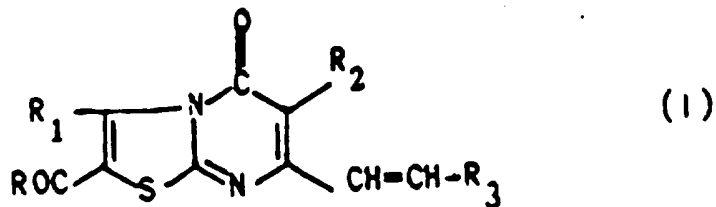
eller  $\text{R}_3$  är en grupp med formeln  vari var och en av grupperna  $\text{R}_8$ ,  $\text{R}_9$  och  $\text{R}_{10}$  kan oberoende av varandra vara väte, halogen, hydroxi, formyloxi,  $\text{C}_2-\text{C}_4$ -alkanoyloxi, nitro, amino, formyylamino,  $\text{C}_2-\text{C}_4$ -alkanoylamino, trihalo- $\text{C}_1-\text{C}_6$ -alkyl eller grupp  $-(\text{O})_p-\text{R}_{11}$ , vari  $p$  är 0 eller 1 och  $\text{R}_{11}$  är  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -alkyl eller  $\text{C}_3-\text{C}_4$ -alkenyl.

Föreningar med formeln (I) har anti-allergisk aktivitet.

MENETELMÄ ANTIALLERGISEN VAIKUTUKSEN OMAAVIEN SUBSTITUOITUJEN  
KARBOKSITIATSOLO/3,2-a/PYRIMIDIINIJOHDANNAISTEN VALMISTAMI-  
SEKSI - FÖRFARANDE FÖR FRAMSTÄLLNING AV SUBSTITUERADE KAR-  
BOXITIAZOLO/3,2-a/-PYRIMIDINDERIVAT MED EN ANTIALLERGISK  
VERKAN

Keksintö koskee menetelmää uusien antiallergisen vaikutuksen omaavien karboksitiatsolo/3,2-a/pyrimidiini johdannaisten valmistamiseksi.

Keksintö tarjoaa yleisen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä



jossa kaavassa

R on hydroksi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksi, joka on substituimaton tai substituoitu di (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyyli)amino-, morfolino- tai pyridyyliryhmällä, pyridyyliamino-, tetratsolyyliamino- tai morfolinoryhmä;

R<sub>1</sub> on vety, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyyli tai fenylyli;

R<sub>2</sub> on vety, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyyli tai halogeeni; ja

R<sub>3</sub> on substituimaton pyridyyl- tai tienyyliryhmä tai fenyyli- tai fenyylirengas, joka on substituimaton tai substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla, jona voi olla C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyyli, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksi, halogeeni, nitro tai amino.

Keksintö kattaa myös näiden yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat sekä kaikki mahdolliset isomeerit (esim. cis- tai trans-isomeerit tai optiset isomeerit) ja näiden seokset. Ryhmä -CH=CH-R<sub>3</sub> on mielellään trans-konfiguraatiossa.

Alkyyli- ja alkoksiryhmät voivat olla haaraketjuisia tai suoraketjuisia.

Kun R on substituimaton  $C_1-C_4$ -alkoksi, se on mielellään metoksi, etoksi, iso-propoksi tai n-butoksi.

Kun  $R_1$  on  $C_1-C_4$ -alkyyli, on se mielellään metyyli.

Kun  $R_2$  on  $C_1-C_4$ -alkyyli, se on mielellään metyyli tai etyyli.

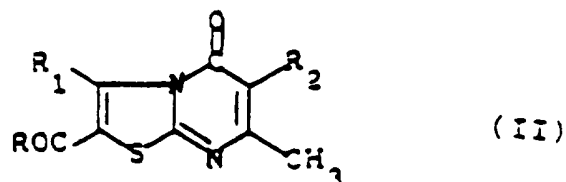
Kun  $R_2$  on halogeeniatomi, se on mielellään kloori tai bromi.

Esimerkkejä farmaseuttisesti hyväksyttävistä suoloista ovat joko epäorgaanisten emästen, kuten natriumin, kaliumin, kalsiumin tai alumiinin hydroksidien kanssa muodostuneet tai orgaanisten emästen, kuten lysiinin, trietyyliamiinin, trietanoliamiinin, dibentsyyliamiinin, metyylibentsyyliamiinin, di(2-etyyliheksyyli)amiinin, piperidiinin, N-etyylipiperidiinin, N,N-dietyyliaminoetyyliamiinin, N-etyylimorfoliini- $\beta$ -fenetyyliamiinin, N-bentsyyli- $\beta$ -fenetyyliamiinin, N-bentsyyli-N,N-dimetyyliamiinin ja muiden hyväksyttävien orgaanisten amiinien kanssa muodostuneet suolat, sekä epäorgaanisten happojen, esim. suolahapon, bromivetyhapon tai rikkihapon kanssa muodostuneet suolat tai orgaanisten happojen, kuten sitruunahapon, viinihapon, omenahapon, hydroksimeripihkahapon, fumaarihapon, metaanisulfonihapon tai etaanisulfonihapon kanssa muodostuneet suolat. Edullisia suoloja ovat natrium- ja kaliumsuolat sekä emäksisten esterien, esim. dietyyliaminoetyyli- ja dimetyyliaminoetyyliesterien hydrokloridit.

77869

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa

a) saattamalla kaavan (II) mukainen yhdiste

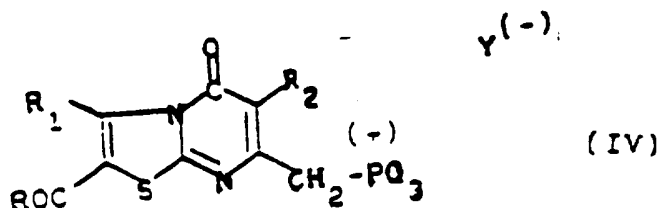


jossa R, R<sub>1</sub> ja R<sub>2</sub> ovat edellä määriteltyjä, tai sen suola reagoimaan kaavan (III) mukaisen aldehydin kanssa



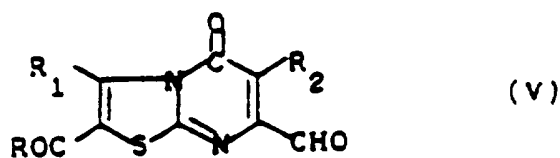
jossa R<sub>3</sub> on edellä määritelty; tai

b) saattamalla kaavan (IV) mukainen yhdiste

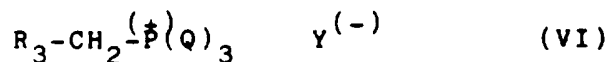


jossa R, R<sub>1</sub> ja R<sub>2</sub> ovat edellä määriteltyjä, Q on fenyylili ja Y<sup>(-)</sup> on hapon anioni, reagoimaan edellä määritellyn kaavan (III) mukaisen aldehydin kanssa; tai

c) saattamalla kaavan (V) mukainen yhdiste



jossa R, R<sub>1</sub> ja R<sub>2</sub> ovat edellä määriteltyjä, reagoimaan kaavan (VI) mukaisen yhdisteen kanssa



77869

jossa Q, R<sub>3</sub> ja Y<sup>(-)</sup> ovat edellä määriteltyjä;  
 ja haluttaessa esteröidään kaavan (I) mukainen yhdiste,  
 jossa R on hydroksi, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen  
 yhdiste, jossa R on C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksi, joka on substituoiaton  
 tai substituoitu edellä esitetyn mukaisesti; ja/tai halutta-  
 essa muutetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R on  
 hydroksi tai C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksi, amiiniksi niin, että tuloksena  
 on kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R on morfolino, pyri-  
 dyyliamino tai tetratsolyyliamino; ja/tai haluttaessa hydro-  
 lysoidaan kaavan (I) mukainen karboksyyliesteri, jolloin  
 saadaan vastaava vapaa karboksyylihappo; ja/tai haluttaessa  
 pelkistetään kaavan (I) mukaisessa yhdisteessä, jossa R<sub>3</sub> on  
 nitror ryhmällä substituoitu fenyyli rengas, mainittu nitror yhmä,  
 jolloin saadaan vastaava kaavan (I) mukainen yhdiste,  
 jossa ko. substituenttina on amino; ja/tai haluttaessa  
 muutetaan kaavan (I) mukainen karboksyylihappo suolakseen  
 emäksen avulla tai kaavan (I) mukainen emäksinen esteri  
 suolakseen epäorgaanisen hapon avulla; ja/tai haluttaessa  
 vapautetaan kaavan (I) mukainen yhdiste suolastaan; ja/tai  
 haluttaessa jaetaan isomeeriseos yksittäisiksi isomeereiksi.

Kaavojen (IV) ja (VI) mukaiseten yhdisteiden sisältä-  
 mä hapon anioni Y<sup>(-)</sup> voi olla esim. halogeenihapon anioni,  
 mielellään kloorivetyhapon tai bromivetyhapon anioni.

Edullisia kaavan (II) mukaisen yhdisteen suoloja ovat  
 esim. epäorgaanisten emästen, kuten natriumin, kaliumin ja  
 kalsiumin suolat sekä epäorgaanisen hapon, kuten kloori-  
 vetyhapon, bormivetyhapon ja rikkihapon kanssa muodostu-  
 neet suolat.

Kaavan (II) mukaisen yhdisteen tai sen suolan reak-  
 tio kaavan (III) mukaisen aldehydin kanssa on edullista  
 suorittaa emäksisen kondensointiaineen, kuten natriumetok-  
 sidin, natriummetoksidin, natriumhydridin, natriumamidin  
 tai kalium-tert.-butoksidin läsnäollessa liuottimessa,  
 joksi voidaan valita esim. metanoli, etanoli, tert.-bu-  
 tanoli, dioksaani, DMSO (dimetyylisulfoksidi) tai joku

näiden seos, lämpötilassa joka on mielellään alueella n. 0-120° C.

Kaavan (IV) mukaisen yhdisteen ja kaavan (III) mukaisen aldehydin välinen reaktio sekä kaavan (V) mukaisen yhdisteen reaktio kaavan (VI) mukaisen yhdisteen tai kaavan (VII) mukaisen yhdisteen kanssa voidaan suorittaa esim. käsittelemällä emäksellä, kuten dimetyylisulfinyylikarbanionilla tai natriummetoksidilla tai natriumhydridillä tai kalium-tert.-butoksidilla tai alkyylilitium- tai aryyllilitiumyhdisteellä, mielellään metyyllilitiumilla tai butyyllilitiumilla tai fenyyllilitiumilla, orgaanisessa liuottimessa kuten dikloorimetaanissa, dikloorietaanissa, bentseenissä, tolueenissa, tetrahydrofuraanissa, dimetyylisulfoksidissa, dimetyyli-formamidissa, dimetyyliasetamidissa tai jossakin näiden seoksessa lämpötilassa, joka on alueella n. 0- n. 100° C.

Kaavan (I) mukainen yhdiste voidaan, kuten edellä on mainittu, muuntaa toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi tunnetuilla menetelmillä; esim. fenyyli-ryhmän  $R_3$  vapaat hydroksiryhmät voidaan eetteröidä suorittamalla reaktio sopivan alkyylihalogenidin kanssa emäksen, kuten  $Na_2CO_3$ ,  $K_2CO_3$ ,  $NaH$ ,  $NaNH_2$ , natriummetoksidin tai natriumetoksidin läsnäollessa liuottimessa, joksi voidaan valita esim. metanoli, etanoli, dioksaani, asetoni, dimetyyli-formamidi, heksametyylifosforotriamidi, tetrahydrofuraani tai joku näiden seos, lämpötilassa joka on alueella n. 0- n. 150° C.

Lisäksi eetteröidyt hydroksiryhmät voidaan muuntaa vapaiksi hydroksiryhmiksi esim. käsittelemällä pyridiinihydrokloridilla tai vahvalla hapolla, kuten  $HCl$ ,  $HBr$  tai  $HI$  tai Lewis-hapolla kuten  $AlCl_3$  tai  $BBr_3$ .

Kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa ryhmä  $-COR$  on esteröity karboksiryhmä, voidaan muuntaa kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa ryhmä  $-COR$  on karboksi, suorittamalla hydrolyysi, esim. emäksinen hydrolyysi, käyttämällä esim. natrium- tai kaliumhydroksidia liuottimessa,

kuten vedessä tai alemmassa alifaattisessa alkoholissa ja toimimalla lämpötilassa, joka on huoneenlämpötilan ja n. 150° C lämpötilan välillä; sama reaktio voidaan myös suorittaa esim. käsittelemällä litiumbromidilla dimetyyliformamidissa yli 50° C lämpötilassa tai käsittelemällä kloorivetyhapolla tai bromivetyhapolla tai jodivetyhapolla tai rikkihapolla etikkahapossa yli 50° C lämpötilassa.

Kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa ryhmä -COR on karboksi, voidaan muuntaa kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa ryhmä -COR on esteröity karboksiryhmä, esim. karbalkoksiryhmä, joka on substituuton tai substituoitu

pyridyyliryhmällä tai ryhmällä  $-N \begin{matrix} \swarrow R_4 \\ \searrow R_5 \end{matrix}$ , jossa  $R_4$  ja  $R_5$

ovat  $C_1-C_4$ -alkyyliryhmiä tai muodostavat yhteisen typpiatominsa kanssa morfolinorenkkaan, käyttämällä tavanomaisia menetelmiä, esim. saattamalla hapon alkalisuola reagoimaan sopivan alkyylihalogenidin kanssa inertissä liuottimessa, kuten asetonissa, dioksaanissa, dimetyyliformamidissa tai heksametyylifosforotriamidissa, lämpötila-alueella 0- n. 100° C.

Vaihtoehtoisesti voidaan kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa -COR on karboksiryhmä, esteröinti suorittaa siten, että karboksyylihapo muunnetaan vastaavaksi halogeenikarbonyyliryhmäksi, mielellään kloorikarbonyyliksi, suorittamalla reaktio esim. halutun halogenidin, kuten oksalylikloridin, tionyylikloridin,  $PCl_3$ ,  $PCl_5$  tai  $POCl_3$ , kanssa joko ilman liuotinta tai inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten bentseenissä, tolueenissa, ksyleenissä, dioksaanissa, dikloorietaanissa, metyleenikloridissa tai tetrahydrofuraanissa, lämpötilassa, joka on välillä noin 0 - noin 120° C; ja sen jälkeen saattamalla näin saatu halogeenikarbonyylijohtannainen reagoimaan sopivan, kaavan  $R'-OH$  mukaisen alkoholin kanssa, jossa  $R'$  on  $C_1-C_4$ -alkyyli, joka voi olla substituuton tai substituoitu

pyridyyliryhmällä tai ryhmällä  $-N \begin{matrix} \swarrow R_4 \\ \searrow R_5 \end{matrix}$ , jossa  $R_4$  ja  $R_5$  ovat edellämääriteltyjä, inertissä liuottimessa, kuten bentseenissä, tolueenissa, ksyleenissä, dioksaanissa, dikloori-



etaanissa, metyleenikloridissa tai tetrahydrofuraanissa, lämpötilassa, joka on välillä noin 0 - noin 120°C, mielellään emäksen, kuten trietyyliamiinin tai pyridiinin, läsnäollessa.

Lisäksi esimerkiksi kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa -COR on vapaa karboksiryhmä, voidaan muuntaa kaavan

(I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa -COR on ryhmä  $-\text{CON} \begin{matrix} \text{R}_4 \\ \text{R}_5 \end{matrix}$

tai ryhmä  $-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_m-\text{N} \begin{matrix} \text{R}_4 \\ \text{R}_5 \end{matrix}$ , jossa m, R<sub>4</sub> ja R<sub>5</sub> ovat

edellämääriteltäviä, siten, että esimerkiksi muunnetaan karboksyylihapo vastaavaksi halogeenikarbonyylijohtannaiseksi käyttämällä esimerkiksi jotakin edelläkuvatuista menetelmistä ja sen jälkeen saatetaan halogeenikarbonyyli-

johtannainen reagoimaan kaavan  $\text{HN} \begin{matrix} \text{R}_4 \\ \text{R}_5 \end{matrix}$  tai  $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_m-\text{N} \begin{matrix} \text{R}_4 \\ \text{R}_5 \end{matrix}$

kanssa vastaavasti, joissa m, R<sub>4</sub> ja R<sub>5</sub> ovat edellämääriteltäviä, inertissä liuottimessa, kuten bentseenissä, toluenissa, ksyleenissä, dioksaanissa, dikloorietaanissa, metyleenikloridissa tai tetrahydrofuraanissa, lämpötilassa noin 0 - noin 120°C mielellään emäksen, kuten trietyyliamiinin tai pyridiinin, läsnäollessa.

Vaihtoehtoisesti voidaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa -COR on ryhmä  $-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_7$ , jossa n on nolla ja R<sub>7</sub> on heterosyklinen rengas, valmistaa saattamalla kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa -COR on vapaa karboksiryhmä tai C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-karbalkoksiryhmä, reagoimaan kaavan H<sub>2</sub>N-R<sub>7</sub> mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R<sub>7</sub> on edellämääriteltäviä, esimerkiksi polyfosforihapon läsnäollessa lämpötila-alueella noin 80 - noin 160°C ilman liuotinta tai inertin orgaanisen liuottimen, kuten dimetyyliformamidin tai dimetyyliasetamidin, läsnäollessa.

Kaavan (I) mukaisen yhdisteen fenyyliirenkään substituuttina oleva nitroriikka voidaan muuntaa aminoryhmäksi käsittelemällä esimerkiksi tina(2)kloridilla väkevässä suolahapossa käyttämällä tarvittaessa orgaanista apuliuo-

tinta, kuten etikkahappoa, dioksaania tai tetrahydrofuraa-  
nia, lämpötilassa, joka on huoneenlämpötilan ja noin  
100°C välillä.

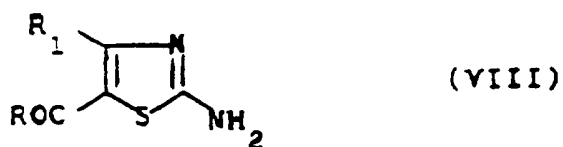
Kaavan (I) mukaisen yhdisteen fenyylirenkaassa subs-  
tituenttina oleva hydroksi- tai aminoryhmä voidaan muun-  
taa vastaavasti C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkanoyylioksi- tai C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkanoyyli-  
aminoryhmäksi käyttämällä tunnettuja menetelmiä, jotka  
ovat tavallisia orgaanisessa kemiassa.

Kaavan (I) mukaisen yhdisteen mahdollinen suolanmuo-  
dostus sekä suolan muuntaminen vapaaksi yhdisteeksi ja  
isomeeriseoksen erottaminen yksittäisiksi isomeereiksi  
voidaan suorittaa tavanomaisilla menetelmillä.

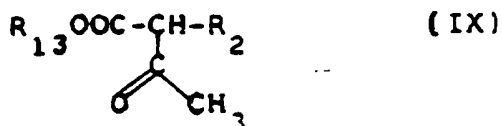
Esimerkiksi optisten isomeerien seoksen erottaminen  
yksittäisiksi isomeereiksi voidaan suorittaa muodostamalla  
suola optisesti aktiivisen emäksen kanssa ja sen jälkeen  
suorittamalla fraktionaalinen kiteytys.

Näin ollen geometrinen isomeerien seoksen erottami-  
nen voidaan suorittaa esimerkiksi fraktionaalisella ki-  
teytyksellä.

Kaavan (II) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa  
esimerkiksi saattamalla kaavan (VIII) mukainen yhdiste



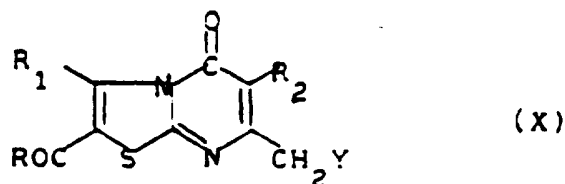
jossa R<sub>1</sub> ja R<sub>2</sub> ovat edellämääriteltyjä, tai sen suola  
reagoimaan kaavan (IX) mukaisen yhdisteen kanssa



jossa  $R_2$  on edellämääritelty ja  $R_{13}$  on vety tai  $C_1-C_6$ -alkyyli.

Edullisia kaavan (VIII) mukaisten yhdisteiden suoloja ovat esimerkiksi epäorgaanisen hapon, kuten suolahapon, bromivetyhapon, jodivetyhapon, fosforihapon tai rikkihapon, kanssa muodostuneet. Kaavan (VIII) mukaisen yhdisteen tai sen suolan ja kaavan (IX) mukaisen yhdisteen välinen reaktio voidaan suorittaa esimerkiksi kondensointi-hapon, kuten polyfosforihapon (polyfosforihappo tarkoittaa seosta, jossa on painon mukaan suunnilleen yhtä suuret määrät 99%  $H_3PO_4$  ja  $P_2O_5$ ), rikkihapon, metaanisulfoni-hapon tai p-tolueenisulfoni-hapon, läsnäollessa lämpötila-alueella, joka on mielellään välillä noin 50 - 150°C; reaktio voidaan suorittaa orgaanisessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa, dimetyyliasetamidissa, etikkahapossa, muurahaishapossa, bentseenissä, toluenissa, ksyleenissä, etyleeniglukolimonometyylietterissä tai dikloorietaanissa, mutta mielellään se suoritetaan ilman liuotinta.

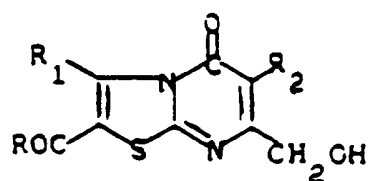
Kaavan (IV) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa saattamalla kaavan (X) mukainen yhdiste



jossa Y on ryhmä, joka voidaan muuntaa edellämääritellyksi anioniksi  $Y^{(-)}$ , ja R,  $R_1$  ja  $R_2$  ovat edellämääritellyjä, reagoimaan yhdisteen  $PQ_3$  kanssa, jossa Q on edellämääritelty, liuottimessa, kuten bentseenissä, toluenissa, ksyleenissä tai asetonitriilissä, lämpötilassa, joka on huoneenlämpötilan ja palautuslämpötilan välillä.

Kaavan (V) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa esimerkiksi hapettamalla kaavan (XI) mukainen yhdiste

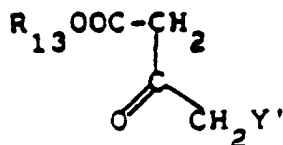
77869



(XI)

jossa R, R<sub>1</sub> ja R<sub>2</sub> on edellä määriteltyjä, esimerkiksi dimetyylisulfoksidilla disykloheksyylikarbodiimidin ja fosforihapon tai pydininium-trifluoriasetaatin läsnäollessa (Moffat-reaktio) liuottimessa, kuten bentseenissä, toluenissa tai dimetyylisulfoksidissa, lämpötila-alueella 0 - 50°C.

Kaavan (X) mukaiset yhdisteet, joissa R<sub>2</sub> on vety, voidaan valmistaa esimerkiksi saattamalla kaavan (VIII) mukainen yhdiste tai sen suola, joka on määritelty edellä, reagoimaan kaavan (XII) mukaisen yhdisteen kanssa



(XII)

jossa R<sub>13</sub> on edellämääritelty ja Y' on halogeeniatomi, mielellään kloori tai bromi, käyttämällä samoja koeolosuhteita kuin kaavan (VIII) ja kaavan (XI) mukaisen yhdisteen välisessä reaktiossa.

Vaihtoehtoisesti voidaan kaavan (X) mukaiset yhdisteet, joissa R<sub>2</sub> on muu kuin vety, valmistaa esimerkiksi saattamalla kaavan (II) mukainen yhdiste, jossa R<sub>2</sub> on muu kuin vety, reagoimaan N-halogeenimeripihkahappoimidin kanssa, mielellään N-bromimeripihkahappoimidin kanssa, liuottimessa, kuten bentseenissä tai hiilitetrakloridissa, lämpötilassa, joka on huoneenlämpötilan ja palautuslämpötilan välillä.

Vaihtoehtoisesti kaavan (X) mukaiset yhdisteet, joissa R<sub>2</sub> on kloori tai bromi, voidaan valmistaa saattamalla kaavan (X) mukainen yhdiste, jossa R<sub>2</sub> on vety, reagoimaan

sopivan halogenointireagenssin, kuten kloorimeripihkahappoimidin tai bromimeripihkahappoimidin,  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ :n tai pyridiniumbromidin, kanssa toimimalla lämpötila-alueella  $0 - 100^\circ\text{C}$  ja käyttämällä liuottimena esimerkiksi hiilitetrakloridia tai dikloorietaania reaktiossa  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ :n kanssa; pyridiiniä reaktiossa pyridiniumbromidin kanssa ja bentseeniä reaktiossa halogeenimeripihkahappoimidin kanssa.

Kaavan (XI) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa esimerkiksi saattamalla kaavan (X) mukainen yhdiste reagoimaan kalium- tai natriumasetaatin kanssa dimetyyliformamidissa lämpötila-alueella, joka on huoneenlämpötilan ja  $100^\circ\text{C}$  välillä, jolloin saadaan vastaava asetoksijohdannainen, joka vuorostaan hydrolysoidaan vastaavaksi alkoholiksi (XI) esimerkiksi käsittelemällä 37% suolahapolla dioksaanissa lämpötilassa, joka on huoneenlämpötilan ja palautuslämpötilan välillä. Kaavojen (III), (VI), (VII), (VIII), (IX) ja (XII) mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja yhdisteitä ja ne voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä; joissakin tapauksissa ne ovat markkinoillaolevia tuotteita.

Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on allergialääkevaikutus ja näin ollen ne ovat käyttökelpoisia haluttaessa hoitaa ja ehkäistä erilaisia allergisuudesta johtuvia vaivoja, joita ovat esimerkiksi bronkiaalinen astma, allerginen nuha, heinänuha nokkosihottuma ja dermatosis. Keksinnönmukaisten yhdisteiden allergialääkevaikutus on osoitettu esimerkiksi sillä, että ne ovat aktiivisia seuraavissa biologisissa kokeissa in vitro:

1) Koe, jossa A 23187 indusoi SRS-tuotannon rotan vatsakalvosoluissa käyttämällä menetelmää M.K. Bach ja J.R. Brashler, *J. Immunol.*, 113, 2040, 1974);

2) Koe, jossa antigeeni indusoi SRS-tuotannon marsun keuhkohakkeessa menetelmällä W.E. Brocklehurst, *J. Physiol.*, 151, 416, 1960);

ja seuraavissa kokeissa in vivo

3) Koe, jossa saadaan aikaan IgG:n välittämä peritone-

aallinen anafylaksia rotassa menetelmällä H.C. Morse, K.J. Bloch ja K.F. Austen, *Journal Immunology*, 101, 658 (1968);

ja

4) Koe, jossa saadaan aikaan IgE:n välittämä passiivinen kutaani anafylaksia (PCA) rotassa menetelmällä A.M.J.N. Blair, *Immunology*, 16, 749, 1969.

Näissä biologisissa kokeissa saadut tulokset osoittavat, että keksinnön mukaiset yhdisteet ovat aktiivisia esimerkiksi allergisten välittäjäaineiden, kuten histamiinin, syöttösoluista immunologisesti tapahtuvan vapautumisen inhibiittoreita ja ne estävät vatsakalvo- ja keuhkojärjestelmässä anafylaktisten välittäjäaineiden, kuten "hitaasti reagoivien aineiden" (slow reacting substances, SRS) valmistumista ja/tai vapautumista, kun indusoituminen tapahtuu ionoforin tai antigeenin aiheuttamana ärsytyksenä.

On olemassa todisteita siitä, että hitaasti reagoivat aineet, jotka äskettäin on tunnistettu leukotrieeniksi C, D ja E (B. Samuelsson, *Prostaglandins*, 19, 645, 1980), näyttävät tärkeätä osaa keuhkoputken kouristuksen aiheuttajina ihmisen allergisessa astmassa (P. Sheard ja A.M.J.N. Blair, *Int. Arch. Allergy*, 38, 217, 1970).

Näin ollen aineella, joka kykenee estämään SRS-aineiden muodostumista, on terapeuttista arvoa allergisen astman hoidossa.

Tärkeä tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden ominaisuus on se, että ne ovat aktiivisia allergialääkkeitä myös suun kautta annettuina.

Jotkin tiatsolopyrimidiini johdannaiset ovat ennestään tunnettuja; tällaisia ovat esimerkiksi ne, jotka on esitetty US-patenttijulkaisussa 3,594,378, DE-hakemusjulkaisussa 2,241,241, siitä jaettua hakemusta koskevassa DE-hakemusjulkaisussa 2,264,979, FI-patenttijulkaisussa 52096 sekä sitä vastaavassa DE-hakemusjulkaisussa 2,140,601. Kuitenkin nämä

tunnetut yhdisteet eroavat esillä olevan keksinnön mukaisesti valmistettavista yhdisteistä sekä kemiallisesti että terapeuttisesti. Niinpä kaikki tunnetut yhdisteet ovat 2,3-dihydrotiatsolopyrimidiinejä, joissa on erilaiset substituentit erityisesti kondensoidun rengasjärjestelmän 2- ja 7-aseissa. Lisäksi kaikki mainituista julkaisuista tunnetut aineet ovat tulehduksia parantavia tai kipua lievittäviä aineita. Muita tunnettuja tiatsolopyrimidiinejä on kuvattu FI-patentti julkaisussa no. 71940. Nämä yhdisteet ovat samankaltaisia kuin esillä olevan hakemuksen mukaisesti valmistettavat yhdisteet mutta niiden vaikutus on erilainen; ne ovat mahahaavaan ja tulehduksiin vaikuttavia ja kipua lievittäviä aineita ja ne vaikuttavat TXA<sub>2</sub>-syntetaasia kiidytävästi.

Edustava otos esillä olevan keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä testattiin edellä mainitulla kokeella 1 käyttäen vertailukohtana FI-patenttihakemuksessa 822468 esitettyä, analogisen rakenteen omaavaa yhdistettä 6-metyyli-7-trans-(2-fenyyl-etenyyli)-5H-tiatsolo[3,2-pyrimidiini]-5-oni. Seuraava taulukko 1 osoittaa selvästi, että keksinnön mukaisilla yhdisteillä saavutetaan yllättävästi parantunut rotan peritoneaalisolujen SRS-tuotannon inhibiitio.

TAULUKKO 1

Rotan peritoneaalisolujen SRS-tuotannon inhibiition testaus  
in vitro.

Yhdiste	Konsentraatio (mcg/ml)	% Inhibiitio
FCE 21624 (Vertailuyhdiste)	10	4
FCE 21929	1	22
FCE 22223	1	31
FCE 22225	1	30
FCE 22224	10	62
FCE 22232	10	48
FCE 22304	1	24
FCE 22233	10	47
FCE 22735	1	24
FCE 23741	10	80
FCE 21928	1	10
FCE 22302	10	34
FCE 22117	10	69
FCE 23371	1	6
FCE 23449	10	54
FCE 23701	10	17

FCE 21929 = 6-metyyli-7-trans-(2-fenyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]pyrimidiini-2-karboksylihappo;

FCE 22223 = 6-metyyli-7-trans-[2-(2-metyyli-fenyli)-etenyyli]-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]pyrimidiini-2-karboksylihappo;

FCE 22225 = 6-metyyli-7-trans-[2-(3-metyyli-fenyli)-etenyyli]-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]pyrimidiini-2-karboksylihappo;



- FCE 22224 = 6-metyyli-7-trans-[2-(3-metoksi-fenyyli)-etenyyli]-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]pyrimidiini-2-karboksylihappo;
- FCE 22232 = 6-metyyli-7-trans-[2-(4-metoksi-fenyyli)-etenyyli]-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]pyrimidiini-2-karboksylihappo;
- FCE 22304 = 6-metyyli-7-trans-[2-(2,5-dimetoksi-fenyyli)-etenyyli]-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]pyrimidiini-2-karboksylihappo;
- FCE 22233 = 6-metyyli-7-trans-[2-(2-metoksi-3-etoksi-fenyyli)-etenyyli]-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]pyrimidiini-2-karboksylihappo;
- FCE 22735 = 6-metyyli-7-trans-[2-(3-pyridyyli)-etenyyli]-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]pyrimidiini-2-karboksylihappo;
- FCE 23741 = 6-metyyli-7-trans-[2-(2,5-dimetyyli-fenyyli)-etenyyli]-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]pyrimidiini-2-karboksylihappo;
- FCE 21928 = 6-propyyli-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]pyrimidiini-2-karboksylihappo;
- FCE 23302 = 6-bromo-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]pyrimidiini-2-karboksylihappo;
- FCE 22117 = 6-kloro-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-5H-tiatsolo[3,2-a]pyrimidiini-2-karbonylihappo;
- FCE 23371 = 6-kloro-7-trans-[2-(2,6-dikloro-fenyyli)-etenyyli]-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]pyrimidiini-2-karboksylihappo;
- FCE 23449 = 6-kloro-7-trans-[2-(3-kloro-fenyyli)-etenyyli]-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]pyrimidiini-2-karboksylihappo;
- FCE 23701 = 6-kloro-7-trans-[2-(4-fluoro-fenyyli)-etenyyli]-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]pyrimidiini-2-karboksylihappo;
- FCE 21624 (Vertailuyhdiste) = 6-metyyli-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5H-tiatsolo[3,2-a]pyrimidiini-5-oni.

Edullisena yhdisteenä, jolla on allergialääkevaikutus, voidaan mainita 6-kloori-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksylihappo.

Koska tämän keksinnön mukaisilla yhdisteillä on suuri terapeuttinen indeksi, niitä voidaan käyttää lääkityksessä turvallisesti. Esimerkiksi yhdisteen 6-kloori-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksylihappo välitön toksisuus ( $LD_{50}$ ) on hiirellä yli 800 mg/kg, kun määrittäminen suoritetaan antamalla suun kautta kasvavina annoksina yhden kerran ja suorittamalla mittaus sietsemäntenä päivänä antamisesta lukien. Samanlaisia toksisuusarvoja on saatu muille tämän keksinnön mukaisille yhdisteille.

Keksintöä valaistaan, mutta ei rajoiteta seuraavilla esimerkeillä.

Esimerkki 1

6-metyyli-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo-[3,2-a]-pyrimidiini-2-karboksyylihappo

2-amino-tiatsoli-5-karboksyylihapon metyyliesteri (5 g) saatettiin reagoimaan etyyli-2-metyyli-asetoasetaani (9,11 g) kanssa polyfosforihapossa (25 g: 13,3 g  $H_3PO_4$  ja 11,7 g  $P_2O_5$ ) sekoittamalla kolme tuntia  $100^{\circ}C$ :ssa. Reaktioseos jäädytettiin, laimennettiin jäävedellä ja neutraloitiin 20 %:sella natriumhydroksidilla ja sakka suodatettiin, pestiin vedellä ja kiteytettiin metyleeni-kloridi-heksaaniseoksesta, jolloin saatiin 6,7-dimetyyli-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihapon metyyliesteri, sp.  $158-159^{\circ}C$  (5,46 g), joka saatettiin reagoimaan bentsaldehydin (3,52 g) kanssa metanolissa (120 ml) natriummetylaatin (2,7 g) läsnäollessa sekoittamalla palautuslämpötilassa 120 tuntia. Seos jäädytettiin, väkevöitiin tyhjössä, sakka suodatettiin ja liuotettiin dimetyyliformamidin ja muurahaishapon seokseen. Liuos laimennettiin jäävedellä ja sakka suodatettiin, pestiin vedellä neutraaliksi ja kitetytettiin isopropylialkoholista, jolloin saatiin 2,8 g 6-metyyli-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/-pyrimidiini-2-karboksyylihappoa, sp.  $257-259^{\circ}C$ , NMR ( $CF_3COOD$ )  $\delta$  ppm: 2,50 (s) (3H,  $-CH_3$ ), 7,36 (d) (1H,  $\beta$ -etenyyliprotoni), 7,40-7,90 (m) (5H, fenyyliprotonit), 7,73 (d) (1H,  $\alpha$ -etenyyliprotoni), 9,07 (s) (1H, C-3 protoni),  $J_{H\alpha H\beta} = 15Hz$ .

Seuraavat yhdisteet valmistettiin vastaavalla tavalla käyttämällä sopivia etyyliasetoasetaatteja: 7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/-pyrimidiini-2-karboksyylihappo, sp.  $246-248^{\circ}C$ ;

6-etyyli-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo-  
/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihappo, sp. 254-256°C;

6-propyyli-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-  
tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihappo, sp. 255 -  
257°C; ja

6-kloori-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo-  
/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihappo, sp. 265-270 (haj.).

Esimerkki 2

6-metyyli-7-trans-[2(2-metyyli-fenyyli)-etenyyli]-5-okso-5H-  
tiatsolo-[3,2-a]-pyrimidiini-2-karboksyylihappo

Esimerkin 1 mukaisesti valmistettu 6,7-dimetyyli-  
5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihapon  
metyyliesteri (2 g) saatettiin reagoimaan 2-metyyli-  
bentsaldehydin (2,02 g) kanssa metanolissa (60 ml) nat-  
riummetoksidin (1,36 g) läsnäollessa sekoittamalla palau-  
tuslämpötilassa 48 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin ja  
sakka suodatettiin dimetyyliformamidin ja muurahaishapon  
seokseen, liuos laimennettiin jäävedellä ja sakka suoda-  
tettiin ja pestiin vedellä neutraaliksi. Kun kiteytet-  
tiin metanolista, saatiin 0,67 g 6-metyyli-7-trans-/2-  
(2-metyyli-fenyyli)-etenyyli/-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/-  
pyrimidiini-2-karboksyylihappoa, sp. 251-254°C, NMR  
(CDCl<sub>3</sub> + CF<sub>3</sub>COOD) δ ppm: 2,44 (s) (6H, -CH<sub>3</sub>), 7,15 (d)  
(1H, β-etenyyliprotoni), 7,34 (m) (3H, C-3, C-4 ja  
C-5 fenyyliprotonit), 7,68 (m) (1H, C-6 fenyyliprotoni),  
7,96 (d) (1H, α-etenyyliprotoni), 8,93 (s) (1H, C-3  
protoni); J<sub>HαHβ</sub> = 16 Hz.

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla  
käyttämällä sopivia aldehydejä:

6-metyyli-7-trans-/2-(3-metyyli-fenyyli)-etenyyli/-5-  
okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihappo,  
sp. 241-244°C;

6-metyyli-7-trans-/2-(4-metyyli-fenyyli)-etenyyli/-5-  
okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihappo,  
sp. 252-255°C;

6-metyyli-7-trans-/2-(2,4-dimetyyli-fenyyli)-etenyyli/-  
5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihappo,  
sp. 272-275°C;

6-metyyli-7-trans-/2-(2,5-dimetyyli-fenyyli)-etenyyli/-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-kerboksyylihappo, sp. 257 - 260°C;

6-metyyli-7-trans-/2-(2-metoksi-fenyyli)-etenyyli/-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-kerboksyylihappo, sp. 241-244°C;

6-metyyli-7-trans-/2-(3-metoksi-fenyyli)-etenyyli/-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-kerboksyylihappo, sp. 255-258°C;

6-metyyli-7-trans-/2-(4-metoksi-fenyyli)-etenyyli/-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-kerboksyylihappo, sp. 255-257°C;

6-metyyli-7-trans-/2-(2,3-dimetoksi-fenyyli)-etenyyli/-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-kerboksyylihappo; sp. 254-256°C;

6-metyyli-7-trans-/2-(2-metoksi-3-etoksi-fenyyli)-etenyyli/-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-kerboksyylihappo, sp. 242-244°C;

6-metyyli-7-trans-/2-(2,5-dimetoksi-fenyyli)-etenyyli/-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-kerboksyylihappo, sp. 245-247°C;

6-metyyli-7-trans-/2-(4-kloori-fenyyli)-etenyyli/-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-kerboksyylihappo, sp. 281-284°C;

6-metyyli-7-trans-/2-(2,6-dikloori-fenyyli)-etenyyli/-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-kerboksyylihappo, sp. 265-268°C; ja

6-metyyli-7-trans-/2-(4-fluori-fenyyli)-etenyyli/-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-kerboksyylihappo, sp. 230-234°C;

77869

## Esimerkki 3

6-metyyli-7-trans-[2(2-pyridyyli)-etenyyli]-5-okso-5H-tiatsolo-[3,2-a]-pyrimidiini-2-karboksyylihappo

6,7-dimetyyli-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihapon metyyliesteri (3,5 g), joka oli valmistettu esiemrkin 1 mukaisesti, saatettiin reagoimaan 2-pyridiinikarboksialdehydin (5,5 g) kanssa metanolissa (100 ml) natriummetoksidin (2,75 g) läsnäollessa sekoittamalla 42 tuntia palautuslämpötilassa. Seos jäähdytettiin ja sakka suodatettiin ja liuotettiin muurahais-happoon ja saatu liuos laimennettiin jäävedellä ja sakka suodatettiin ja pestiin vedellä neutraaliksi. Kun kiteytettiin metanolista, saatiin 2,4 g 6-metyyli-7-trans-/2-(2-pyridyyli)-etenyyli/-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihappoa, sp. 260-265°C, NMR (CDCl<sub>3</sub> - CF<sub>3</sub>COOD) δ ppm: 2,45 (s) (3H, CH<sub>3</sub>), 8,02 (d) ja 8,06 (d) (2H, etenyyliprotonit), 8,02 (dd) (1H, C-5-pyridyyli-protoni), 8,38 (leveä d) (1H, C-3 pyridyyliprotoni), 8,60 (leveä d) (1H, C-4 pyridyyliprotoni), 8,78 (d) (1H, C-6 pyridyyliprotoni), 8,84 (s) (1H, C-3 protoni); J<sub>HαHβ</sub> = 16 Hz.

Seuraava yhdiste valmistettiin samalla tavalla käyttämällä sopivia heteroaryylialdehydejä:

6-metyyli-7-trans-/2-(3-pyridyyli)-etenyyli/-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihappo, sp. 272-275°C.

## Esimerkki 4

6-kloori-7-trans-(2-fenyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo-[3,2-a]-pyrimidiini-2-karboksyylihappo

7-metyyli-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihapon metyyliesteri (5,5 g, sp. 146-148°C),

joka oli valmistettu esimerkin 1 mukaisesti, saatettiin reagoimaan sulfuryylikloridin (3,6 g) kanssa dikloorietaanissa (150 ml) sekoittamalla huoneenlämpötilassa 30 minuuttia. Reaktioseos kaadettiin jääveteen, jossa oli  $\text{NaHCO}_3$ ; orgaaninen faasi erotettiin ja haihdutettiin kuiviin tyhjöissä ja jäännös kitetytettiin metanolista, jolloin saatiin 6-kloori-7-metyyli-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihapon metyyliesteri (4,28 g), sp.  $218-220^\circ\text{C}$ , joka saatettiin reagoimaan bentsaldehydin (3,5 g) kanssa metanolissa (150 ml) natriummetoksidin (2,68 g) läsnäollessa sekoittamalla palautuslämpötilaas 24 tuntia. Sakka suodatettiin ja liuotettiin dimetyyliformamidin ja muurahaishapon seokseen, liuos laimennettiin jäävedellä ja sakka suodatettiin ja pestiin vedellä neutraaliksi. Kun kiteytettiin metyleenikloridin ja metanolin seoksesta, saatiin 3,1 g 6-kloori-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihappoa, sp.  $265-270^\circ\text{C}$  haj.; NMR ( $\text{CF}_3\text{COOD}-\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7,59 (d) (1H,  $\beta$ -etenyyliprotoni), 7,40-7,80 (m) (5H, fenyyliprotonit), 8,01 (d) (1H,  $\alpha$ -etenyyliprotoni), 8,88 (s) (1H, C-3 protoni);  $J_{\text{H}\alpha\text{H}\beta} = 16$  Hz.

Seuraavat yhdisteet valmistettiin käyttämällä sopivia aldehydejä ja vastaavaa menetelmää:

6-kloori-7-trans-/2-(2-metyyli-fenyyli)-etenyyli/-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihappo; sp.  $270-273^\circ\text{C}$ ;

6-kloori-7-trans-/2-(3-metyyli-fenyyli)-etenyyli/-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihappo, sp.  $270-272^\circ\text{C}$ ;

6-kloori-7-trans-/2-(4-metyyli-fenyyli)-etenyyli/-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihappo, sp.  $280-285^\circ\text{C}$ ;

6-kloori-7-trans-/2-(2-metoksi-fenyyli)-etenyyli/-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihappo, sp.  $262-266^\circ\text{C}$ ;

6-kloori-7-trans-/2-(3-metoksi-fenyyli)-etenyyli/-5-

- okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksylihappo,  
sp. 262-267°C;
- 6-kloori-7-trans-/2-(4-metoksi-fenyyli)-etenyyli/-5-  
okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksylihappo,  
sp. 269-274°C;
- 6-kloori-7-trans-/2-(2,3-dimetoksi-fenyyli)-etenyyli/-5-  
okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksylihappo,  
sp. 263-265°C;
- 6-kloori-7-trans-/2-(2,5-dimetoksi-fenyyli)-etenyyli/-  
5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksylihappo,  
sp. 271-273°C;
- 6-kloori-7-trans-/2-(4-fluori-fenyyli)-etenyyli/-5-  
okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksylihappo,  
sp. 283-288°C haj.;
- 6-kloori-7-trans-/2-(4-kloori-fenyyli)-etenyyli/-5-  
okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksylihappo,  
sp. 305-307°C;
- 6-kloori-7-trans-/2-(3-pyridyyli)-etenyyli/-5-okso-5H-  
tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksylihappo, sp.  
235-240°C, haj.;
- 6-kloori-7-trans-/2-(2-tienyyli)-etenyyli/-5-okso-5H-  
tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksylihappo, sp.  
284-286°C;
- 6-kloori-7-trans-/2-(2-metoksi-3-etoksi-fenyyli)-ete-  
nyyli/-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksy-  
lihappo, sp. 255-257°C;
- 6-kloori-7-trans-/2-(2-kloori-fenyyli)-etenyyli/-5-  
okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksylihappo,  
sp. 277-280°C;
- 6-kloori-7-trans-/2-(3-kloori-fenyyli)-etenyyli/-5-  
  
okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksylihappo,  
sp. 276-278°C;



6-kloori-7-trans-/2-(2,5-dimetyyli-fenyyli)-etenyyli/-  
5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihappo,  
sp. 276-279°C;

6-kloori-7-trans-/2-(2-etoksi-fenyyli)-etenyyli/-5-  
okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihappo,  
sp. 276-278°C;

6-kloori-7-trans-/2-(2-(4-etoksi-fenyyli)-etenyyli/-5-  
okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihappo,  
sp. 270-272°C;

6-kloori-7-trans-/2-(4-nitro-fenyyli)-etenyyli/-5-okso-  
5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihappo, sp.  
245-260°C haj.;

6-kloori-7-trans-/2-(3,4,5-trimetoksi-fenyyli)-etenyyli/-  
5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyyli-  
happo, sp. 270-272°C; ja

Esimerkki 5

6-bromi-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-  
tiatsolo-[3,2-a]-pyrimidiini-2-karboksyylihappo

7-metyyli-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-  
karboksyylihapon metyyliesteri (3,4 g), joka oli valmis-  
tettu esimerkin 1 mukaisesti, saatettiin reagoimaan pyri-  
diniumbromidiperbromidin (5,31 g) kanssa vedettömässä  
pyridiinissä (80 ml) sekoittamalla huoneenlämpötilassa  
40 minuuttia. Reaktioseos kaadettiin jääveteen ja sakka  
suodatettiin ja pestiin vedellä neutraaliksi. Epäpuhdas  
yhdiste puhdistettiin SiO<sub>2</sub>-pylväässä käyttämällä eluent-  
tina kloroformi-etyyliasetaatista (100:5), jolloin  
saatiin 3,3 g 6-bromi-7-metyyli-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/-  
pyrimidiini-2-karboksyylihapon metyyliesteriä, sp. 199 -  
201°C, joka saatettiin reagoimaan bentsaldehydin (2,3 g)  
kanssa metanolissa (90 ml) natriummetoksidin (0,75 g)  
läsnäollessa sekoittamalla palautuslämpötilassa 48 tuntia.  
Sakka suodatettiin ja liuotettiin dimetyyliformamidin ja  
muurahaishapon seokseen ja liuos laimennettiin jäävedel-  
lä ja sakka suodatettiin ja pestiin vedellä neutraaliksi.

Kun kiteytettiin metanolista, saatiin 2,4 g 6-bromi-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/-pyrimidiini-2-karboksyylihappoa, sp. 281-185°C.

Esimerkki 6

7-trans-[2-(3-pyridyyli)-etenyyli] -5-okso-5H-tiatsolo-[3,2-a]-pyrimidiini-2-karboksyylihappo

2-amino-tiatsolo-5-karboksyylihapon metyyliesteri (5 g) saatettiin reagoimaan etyyli-4-kloori-asetoasettiin (10,6 g) kanssa polyfosforihapossa (25 g) sekoittamalla 4 tuntia 100°C:ssa. Seos jäädytettiin, laimennettiin jäävedellä ja neutraloitiin 35% natriumhydroksidilla ja sakka uutettiin etyyliasetaatilla ja puhdistettiin SiO<sub>2</sub>-pylväessä käyttämällä eluenttina n-heksaanin ja etyyliasetaatin seosta. Kun kiteytettiin isopropyylieetteristä, saatiin 7-kloorimetyyli-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihapon metyyliesteri, sp. 139-141°C (2,75 g), joka saatettiin reagoimaan trifenyyli-fosfiinin (3,15 g) kanssa asetonitriilissä (100 ml) sekoittamalla 16 tuntia palautuslämpötilassa. Seos jäädytettiin ja sakka suodatettiin ja pestiin asetonitriilillä, jolloin saatiin (2-karbometoksi-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidin-7-yyli)-metyyli-trifenyyli-fosfoniumkloridi, sp. 180 - 181°C haj. (3,35 g), joka lisättiin sekoituksen alaisena suspensioon, jossa oli 75 % natriumhydroksidia (0,3 g) dimetyylisulfoksidin (60 ml) ja dikloorietaanin (40 ml) seoksessa, ja tämä saatettiin reagoimaan 3-pyridiinikarboksyaldehydin (1,4 g) kanssa huoneenlämpötilassa 20 tunnin ajan. Sitten liuos laimennettiin jäävedellä ja epäpuhdas sakka uutettiin dikloorietaanilla ja orgaaninen faasi erotettiin ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Kun epäpuhdas jäännös kiteytettiin isopropyylialkoholista, saatiin 7-trans-/2-(3-

pyridyyli)-etenyyli/-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihapon metyyliesteri (1,3 g), joka hydrolysoitiin käsittelemällä 37% suolahpon ja etikkahapon seoksella (1:1) (50 ml) palautuslämpötilassa 40 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin, laimennettiin jäävedellä ja neutraloitiin 37% natriumhydroksidilla ja sakka suodatettiin ja pestiin vedellä neutraaliksi. Kun kiteytettiin  $\text{CHCl}_3$ -etanoliseoksesta, saatiin 0,87 g 7-trans-/2-(3-pyridyyli)-etenyyli/-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihappo, sp. 264-267°C.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ - $\text{CF}_3\text{COOD}$ )  $\delta$  ppm: 6,95 (s) (1H, C-6 protoni), 7,53 (d) (1H,  $\beta$ -etenyyliprotoni), 8,02 (d) (1H,  $\alpha$ -etenyyliprotoni), 8,20 (dd) (1H, C-5 pyridyyliprotoni), 8,60-9,03 (m) (2H, C-4 ja C-6 pyridyyliprotonit), 8,90 (s) (1H, C-3 protoni), 9,11 (leveä s) (1H, C-2 pyridyyliprotoni),  $J_{\text{HaH}\beta} = 16$  Hz.

#### Esimerkki 7

6-etyyli-3-metyyli-7-trans-(2-fenyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo-[3,2-a]-pyrimidiini-2-karboksyylihappo

2-amino-4-metyyli-tiatsoli-5-karboksyylihapon etyyliesteri (10 g) saatettiin reagoimaan 2-etyyli-asetoasetaatin (17 g) kanssa polyfosforihapossa (50 g) sekoittamalla 4 tuntia 100°C:ssa. Seos jäähdytettiin, laimennettiin jäävedellä ja neutraloitiin 35 % natriumhydroksidilla ja sakka suodatettiin, pestiin vedellä neutraaliksi ja kiteytettiin heksaanista, jolloin saatiin 6-etyyli-3,7-dimetyyli-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihapon etyyliesteri, sp. 122 - 124°C (9,9 g), joka saatettiin reagoimaan N-bromimeripihkahappoimidin (13,75 g) kanssa bentseenissä (260 ml) 11 tunnin ajan palautuslämpötilassa.

Liuos jäädytettiin ja laimennettiin etyyliasetaatilla ja ravisteltiin 5 %:sen  $\text{NaHCO}_3$ -liuoksen kanssa ja sen jälkeen veden kanssa neutraaliksi. Kun seos haihdutettiin vakuumissa kuiviin ja jäännös kiteytettiin isopropyylieetteristä, saatiin 7-bromimetyyli-6-etyyli-3-metyyli-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksylihapon etyyliesteri, sp.  $146-148^\circ\text{C}$  (6,7 g), joka saatettiin reagoimaan trifenyylifosfiinin (5,4 g) kanssa bentseenissä (160 ml) sekoittamalla palautuslämpötilassa 5 tuntia.

Seos jäädytettiin ja sakka suodatettiin ja pestiin bentseenillä, jolloin saatiin (2-karbetoksi-6-etyyli-3-metyyli-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-7-yyli)-metyyli-trifenyylifosfoniumbromidi, sp.  $152^\circ\text{C}$  (9,7 g), joka liuotettiin dikloorietaaniin (80 ml) ja käsiteltiin tipoittain n-butyylilitiumin 1,6 M heksaaniliuoksella (10,6 ml)  $-15^\circ\text{C}$ :ssa. Lisättiin tipoittain liuos, jossa oli bentsaldehydiä (2,47 g) dikloorietaanissa (10 ml) samalla sekoittaen ja pitämällä lämpötila  $-15^\circ\text{C}$ :ssa; sitten reaktioseosta sekoitettiin ensin 3 tuntia  $-10^\circ\text{C}$ :ssa ja sen jälkeen 5 tuntia huoneenlämpötilassa. Lopuksi reaktioseos neutraloitiin  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ :llä ja laimennettiin jäävedellä ja sitten uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros erotettiin ja haihdutettiin kuiviin ja jäännös kiteytettiin  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -metanoliseoksesta, jolloin saatiin 6-etyyli-3-metyyli-7-trans-(2-fenyyl-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksylihapon etyyliesteri, sp.  $175-176^\circ\text{C}$  (4 g), joka hydrolysoitiin käsittelemällä kaliumhydroksidin 1% metanoliliuoksella (67 ml) palautuslämpötilassa 30 minuuttia. Seos jäädytettiin ja saostunut kaliumsuola otettiin talteen suodattamalla ja liuotettiin sen jälkeen kuumaan muurahaishappoon. Kun laimennettiin jäävedellä, saatiin sakka, joka suodatettiin ja pestiin vedellä neutraaliksi ja kloroformilla pesemällä saatiin puhdas 6-etyyli-3-metyyli-7-trans-(2-fenyyl-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksylihappo (3,1 g), sp.  $257-260^\circ\text{C}$ .

## Esimerkki 8

6-kloori-3-metyyli-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo-[3,2-a]-pyrimidiini-2-karboksyylihappo

2-amino-4-metyyli-tiatsoli-5-karboksyylihapon etyyli-esteri (1,5 g) saatettiin reagoimaan etyyli-2-kloori-asetoasetatin (2,65 g) kanssa polyfosforihapossa (20 g) sekoittamalla 3 tuntia 100°C:ssa.

Seos jäähdytettiin, laimennettiin jäävedellä ja neutraloitiin 30% natriumhydroksidilla ja sakka uutettiin etyyliasetaatilla ja orgaaninen liuos haihdutettiin kuiviin tyhjöissä. Jäännös puhdistettiin SiO<sub>2</sub>-pylväessä käyttämällä eluenttina heksaani-etyyliasetattiseosta (70:30), ja kun kiteytettiin heksaanista, saatiin 6-kloori-3,7-dimetyyli-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/-pyrimidiini-2-karboksyylihapon metyyliesteri, sp. 140-141°C (1,52 g) joka saatettiin reagoimaan bentsaldehydin (1,2 g) kanssa tert.-butanolissa (30 ml) kalium-tert.-butylaatin (1,8 g) läsnäollessa sekoittamalla 3 tuntia 25°C:ssa.

Sitten reaktioseos laimennettiin jäävedellä, jossa oli ylimäärä NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> ja sakka uutettiin kloroformilla ja orgaaninen liuos haihdutettiin kuiviin tyhjöissä. Kun kiteytettiin metanolista, saatiin 0,6 g 6-kloori-3-metyyli-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihappoa, sp. 248-250°C.

Seuraava yhdiste saatiin vastaavalla tavalla:

6-kloori-3-fenyyli-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihappo; sp. 199-202°C

## Esimerkki 9

7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]-pyrimidiini-2-karboksyylihappo

7-kloorimetyyli-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihapon metyyliesteri (12,8 g), joka oli valmistettu esimerkin 6 mukaisesti, liuotettiin dimetyyliformamidiin ja saatettiin reagoimaan vedettömän kaliumasetatin (10 g) kanssa sekoittamalla 20 tuntia huoneenlämpötilassa. Seos laimennettiin jäävedellä, sakka suodatettiin ja pestiin vedellä, jolloin saatiin 7-asetoksimetyyli-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihapon metyyliesteri (12,7 g), joka hydrolysoitiin käsittelemällä 37% suolahapolla (20 ml) dioksaanissa (100 ml) sekoittamalla huoneenlämpötilassa 2 tuntia. Reaktioseos laimennettiin asetonilla ja sakka suodatettiin ja käsiteltiin sen jälkeen  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ :n vesiliuoksella ja suodatettiin ja pestiin vedellä neutraaliksi, jolloin saatiin 7-hydroksimetyyli-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihapon metyyliesteri (7,1 g), joka saatettiin reagoimaan disykloheksyylikarbodiimidin (14,01 g) kanssa bentseenin (90 ml) ja dimetyylisulfoksidin (40 ml) seoksessa trifluoretikkahapon (1 ml) ja pyridiinin (1,71 ml) läsnäollessa sekoittamalla huoneenlämpötilassa 20 tuntia. Seos käsiteltiin oksaalihappohydraatilla (3,1 g) huoneenlämpötilassa, disykloheksyyliureasakka suodatettiin pois ja orgaaninen liuos haihdutettiin kuiviin tyhjöissä ja jäännös puhdistettiin  $\text{SiO}_2$ -pylväessä käyttämällä eluenttina kloroformi-metanoliseosta (95:5). Näin saatu 7-formyyli-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihapon metyyliesteri (2,7 g) saatettiin reagoimaan trifenyylifosfoniumbentsyylikloridin (2,94 g) kanssa käsittelemällä 50 %:sella NaH:lla (0,43 g) dimetyylisulfoksidin (10 ml) ja dikloorietaanin (6 ml) seoksessa huoneenlämpötilassa 18 tuntia. Liuotin haihdutettiin tyhjöissä, jäännös laimennettiin jäävedellä ja sakka

suodatettiin ja pestiin vedellä ja kun se kitetytettiin isopropyylialkoholista, saatiin 1,9 g 7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihapon metyyliesteriä, sp. 183-185°C, joka hydrolysoitiin käsittelemällä kaliumhydroksidin 0,5 % liuoksella, joka oli tehty 95%:seen etanoliin, (80 ml) palautuslämpötilassa 1 tunti. Sakka suodatettiin ja liuotettiin dimetyyliformamidi-muurahaishappoliuokseen ja sen jälkeen liuos laimennettiin jäävedellä. Sakka suodatettiin ja pestiin vedellä neutraaliksi, ja kun

kiteytettiin CH<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>-isopropyylialkoholiseoksesta, saatiin 1,3 g 7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihappoa, sp. 246-248°C.

NMR (CF<sub>3</sub>COOD-CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 6,84 (s) (1H, C-6 protoni), 7,12 (d) (1H, β-etenyyliprotoni), 7,45-7,74 (m) (5H, fenyyliprotonit), 7,85 (d) (1H, α-etenyyliprotoni), 8,97 (s) (1H, C-3 protoni), J<sub>HαHβ</sub> = 16Hz.

Esimerkki 10

6-etyyli-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]-pyrimidiini-2-karboksyylihapon metyyliesteri

6-etyyli-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihappo (5,2 g) saatettiin reagoimaan tionyylikloridin (3 ml) kanssa dioksaanissa (60 ml) palautuslämpötilassa 3 tunnin ajan ja sen jälkeen seos haihdutettiin kuiviin tyhjöissä. Jäännös saatettiin reagoimaan ylimäärän kanssa metanolia 30 minuutin ajan 50°C:ssa ja jäännös laimennettiin jäävedellä. Sakka suodatettiin ja pestiin vedellä ja kun kiteytettiin CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-isopropyylieetteriseoksesta, saatiin 4,1 g 6-etyyli-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihapon metyyliesteriä, sp. 214-215°C.

77869

## Esimerkki 11

7-trans-[2(3-pyridyyli)etenyyli]-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]-pyrimidiini-2-karboksyylihapon etyyliesteri

7-trans-/2-(3-pyridyyli)-etenyyli/-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihappo (1,9 g) saatettiin reagoimaan etyylijodidin (3 g) ja vedettömän  $K_2CO_3$ :n (1,75 g) kanssa sekoittamalla 6 tuntia  $60^\circ C$ :ssa. Seos jäädytettiin ja laimennettiin jäävedellä ja sakka suodatettiin ja pestiin vedellä ja kiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 1 g 7-trans-/2-(3-pyridyyli)-etenyyli/-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/-pyrimidiini-2-karboksyylihapon etyyliesteriä, sp.  $193-194^\circ C$ .

## Esimerkki 12

6-metyyli-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]-pyrimidiini-2-karboksyylihapon 2-(dietyyliamino)etyyliesteri

6-metyyli-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihappo (1,1 g) saatettiin reagoimaan tionyylikloridin (0,8 ml) kanssa dioksaanissa (30 ml) 3 tunnin ajan palautuslämpötilassa ja sen jälkeen seos haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Jäännös liuotettiin dioksaaniin (30 ml) ja saatettiin reagoimaan 2-(dietyyliamino)-etanolin (1,13 g) kanssa huoneenlämpötilassa 20 tunnin ajan. Seos laimennettiin vedellä ja sakka suodatettiin pois, liuotettiin asetoniin (40 ml) ja käsiteltiin stökiometrisellä määrällä suolahappoa eetterissä, sakka, joka oli 6-metyyli-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]pyrimidiini-2-karboksyylihapon 2-(dietyyliamino)-etyyliesterihydrokloridia, sp.  $> 200^\circ C$  (hajoaa), suodatettiin pois, pestiin etyyliasetaatilla ja liuotettiin veteen.



77869

Liuos tehtiin alkaliseksi  $K_2CO_3$ :lla, sakka suodatettiin ja kiteytettiin eetteristä, jolloin saatiin 0,5 g 6-metyyli-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihapon 2-(dietyyliamino)-etyyliesteriä, NMR ( $CDCl_3-CF_3COCD$ )  $\delta$  ppm: 1,42 (s) (6H,  $-N(CH_2CH_3)_2$ ), 2,40 (s) (3H,  $-CH_3$ ), 3,40 (q) (4H,  $-N(CH_2CH_3)_2$ ), 3,67 (m) (2H,  $-OCH_2CH_2N<$ ), 4,48 (m) 2H,  $-OCH_2CH_2N<$ ), 7,17 (d) (1H,  $\beta$ -etenyyliprotoni), 7,50 (m) (6H,  $\alpha$ -etenyyliprotoni ja fenyyliprotonit), 8,90 (s) (1H, C-3 protoni).

Seuraava yhdiste saatiin vastaavalla tavalla:

6-kloori-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihapon 2-(dietyyliamino)etyyliesteri, sp. 152-155°C.

Esimerkki 13

6-kloori-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]-pyrimidiini-2-N-(2-pyridyyli)-karboksiamidi

6-kloori-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihapon metyyliesteri, joka oli valmistettu esimerkin 10 mukaisesti, (1,1 g) saatettiin reagoimaan 2-amino-pyridiinin (0,85 g) kanssa polyfosforihapossa (25 g) sekoittamalla 48 tuntia 120°C:ssa. Seos jäädytettiin, laimennettiin jäävedellä ja neutraloitiin 35% natriumhydroksidilla ja sakka suodatettiin ja pestiin vedellä ja puhdistettiin  $SiO_2$ -pylväessä käyttämällä eluenttina kloroformia ja sen jälkeen kiteytettiin  $CH_2Cl_2$ -metanoliseoksesta, jolloin saatiin 0,4 g 6-kloori-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-N-(2-pyridyyli)-karboksiamidia, sp. 305 - 308°C.

NMR ( $CDCl_3-CF_3COOD$ )  $\delta$  ppm: 7,30 - 8,30 (m) (11 H, etenyyliprotonit, pyridyyliprotonit ja fenyyliprotonit), 9,15 (s) (1H, C-3 protoni).

## Esimerkki 14

6-kloori-2-morfolinokarbonyyli-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5H-tiatsolo [3,2-a]-pyrimidiini-2-5-oni

6-kloori-2-kloorikarbonyyli-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini (2,4 g), joka oli valmistettu esimerkin 12 mukaisesti, saatettiin reagoimaan morfoliinin (2 g) kanssa dioksaanissa (60 ml) huoneenlämpötilassa 2 tunnin ajan. Liuotin haihdutettiin tyhjöissä ja jäännös käsiteltiin  $K_2CO_3$ :n vesiliuoksella ja uutettiin etyylietterillä ja orgaaninen faasi erotettiin ja haihdutettiin kuiviin tyhjöissä. Jäännös kiteytettiin  $CH_2Cl_2$ -etyylialkoholiseoksesta, jolloin saatiin 1,7 g 6-kloori-2-morfolinokarbonyyli-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-5-onia, sp. 293-295°C.

Seuraava yhdiste saatiin vastaavalla tavalla:

6-kloori-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-N-(1H-tetratsol-5-yyli)-karboksiamidi, sp. 285-295°C (haj.)

## Esimerkki 15

6-metyyli-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo [3,2-a]-pyrimidiini-2-karboksylihappo

6,7-dimetyyli-5-okso-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksylihappo (2,65 g) saatettiin reagoimaan bentsaldehydin (1,75 g) kanssa metanolissa (60 ml) natriummetylaatin (2,7 g) läsnäollessa sekoittamalla palautuslämpötilassa 96 tuntia.

Seos jäähdytettiin ja väkevöitiin tyhjöissä ja sakka suodatettiin ja liuotettiin dimetyyliformamidin ja muurahaishapon seokseen. Liuos laimennettiin jäävedellä ja sakka suodatettiin ja pestiin vedellä neutraaliksi ja kiteytettiin isopropyylialkoholista, jolloin saatiin 1,8 g 6-metyyli-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksylihappoa, sp. 257-259°C.

77869

## Esimerkki 16

6-kloori-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiat-  
solo [3,2-a]-pyrimidiini-2-karboksyylihapon 2-morfolinoetyy-  
liesteri

6-kloori-2-kloorikarbonyyli-7-trans-(2-fenyyli-  
etenyyli)-5-okso-5H-tiatso/3,2-a/pyrimidiini (3,5 g),  
joka oli valmistettu esimerkin 12 mukaisesti, saatet-  
tiin reagoimaan N-(2-hydroksi-etyyli)-morfoliinin (4,3  
g) kanssa dioksaanissa (200 ml) huoneenlämpötilassa  
18 tunnin ajan.

Liuos haihdutettiin vakuuissa ja jäännös käsi-  
teltiin  $\text{NaHCO}_3$ :n vesiliuoksella ja uutettiin etyyli-  
asetaatilla ja orgaaninen faasi erotettiin ja haihdu-  
tettiin kuiviin tyhjöissä. Jäännös kiteytettiin  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -  
isopropyylieetteriseoksesta, jolloin saatiin 2,7 g  
6-kloori-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiatso-  
lo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihapon 2-morfolino-  
etyyliesteriä, sp. 177-182°C, NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,57  
(m) (4H, C-3 ja C-5 morfolinyyliprotonit), 2,74  
(2H,  $-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}<$ ), 3,71 (m) (4H, C-2 ja C-6 morfo-  
linyyliprotonit), 4,48 (t) (2H,  $-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}<$ ), 7,3 -  
7,7 (m) (6H,  $\beta$ -etenyyliprotoni ja fenyyliprotonit),  
7,91 (d) (1H,  $\alpha$ -etenyyliprotoni), 8,44 (s) (1H,  
C-3 protoni).

Seuraava yhdiste saatiin vastaavalla tavalla:

6-kloori-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiat-  
solo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihapon (3-pyridyy-  
li)-metyyliesteri, sp. 221-223°C

77869

Esimerkki 17

6-kloori-7-trans-[2-(4-amino-fenyyli)-etylenei]-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]-pyrimidiini-2-karboksyylihappo

6-kloori-7-trans-/2-(4-nitro-fenyyli)-etenyyli/-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihapon metyyliesteri (3,82 g) saatettiin reagoimaan  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (25 g) kanssa 37% suolahapon (15 ml) ja etikkahapon (45 ml) seoksessa sekoittamalla 2 tuntia  $60^\circ\text{C}$ :ssa. Seos jäädytettiin ja sakka suodatettiin ja pestiin etikkahapolla ja sen jälkeen suspendoitiin sekoittamalla  $\text{NaHCO}_3$ :n 2,5% vesiliuokseen ja tuote suodatettiin ja pestiin vedellä neutraaliksi, jolloin saatiin 6-kloori-7-trans-/2-(4-aminofenyyli)-etenyyli/-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihapon metyyliesteri (2,54 g), joka käsiteltiin sekoittamalla kaliumhydroksidin 1% liuoksella, joka oli tehty 95% etanoliin, (90 ml) palautuslämpötilassa 6 tunnin ajan. Seos jäädytettiin ja saostunut natriumsuola suodatettiin talteen ja pestiin metanolilla. Sitten tuote kiteytettiin muurahaihapon ja etanolin seoksesta, jolloin saatiin 1,72 g 6-kloori-7-trans-/2-(4-amino-fenyyli)-etenyyli/-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihappoa, sp.  $305-315^\circ\text{C}$  (haj.).

Esimerkki 18

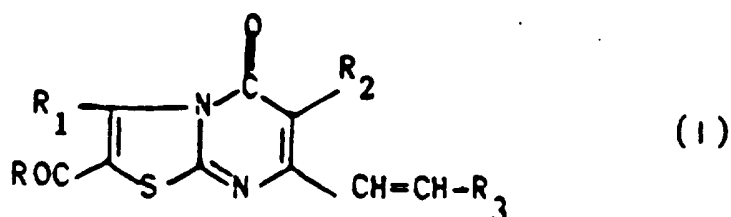
6-kloori-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]-pyrimidiini-2-karboksyylihapon natriumsuola

6-kloori-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihappo (3 g) liuotettiin stökiometrisenä määränä 4N natriumhydroksidiliuokseen kuumentamalla  $80^\circ\text{C}$ :ssa. Seos jäädytettiin ja laimennettiin asetonilla (100 ml) ja sakka suodatettiin ja pestiin asetonilla, jolloin saatiin 2,85 g 6-kloori-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)-5-okso-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidiini-2-karboksyylihapon natriumsuolaa, sp.  $>300^\circ\text{C}$ .

## PATENTTIVAATIMUKSET

77869

1. Menetelmä antiallergisen vaikutuksen omaavien yleisen kaavan (I) mukaisten substituotujen karboksi-tiatsolo-[3,2-a]pyrimidiinjohdannaisten ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi



jossa kaavassa

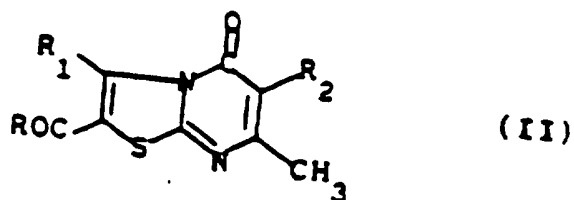
R on hydroksi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksi, joka on substituimaton tai substituoitu di (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyyli)amino-, morfolino- tai pyridyyliryhmällä, pyridyyliamino-, tetratsolyyliamino- tai morfolinoryhmä;

R<sub>1</sub> on vety, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyyli tai fenyyli;

R<sub>2</sub> on vety, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyyli tai halogeeni; ja

R<sub>3</sub> on substituimaton pyridyyli- tai tienyyliryhmä tai fenyylirengas, joka on substituimaton tai substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla, jona voi olla C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyyli, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksi, halogeeni, nitro tai amino, t u n n e t t u siitä, että

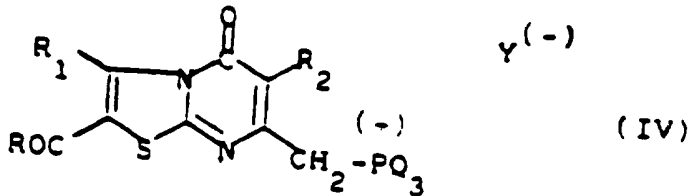
a) kaavan (II) mukainen yhdiste



jossa R, R<sub>1</sub> ja R<sub>2</sub> ovat edellämääriteltäjä, tai sen suola, saatetaan reagoimaan kaavan (III) mukaisen aldehydin kanssa

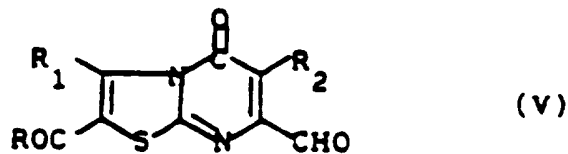


jossa  $R_3$  on edellämääritelty; tai  
b) kaavan (IV) mukainen yhdiste

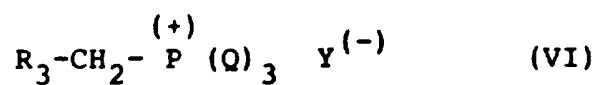


jossa  $R$ ,  $R_1$  ja  $R_2$  ovat edellämääriteltyjä,  $Q$  on fenyyli ja  $Y^{(-)}$  on hapon anioni, saatetaan reagoimaan edelläolevan kaavan (III) mukaisen aldehydin kanssa; tai

c) kaavan (V) mukainen yhdiste



jossa  $R$ ,  $R_1$  ja  $R_2$  ovat edellämääriteltyjä, saatetaan reagoimaan kaavan (VI) mukaisen yhdisteen kanssa



jossa  $Q$ ,  $R_3$  ja  $Y^{(-)}$  ovat edellämääriteltyjä;  
ja haluttaessa esteröidään kaavan (I) mukainen yhdiste,  
jossa  $R$  on hydroksi, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen  
yhdiste, jossa  $R$  on  $C_1\text{-}C_4$ -alkoksi, joka on substituimaton  
tai substituoitu edellä esitetyn mukaisesti; ja/tai halutta-  
essa muutetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa  $R$  on

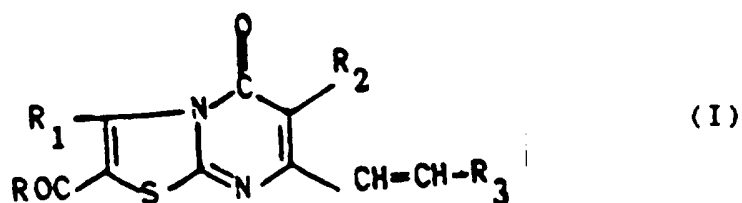
hydroksi tai  $C_1-C_4$ -alkoksi, amiiniksi niin, että tuloksena on kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R on morfolino, pyridyyliamino tai tetratsolyyliamino; ja/tai haluttaessa hydrolysoidaan kaavan (I) mukainen karboksyyliesteri, jolloin saadaan vastaava vapaa karboksyylihappo; ja/tai haluttaessa pelkistetään kaavan (I) mukaisessa yhdisteessä, jossa  $R_3$  on nitrororyhmällä substituoitu fenyylirengas, mainittu nitrororyhmä, jolloin saadaan vastaava kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa ko. substituenttina on amino; ja/tai haluttaessa muutetaan kaavan (I) mukainen karboksyylihappo suolakseen emäksen avulla tai kaavan (I) mukainen emäksinen esteri suolakseen epäorgaanisen hapon avulla; ja/tai haluttaessa vapautetaan kaavan (I) mukainen yhdiste suolastaan; ja/tai haluttaessa jaetaan isomeeriseos yksittäisiksi isomeereiksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että menetelmällä valmistetaan 6-metyyli-7-trans-[2-(2,5-dimetyyli-fenyyli)-etenyyli]-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]pyrimidiini-2-karboksyylihappo.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että menetelmällä valmistetaan 6-klori-7-trans-(2-fenyyli-etenyyli)5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]pyrimidiini-2-karboksyylihappo.

## PATENTKRAV

1. Förfarande för framställning av substituerade karboxi-tiazolo-[3,2-a]pyrimidinderivat med en antiallergisk verkan enligt den generella formeln (I) och dess farmaceutiskt acceptabla salter



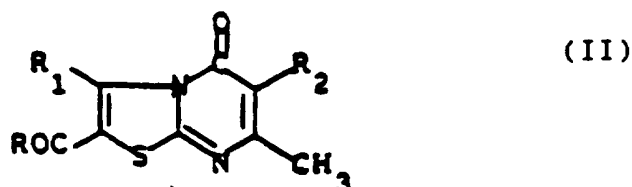
i vilken formel R avser hydroxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxi, som är osubstituerad eller substituerad med en di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl)amino-, morfolino- eller pyridylgrupp, en pyridylamino-, tetrazolylamino- eller morfolinogrupp;

R<sub>1</sub> avser väte, en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl eller fenyl;

R<sub>2</sub> avser väte, en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl eller halogen;

R<sub>3</sub> är en osubstituerad pyridyl- eller tienylgrupp eller en fenylring, som är osubstituerad eller substituerad med en eller två substituenten, vilka kan utgöras av C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxi, halogen, nitro eller amino, k ä n n e - t e c k n a t därav, att

a) en förening enligt formeln (II)

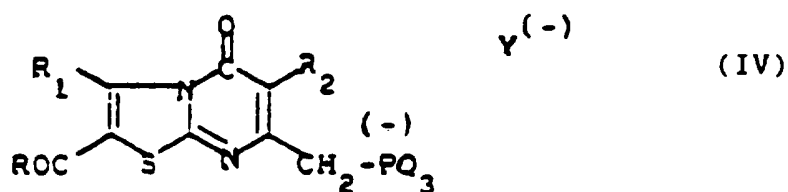


där R, R<sub>1</sub> och R<sub>2</sub> är definierade ovan, eller dess salt, bringas att reagera med en aldehyd enligt formeln (III)

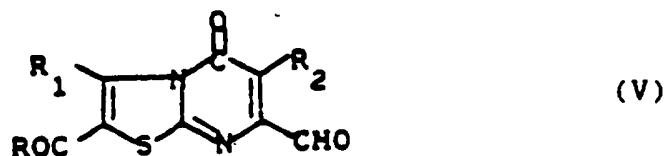




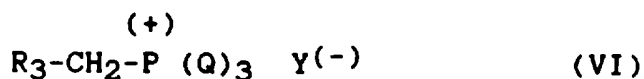
där  $R_3$  är definierad ovan; eller  
b) en förening enligt formeln (IV)



där  $R$ ,  $R_1$  och  $R_2$  är definierade ovan,  $Q$  är fenyl och  $Y^{(-)}$  är en syra-anjon, bringas att reagera med aldehyden enligt ovanstående formel (III); eller  
c) en förening enligt formeln (V)



där  $R$ ,  $R_1$  och  $R_2$  är definierade ovan, bringas att reagera med en förening enligt formeln (VI)



där  $Q$ ,  $R_3$  och  $Y^{(-)}$  är definierade ovan;  
och då så önskas förestras föreningen enligt formeln (I),  
där  $R$  avser hydroxi, varvid erhålles en förening enligt formeln (I) där  $R$  är  $C_1\text{-C}_4\text{-alkoxi}$ , som är osubstituerad eller substituerad enligt vad som ovan anförts; och/eller då så önskas ändras föreningen enligt formeln (I), där  $R$  avser hydroxi eller  $C_1\text{-C}_4\text{-alkoxi}$ , till ett amin så, att resultatet

är en förening enligt formeln (I), där R är morfolino, pyridylamino eller tetrazolylamino; och/eller då så önskas hydrolyseras karboxylestern enligt formel (I), varvid erhålles motsvarande karboxylsyra; och/eller då så önskas reduceras nämnda nitrogrupp i föreningen enligt formeln (I), där R<sub>3</sub> avser en med en nitrogrupp substituerad fenylring, varvid erhålles motsvarande förening enligt formeln (I), där ifrågavarande substituent är amino; och/eller då så önskas ändras karboxylsyran enligt formel (I) till sitt salt med hjälp av en bas eller en basisk ester enligt formel (I) till sitt salt med hjälp av en oorganisk syra; och/eller då så önskas frigörs föreningen enligt formeln (I) från sitt salt; och/eller då så önskas uppdelas blandningen av isomerer i enskilda isomerer.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man med förfarandet framställer 6-metyl-7-trans-[2-(2,5-dimetyl-fenyl)-etenyl]-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pyrimidin-2-karboxylsyra.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man med förfarandet framställer 6-klor-7-trans-(2-fenyl-etenyl)5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pyrimidin-2-karboxylsyra.

#### Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 140 601 (C 07 d 91/52), 2 241 241 (C 07 d 99/10), 2 264 979 (C 07 D 513/04).

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 71 940 (C 07 D 513/04), 52 096 (C 07 D 513/04). USA(US) 3 594 378 (C 07 d 51/46).