



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

82456

0 (7)
P

(51) Kv.1k.5 - Int.c1.5

C 07D 285/18

(21) Patentihakemus - Patentansökning	851308
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	01.04.85
(24) Alkupäivä - Löpdag	01.04.85
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	03.10.85
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.11.90
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
	02.04.84 GB 8408447 P

(71) Hakija - Sökande

1. **Roussel-Uclaf**, 35, boulevard des Invalides, Paris, France, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. **Jones, Stuart Donald**, 20 Bishopsfield, Cricklade, Wiltshire, United Kingdom, (GB)
2. **Kennewell, Peter David**, 10 St. Helen's View Okus Swindon, Wiltshire, United Kingdom, (GB)
3. **Tully, Wilfred Roger**, 5 St. Peter's Road, Cirencester, Gloucestershire, United Kingdom, (GB)

(74) Asiamies - Ombud: **Oy Kolster Ab**

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

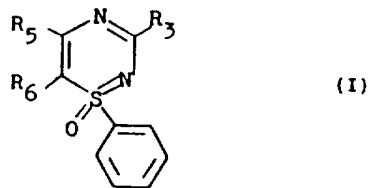
Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten
1-fenyyli-1,2,4-tiatsiini-1-oksidi johdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara
1-fenyl-1,2,4-tiadiazin-1-oxidderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

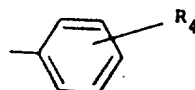
DE A 2530792 (C 07D 285/24)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää uusien 1,2,4-tiadiatsiinien ja niiden happo-additiosuolojen valmistamiseksi. Yhdisteiden yleiskaava I on:



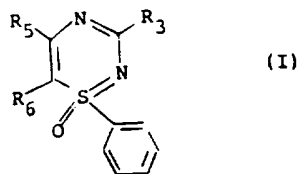
Jossa R_3 merkitsee vetyatomia, hydroksi- tai trifluorimetyyliryhmää, C_{1-6} -alkyyli-, alkoksi- tai alkyylitioryhmää, C_{3-6} -sykloalkyyli-ryhmää (jossa on valinnaisesti substituenttina C_{1-6} -alkyyli-ryhmä) tai ryhmää, jonka kaava on: $-NR_1R_2$ (jossa R_1 ja R_2 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, kumpikin merkitsevät vetyatomia tai C_{1-3} -alkyyli-ryhmää tai R_1 ja R_2 yhdessä typpi-atomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneina, merkitsevät tyydyttynyttä heterosyklistä ryhmää, jossa on 4-8 hiiliatomia ja jossa on valinnaisesti myös happi-, rikki- tai toinen typpi-atomia, jolloin mainitussa toisessa typpi-atomissa, mikäli sellainen on läsnä, on valinnaisesti substituenttina C_{1-3} -alkyyli-ryhmä); R_5 merkitsee ryhmää, jonka kaava on:



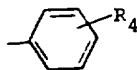
(jossa R_4 merkitsee vety- tai halogeeniatomia tai C_{1-3} -alkyyli- tai alkoksiryhmää); ja R_6 merkitsee vety- tai halogeeniatomia tai C_{1-3} -alkyyli-ryhmää; edellyttäen, että R_6 ei voi merkitä halogeeniatomia ellei R_3 merkitse vetyatomia, hydroksiryhmää, C_{1-6} -alkyyli- tai alkoksiryhmää tai C_{3-6} -sykloalkyyli-ryhmää (jossa on valinnaisesti substituenttina C_{1-6} -alkyyli-ryhmä)].

Uusilla yhdisteillä on mielenkiintoisia farmakologisia ominaisuuksia ja ne ovat käyttökelpoisia erityisesti hoidettaessa ihmisten tuskatiloja.

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av nya 1,2,4-tiadiaziner och deras syraadditionssalt. Föreningarna har den allmänna formeln



vari R_3 betecknar en väteatom, en hydroxi- eller trifluormetylgrupp, en C_{1-6} -alkyl-, alkoxi- eller alkyltiogrupp, en C_{3-6} -cykloalkylgrupp (eventuellt substituerad med en C_{1-6} -alkylgrupp), eller en grupp med formeln $-NR_1R_2$ (vari R_1 och R_2 , vilka kan vara lika eller olika, vardera betecknar en väteatom eller en C_{1-3} -alkylgrupp, eller R_1 och R_2 tillsammans med kväveatomen, vid vilken de är bundna, betecknar en mättad, heterocyklisk grupp med 4-8 kolatomer och eventuellt även med en syre-, svavel- eller en ytterligare kväveatom, varvid den nämnda ytterligare kväveatomen, ifall närvarande, eventuellt är substituerad med en C_{1-3} -alkylgrupp; R_5 betecknar en grupp med formeln



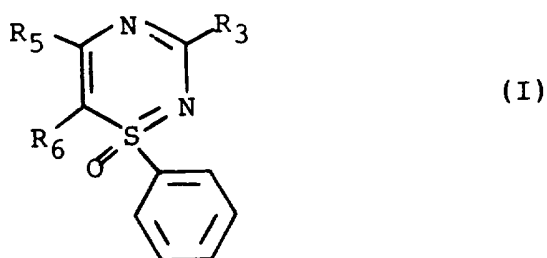
(vari R_4 är en väte- eller halogenatom eller en C_{1-3} -alkyl- eller alkoxigrupp), och R_6 betecknar en väte- eller halogenatom eller en C_{1-3} -alkylgrupp; med villkor att R_6 ej kan beteckna en halogenatom ifall ej R_3 betecknar en väteatom, en hydroxigrupp, en C_{1-6} -alkyl- eller alkoxigrupp eller en C_{3-6} -cykloalkylgrupp (eventuellt substituerad med en C_{1-6} -alkylgrupp).

De nya föreningarna har intressanta farmakologiska egenskaper, och de är användbara speciellt vid behandling av orotillstånd hos människor.

Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 1-fenyyli-1,2,4-tiatsiini-1-oksidi johdannaisten valmistamiseksi

5 Keksinnön kohteena on menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 1-fenyyli-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi johdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on (I)

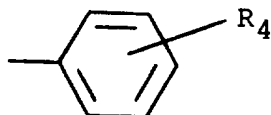
10



15

jossa R_3 tarkoittaa vetyatomia tai hydroksi-, C_{1-3} -alkyyli- tai C_{1-3} -alkoksiryhmää tai ryhmää $-NR_1R_2$, jossa R_1 ja R_2 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, tarkoittavat vetyatomia tai C_{1-3} -alkyyli- tai C_{1-3} -alkoksiryhmää tai R_1 ja R_2 muodostavat yhdessä sen typpiätomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, heterosyklisen 4-8 hiiliatomia sisältävän ryhmän, joka voi myös sisältää happiatomin, rikkiätomia tai toisen typpiätomia, jolloin lisätyppiätomia voi olla substituoitu C_{1-3} -alkyyli- tai C_{1-3} -alkoksiryhmällä, R_5 on ryhmä

25



30

jossa R_4 on vety- tai halogeeniatomi tai C_{1-3} -alkyyli- tai C_{1-3} -alkoksiryhmä, ja R_6 on vety- tai halogeeniatomi tai C_{1-3} -alkyyli- tai C_{1-3} -alkoksiryhmä; sillä edellytyksellä, että R_6 ei voi olla halogeeniatomi kun R_3 on $-NR_1R_2$, sekä niiden happoaditiosuolojen valmistamiseksi.

35

Yleiskaavan I mukaisissa yhdisteissä on asymmetri-
nen rikkiatomi ja sen vuoksi ne voivat esiintyä enantio-
meerien muodossa. Tämä keksintö koskee sekä menetelmää
yksityisten enantiomeerien valmistamiseksi että menetel-
mää niiden seosten valmistamiseksi, mukaan luettuna esi-
merkiksi niiden raseemiset seokset.

Tässä käytettynä termi " C_{1-3} -alkyyli-ryhmä" tarkoittaa erityisesti metyyli-, etyyli-, propyyli- tai isopropyli-ryhmää. Tässä käytettynä termin "tyydyttynyt heterosyklinen ryhmä, jossa on 4-8 hiiliatomia ja jossa on valinnaisesti myös happi-, rikki- tai toinen typpi-atomi" piiriin sisältyvät esimerkiksi pyrrolidiino-, piperidiino-, morfoliino-, tiomorfoliino-, piperatsin-1-yyli- tai 4-(C_{1-3} -alkyyli)piperatsin-1-yyli-ryhmät.

Tässä käytettynä termi " C_{1-3} -alkoksiryhmä" tarkoittaa erityisesti metoksi-, etoksi-, propoksi- tai isopropoksiryhmää.

Tässä käytettynä termin "halogeeniatomi" piiriin sisältyvät esimerkiksi kloori- tai bromiatomit.

Tietyt yleiskaavan I mukaiset yhdisteet, erityisesti yhdisteet, joissa R_3 merkitsee kaavan $-NR_1R_2$ mukais-
ta amiiniryhmää, ovat luonteeltaan emäksisiä; näiden yhdisteiden happoadditiosuoloja voidaan valmistaa käyttämällä epäorgaanisia tai orgaanisia happoja, esimerkiksi kloorivety-, bromivety-, jodivety-, typpi-, rikki-, fosfori-, propioni-, etikka-, muurahais-, bentsoe-, maleiini-, fumaari-, meripihka-, viini-, sitruuna-, oksaali-, glyoksyyli-, asparagiini-, alkaanisulfony- (esimerkiksi metaanisulfony-) ja aryylisulfony- (esimerkiksi bentseenisulfony-) happoja.

Yhdisteitä, joita saadaan tämän keksinnön menetelmällä, voidaan mainita erityisesti yleiskaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden suolat, joissa R_3 merkitsee vetyatomia, hydroksi- tai trifluorimetyyli-ryhmää, C_{1-6} -alkyyli-, alkoksi- tai alkyyli-ryhmää, C_{3-6} -sykloalkyyli-ryhmää (jossa on valinnaisesti substituenttina C_{1-6} -alkyyli-ryh-

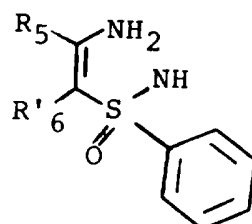
mä), aminoryhmä, mono- tai di-(C₁₋₃-alkyyli)aminoryhmä tai pyrrolidiino-, piperidiino-, morfoliino-, tiomorfoliino-, piperatsin-1-yyli- tai 4-(C₁₋₃-alkyyli)piperatsin-1-yyli-ryhmää; R₅ merkitsee fenyyli-, kloorifenyyli-, metyy-
 5 lifenyyli- tai metoksifenyyli-ryhmää; ja R₆ merkitsee vety- tai bromiatomia tai metyyli-ryhmää.

Keksinnön menetelmällä saaduista yhdisteistä voidaan mainita erityisimmin yleiskaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden suolat, joissa R₃ merkitsee vetyatomia,
 10 metyyli-, hydroksi-, etoksi-, amino-, piperidino- tai 4-metyylipiperatsin-1-yyli-ryhmää; R₅ merkitsee fenyyli-, o-kloorifenyyli-, p-metyylifenyyli- tai p-metoksifenyyli-ryhmää; ja R₆ merkitsee vety- tai bromiatomia tai metyyli-ryhmää.

Keksinnön menetelmällä saaduista yhdisteistä erityisen mainittavia ovat seuraavat yhdisteet:
 1,5-difenyyli-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi,
 1,5-difenyyli-6-metyyli-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi,
 1,5-difenyyli-3-metyyli-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi,
 20 6-bromi-1,5-difenyyli-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi,
 1,5-difenyyli-3-metoksi-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi,
 (-)-1,5-difenyyli-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi,
 (+)-3-metoksi-1,5-difenyyli-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi,
 25 ja niiden happoadditiosuolat.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa siten, että

(A) kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R₃ ja R₅ tarkoittavat samaa kuin edellä ja
 30 R₆ on vetyatomi tai C₁₋₃-alkyyli-ryhmä, saatetaan yhdiste, jonka yleiskaava on (II)

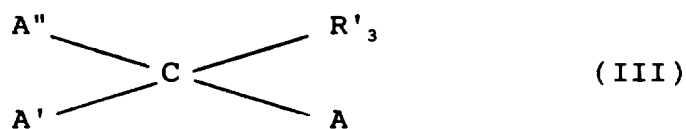


(II)

jossa R'_6 on vetyatomi tai C_{1-3} -alkyyyliryhmä ja R_5 tarkoittaa samaa kuin edellä, reagoimaan

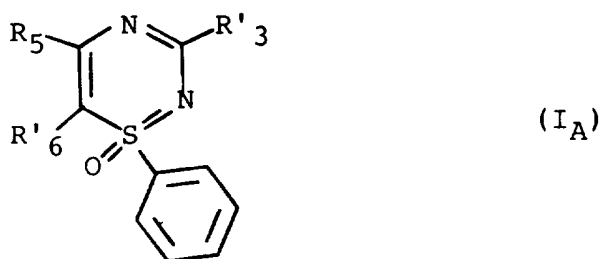
- yhdisteen kanssa, jonka yleiskaava on (III)

5



jossa A, A' ja A'', jotka voivat olla samoja tai erilaisia, merkitsevät etoksi- tai dimetyyliaminoryhmää ja R'_3 on vetyatomi tai C_{1-3} -alkyyyliryhmä, yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (I_A)

15

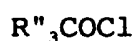


20

(jossa R'_3 , R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä), ja joka eristetään ja haluttaessa muutetaan suolaksi;

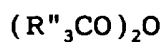
- tai happokloridin kanssa, jonka yleiskaava on

25



jossa R''_3 on C_{1-3} -alkyyyliryhmä, tai happoanhydridin kanssa, jonka yleiskaava on

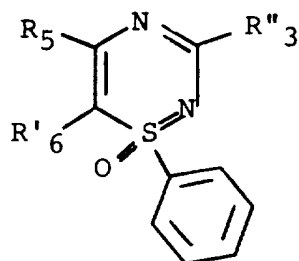
30



jossa R''_3 tarkoittaa samaa kuin edellä, yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (I_B)

35

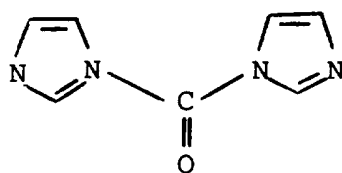
5

(I_B)

10

(jossa R₅, R''₃ ja R'₆ tarkoittavat samaa kuin edellä), ja joka eristetään ja haluttaessa muutetaan suolaksi; - tai N,N'-karbonyylidi-imidatsolin kanssa; jonka kaava on (III_A)

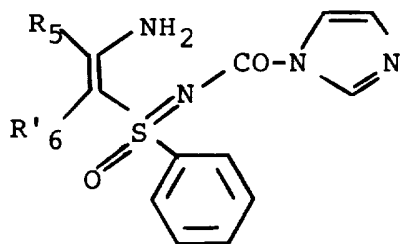
15

(III_A)

20

yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (IV)

25



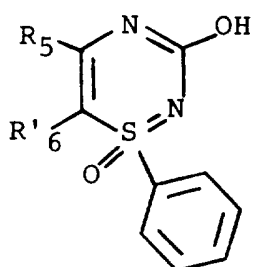
(IV)

30

(jossa R₅ ja R'₆ tarkoittavat samaa kuin edellä), ja joka tarvittaessa eristetään ja sitten syklisoidaan yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (I_c)

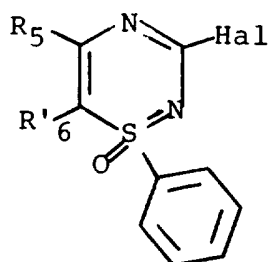
35

5

(I_C)

10 (jossa R₅ ja R'₆ tarkoittavat samaa kuin edellä), ja joka joko eristetään ja haluttaessa muutetaan suolaksi tai saatetaan reagoimaan halogenointiaineen kanssa, yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (V)

15

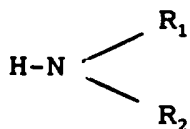


(V)

20

(jossa Hal on halogeeniatomi ja R₅ ja R'₆ tarkoittavat samaa kuin edellä), ja joka saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jonka kaava on

25

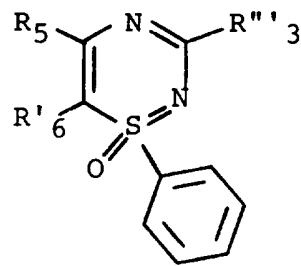


30 jossa R₁ ja R₂ tarkoittavat samaa kuin edellä, tai alko-
holin kanssa, jonka kaava on

Alk-OH

35 jossa Alk on C₁₋₃-alkyyliiryhmä, yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (I_D)

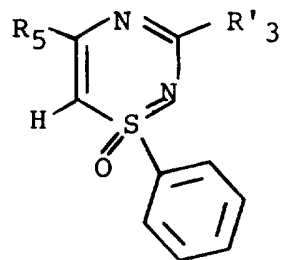
5

(I_D)

10 (jossa R''₃ on -NR₁R₂ tai C₁₋₃-alkoksiryhmä ja R₁, R₂, R₅ ja R'₆ tarkoittavat samaa kuin edellä), joka eristetään ja haluttaessa muutetaan suolaksi;

15 (B) kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R₃ on vetyatomi tai hydroksi-, C₁₋₃-alkyyli- tai C₁₋₃-alkoksiryhmä ja R₆ on halogeeniatomi, halogenoidaan yhdiste, jonka yleiskaava on (I'_A)

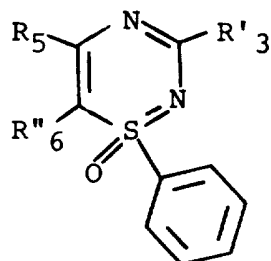
20

(I'_A)

25

jossa R'₃ ja R₅ tarkoittavat samaa kuin edellä, yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (I''_A)

30

(I''_A)

35

jossa R'_3 ja R_5 tarkoittavat samaa kuin edellä ja R''_6 on halogeeni-atomi;

(C) kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_3 on aminoryhmä ja R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan kaavan (II) mukainen yhdiste reagoimaan syaanibromidin kanssa ja näin saatu yhdiste tarvittaessa eristetään ja/tai muutetaan suolaksi.

Edellä esitetty keksinnön menetelmä suoritetaan ensisijaisesti seuraavalla tavalla:

10 Yleiskaavan II mukaisen yhdisteen reaktio yleiskaavan III mukaisen yhdisteen kanssa suoritetaan ensisijaisesti orgaanisessa liuottimessa (esim. dimetyyli-formamidissa) huoneen lämpötilan ja reaktioseoksen kiehumislämpötilan välillä olevassa lämpötilassa.

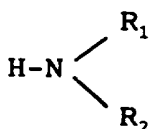
15 Yleiskaavan II mukaisen yhdisteen reaktio happokloridin tai anhydridin kanssa suoritetaan ensisijaisesti sopivan orgaanisen emäksen (esim. trietyyliamiinin) ja sopivan orgaanisen liuottimen (esim. dikloorimetaanin) läsnäollessa.

20 Yleiskaavan II mukaisen yhdisteen reaktio N,N' -karbonyylidi-imidatsolin kanssa suoritetaan ensisijaisesti orgaanisen liuottimen (esim. dikloorimetaanin) läsnäollessa.

25 Yleiskaavan IV mukaisen yhdisteen syklistointi suoritetaan ensisijaisesti lämmittämällä reaktioseosta kiehumislämpötilaan ulottuvassa lämpötilassa.

Yleiskaavan (I_c) mukaisen yhdisteen halogenointi suoritetaan ensisijaisesti bromaavan tai klooraavan aineen (esim. fosforioksikloridin) kanssa.

30 Yleiskaavan V mukaisen yhdisteen reaktio amiinin kanssa, jonka yleiskaava on



suoritetaan ensisijaisesti pienimolekyyllipainoisen alko-
holin (esim. etanolin) läsnä ollessa.

5 Yleiskaavan V mukaisen yhdisteen reaktio C_{1-6} -alka-
nolin kanssa suoritetaan ensisijaisesti emäksen läsnäol-
lessa, joka on ensisijaisesti alkalinen maametallikarbo-
naatti, esim. natriumkarbonaatti.

10 Yleiskaavan (I'_A) mukaisen yhdisteen halogenointi
suoritetaan ensisijaisesti antamalla sen reagoida sopivan
halogeenin kanssa orgaanisen liuottimen (esim. klorofor-
min) läsnäollessa.

Yleiskaavan II mukaisen yhdisteen reaktio syaani-
bromidin kanssa suoritetaan ensisijaisesti natriumhydri-
din läsnäollessa orgaanisessa liuottimessa (esim. tetra-
hydrofuraanissa).

15 Yleiskaavan I mukaiset yhdisteet, jotka on aluksi
saatu minkä tahansa edellä esitetyn menetelmän mukaises-
ti, voidaan, haluttaessa, muuttaa happoadditiosuoloik-
seen, esimerkiksi tavallisin menetelmin, kuten antamalla
20 yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden reagoida emäksinä ha-
pon kanssa sopivassa liuottimessa. Yleiskaavan I mukaista
yhdistettä ja happoa on läsnä ensisijaisesti ekvimolaari-
sissa suhteissa. Haluttaessa aluksi saatu yleiskaavan I
mukaisen yhdisteen happoadditiosuola voidaan sen jälkeen
25 muuttaa vastaavaksi yleiskaavan I mukaiseksi yhdisteeksi
tai erilaiseksi happoadditiosuolakseen.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan haluttaessa
saada edellä mainituissa menetelmissä optisesti aktiivi-
sessa muodossa käyttämällä vastaavia optisesti aktiivisia
30 yleiskaavan II mukaisia lähtöaineita. Vaihtoehtoisesti
millä tahansa edellä mainituista menetelmistä saatujen
kaavan I mukaisten yhdisteiden rasemaattien erottaminen
voidaan suorittaa alalla tunnettujen tavallisten menetel-
mien mukaisesti.

35 Tässä edellä määritellyt yleiskaavojen IV ja V mu-
kaiset yhdisteet ovat uusia yhdisteitä.

Niillä on käyttökelpoisia ominaisuuksia, erityisesti väliyhdisteinä valmistettaessa yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden happoadditiosuoloja.

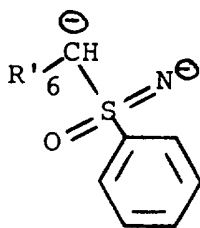
Tässä edellä määritellyt yleiskaavan II mukaiset
5 yhdisteet, joita käytetään lähtöaineina valmistettaessa yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden happoadditiosuoloja, ovat uusia yhdisteitä. Niitä voidaan valmistaa antamalla aryylinitriilin, jonka yleiskaava on

10



(jossa R_5 on tässä edellä määritelty) reagoida alkyyli-
fenyylisulfoksimiini-dianionin kanssa, jonka yleiskaava
on

15



20

(jossa R'_6 on tässä edellä määritelty).

Tämän keksinnön yhdisteillä on hyvin mielenkiintoisia farmakologisia ominaisuuksia. Erityisesti niillä on todettu olevan huomattava tuskaisuutta lievittävä vaikutus. Nämä yhdisteet voivat sen vuoksi olla käyttökelpoisia lääkeaineena. On arvioitavissa, että farmaseuttista käyttöä silmällä pitäen, yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden happoadditiosuolat ovat fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja. Muille suoloille voi kuitenkin löytyä käyttöä, esimerkiksi valmistettaessa yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja.

35

Yleiskaavan I mukaisille yhdisteille ja niiden fysiologisesti hyväksyttävälle happoadditiosuoloille voi

täten sen vuoksi löytyä käyttöä ihmisten tuskaisuuden hoidossa.

Ensisijaisia tässä yhteydessä ovat yleiskaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat, joissa R_3 merkitsee vetyatomia, hydroksi- tai trifluorimetyylliryhmää, C_{1-6} -alkyyli-, alkoksi- tai alkyylitioryhmää, C_{3-6} -sykloalkyylliryhmää (jossa on valinnaisesti substituenttina C_{1-6} -alkyylliryhmä), aminoryhmää, mono- tai di(C_{1-3} -alkyyli)aminoryhmää tai pyrrolidiino-, piperidiino-, morfoliino-, tiomorfoliino-, piperatsin-1-yyli- tai 4-(C_{1-3} -alkyyli)piperatsin-1-yylliryhmää; R_5 merkitsee fenyyli-, kloorifenyyli-, metyyllifenyyli- tai metoksifenyylliryhmää; ja R_6 merkitsee vety- tai bromiatomia tai metyylliryhmää.

Ensisijaisimpia tässä yhteydessä ovat yleiskaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat, joissa R_3 merkitsee vetyatomia tai metyyli-, trifluorimetyyli-, hydroksi-, etoksi-, metyyllitio-, etyyllitio-, amino-, piperidiino- tai 4-metyyllipiperatsin-1-yylliryhmää; R_5 merkitsee fenyyli-, o-kloorifenyyli-, p-metyyllifenyyli- tai p-metoksifenyylliryhmää; ja R_6 merkitsee vety- tai bromiatomia tai metyylliryhmää ja erityisesti seuraavat yhdisteet:

1,5-difenyyli-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi,
 1,5-difenyyli-6-metyyli-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi,
 1,5-difenyyli-3-metyyli-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi,
 6-bromi-1,5-difenyyli-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi,
 3-metoksi-1,5-difenyyli-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi,
 (-)-1,5-difenyyli-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi, ja
 (+)-3-metoksi-1,5-difenyyli-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi,
 ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat.

Sellaiset yhdisteet voivat olla käyttökelpoisia esimerkiksi hoidettaessa tuskatiloja, kroonista ahdistusta, jonka yhteydessä esiintyy kiihottumista, ärtyisyyttä,

aggressiivisuutta, ahdistusta, johon liittyy unettomuutta ja lihasjännitystä ja tuskaisuutta.

Yleiskaavan (I) mukaisia yhdisteitä ja niiden fysiologisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja voidaan käyttää farmaseuttisten yhdistelmien valmistamiseen, jotka sisältävät ainakin yhtä yleiskaavan I mukaista yhdistettä tai sen fysiologisesti hyväksyttävää happoadditiosuolaa seoksena yhden tai useamman farmaseuttisen kantajan ja/tai lisäaineen kanssa.

Lääkkeenä antoa varten yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan esimerkiksi sekoittaa yhdistelmiksi suun kautta tai parenteraalisesti tapahtuvaa antoa varten, valinnaisesti yhdistelmänä muiden aktiivisten aineosien kanssa.

Farmaseuttiset yhdistelmät voivat olla esimerkiksi kiinteässä tai nestemäisessä muodossa, joita esitetään tavallisessa muodossa käytettäväksi ihmisten lääkkeenä, esimerkiksi tabletteina (pinnoittamattomat tai pinnoitetut tabletit mukaan luettuina), kapseleina, gelatiinikapseleina, jyväsina, peräpuikkoina ja ruiskevalmisteina, joita valmistetaan tavalliseen tapaan.

Aktiivista aineosaa (aktiivisia aineosia) voidaan käyttää lisäaineiden yhteydessä, joita tavallisesti käytetään farmaseuttisissa yhdistelmissä, esimerkiksi talkin, arabikumin, laktoosin, tärkkelyksen, magnesiumstearaatin, kaakaovoin, vesipitoisten tai vedettömien väliaineiden, eläin- ja kasvisrasvojen, paraffiinijohdannaisien, glykolisten ja erilaisten kostutusaineiden, dispersointi- tai emulgointiaineiden ja/tai suoja-aineiden kanssa.

Yhdistelmät voidaan formuloida edullisesti annosyksiköiksi, jolloin kukin yksikkö on sovitettu luovuttamaan määrätyn annoksen aktiivista aineosaa. Päivittäinen annos vaihtelee riippuen käytettävästä tuotteesta, mutta on yleensä rajoissa 0,1 - 200 mg päivää kohden suun kaut-

ta täysikasvuisen ihmisen hoitoon annettaessa. Annosta voidaan kuitenkin vaihdella kyseisen hoidettavan yksilön, antotien ja kärsimyksen mukaisesti.

5 Keksintöä valaisevat edelleen seuraavat sitä rajoittamattomat esimerkit. Tällöin käytetään seuraavia lyhenteitä:

	EtOAc:	etyyliasetaatti
	TMS:	tetrametyylisilaani
	ppm:	miljoonasosa
10	IR:	infrapunaspektri
	Alk-OH:	C ₁₋₃ -alkanoli
	m.p.:	sulamispiste
	M.Wt.:	molekyyllipaino
	Oet:	etoksi
15	DMSO:	dimetyylisulfoksidi
	DMF:	N,N-dimetyyliformamidi
	THF:	tetrahydrofuraani

Valmistus 1

20 S-(2-aminostyryyli)-S-fenyylisulfoksimiini
Liuokseen, jossa oli metyyllifenyylisulfoksimiiniä (8,3 g, 0,053 mol) kuivassa tetrahydrofuraanissa (400 ml) 0°C:ssa, lisättiin butyyllitiumia heksaanissa (1,4-mol., 0,13 mol), jolloin saatiin kirkasta keltaista liuosta. Lisättiin bentsonitriiliä (15 ml, 0,172 mol) ja seosta 25 sekoitettiin 30 minuuttia. Lisättiin kyllästettyä natriumkloridiliuosta (100 ml) ja orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin (magnesiumsulfaatti) ja haihdutettiin öljyksi. Raakaa öljyä trituroitiin ensin petrolieetterin (40-60°C) kanssa ja sitten kromatografoitiin piidioksidilla (CH₂Cl₂, sitten CH₂Cl₂:EtOAc, 1:1), jolloin saatiin 30 puhdasta S-(2-aminostyryyli)-S-fenyylisulfoksimiiniä (8,8 g, 64 %), sp. 95-96°C (eetteristä).

Spektri-, saanto- ja sulamispistearvot on esitetty taulukossa 1.

Valmistukset 2-5

Samanlaisella menetelmällä, jota on käytetty valmistuksessa 1, mutta lähtemällä sopivasta sulfoksimiinitä ja sopivasta substituoidusta bentsonitriilistä, valmistettiin seuraavia yhdisteitä (spektri-, saanto- ja sul-

5 lamispistearvot on esitetty taulukossa I):

Valmistus 2: S-[2-amino-2-(4-metyylifenyylivinyyli)-S-fenyylisulfoksimiini;

Valmistus 3: S-[2-amino-2-(4-metoksifenyylivinyyli)-S-fenyylisulfoksimiini;

10

Valmistus 4: S-[2-amino-2-(2-kloorifenyylivinyyli)-S-fenyylisulfoksimiini;

Valmistus 5: S-(2-amino-1-metyylistyryyli)-S-fenyylisulfoksimiini.

15 Valmistus 6

(+)- ja (-)-S-metyyli-S-fenyylisulfoksimiini

(+)-S-metyyli-S-fenyylisulfoksimiiniä valmistettiin C. Johnson'in ja C. Schroeck'in selostamalla tavalla (J. Am. Chem. Soc., 1973, 95[22], 7418-23), jolloin saatiin optisesti puhdasta ainetta, $[\alpha]_D^{20} +36,7^\circ$ (C = 4, asetoni).

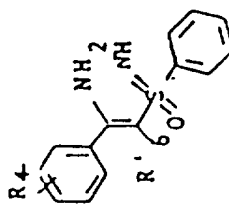
20

Samanlaisella menetelmällä valmistettiin (-)-S-metyyli-S-fenyylisulfoksimiiniä erottamalla raaka (80-85 %) (-)-S-metyyli-S-fenyylisulfoksimiini, jota oli saatu edellä sivutuotteena kiteyttämällä 1-10-kamferisulfoniha-

25

pon suolana asetonista $[\alpha]_D^{20} -36,1^\circ$ (C = 4,2, asetoni).

Taulukko I



Valmistus	R'6	R4	Saanto %	Sp. °C	IR. cm ⁻¹ (KBr disc)	H ¹ NMR (CDCl ₃ - ppm suhteessa TMS:ään)
1	H	H	64	95-96	3420, 3320, 1620, 1550, 1445	δ 3, 2 (s, 1H, =NH); δ 4, 95 (s, 1H, H _β); δ 6, 4 (s, 2H, -NH ₂); δ 7, 3-8, 1 (m, 10H, aryyli-H)
2	H	4-CH ₃ -	61	öljy*	3395, 3290, 1652, 1545, 1515	δ 2, 3 (s, 3H, aryyli CH ₃); 2, 9 (s, 1H, =NH); δ 4, 9 (s, 1H, H _β); δ 6, 45 (s, 2H, -NH ₂); δ 7-8, 1 (m, 9H, aryyli-H)
3	H	4-CH ₃ O-	68	öljy*	3420, 3310, 1620, 1545, 1510	δ 3, 0 (s, 1H, =NH); δ 3, 8 (s, 3H-OCH ₃); δ 4, 9 (s, 1H, H _β); δ 6, 4 (s, 2H, -NH ₂); δ 6, 9 (d, J=9, 2H, aryyli-H O-to OCH ₃); δ 7, 4-8 (m, 7H aryyli-H)
4	H	2-Cl-	29	öljy*	3410, 3320, 1620, 1555, 1450	δ 2, 8 (s, 1H, NH); δ 4, 65 (s, 1H, H _β); δ 6, 4 (s, 2H, NH ₂); δ 7-8, 1 (m, 9H, aryyli-H)
5	CH ₃	H	43	öljy*	3420, 3320, 1615, 1570, 1445	δ 1, 6 (s, 3H, -CH ₃); δ 3, 3 (s, 1H, =NH); δ 6, 35 (s, 2H, NH ₂); δ 7, 3-8, 2 (m, 10H, aryyli-H)

*Ei kiteytynyt helposti, käytetty öljynä enempää puhdistamatta seuraavassa vaiheessa.

Esimerkki 1

1,5-difenylyli-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi

Liukseen, jossa oli S-(2-aminostyryyli)-S-fenylyli-sulfoksimiiniä (2 g, 7,75 mmol) dimetyyliformamidissa (20 ml),
 5 lisättiin dimetyyliformamidi-dimetyyliasetaalaa (1 g, 8,5 mmol) ja seosta lämmitettiin 80°C:ssa 15 minuuttia. Sitten seos jäädytettiin, laimennettiin etyyliasetaatilla (100 ml) ja pestiin vedellä (3 x 75 ml), kuivattiin (magnesiumsulfaatti) ja haihdutettiin öljyksi, joka kiteytyi eetteri/bensiini-seok-
 10 sesta, jolloin saatiin 1,5-difenylyli-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidiä (1,67 g, 80 %), sp. 110-111°C.

Analyttiset arvot on esitetty alla olevassa taulukossa II.

Esimerkit 2-6

15 Käyttämällä samanlaista menetelmää, jota on käytetty esimerkissä 1, mutta lähtemällä vastaavasta kaavan II mukaisesta yhdisteestä, jossa R₅:llä ja R₆:lla on alla taulukossa II mainitut merkitykset, valmistettiin seuraavia yhdisteitä (saanto-, sulamispiste- ja analyttiset arvot on esitetty
 20 taulukossa II):

Esimerkki 2

1-fenylyli-5-(4-tolylyli)-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi

Esimerkki 3

25 5-(4-metoksifenylyli)-1-fenylyli-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi

Esimerkki 4

5-(2-kloorifenylyli)-1-fenylyli-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi

Esimerkki 5

30 1,5-difenylyli-6-metyyli-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi

Esimerkki 6

1,5-difenylyli-3-metyyli-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi

Esimerkki 7

3-hydroksi-1,5-difenylyli-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi

Liuokseen, jossa oli S-(2-aminostyryyli)-S-fenylyli-
5 lisulfoksimiiniä (12 g, 0,047 mol) dikloorimetaanissa (150 ml), lisättiin N,N'-karbonyylidi-imidatsolia (16,2 g, 0,1 mol) ja seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 48 tuntia ennen kuin se konsentroitiin öljyksi. Kromatografoitaessa kolonnissa piidioksidilla (eluenttina 10 % etyyliasetaat-
10 tia kloroformissa) saatiin urea-väliaineyhdistettä (15,6 g, 95 %), sp. 170-171°C (kloroformista).

Ureaa (15,4 g, 0,046 mol) lämmitettiin 200°C:ssa Dowthern A:ssa (60 ml) 0,5 tuntia, jäähdytettiin ja laimennettiin eetterillä (300 ml).

15 Tuote suodatettiin erilleen, pestiin eetterillä ja sitten pienellä määrällä kloroformia ja kuivatettiin, jolloin saatiin 3-hydroksi-1,5-difenylyli-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidia (12,1 g, 89 %, so. kokonaissaanto 84 %), sp. 304-305°C (metanolista).

20 Analyttiset arvot on esitetty alla olevassa taulukossa II.

Esimerkki 8

3-amino-1,5-difenylyli-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi

Liuokseen, jossa oli S-(2-aminostyryyli)-S-fenylyli-
25 sulfoksimiiniä (2,58 g, 10 mmol) kuivassa tetrahydrofuraanissa (100 ml), lisättiin natriumhydridiä (80-%:ista öljydispersiota, 300 mg, 10 mmol) ja sitten syaanibromidia (1,06 g, 10 mmol) ja seosta sekoitettiin 24 tuntia. Seos pestiin kahdesti natriumkloridin vesiliuoksella, haihdutettiin öljyksi ja kromatografoitiin piidioksidilla (CH₂Cl₂,
30 sitten CH₂Cl₂/etyyliasetatti-seoksella 1:1), jolloin saatiin 3-amino-1,5-difenylyli-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidia (0,58 g, 21 %), sp. 169-170°C (etyyliasetaatista).

35 Analyttiset arvot on esitetty alla olevassa taulukossa II.

Esimerkki 9

3-amino-1,5-difenylyli-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi

Vaihe A

3-kloori-1,5-difenylyli-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi

5 Liuosta, jossa oli 3-hydroksi-1,5-difenylyli-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi (esimerkki 7) (13,84 g, 0,049 mol) fosforioksidokloridissa (50 ml), kiehutettiin 30 minuuttia ja sitten ylimääräinen reagenssi haihdutettiin pois vakuumissa. Jäännös liuotettiin kloroformiin, pestiin kerran vedellä, 10 kuivattiin (magnesiumsulfaatti) ja haihdutettiin öljyksi, joka kiteytyi trituroitaessa etanolin kanssa, jolloin saatiin 3-kloori-1,5-difenylyli-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi (10,8 g, 73 %), sp. 117-118°C.

Vaihe B

15 3-amino-1,5-difenylyli-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi
Kyllästettiin ammoniakkin etanoliliuokseen (75 ml) li-
sättiin 3-kloori-1,5-difenylyli-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-ok-
sidia (3 g, 0,01 mol) ja seosta lämmitettiin autoklaavissa
100°C:ssa kolme tuntia. Seos jäähdytettiin, kaadettiin ve-
20 teen ja tuote suodatettiin erilleen, pestiin vedellä ja kui-
vattiin, jolloin saatiin 3-amino-1,5-difenylyli-1H-1,2,4-tia-
diatsiini-1-oksidi (2,6 g, 93 %), sp. 169-170°C.

Analyttiset arvot on esitetty alla olevassa taulu-
kossa II.

25 Esimerkit 10-12

Käyttämällä samanlaista menetelmää, jota käytettiin
esimerkin 9 vaiheessa B, mutta lähtemällä 3-kloori-1,5-di-
fenylyli-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidista ja sopivasta

30 kaavan
$$\text{H} - \text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{R}_1 \\ \diagdown \text{R}_2 \end{array}$$
 mukaisesta amiinista tai (emäksen läsnä

ollessa) kaavan Alk-OH mukaisesta alkoholista, valmistettiin
seuraavia yhdisteitä. Kaavan Alk-OH mukaisen alkoholin kans-
sa tapahtuva reaktio edellyttää emäksen läsnäoloa.

Esimerkki 10

1,5-difenyylim-3-(N-piperidiini)-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi

Esimerkki 11

5 3-[1-(4-metyylim-piperatsinyylim)]-1,5-difenyylim-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi

Esimerkki 12

3-etoksi-1,5-difenyylim-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi

10 Analyttiset arvot on esitetty alla olevassa taulukossa II.

Esimerkki 13

6-bromi-1,5-difenyylim-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi

15 Liuokseen, jossa oli 1,5-difenyylim-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidiä (esimerkki 1) (4,5 g, 16 mmol) kloroformissa (225 ml), lisättiin 20 minuutin aikana liuos, jossa oli bromia (2,8 g, 7,5 mmol) kloroformissa (25 ml). Lisäyksen päätyttyä seosta sekoitettiin 30 minuuttia ennen sen konsentrintia öljyksi, joka välähdyskromatografoitiin (SiO₂, bensiini:kloroformi 1:1), jolloin saatiin 6-bromi-1,5-difenyylim-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidiä (4,2 g, 73 %), sp. 20 135-136°C (etyyliasetatti/eetteri-seoksesta).

Analyttiset arvot on esitetty alla olevassa taulukossa II.

Esimerkki 14

25 1,5-difenyylim-3-metoksi-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi
Valmistettu kuten esimerkissä 12, mutta käyttämällä metanolia liuotin/reagenssina ja natriumkarbonaattia emäksinä.

Esimerkki 15

30 1,5-difenyylim-3-metyylimtio-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi

Suspensioon, jossa oli bensiinillä pestyä natriumhydridiä (80-%:ista öljydispersiota, 1 g, 33,3 mmol) DMF:ssa, johdettiin kuplina kaasumaista metaanitiolia, kunnes tuloksena oli kirkas liuos. Tähän preparaattiin lisättiin liuos, 35 jossa oli 3-kloori-1,5-difenyylim-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-

oksidia (3 g, 10 mmol) DMF:ssa ja seosta sekoitettiin tunnin ajan huoneen lämpötilassa ennen laimentamista etyyliasetaatilla ja pestiin vedellä. Öljy, joka saatiin haihduttamalla orgaaninen liuotin pois, kiteytettiin dikloorimetaani-eetteri-seoksesta, jolloin saatiin 1,5-difenyylimetyyli-3-litio-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi (2,32 g, 74 %), sp. 148-150°C (dikloorimetaani/eetteri-seoksesta).

Esimerkki 16

1,5-difenyylimetyyli-3-etyylimetyyli-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi

Valmistettu samanlaisella menetelmällä kuin esimerkissä 15 edellä käyttämällä liuottimena THF:aa ja etanitolia reagenssina.

Esimerkki 17

1,5-difenyylimetyyli-3-trifluorimetyyli-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi

Liuokseen, jossa oli S-(2-aminostyryyli)-S-fenyylimetyyli-sulfoksimiiniä (3 g, 12 mmol) dikloorimetaanissa (100 ml), lisättiin trietyyliamiinia (1,33 g, 13 mmol) ja trifluorietikkahappoanhydridiä (2,77 g, 13 mmol) ja seosta sekoitettiin kaksi tuntia huoneen lämpötilassa. Liuotin poistettiin vakuuissa ja saatu öljy liuotettiin tolueeniin (100 ml). Lisättiin 1,5-diatsabisyklo[4,3,0]non-5-eeniä (0,4 g, 3 mmol) ja seosta kiehutettiin kaksi tuntia. Poistamalla liuotin vakuuissa ja kromatografoimalla kolonnissa (SiO₂-bensiini/dikloorimetaani) saatiin 1,5-difenyylimetyyli-3-trifluorimetyyli-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi (1,6 g, 70 %), sp. 136-137°C (eetteri/bensiini-seoksesta).

Esimerkki 18

(-)-1,5-difenyylimetyyli-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi
Käyttämällä S-(2-aminostyryyli)-S-fenyylimetyyli-sulfoksimiinin (valmistus 1) ja 1,5-difenyylimetyyli-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidin (esimerkki 1) valmistuksen osalta selostettuja menetelmiä (+)-S-metyyli-S-fenyylimetyyli-sulfoksimiini (5,5 g, 35 mmol) muutettiin (-)-1,5-difenyylimetyyli-1H-1,2,4-tiadiatsiini-

1-oksidi (3,54 g, kaikkiaan 37 %), sp. 102-103°C (eetteristä), $[\alpha]_D^{21}$ -120,7° (c = 4,1, asetoni).

Esimerkki 19

(+)-1,5-difenyylimetoksi-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi

5 Samanlaisella menetelmällä kuin esimerkissä 18 (-)-S-metyylimetoksi-S-fenyylimetoksi-sulfoksimiini muutettiin (+)-1,5-difenyylimetoksi-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi, $[\alpha]_D^{21}$ +119,4° (c = 4,1, asetoni).

Esimerkki 20

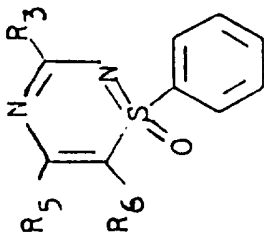
10 (+)-3-metoksi-1,5-difenyylimetoksi-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi





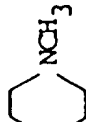
Käyttämällä menetelmiä, joita on selostettu S-(2-aminostyryyli)-S-fenyylimetoksi-sulfoksimiinin (valmistus 1), 3-hydroksi-1,5-difenyylimetoksi-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidin (esimerkki 7), 3-kloori-1,5-difenyylimetoksi-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidin (esimerkki 9, vaihe A) ja 3-metoksi-1,5-difenyylimetoksi-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidin (esimerkki 14) valmistuksen osalta, (+)-S-metyylimetoksi-S-fenyylimetoksi-sulfoksimiini (8,5 g, 55 mmol) muutettiin (+)-3-metoksi-1,5-difenyylimetoksi-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi (3,2 g, kaikkiaan 20 %), sp. 134-135°C (eetteristä); $[\alpha]_D^{21}$ 0 +124,9° (c = 2, asetoni).

20

Taulukko II

(I)



Esim.	R ₃	R ₅	R ₆	Saanto %	Sp. °C	Kaava	Mol- paino
1	-H	Fenyylä	-H	80	110-111	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ OS	268,32
2	-H	CH ₃ - 	-H	74	103-103.5	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ OS	282,35
3	-H	CH ₃ O- 	-H	57	102-104	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	298,34
4	-H	Cl- 	-H	79	85-87	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ OS	302,76
5	-H	Fenyylä	-CH ₃	75	105-106	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ OS	282,35
6	-CH ₃	"	-H	86	103-104	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ OS	282,35
7	-OH	v	-H	84	304-305	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	284,32
8	-NH ₂	"	-H	21	169-170	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ OS	283,34
9	"	"	"	93	"	"	"
10	-N 	"	-H	61	164-165	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ OS	351,47
11	-N 	"	-H	50	193-194	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ OS 0.25H ₂ O	370,99
12	-OEt	"	-H	74	105-107	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	312,39
13	-H	"	-Br	42	135-136	C ₁₅ H ₁₁ BrN ₂ OS	347,24

Taulukko II (jatkoa)

Esim.	R ₃	R ₅	R ₆	Saanto %	Sp. °C	Kaava	Mol.-paino
14	OCH ₃	Fenyyli	H	72	99-101	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	298,36
15	SCH ₃	Fenyyli	H	74	148-150	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ OS ₂	314,43
16	SEt	Fenyyli	H	66	78-79	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ OS ₂	328,44
17	-CF ₃	Fenyyli	H	70	136-137	C ₁₆ H ₁₁ N ₂ OSF ₃	336,32
18	H	Fenyyli	H	37 ⁺	102-103	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ OS	268,32
19	H	Fenyyli	H	52 ⁺	101-103	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ OS	268,32
20	-OCH ₃	Fenyyli	H	-	134-135	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	298,36

⁺ Saanto optisesti aktiivisesta S-metyyli-S-fenyyli-sulfoksiminista

Taulukko II (jatkoa)

	Esim.	Analyysi, laskettu/saatu				Muut
		C	H	N	S	
5	1	67,14	4,51	10,44	11,95	-
		67,22	4,63	10,34	11,73	-
	2	68,06	5,00	9,92	11,36	-
		67,81	5,05	9,93	11,25	-
	3	64,41	4,73	9,39	10,75	-
		64,35	4,79	9,31	10,66	-
10	4	59,56	3,66	9,25	10,56	Cl. 11,71
		59,61	3,74	9,25	10,66	11,70
	5	68,06	5,00	9,92	11,36	-
		67,78	5,02	9,77	11,33	-
	6	68,06	5,00	9,92	11,36	-
		68,18	5,10	9,86	11,23	-
15	7	63,34	4,26	9,86	11,28	-
		63,30	4,31	9,88	11,24	-
	8	63,58	4,62	14,83	11,32	-
		63,47	4,67	14,73	11,17	-
	9		"	"	"	-
			"	"	"	-
	10	68,34	6,02	11,96	9,12	-
		68,00	6,13	11,98	9,02	-
20	11	64,75	6,11	15,10	8,64	-
		64,69	6,02	15,04	8,57	-
	12	65,36	5,16	8,97	10,26	-
		65,10	5,14	8,98	10,14	-
	13	51,89	3,19	8,07	9,24	Br. 23,01
		51,61	3,27	8,13	9,13	23,08
25	14	64,41	4,73	9,39	10,75	-
	15	61,12	4,49	8,91	20,40	-
	16	62,17	4,91	8,53	19,52	-
		62,26	4,94	8,55	19,50	-
	17	57,14	3,30	8,33	9,53	F. 16,95
		57,14	3,38	8,26	9,56	16,89
30	18	67,14	4,51	10,44	11,95	-
	19	67,14	4,51	10,44	11,95	-
		67,20	4,60	10,45	11,94	-
	20	64,41	4,73	9,39	10,75	-
		64,24	4,76	9,36	10,62	-

Taulukko II (jatkoa)

	Esim.	IR (KBr disc) cm^{-1}				
5	1	3070,	1590,	1540,	1500	
	2	3030,	1625,	1545,	1515	
	3	3060,	1605,	1540,	1510	
10	4	3072,	1595,	1560,	1540	
	5	3065,	1580,	1555		
	6	3095,	1580,	1530		
	7	3170,	3060,	2950,	1650,	1600
	8	3430,	3295,	3100,	1630,	1540
15	9	3430,	3295,	3100,	1630,	1540
	10	2920,	2842,	1580	1505	
	11	3075	2930	2680	1580	1515
	12	3040,	1582,	1537		
	13	1600,	1580,	1535		
20	14	1530,	1470,	1383,	1323,	1238
	15	1440,	1388,	1370,	1225,	1190
	16	1445,	1418,	1360,	1220,	1195
	17	1540,	1340,	1205,	1190,	1130
	18	1525,	1445,	1400,	1230,	1190
25	19	1522,	1446,	1397,	1225,	1190
	20	1530,	1472,	1387,	1325,	1240

Taulukko II (jatkoa)

Esim.	¹ H NMR* (ppm suhteessa tetrametyylisilaaniin)
5	1 δ6,2 (d, J=1,5, 1H); δ7,2-8,0 (m, 10H); δ8,3 (d, J=1,5, 1H)
	2 δ2,38 (s, 3H); δ6,2 (d, J=1,5, 1H); δ7,1-8,0 (m, 10H); δ8,25 (d, J=1,5, 1H)
	3 δ3,8 (s, 3H); δ6,15 (d, J=1,0, 1H); δ6,9 (d, J=10, 2H); δ7,2-8,0 (m, 7H); δ8,2 (d, J=1,0, 1H)
10	4 δ6,15 (d, J=2,0, 1H); δ7,1-8,0 (m, 9H); δ8,12 (d, J=2,0, 1H)
	5 δ1,9 (s, 3H); δ7,2-8,0 (m, 10H); δ8,07 (s, 1H)
	6 δ2,48 (s, 3H); δ6,07 (s, 1H); δ7,3-8,0 (m, 10H)
	7 (D ₆ -DMSO) δ6,5 (s, 1H); δ7,4-8,1 (m, 10H); δ10,82 (s, 1H vaihtuu D ₂ O:n myötä)
15	8 δ2,45 (bs, noin 0,4H); δ5,6 (bs) ja δ5,75 (s) (2,6H yhdiste); δ7,2-8,0 (m, 10H)
	9 δ2,45 (bs, noin 0,4H); δ5,6 (bs) ja δ5,75 (s) (2,6H yhdiste); δ7,2-8,0 (m, 10H)
	10 δ1,6 (bs, 6H); δ3,85 (bs, 4H); δ5,65 (s, 1H); δ7,2-8,0 (m, 10H)
20	11 δ2,28 (s) ja δ3,4 (t tai dd, J=6,8, 7H yhdiste); δ3,9 (t tai dd, J=6,0, 4H); δ5,78 (s, 1H); δ7,2-8,1 (m, 10H)
	12 δ1,4 (t, J=7,0, 3H); δ4,45 (q, J=7,0, 2H); δ6,02 (s, 1H); δ7,3-8,0 (m, 10H)
	13 δ7,1-8,1 (m, 10H); δ8,27 (s, 1H)
	14 δ4,05 (s, 3H); δ6,08 (s, 1H); δ7,35-8,0 (m, 10H)
25	15 δ2,6 (s, 3H); δ6,05 (s, 1H); δ7,3-8,0 (m, 10H)
	16 δ1,4 (t, 3H); δ3,18 (q, 2H); δ6,05 (s, 1H); δ7,35- 8,0 (m, 10H)
	17 δ6,38 (s, 1H); δ7,3-8,1 (m, 10H)
	18 δ6,25 (d, J=1,5 Hz); δ7,3-8,0 (m, 10H); δ8,28 (d, J=1,5 Hz)
30	19 δ6,25 (d, J=1,5 Hz); δ7,3-8,0 (m, 10H); δ8,28 (d, J=1,5 Hz)
	20 δ4,05 (s, 3H); δ6,08 (s, 1H); δ7,35-8,0 (m, 10H)

*J, Hz; liuotin CDCl₃, ellei toisin mainittu.

Esimerkki 21

Valmistettiin tabletteja, jotka sisälsivät:
 esimerkin 1 yhdistettä 25 mg
 lisäainetta (laktoosia, talkkia, tärkkelystä, mag-
 5 nesiumstearaattia) riittävästi yhtä tablettia
 varten 150 mg

Esimerkki 22

Valmistettiin tabletteja, jotka sisälsivät:
 esimerkin 5 yhdistettä 25 mg
 10 lisäainetta (laktoosia, talkkia, tärkkelystä, mag-
 nesiumstearaattia) riittävästi yhtä tablettia
 varten 150 mg

Esimerkki 23

Valmistettiin tabletteja, jotka sisälsivät:
 15 esimerkin 19 yhdistettä 10 mg
 lisäainetta (laktoosia, talkkia, tärkkelystä, mag-
 mesiumstearaattia) riittävästi yhtä tablettia
 varten 150 mg

Farmakologinen aktiivisuus

20 Tuskaisuutta vähentävän vaikutuksen tarkistus suori-
 tettiin Geller'in ja Seifter'in konfliktimenetelmän muunnel-
 mien avulla (Psychopharmacologia, 1960, I, 482).

Taulukossa III mainitut arvot ovat pienimpiä tehoa-
 25 via annoksia, joita käytettäessä oli todettavissa havaitta-
 vaa shokkien lisääntymistä kontrolliin verrattuna (MED
 mg/kg po).

Taulukko III

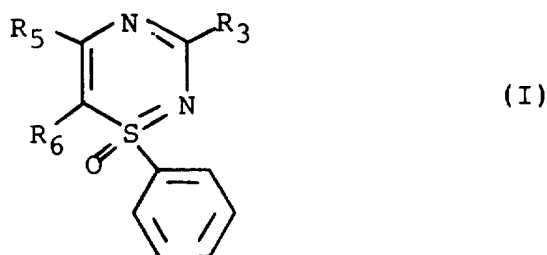
	Esimerkki	Geller-konflikti MED mg/kg po
	1	5
5	3	50
	5	10
	6	10
	8	50
	9	50
10	10	50
	11	50
	12	50
	13	10
	14	5
15	16	50
	17	50
	18	2
	19	20
	20	5

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 1-fenyylimidazo[1,2-a]pyridiini-1-oksidiyhdisteiden valmistamiseksi, joiden kaava on (I)

5

10

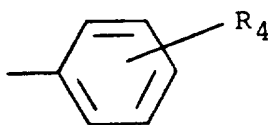


15

20

jossa R_3 tarkoittaa vetyatomia tai hydroksi-, C_{1-3} -alkyyli- tai C_{1-3} -alkoksiryhmää tai ryhmää $-NR_1R_2$, jossa R_1 ja R_2 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, tarkoittavat vetyatomia tai C_{1-3} -alkyyli- tai C_{1-3} -alkoksiryhmää tai R_1 ja R_2 muodostavat yhdessä sen typpi- tai rikkiatomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, heterosyklisen 4-8 hiiliatomia sisältävän ryhmän, joka voi myös sisältää happiatomin, rikkiatomin tai toisen typpi- tai rikkiatomin, jolloin lisätyppi- tai rikkiatomi voi olla substituoitu C_{1-3} -alkyyli- tai C_{1-3} -alkoksiryhmällä, R_5 on ryhmä

25



30

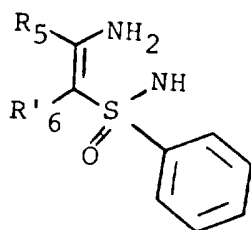
jossa R_4 on vety- tai halogeeniatomi tai C_{1-3} -alkyyli- tai C_{1-3} -alkoksiryhmä, ja R_6 on vety- tai halogeeniatomi tai C_{1-3} -alkyyli- tai C_{1-3} -alkoksiryhmä; sillä edellytyksellä, että R_6 ei voi olla halogeeniatomi kun R_3 on $-NR_1R_2$, sekä niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

35

(A) kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_3 ja R_5 tarkoittavat samaa kuin edellä ja

R_6 on vetyatomi tai C_{1-3} -alkyyyliryhmä, saatetaan yhdiste, jonka yleiskaava on (II)

5



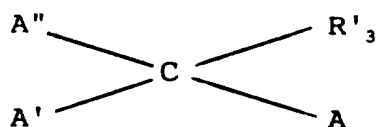
(II)

10

jossa R'_6 on vetyatomi tai C_{1-3} -alkyyyliryhmä ja R_5 tarkoittaa samaa kuin edellä, reagoimaan

- yhdisteen kanssa, jonka yleiskaava on (III)

15

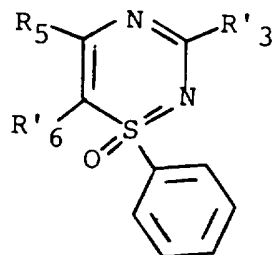


(III)

20

jossa A, A' ja A'', jotka voivat olla samoja tai erilaisia, merkitsevät etoksi- -tai dimetyyliaminoryhmää ja R'_3 on vetyatomi tai C_{1-3} -alkyyyliryhmä, yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (I_A)

25

(I_A)

30

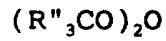
(jossa R'_3 , R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä), ja joka eristetään ja haluttaessa muutetaan suolaksi;

35

- tai happokloridin kanssa, jonka yleiskaava on



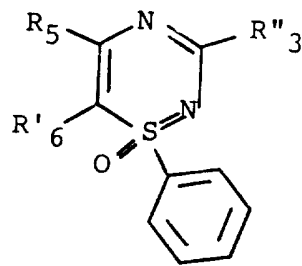
jossa R''_3 on C_{1-3} -alkyyliryhmä, tai happoanhydridin kanssa, jonka yleiskaava on



5

jossa R''_3 tarkoittaa samaa kuin edellä, yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (I_B)

10

(I_B)

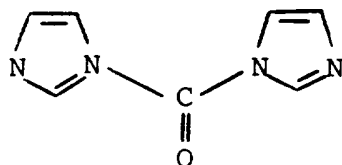
15

(jossa R_5 , R''_3 ja R'_6 tarkoittavat samaa kuin edellä), ja joka eristetään ja haluttaessa muutetaan suolaksi;

- tai N,N'-karbonyylidi-imidatsolin kanssa; jonka kaava

20

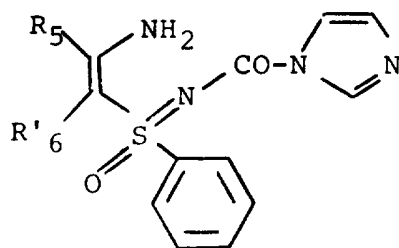
on (III_A)

(III_A)

25

yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (IV)

30

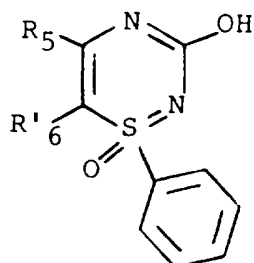


(IV)

35

(jossa R_5 ja R'_6 tarkoittavat samaa kuin edellä), ja joka tarvittaessa eristetään ja sitten syklistöidään yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (I_c)

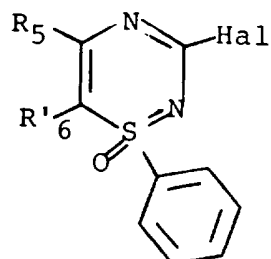
5

(I_c)

10

(jossa R_5 ja R'_6 tarkoittavat samaa kuin edellä), ja joka joko eristetään ja haluttaessa muutetaan suolaksi tai saatetaan reagoimaan halogenointiaineen kanssa, yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (V)

15

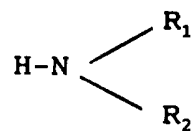


(V)

20

(jossa Hal on halogeeniatomi ja R_5 ja R'_6 tarkoittavat samaa kuin edellä), ja joka saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jonka kaava on

25



30

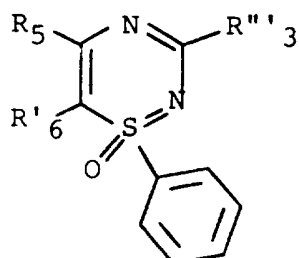
jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai alko-
holin kanssa, jonka kaava on

35

Alk-OH

jossa Alk on C₁₋₃-alkyyli-ryhmä, yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (I_D)

5

(I_D)

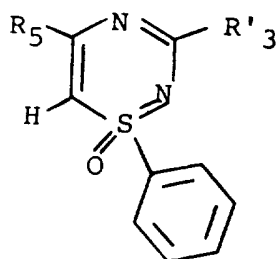
10

(jossa R''₃ on -NR₁R₂ tai C₁₋₃-alkoksiryhmä ja R₁, R₂, R₅ ja R'₆ tarkoittavat samaa kuin edellä), joka eristetään ja haluttaessa muutetaan suolaksi;

15

(B) kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R₃ on vetyatomi tai hydroksi-, C₁₋₃-alkyyli- tai C₁₋₃-alkoksiryhmä ja R₆ on halogeeniatomi, halogenoidaan yhdiste, jonka yleiskaava on (I'_A)

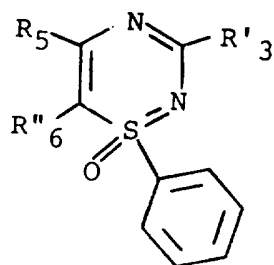
20

(I'_A)

25

jossa R'₃ ja R₅ tarkoittavat samaa kuin edellä, yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (I''_A)

30

(I''_A)

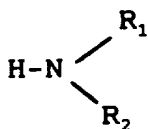
35

jossa R'₃ ja R₅ tarkoittavat samaa kuin edellä ja R''₆ on halogeeniatomi;

(C) kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R₃ on aminoryhmä ja R₅ ja R₆ tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan kaavan (II) mukainen yhdiste reagoimaan syaanibromidin kanssa ja näin saatu yhdiste tarvittaessa eristetään ja/tai muutetaan suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että

- 10 - yleiskaavan (II) mukaisen yhdisteen reaktio yleiskaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa suoritetaan orgaanisessa liuottimessa huoneen lämpötilan ja reaktioseoksen kiehumislämpötilan välisessä lämpötilassa;
- yleiskaavan (II) mukaisen yhdisteen reaktio N,N'-karbo-
- 15 nyyliidi-imidatsolin kanssa suoritetaan orgaanisen liuottimen läsnäollessa;
- yleiskaavan (II) mukaisen yhdisteen reaktio syaanibromidin kanssa suoritetaan natriumhydridin ja orgaanisen liuottimen läsnäollessa;
- 20 - yleiskaavan (IV) mukaisen yhdisteen syklistointi suoritetaan kuumentamalla reaktioseosta sen kiehumislämpötilaan;
- yleiskaavan (I_c) mukaisen yhdisteen halogenointi suoritetaan bromaus- tai kloorausaineella;
- 25 - yleiskaavan (V) mukaisen yhdisteen reaktio amiinin kanssa, jonka yleiskaava on



30

suoritetaan alemman alkoholin läsnäollessa;

- yleiskaavan (V) mukaisen yhdisteen reaktio C₁₋₃-alkanolin kanssa suoritetaan emäksen läsnäollessa;
- 35 - yleiskaavan (I'_A) mukaisen yhdisteen halogenointi suoritetaan saattamalla se reagoimaan sopivan halogeenin kanssa orgaanisen liuottimen läsnäollessa.

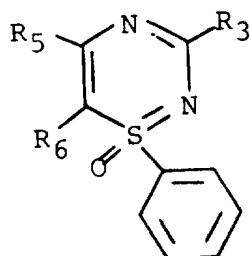
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että käytetään kaavan (II) mukaista optisesti aktiivista lähtöainetta, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen optisesti aktiivinen yhdiste.

5 4. Jonkin patenttivaatimuksen 1-3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että yleiskaavan (I) mukaisten yhdisteiden raseeminen seos erotetaan yksityisiksi enantiomeereiksi.

10 5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan jokin seuraavista yhdisteistä tai sen happoadditiosuola:
1,5-difenyylim-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi,
1,5-difenyylim-6-metyylim-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi,
1,5-difenyylim-3-metyylim-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi,
15 6-bromi-1,5-difenyylim-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi,
1,5-difenyylim-3-metoksi-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi,
(-)-1,5-difenyylim-1H-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi, ja
(+)-3-metoksi-1,5-difenyylim-1,2,4-tiadiatsiini-1-oksidi.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 1-fenyl-1,2,4-tiadiazin-1-oxiderivat med formeln (I)



(I)

vari R_3 betecknar en väteatom eller en hydroxi-, C_{1-3} -alkyl- eller C_{1-3} -alkoxigrupp eller gruppen $-NR_1R_2$, vari R_1 och R_2 , vilka kan vara lika eller olika, betecknar en väteatom eller en C_{1-3} -alkylgrupp eller R_1 och R_2 bildar tillsammans med den kväveatom, som de är bundna vid, en heterocyklisk grupp med 4-8 kolatomer, vilken även kan innehålla en syreatom, en svavelatom eller en andra kväveatom, varvid den ytterligare kväveatomen kan vara substituerad med en C_{1-3} -alkylgrupp, R_5 är gruppen

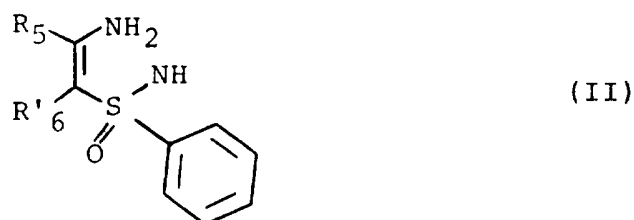


vari R_4 är en väte- eller halogenatom eller en C_{1-3} -alkyl- eller C_{1-3} -alkoxigrupp, och R_6 är en väte- eller halogenatom eller en C_{1-3} -alkylgrupp, under förbehåll att R_6 inte kan vara en halogenatom då R_3 är $-NR_1R_2$, samt deras syraadditionssalter, k ä n n e t e c k n a t därav, att

(A) för framställning av föreningen med formeln (I), vari R_3 och R_5 har ovan angivna betydelse och R_6 är

en väteatom eller en C₁₋₃-alkylgrupp, omsätts en förening med den allmänna formeln (II)

5

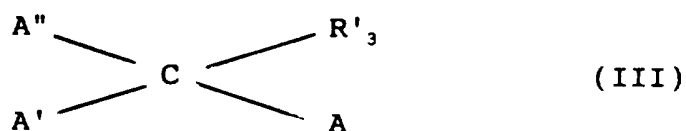


10

vari R'₆ är en väteatom eller en C₁₋₃-alkylgrupp och R₃ har ovan angivna betydelse,

- med en förening med den allmänna formeln (III)

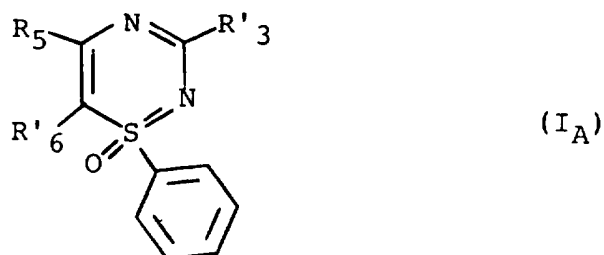
15



20

vari A, A' och A'', vilka kan vara lika eller olika, betecknar en etoxi- eller dimetylamino-grupp och R'₃ är en väteatom eller en C₁₋₃-alkylgrupp, för erhållande av en förening med formeln (I_A)

25

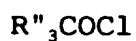


30

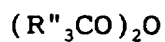
(vari R'₃, R₅ och R₆ har ovan angivna betydelse) vilken isoleras och, om så önskas omvandlas till ett salt;

35

- eller med en syraklorid med den allmänna formeln



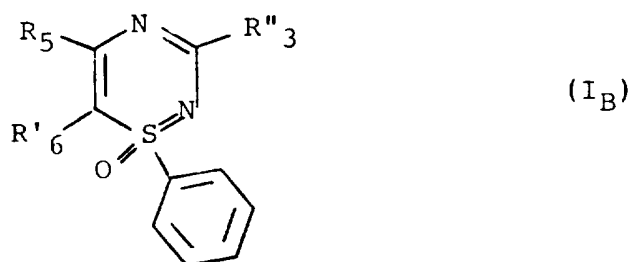
vari R"₃ är en C₁-₃-alkylgrupp, eller med en syraanhydrid med den allmänna formeln



5

vari R"₃ har ovan angivna betydelse, för erhållande av en förening med formeln (I_B)

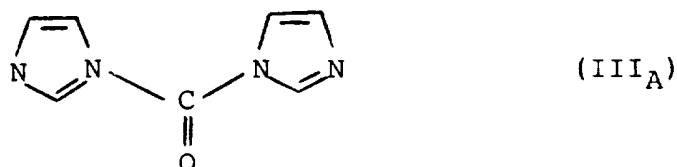
10



15

(vari R₅, R"₃ och R₆ har ovan angivna betydelse), vilken isoleras och, om så önskas, omvandlas till ett salt;
- eller med N,N'-karbonylidimidazol med formeln (III_A)

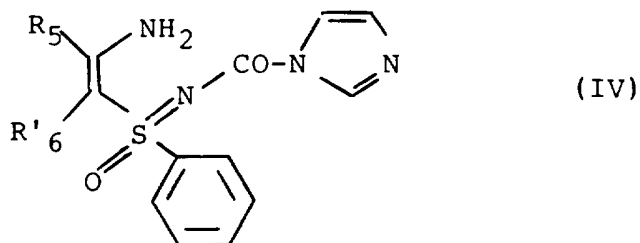
20



25

för erhållande av en förening med formeln (IV)

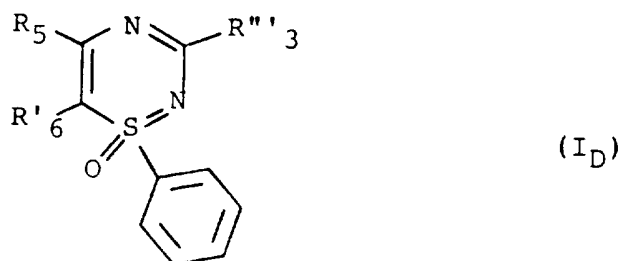
30



35

vari Alk är en C₁₋₃-alkylgrupp, för erhållande av en förening med formeln (I_D)

5

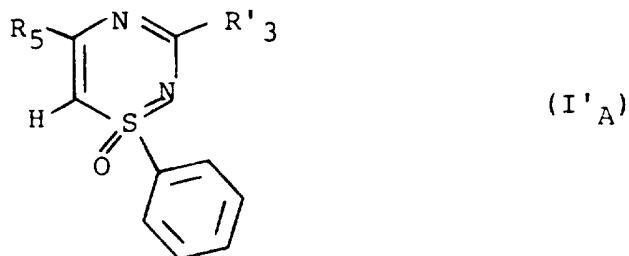


10

(vari R''₃ är -NR₁R₂ eller en C₁₋₃-alkoxigrupp och R₂, R₅ och R'₆ har ovan angivna betydelse), vilken isoleras och, om så önskas, omvandlas till ett salt;

(B) för framställning av föreningar, vari R₃ är en väteatom eller en hydroxi-, C₁₋₃-alkyl- eller C₁₋₃-alkoxigrupp och R₆ är en halogenatom halogeneras en förening med den allmänna formeln (I'_A)

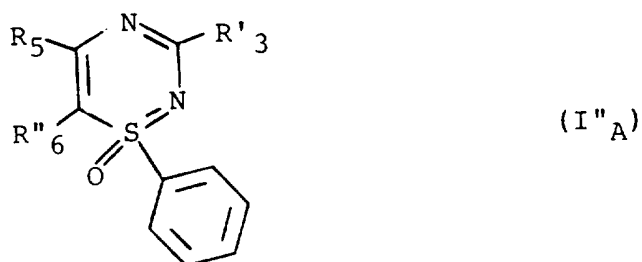
20



25

vari R'₃ och R₅ har ovan angivna betydelse, för erhållande av en förening med formeln (I''_A)

30



35

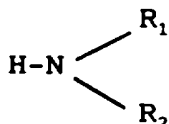
vari R'_3 och R_5 har ovan angivna betydelse och R''_6 är en halogenatom;

(C) för framställning av föreningar med formeln (I), vari R_3 är en aminogrupp och R_5 och R_6 har ovan angivna betydelse, omsätts en förening med formeln (II) med cyanbromid och den sålunda erhållna förening vid behov isoleras och/eller omvandlas till ett salt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att

- 10 - reaktionen med föreningen med den allmänna formeln (II) med föreningen med den allmänna formeln (III) utförs i ett organiskt lösningsmedel vid en temperatur mellan rumstemperatur och temperaturen för reaktionsblandningens kokning;
- 15 - reaktionen av föreningen med den allmänna formeln (II) med N,N'-karbonyldiimidazol utförs i närvaro av ett organiskt lösningsmedel;
- reaktionen av föreningen med den allmänna formeln (II) med cyanbromid utförs i närvaro av natriumhydrid och ett organiskt lösningsmedel;
- 20 - cyklisering av föreningen med den allmänna formeln (IV) utförs genom upphettning av reaktionsblandningen till dess koktemperatur;
- halogeneringen av föreningen med den allmänna formeln (I_c) utförs med ett bromerings- eller kloreringsmedel;
- 25 - reaktionen av föreningen (V) med en amin med den allmänna formeln

30



utförs i närvaro av en lägre alkohol;

35

- reaktionen av föreningen med den allmänna formeln (V) med en C₁₋₃-alkanol utförs i närvaro av en bas;

- halogenering av föreningen med den allmänna formeln (I'_A) utförs genom att omsätta densamma med en lämplig halogen i närvaro av ett organiskt lösningsmedel.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2,
5 k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder ett optiskt aktivt utgångsämne med den allmänna formeln (II), varvid man erhåller en optiskt aktiv förening med formeln (I).

4. Förfarande enligt något av patentkraven 1-3,
10 k ä n n e t e c k n a t därav, att en racemisk blandning av föreningarna med den allmänna formeln (I) separeras till de enskilda isomererna.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer någon av de
15 följande föreningarna eller ett salt därav:

1,5-difneyl-1H-1,2,4-tiadiazin-1-oxid,
1,5-difenyl-6-metyl-1H-1,2,4-tiadiazin-1-oxid,
1,5-difenyl-3-metyl-1H-1,2,4-tiadiazin-1-oxid,
6-brom-1,5-difenyl-1H-1,2,4-tiadiazin-1-oxid,
20 1,5-difenyl-3-metoxi-1H-1,2,4-tiadiazin-1-oxid,
(-)-1,5-difenyl-1H-1,2,4-tiadiazin-1-oxid,
(+)-3-metoxi-1,5-difenyl-1H-1,2,4-tiadiazin-1-oxid.