



FI0000915268

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGNINGSSKRIFT

91526

C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat li 07 1994

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

C 07D 249/12

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	880282
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	22.01.88
(24) Alkuperäpäivä - Löpdag	22.01.88
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	28.07.88
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.03.94
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
27.01.87 US 007063 P	04.12.87 US 126191 P

(71) Hakija - Sökande

1. Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., 2110 East Galbraith Road, Cincinnati, Ohio 45215, USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Kane, John M., 6813 Dearwester Drive, Cincinnati, Ohio 45236, USA, (US)
2. Miller, Francis P., 336 Broadway, Loveland, Ohio 45140, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

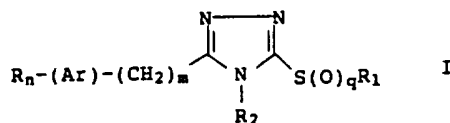
Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 3-aryyli-5-alkyyli-sulfinyyli- ja sulfonyyli-4H-1,2,4-triazolien valmistamiseksi
Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara 3-aryl-5-alkylsulfinyl- och sulfonyl-4H-1,2,4-triazoler

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

Chemical Abstracts, vol. 74 (1971), 87989d, ja/och Chemical Abstracts, vol. 74 (1971), 87996d

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Tämä keksintö koskee uusien 3-aryyli-5-alkyyli-4H-1,2,4-triazolijohdannain valmistusta sekä niiden käyttöä lihaksia rentouttavina, kouristuksia lievittävinä ja ehkäisevinä ja tuskaisuutta vähentävinä aineina. Näillä yhdisteillä on kaava



jossa Ar on fenyyli, naftyyli tai tienyyli, pyridyyli, pyrrolyyli tai N-(C₁₋₆-alempi alkyyli)pyrrolyyli; R₁ on C₁₋₆-alempi alkyyli; R₂ on vety tai C₁₋₆-alempi alkyyli; R on C₁₋₆-alempi alkyyli, C₁₋₆-alkoksi, hydroksi, halogeeni tai trifluorimetyyli ja n on 0, 1 tai 2, tai R_n-(Ar)- on metyleenidioksifenyyli; ja m ja q on 0, 1 tai 2.

Föreliggande uppfinning avser framställningen av nya 3-aryl-5-alkyltio-4H-1,2,4-triazolderivat och användningen av desamma som muskelrelaxerande, spasmolytiska, antikonvulsiva och anxiolytiska medel. Dessa föreningar har formeln

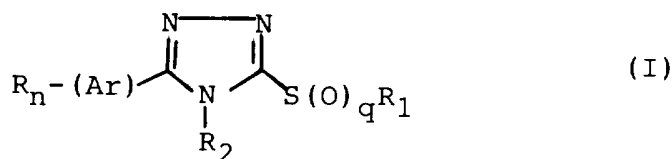
vari Ar är fenyl, naftyl, tienyl, pyridyl, pyrrolyl eller N-(C₁₋₆-lägrealkyl)pyrrolyl; R₁ är C₁₋₆-lägrealkyl, R₂ är väte eller C₁₋₆-lägrealkyl; R är C₁₋₆-lägrealkyl, C₁₋₆-alkoxi, hydroxi, halogen eller trifluormetyl och n är 0, 1 eller 2, eller R_n-(Ar)- är metylendioxifenyl; och m och q är 0, 1 eller 2.

Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 3-aryyli-5-alkyyli-5-alkyyli-5-sulfonyyli- ja sulfonyyli-4H-1,2,4-triatsolien valmistamiseksi

5 Tämä keksintö kohdistuu menetelmään 3-aryyli-5-alkyyli-5-sulfonyyli- ja sulfonyyli-4H-1,2,4-triatsolien ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi. Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia lihasreleksantteina, kouristuksia lievittävinä ja ehkäisevinä aineina ja tuskaisuutta vähentävinä aineina.

10 Tarkemmin sanottuna tämä keksintö kohdistuu menetelmään kaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi

15



20 jossa kaavassa

Ar on fenyyli tai naftyyli;

R₁ on C₁₋₄-alempi alkyyli;

R₂ on vety tai C₁₋₄-alempi alkyyli;

R on C₁₋₄-alempi alkyyli, C₁₋₄-alkoksi, fluori tai kloori; ja

25 n on 0 tai 1; q on 1 tai 2; jolloin n on 0 kun Ar on naftyyli;

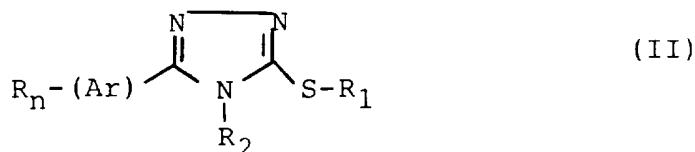
tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, edellyttäen, että

(1) R_n-(Ar)- on muu kuin 2-etoksifenyyli;

30 (2) kun R_n-(Ar)- on fenyyli ja R₁ on metyyli, R₂ on C₁₋₄-alempi alkyyli; ja

(3) kun R_n-(Ar)- on 4-kloorifenyyli, R₂ on muu kuin etyyli;

35 Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että vastaavan tioetterin, jolla on kaava



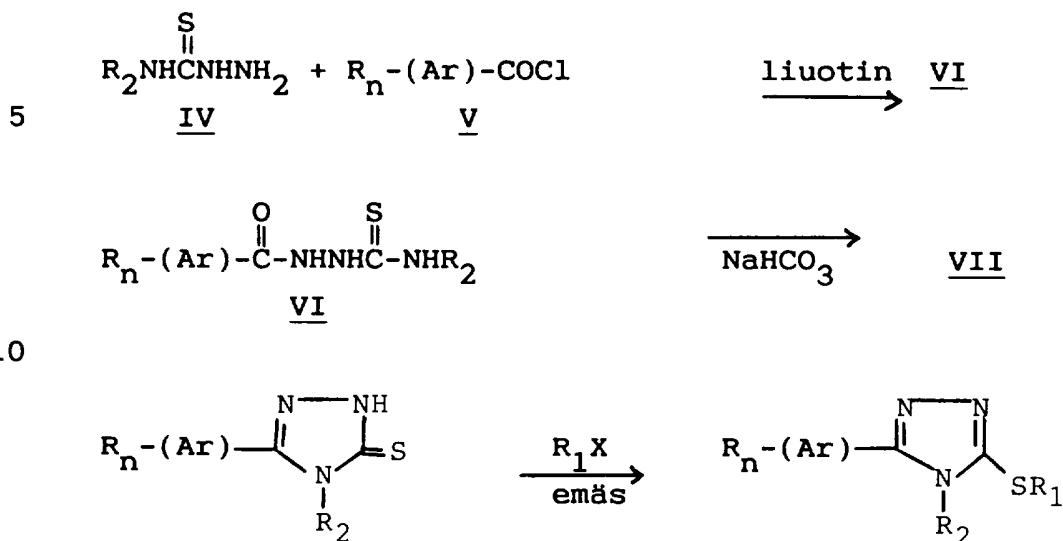
5

jossa Ar, R₁, R₂, R ja n ovat edellä määritellyt, annetaan reagoida yhden tai vastaavasti kahden molaarisen ekvivalentin kanssa hapettavaa perhappoa kuten m-klooriperbentsoehappoa, lämpötilassa välillä 0 °C:sta huoneen lämpötilaan liuottimessa, joka ei ole herkkä hapettumaan. Kaavoissa I ja II halogeeni on edullisesti kloori tai fluori. Metyyli ja etyyli ovat edullisia alkyyliryhmiä, vaikkakin kaikki suoraketjuiset ja haaroituneet muodot sisältyvät keksintöön. Alempiin alkoksiradikaaleihin kuuluvat eetterit, joiden alkyyliryhmät vastaavat C₁₋₄-alkyyliryhmää. Kun "Ar" on fenyyli, n on edullisesti 1, vastaten monosubstituoitua fenyyliä, jossa R-substituentti sijaitsee orto-, meta- tai para-asemassa. Edullisesti R₁ ja R₂ ovat metyyli tai etyyli.

Näiden triatsolien tunnettuja suoloja voidaan käyttää, hydrokloridin ollessa kätevä ja yleisesti käyttökelpoinen. Näitä suoloja muodostetaan alalla hyvin tunnettujen menetelmien mukaisesti.

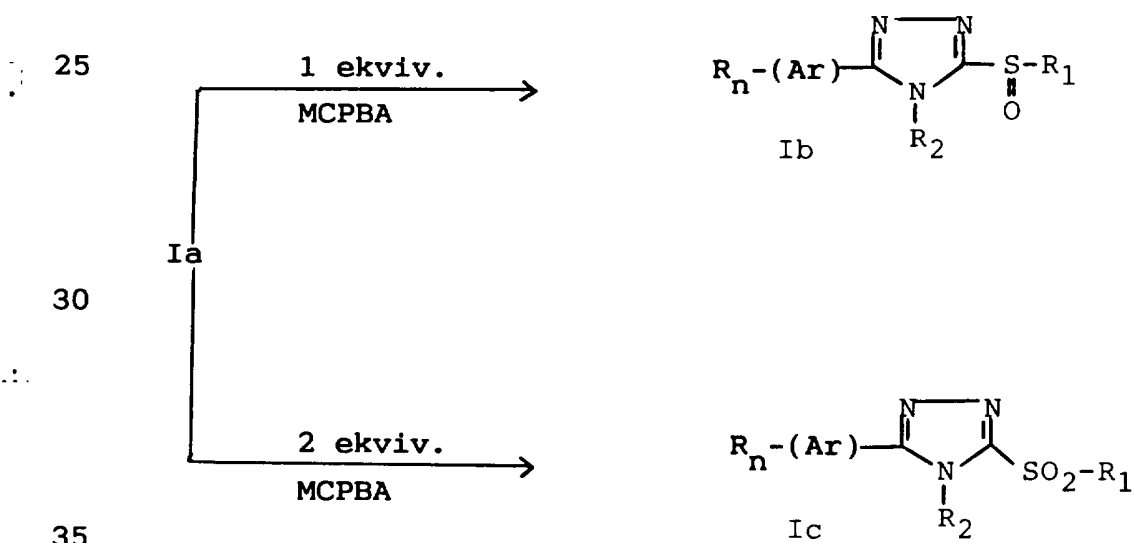
Kun "Ar" on naftyyli, edullinen isomeeri on 2-naftyyli R-ryhmän ollessa kiinnittynyt mihin tahansa käytävissä olevaan kohtaan, vaikkakin 5-, 6-, 7- tai 8-asetat ovat edullisia.

Kaavan I mukaisia tioeettereitä voidaan valmistaa käyttäen alalla tunnettuja menetelmiä, kuten reaktiokaviossa A kuvattua menetelmää.

Reaktiokaavio A:

jossa R_1 , R_2 ja $\text{R}_n\text{-(Ar)-}$ ovat kaavan I yhteydessä määritellyjä, ja X on sopiva poistuva ryhmä.

Kaavan I mukaisia sulfoksideja ja sulfoneita voidaan valmistaa hapettamalla kaavan Ia mukaisia alkyylitioeettereitä perhapolla, edullisesti m-klooriperoksibentsoehapolla (MCPBA), kuten on esitetty seuraavassa reaktiokaaviossa B.

Reaktiokaavio B:

jossa R_1 , R_2 ja R_n -(Ar) ovat kaavan I yhteydessä määritellyjä.

R_2 -substituoituja tiosemikarbatsideja (IV) valmistetaan helposti antamalla hydratsiinin reagoida isotiosyanaatin kanssa sopivassa liuottimessa. Reaktio on melko nopea, ja se voidaan suorittaa 0 °C:n ja huoneen lämpötilan välillä. Vaikka reaktio kulkee nopeasti, seos voidaan jättää aina 24 tunniksi ilman, että saannossa tapahtuu merkittävää vähenemistä. Palautusjäähdytysolosuhteista voidaan käyttää, mutta ne eivät ole suositeltavia. Melkein kaikkia liuottimia voidaan käyttää. Vedettömät alkoholit (edullisesti etanoli tai metanoli) ovat suositeltavia, mutta myös dimetyyliformamidia (DMF), $CHCl_3$:a, CH_2Cl_2 :a, tetrahydrofuraania (THF) ja Et_2O :a voidaan käyttää. Tarvittavat hydratsiinit ja isotiosyanaatit ovat helposti saatavissa, mutta niitä voidaan myös valmistaa tunnetuilla menetelmillä, jotka ovat ilmeisiä alan ammattimiehille. Saadut tiosemikarbatsidit muutetaan vastaaviksi aryyli-substituoiduiksi tiosemikarbatsideiksi (VI) reaktiolla sopivan happokloridin (V) kanssa aproottisessa liuottimessa, kuten pyridiinissä, $CHCl_3$:ssa, THF:ssa tai vastaavissa. Asylointi tapahtuu melko helposti lämpötiloissa, jotka vaihtelevat 0 °C:sta huoneen lämpötilaan, 3 - 24 tunnissa, vaikkakin kohotettuja lämpötiloja (esim. palautusjäähdytyslämpötilaa) voidaan käyttää. Myös happohalogenidit (V) ovat yleensä kaupallisesti saatavissa, mutta niitä voidaan myös valmistaa vastaavista hapoista.

Aroyli-tiosemikarbatsideille (VI) suoritetaan syklistointi, jolloin saadaan 3-aryyli-3H-1,2,4-triatsoli-5-tioneja, joilla on kaava VII. Syklistointireaktio suoritetaan kuumentamalla yhdisteitä (VI) vesipitoisessa emäksessä, kuten natriumbikarbonaatissa tai natriumhydroksidissa. Alkoholipitoisia emäksiä voidaan käyttää, mutta yleensä ne ovat vähemmän toivottavia. Reaktio suoritetaan lähellä liuottimen palautusjäähdytyslämpötilaa, edullisesti noin 65 - 100 °C:ssa.

Alkyyli-tioeettereitä (1a) valmistetaan helposti tavanomaisilla alkylointimenetelmillä. Edullisesti annetaan 3-aryyli-3H-1,2,4-triatsooli-5-tionien (VII) reagoida sopivan alkyylihalogenidin (R_1X) tai sen funktionaalisen ekvivalentin kanssa miedon emäksen läsnäollessa. Sopivia emäksiä ovat alkalimetallikarbonaatit tai -bikarbonaatit tai alkalimetallihydroksidit; K_2CO_3 :n ja vesipitoisen NaOH:n ollessa edullisia. On edullista käyttää alkyyljodidia alkylointireaktiossa, mutta mitä tahansa sopivaa poistuvaa ryhmää (esim. bromidia tai $-OSO_2CF_3$:a) voidaan käyttää jodidin sijasta. Sopivia liuottimia ovat asetoni, vesipitoinen etanoli, THF, pyridiini ja vastaavat. Reaktio voidaan suorittaa lämpötilassa, joka vaihtelee huoneen lämpötilasta reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilaan, ja yleensä reaktio kestää noin 15 tuntia tai kauemmin.

3-aryyli-4-alkyyli-5-alkyyli-tio-4H-1,2,4-triatsoolin (Ia) muuttaminen niiden suurempaan hapetusasteeseen suoritetaan edullisesti hapettamalla alkyylitioeettereitä (Ia) perhapolla tunnetuissa olosuhteissa. Sopivia hapetusaineita ovat H_2O_2 ja $NaIO_4$, mutta m-klooriperoksibentsoehappo on edullisin. Suoritettaessa hapetus kaavan Ib mukaisesti sulfinyylijohdannaisiksi käytetään 1 molaarinen ekvivalentti perhappoa, kun taas 2 ekvivalenttia perhappoa johtaa kaavan Ic mukaisiin sulfonylijohdannaisiin. Hapetus suoritetaan lämpötiloissa noin 0 °C:sta huoneen lämpötilaan liuottimissa, jotka itse eivät ole alttiita hapetumiselle. Edullisia liuottimia ovat CH_2Cl_2 , $CHCl_3$, etikka-happo ja etyyliasetaatti.

Kaavan Ia mukaisten tioeettereiden on aiemmin havaittu olevan käyttökelpoisia pestisideinä, bakterisideinä ja fungisideinä, mutta niillä ei ole aiemmin osoitettu olevan lihaksia rentouttavaa, kouristuksia lieventävää tai ehkäisevää tai tuskaisuutta vähentävää vaikutusta. 3-(4-kloorifenyyli)-4-etyyli-5-metyylisulfonyyli-4H-1,2,4-triatsoolilla ovat M. Y. Mhasalkar et al. [J. Med. Chem. 14(3), ss. 260 - 262 (1971)] todenneet olevan veren soke-

ripitoisuutta alentavaa vaikutusta, mutta tällä yhdisteellä tai muillakaan kaavan Ic mukaisilla sulfoneilla ei ole aiemmin kuvattu olevan lihaksia rentouttavaa, kouristuksia lieventävää tai ehkäisevää tai tuskaisuutta vähentävää vaikutusta.

5 Nyt on havaittu, että aiemmin tunnetuilla kaavan II mukaisilla tioeettereillä, samoin kaavan I mukaisilla uusilla sulfoksidoilla ja sulfoneilla, on farmakologisia vaikutuksia, jotka yleensä liitetään lihasrelaksantteihin, kouristuksia lievittäviin ja ehkäiseviin ja tuskaisuutta vähentäviin aineisiin, ja täten tämän keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet tarjoavat helpotusta potilailla, jotka kärsivät lihasjännityksestä, lihaskrampeista ja niihin liittyvistä kivuista, kouristuskohtauksista ja tuskaisuudesta.

10 Yhdisteet, jotka antagonisoivat ojentajalihaksen jatkuvaa kouristuskohtausta, joka on aiheutettu strykninillä, on osoitettu olevan lihaksia rentouttava, kouristuksia ehkäisevä ja tuskaisuutta vähentävä vaikutus ihmisellä. Yhdisteiden aktiivisuus voidaan näyttää toteen R. A. Turner'in menetelmällä [Screening Methods in Pharmacology, luku 14 (Academic Press, 1965)]. 10 - 20 uroshiiren ryhmille annetaan testattavaa yhdistettä yhtenä tai useampana annoksena sopivassa väliaineessa, tai vertailun vuoksi pelkästään väliainetta. Valitun ajan kuluttua tästä annetaan strykninisulfaattia, valmistettu liuokseksi tislattuun veteen, intraperitoneaalisesti annoksena 2,7 mg/kg. 99 %:lla väliaineella käsitellyistä hiiristä ilmenee kouristuksia tällä strykninin annoksella. Sitä, ettei ojentajalihaksissa ole jatkuvia kouristuksia yli 15 minuuttiin strykninin annon jälkeen, pidetään merkittävänä suojauksena.

35 Hiirten käsittely baklofenilla, tunnetulla kouristuksia estävällä/lihaksia rentouttavalla aineella, annoksena 12,5 - 200 mg/kg i.p., saa aikaan 50 %:n antagonismin strykninillä aiheutettuihin kohtauksiin, mutta

millään annoksen ei saada 100 %:ista suojausta. Titsaniidiini, tunnettu lihasrelaksantti, aikaansaa 60 %:n maksimisuojauksen annoksella 3,1 mg/kg i.p., mutta edes annokset 50 mg/kg eivät saa aikaan suurempaa vaikutusta.

5 Diatsepaami, tunnettu tuskaisuutta vähentävä aine, jolla on lihaksia rentouttava ja kouristuksia ehkäisevä vaikutus, saa aikaan annoksesta riippuvan ehkäisyn ED₅₀-arvon ollessa 1,2 mg/kg i.p.; kuitenkin tarvitaan erittäin suuria annoksia ehkäisemään kokonaan strykninillä aiheutetuja kohtauksia. Toisaalta monet esillä olevan keksinnön mukaisesti valmistetuista yhdisteistä suojaavat 100

10 %:isesti strykninikohtauksilta annoksilla, jotka ovat nelinkertaiset ED₅₀-annoksiin verrattuna. Tämän keksinnön mukaisesti valmistetuista yhdisteistä intraperitoneaalisesti annettuna on ED₅₀-arvo 8,1 mg/kg 4-metyyli-3-fenyyli-5-etyylisulfonyyli-4H-1,2,4-triatsolilla; 8,5 mg/kg 4-metyyli-3-fenyyli-5-etyylisulfonyyli-4H-1,2,4-triatsolilla; 12,8 mg/kg 4-metyyli-3-fenyyli-5-metyylisulfonyyli-4H-1,2,4-triatsolilla; ja 18,6 mg/kg 4-metyyli-3-(2-fluorifenyyli)-5-etyylitio-4H-1,2,4-triatsolilla.

20

Käytettäessä esillä olevan keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä, niiden vaikutus alkaa suhteellisen nopeasti ja kestää pitkään. Edullinen käyttötarkoitus on lihaskrampien ja lihasjännitysten hoito. Yleensä yhdisteiden terapeuttinen vaikutus ilmenee annoksilla noin

25 0,25 - 25 mg/painokilo päivässä, vaikka tietysti sairauden vaikeusaste, potilaan ikä ja muut tekijät vaikuttavat hoidettavan lääkärin määräämään tarkkaan, kullekin potilaalle sopivaan annokseen ja antotapaan. Yleensä aktiivisten aineiden parenteraalisesti annettava annos on yhtä tehokas

30 kuin suun kautta annettava annos.

Suun kautta tapahtuvaa annostelua varten yhdisteistä voidaan valmistaa kiinteitä tai nestemäisiä valmisteita, kuten kapseleita, pillereitä, tabletteja, jauheita,

35 liuoksia, suspensioita tai emulsioita. Kiinteät yksikköannosmuodot voivat olla kapseleita, jotka voivat olla taval-

lisiä gelatiinityyppejä ja jotka sisältävät esimerkiksi liukastusaineita ja inerttiä täyteainetta, kuten laktoosia, sakkaroosia tai maissitärkkelystä. Toisaalta kaavan I mukaisista yhdisteistä voidaan muodostaa tabletteja tavannaisten tabletointiperustojen, kuten laktoosin, sakkaroosin ja maissitärkkelyksen kanssa yhdessä sitojien, kuten akaasian, maissitärkkelyksen tai gelatiinin, takertumista ehkäisevien aineiden, kuten perunatärkkelyksen tai algiinihapon, ja liukastusaineiden kuten steariinihapon tai magnesiumstearaatin kanssa.

Parenteraalisesti annosteltaessa yhdisteitä voidaan annostella injektoitavina annoksina, jotka koostuvat yhdisteen liuoksesta tai suspensiosta fysiologisesti hyväksyttävässä laimentimessa yhdessä farmaseuttisen kantajan kanssa, joka voi olla steriili neste, kuten vesi, alkoholi, öljy tai muu hyväksyttävä orgaaninen liuotin, lisäksi mukana voi olla pinta-aktiivista ainetta ja muita farmaseuttisesti hyväksyttäviä apuaineita. Esimerkkejä öljyistä, joita näissä valmisteissa voidaan käyttää, ovat öljyt, jotka ovat peräisin eläimistä, kasveista, tai ovat synteettistä alkuperää, esimerkiksi pähkinäöljy, soijaöljy ja mineraaliöljy. Yleensä vesi, suolaliuos, vesipitoiset dekstroosit ja vastaavat sokeriliuokset, etanoli, glykoolit, kuten propyleeniglykoli tai polyetyleeniglykoli, tai 2-pyrrolidoni ovat edullisia nestemäisiä kantajia erityisesti injektoitaviin liuoksiin.

Yhdisteitä voidaan antaa depot-injektion tai implant-valmisteen muodossa, jotka voidaan muotoilla siten, että saadaan aktiivisen aineen hidas vapautuminen. Aktiivinen aine voidaan puristaa pelleteiksi tai pieniksi sylintereiksi ja istuttaa ihonalaisesti tai lihaksensisäisesti depot-injektioina tai siirroksina. Siirroksissa voidaan käyttää inerttiä ainetta, kuten biologisesti hajoavia polymeerejä tai synteettisiä silikoneja, esimerkiksi Silastic[®]-silikonikumia, jota valmistaa Dow-Corning Corporation.

Kuten monissa yhdisteluokissa, joilla on farmakologista vaikutusta ja terapeuttinen käyttösovellutus, tietyt alaryhmät ja tietyt luokan yksittäiset yhdisteet, johtuen niiden terapeuttisesta indeksistä ja niiden biokemiallisesta ja farmakologisesta profiilista, ovat edullisia. Tässä tapauksessa edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa R_1 - ja R_2 -ryhmät ovat metyyli tai etyyli; sellaiset, joissa R-substituentti on kloori tai fluori; sellaiset, joissa R_n -substituentti on monokloori tai monofluori; sellaiset, joissa n on 0; ja sellaiset, joissa Ar on fenyyli.

E erityisen edullisia yhdisteitä ovat:

4-metyyli-3-fenyyli-5-metyylisulfonyyli-4H-1,2,4-triatso-
li,
5-etyylisulfonyyli-4-metyyli-3-fenyyli-4H-1,2,4-triatso-
li,
5-etyylisulfonyyli-4-metyyli-3-fenyyli-4H-1,2,4-triatso-
li,
4-metyyli-5-metyylisulfonyyli-3-fenyyli-4H-1,2,4-triatso-
li,
3-(2-fluorifenyyli)-4-metyyli-5-metyylisulfonyyli-4H-
1,2,4-triatso-
li, ja
3-(2-fluorifenyyli)-4-metyyli-5-metyylisulfonyyli-4H-
1,2,4-triatso-
li.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä.

Välituotteet

25 Esimerkki 1

1-(2-fluoribentsooyli)-4-metyylitiosemikarbatsidi

Sekoitettuun, huoneen lämpötilassa olevaan suspensioon, joka sisälsi 4-metyylitiosemikarbatsidia (7,9 g; $7,5 \times 10^{-2}$ moolia) ja CHCl_3 :a (190 ml), lisättiin 2-fluoribentsooylikloridia (9,4 ml; $7,9 \times 10^{-2}$ moolia) tipoit-
tain. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli, saostuma otettiin talteen suodattamalla ja tuote pestiin kahdella annoksella Et_2O :a. Kuivaamalla imulla saatiin 11,3 g (66 %) väritöntä jauhetta, joka käytettiin edelleen puhdistamatta seuraavassa syklistäivaiheessa.

Vaihtoehtoinen menetelmä:

Sekoitettuun, huoneen lämpötilassa olevaan liuokseen, joka sisälsi 4-metyylitiosemikarbatsidia (10,5 g; $1,00 \times 10^{-2}$ moolia) ja pyridiiniä (250 ml), lisättiin ti-
 5 poittain 2-fluoribentsoylikloridia (11,9 ml; $1,00 \times 10^{-1}$ moolia). Seosta sekoitettiin yön yli huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen ylimääräinen pyridiini haihdutettiin alennetussa paineessa ensin pyöröhaihduttimessa ja sitten voimakkaassa vakuuimissa. Näin saatiin halutun tuotteen ja py-
 10 ridiinihydrokloridin seos, joka käytettiin ilman edelleen puhdistusta seuraavassa syklistivaiheessa.

Esimerkki 44-metyyli-1-(2-naftoyyli)tiosemikarbatsidi

Sekoitettuun, huoneen lämpötilassa olevaan liuokseen, joka sisälsi 4-metyylitiosemikarbatsidia (5,91 g; $5,62 \times 10^{-2}$ moolia) ja pyridiiniä (150 ml), lisättiin 2-naftoylikloridia (10,7 g; $5,61 \times 10^{-2}$ moolia). Seosta sekoitettiin yön yli, jonka jälkeen pyridiini haihdutettiin alennetussa paineessa. Konsentraattia käsiteltiin vedellä
 15 ja liukenematon tuote otettiin talteen suodattamalla ja kuivattiin imulla.
 20

Esimerkki 55-(2-fluorifenyyli)-2,4-dihydro-4-metyyli-3H-1,2,4-triatsoli-3-tioni

1-(2-fluoribentsoyyl)-4-metyylitiosemikarbatsidia (11,3 g; $4,97 \times 10^{-2}$ moolia) tai tämän ja pyridiinihydrokloridin edellä mainittua seosta ja 1-molaarista vesipitoista NaHCO_3 :a (480 ml; $4,80 \times 10^{-1}$ moolia) sekoitettiin ja kuumennettiin refluksoituvaksi. Refluksointia jatkettiin yön yli, reaktio jäähdytettiin jäähauteella ennen
 25 kuin se tehtiin happamaksi lisäämällä tiptoittain väkevää kloorivetyhappoa (40 ml; $4,8 \times 10^{-1}$ moolia). Saatu saostuma otettiin talteen suodattamalla, pestiin pienellä määrällä vettä ja kuivattiin imulla. Näin saatiin 5,0 g (48 %) vä-
 30

ritöntä jauhetta. Tämä materiaali oli riittävän puhdasta seuraavaan vaiheeseen. Haluttaessa tämä materiaali voidaan kiteyttää etyyliasetaatin ja heksaanin seoksesta, jolloin saadaan värittömiä neulasia, sp. 137 - 139 °C.

5 Esimerkki 8

2,4-dihydro-4-metyyli-5-(2-naftyyli)-3H-1,2,4-triatsoli-3-tioni

4-metyyli-1-(2-naftoyyli)tiosemikarbatsidia

(12,9 g; $4,97 \times 10^{-2}$ moolia) ja 1-molaarista vesipitoista NaHCO₃:a (480 ml; $4,80 \times 10^{-1}$ moolia) sekoitettiin ja lämmitettiin refluksoituvaksi. Refluksointia jatkettiin yön yli, reaktioseos jäädytettiin jäähauteella ennen kuin se tehtiin happamaksi lisäämällä tipoittain väkevää kloorive-tyhappoa (40 ml; $4,8 \times 10^{-1}$ moolia). Saatu tuote otettiin talteen suodattamalla ja kuivattiin imulla. Sp. 223 - 225 °C.

Esimerkki 9

3-(2-fluorifenyyli)-4-metyyli-5-metyylitio-4H-1,2,4-triatsoli

20 Seosta, joka sisälsi 5-(2-fluorifenyyli)-2,4-dihydro-4-metyyli-3H-1,2,4-triatsoli-3-tionia (4,56 g; $2,18 \times 10^{-2}$ moolia), K₂CO₃:a (3,01 g; $2,12 \times 10^{-2}$ moolia), metyyli-jodidia (1,5 ml; $2,4 \times 10^{-2}$ moolia) ja asetonia (65 ml), sekoitettiin ja lämmitettiin refluksoituvaksi. Refluksointia jatkettiin yön yli, jonka jälkeen liuotin haihdutettiin ja konsentraattia käsiteltiin vedellä. Vesipitoista seosta uutettiin kolmasti etyyliasetaatilla. Etyyliasetatti-
25 taattiuutteet yhdistettiin, pestiin kyllästetyllä NaCl:n vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä Na₂SO₄:lla. Kuvatusaine poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin vaaleankeltaista öljyä, joka puhdistettiin kromatografoimalla ja kugel rohr -tislauksella, jolloin saatiin vaalean keltaista öljyä; 3,55 g (73 %); kp. 190 - 197 °C (0,33 mm).

Esimerkki 124-metyyli-5-metyylitio-3-(2-naftyyli)-4H-1,2,4-triatsoli

Seosta, joka sisälsi 2,4-dihydro-4-metyyli-5-(2-naftyyli)-3H-1,2,4-triatsoli-3-tionia (5,26 g; $2,18 \times 10^{-2}$ moolia), K_2CO_3 :a (3,01 g; $2,18 \times 10^{-2}$ moolia), metyylijodidia (1,5 ml; $2,4 \times 10^{-2}$ moolia) ja asetonia (65 ml), sekoitettiin ja lämmitettiin refluksoituvaksi. Refluksointia jatkettiin yön yli, jonka jälkeen liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa ja konsentraattia käsiteltiin vedellä. Vesipitoista seosta uutettiin etyyliasetaatilla kolme kertaa. Etyyliasetaattiutteet yhdistettiin, pestiin kyllästetyllä NaCl:n vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä Na_2SO_4 :lla. Kuivatusaine pois-tettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin haluttu tuote. Sp. 177 - 179 °C.

LopputuotteetEsimerkki 133-(2-fluorifenyyli)-4-metyyli-5-metyylisulfinyyli-4H-1,2,4-triatsoli

Sekoitettuun liuokseen (0 °C), joka sisälsi 3-(2-fluorifenyyli)-4-metyyli-5-metyylitio-4H-1,2,4-triatsolia (5,0 g; $2,2 \times 10^{-2}$ moolia) ja CH_2Cl_2 :a (125 ml), lisättiin tipoitain m-klooriperbentsoehappoa (4,83 g; $2,24 \times 10^{-2}$ moolia; 80 % aktiivista MCPBA:a). Seosta sekoitettiin yön yli huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen sitä laimennettiin CH_2Cl_2 :lla kunnes se oli homogeenista ja sitten pestiin kahdesti kyllästetyllä $NaHCO_3$:n vesiliuoksella ja kerran kyllästetyllä NaCl:n vesiliuoksella. Vedettömällä Na_2SO_4 :lla kuivattamisen jälkeen CH_2Cl_2 haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi öljyä, joka hitaasti kiteytyi. Kiteyttämällä etyyliasetaatti/heksaanista saatiin väritöntä kiinteää ainetta; 3,7 g (68 %); sp. 95 - 97 °C.

Esimerkki 164-metyyli-5-metyylisulfinyyli-3-(2-naftyyli)-4H-1,2,4-triatsoli

5 Sekoitettuun liuokseen (0 °C), joka sisälsi 4-metyyli-5-metyylitio-3-(2-naftyyli)-4H-1,2,4-triatsolia (4,00 g; $1,57 \times 10^{-2}$ moolia) ja CH_2Cl_2 :a (110 ml), lisättiin osissa m-klooriperbentsoehappoa (3,38 g; $1,57 \times 10^{-2}$ moolia). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli, jonka jälkeen se laimennettiin CH_2Cl_2 :lla (200 ml), pestiin 10 kahdesti NaHCO_3 :n kyllästetyllä vesiliuoksella ja kerran NaCl :n kyllästetyllä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä Na_2SO_4 :lla. Kuivatusaine poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin jäljelle jäi luonnonvalkoista kiinteää ainetta, joka puhdistettiin 15 flash-kromatografialla (4 % $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). Kiteyttämällä tolueenista saatiin pieniä värittömiä levyjä; 2,5 g (59 %); sp. 224 - 226 °C.

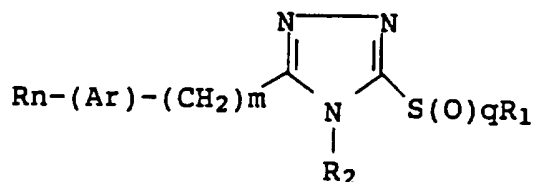
Esimerkki 173-(2-fluorifenyyli)-4-metyyli-5-metyylisulfonyyli-4H-1,2,4-triatsoli

20 Sekoitettuun liuokseen (0 °C), joka sisälsi 3-(2-fluorifenyyli)-4-metyyli-5-metyylitio-4H-1,2,4-triatsolia (5,0 g; $2,2 \times 10^{-2}$ moolia) ja CH_2Cl_2 :a (125 ml), lisättiin osissa m-klooriperbentsoehappoa (12,1 g; $5,6 \times 10^{-2}$ moolia; 25 80 % aktiivista MCPBA:a). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli, jonka jälkeen sitä laimennettiin CH_2Cl_2 :lla kunnes se oli homogeenista, ja sitten pestiin kahdesti NaHCO_3 :n kyllästetyllä vesiliuoksella ja kerran NaCl :n kyllästetyllä vesiliuoksella. Vedettömällä 30 Na_2SO_4 :lla kuivattamisen jälkeen CH_2Cl_2 haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin jäljelle jäi kiinteää ainetta, joka puhdistettiin kromatografoimalla ja sitten kiteyttämällä etyyliasetaatti/heksaanista, jolloin saatiin värittömiä himmeitä neulasia; 3,6 g (63 %), sp. 128 - 130 °C.

Esimerkki 204-metyyli-5-metyylisulfonyyli-3-(2-naftyyli)-4H-1,2,4-triatsoli

Sekoitettuun liuokseen (0 °C), joka sisälsi 4-metyyli-5-metyylitio-3-(2-naftyyli)-4H-1,2,4-triatsolia (5,62 g; $2,20 \times 10^{-2}$ moolia) ja CH_2Cl_2 :a (125 ml), lisättiin osissa m-klooriperbentsoehappoa (12,1 g; $5,6 \times 10^{-2}$ moolia; 80 % aktiivista MCPBA:a). Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa 1 tunti ja sitten sen annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan. Yön yli sekoittamisen jälkeen reaktioseosta laimennettiin CH_2Cl_2 :lla kunnes se oli homogeenista. CH_2Cl_2 -liuos pestiin sitten vuorotellen NaHCO_3 :n kyllästetyllä vesiliuoksella ja NaCl :n kyllästetyllä vesiliuoksella. Vedettömällä Na_2SO_4 :lla kuivaamisen jälkeen CH_2Cl_2 haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin haluttu tuote, joka uudelleenkiteytettiin. Sp. 204 -206 °C.

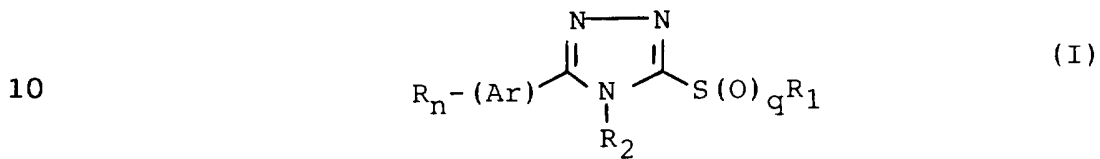
Korvaamalla sopivilla happoklorideilla esimerkin 1 menetelmässä ja antamalla saadun tiosemikarbatsidin reagoida esimerkkien 5, 9, 13 ja 17 menetelmien mukaisesti saatiin seuraavassa taulukossa esitetyt kaavan I mukaiset yhdisteet.



	$\text{Rn-(Ar)-(CH}_2\text{)}_m$	q	R_1	R_2	sp. ($^{\circ}\text{C}$)
5	fennyli	0	CH_3	CH_3	134-136
10	fennyli	1	CH_3	CH_3	144-146
	fennyli	2	CH_3	CH_3	158-160
	fennyli	0	C_2H_5	CH_3	94-99
	fennyli	1	C_2H_5	CH_3	131-133
	fennyli	2	C_2H_5	CH_3	141-143
	15	4-fluorifennyli	0	CH_3	H
4-fluorifennyli		0	CH_3	CH_3	193-195
2-fluorifennyli		0	CH_3	C_2H_5	öljy
2-fluorifennyli		0	C_2H_5	CH_3	95-97
2-fluorifennyli		1	C_2H_5	CH_3	63-67
2-fluorifennyli		2	C_2H_5	CH_3	145-147
20	2-kloorifennyli	0	CH_3	CH_3	öljy
	4-metoksifennyli	0	CH_3	CH_3	149-151
	4-metoksifennyli	1	CH_3	CH_3	168-170
	4-metoksifennyli	2	CH_3	CH_3	187-189
25	4-tolyyli	0	CH_3	CH_3	140-142
	4-tolyyli	1	CH_3	CH_3	161-163
	4-tolyyli	2	CH_3	CH_3	170-172
30					

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpois-
 ten 3-aryyli-5-alkyyylisulfinyyli- ja sulfonyyli-4H-1,2,4-
 5 triatsolien,
 joiden kaava on



jossa

Ar on fenyyli tai naftyyli;

15 R₁ on C₁₋₄-alempi alkyyli;

R₂ on vety tai C₁₋₄-alempi alkyyli;

R on C₁₋₄-alempi alkyyli, C₁₋₄-alkoksi, fluori tai kloori; ja
 n on 0 tai 1; q on 1 tai 2; jolloin n on 0, kun Ar on naf-
 tyyli;

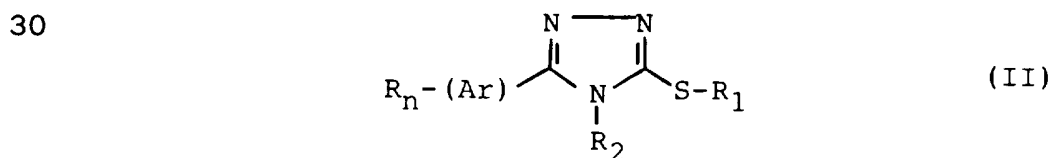
20 tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen val-
 mistamiseksi, edellyttäen, että

(1) R_n-(Ar)- on muu kuin 2-etoksifenyyli;

(2) kun R_n-(Ar)- on fenyyli ja R₁ on metyyli, R₂ on
 C₁₋₄-alempi alkyyli; ja

25 (3) kun R_n-(Ar)- on 4-kloorifenyyli, R₂ on muu kuin
 etyyli;

t u n n e t t u siitä, että vastaavan tioetterin, jolla
 on kaava



35 jossa Ar, R₁, R₂, R ja n ovat edellä määriteltäjä, anne-

taan reagoida yhden tai vastaavasti kahden molaarisen ekvivalentin kanssa hapettavaa perhappoa, kuten m-klooriperbentsoehappoa läsnäollessa, lämpötilassa välillä 0 °C:sta huoneen lämpötilaan liuottimessa, joka ei ole herkkä hapettumaan.

5

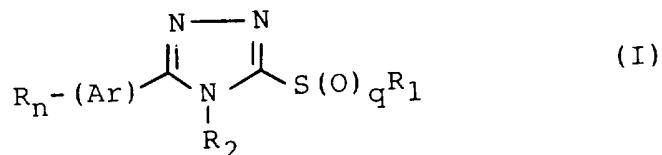
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 4-metyyli-3-fenyylisulfonyyli-4H-1,2,4-triatsoli.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 4-metyyli-3-fenyylisulfonyyli-4H-1,2,4-triatsoli.

10

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara 3-aryl-5-alkylsulfinyl- och sulfonyl-4H-1,2,4-triazoler med formeln



vari

Ar är fenyl eller naftyl;

R₁ är C₁₋₄-lägre alkyl;

15 R₂ är väte eller C₁₋₄-lägre alkyl;

R är C₁₋₄-lägre alkyl, C₁₋₄-alkoxi, fluor eller klor; och n är 0 eller 1; q är 1 eller 2; varvid n är 0 då Ar är naftyl;

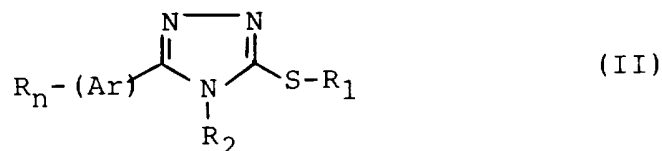
eller deras farmaceutiskt godtagbara salter, förutsatt att

(1) R_n-(Ar)- är annan än 2-etoxifenyl;

(2) då R_n-(Ar)- är fenyl och R₁ är metyl, är R₂ annat än C₁₋₄-lägre alkyl; och

(3) då R_n-(Ar)- är 4-klorfenyl, är R₂ annan än etyl;

k ä n n e t e c k n a t därav, att motsvarande tioeter med formeln



vari Ar, R₁, R₂, R och n är definierade ovan, får reagera med en respektive två molara ekvivalenter av en oxiderande persyra, såsom m-klorperbensoesyra vid en temperatur mellan 0 °C och rumstemperatur, i ett lösningsmedel som ej är känsligt för oxidation.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e-
t e c k n a t därav, att 4-metyl-3-fenyl-5-metylsul-
fonyl-4H-1,2,4-triazol framställs.

5 3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e-
t e c k n a t därav, att 4-metyl-3-fenyl-5-etylsulfonyl-
4H-1,2,4-triazol framställs.