



C (45) Patentiin pyydetty
Patentti julkaisu 10.02.1989

(51) Kv.Ik./Int.Cl.⁴ C 07 D 513/04
// (C 07 D 513/04, 221:00, 277:00)

SUOMI-FINLAND

(FI)

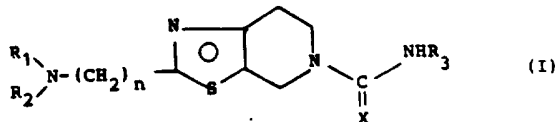
Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	844900
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	12.12.84
(23) Alkupäivä - Giltighetsdag	12.12.84
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	17.06.85
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.10.88
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	16.12.83
Iso-Britannia-Storbritannien(GB)	8333514
Toteennäytetty-Styrkt	

- (71) Farmitalia Carlo Erba S.r.l., Via Carlo Imbonati, 24, Milano, Italia-Italien(IT)
- (72) Anna Maria Lazzarini, Seregno (Milano), Ugo Scarponi, Arese (Milano), Roberto de Castiglione, Milano, Roberto Ceserani, Milano, Renato Castello, Milano, Fabrizio Vaghi, Villaguardia (Como), Daniela Toti, Bettola (Piacenza), Italia-Italien(IT)
- (74) Oy Heinänen Ab
- (54) Menetelmä mahahaavan hoitoon soveltuvien 4,5,6,7-tetrahydrotiazolo/5,4-c/pyridiinijohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av för vårdavmagaslämpade 4,5,6,7-tetrahydrotiazolo/5,4-c/pyridinderivat

(57) Tiivistelmä

Menetelmä yleisen kaavan I mukaisten 4,5,6,7-tetrahydrotiazolo/5,4-c/pyridiinijohdannaisten valmistamiseksi

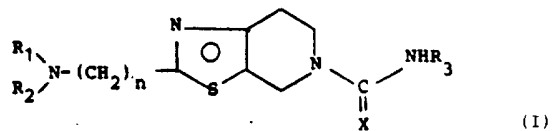


jossa kaavassa joko (i) kukin ryhmistä R_1 ja R_2 on toinen toisestaan riippumatta vetyatomi tai orgaaninen ryhmä tai (ii) R_1 ja R_2 ovat liittyneet toisiinsa heterosykliseksi renkaaksi tai (iii) R_2 on vety ja R_1 on ryhmä $R_6-NH-C-NR_7$, jossa kukin ryhmistä R_6 ja R_7 on toinen toisestaan riippumatta vetyatomi tai orgaaninen ryhmä, n on 0 - 3, X on O, S, NH, NR_8 , $CHNO_2$ tai $CHSO_2R_4$, joissa R_8 ja R_4 ovat orgaanisia ryhmiä, ja R_3 on orgaaninen ryhmä.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävillä suoloilla on mahahaavojen syntymistä estävä vaikutus.

(57) Sammandrag

Förfarande för framställning av 4,5,6,7-tetrahydro-
 tiazolo[5,4-c]pyridinderivat med den generella formeln I



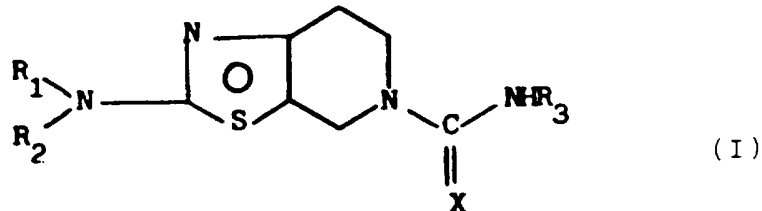
vari antingen (i) var och en av grupperna R_1 och R_2 är oberoende av varandra väteatomer eller organiska grupper eller (ii) R_1 och R_2 är sammanfogade i en heterocyklisk ring eller (iii) R_2 är väte och R_1 är $R_6-NH-C=NR_7$, vari var och en av grupperna R_6 och R_7 är oberoende av varandra väteatomer eller organiska grupper, n är 0 - 3, X är O, S, NH, NR_8 , $CHNO_2$ eller $CHSO_2R_4$, vari R_8 och R_4 är organiska grupper, och R_3 är en organisk grupp.

Föreningar med formeln I och deras farmaceutiskt acceptabla salter är aktiva som antimagsärmedel.

MENETELMÄ MAHAHAAVAN HOITON SOVELTUVIEN 4,5,6,7-TETRAHYDRO-
 TIATSOLO [5,4-c] PYRIDIINIJOHDANNAISTEN VALMISTAMISEKSI -
 FÖRFARANDE FÖR FRAMSTÄLLNING AV FÖR VÅRDAVMAGSÅRLÄMPADE
 4,5,6,7-TETRAHYDROTIAZOLO [5,4-c] PYRIDINDERIVAT

Keksintö koskee menetelmää 4,5,6,7-tetrahydrotiatsolo
 [5,4-c]pyridiinijohdannaisten valmistamiseksi.

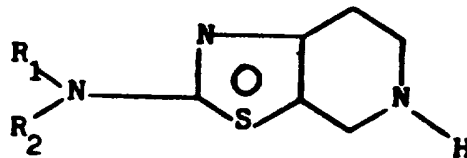
Keksintö tarjoaa menetelmän yleisen kaavan I mukaisten
 4,5,6,7-tetrahydrotiatsolo[5,4-c]pyridiinijohdannaisten ja
 niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen
 valmistamiseksi



jossa kaavassa joko (i) R_1 ja R_2 ovat vetyatomeja tai (ii) R_2
 on vetyatomi ja R_1 on kaavan $\text{NH}_2 - \underset{|}{\text{C}} = \text{NH}$ mukainen amidino-
 ryhmä, X on happi- tai rikkiatomi ja R_3 on C_1 - C_4 -alkyyli- tai
 C_3 - C_6 - sykloalkyyli-ryhmä.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä edellä määritellyn kaavan I
 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi saatetaan kaavan II mukai-
 nen yhdiste

(II)



77248

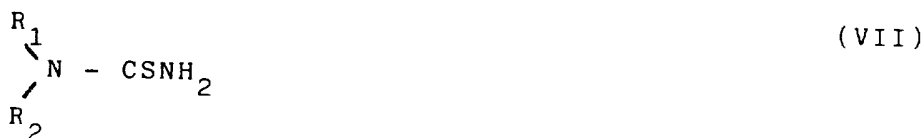
jossa R_1 ja R_2 ovat edellä määritellyjä, reagoimaan yleisen kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa



jossa R_3 ja X ovat edellä määritellyjä, dimetyyliformamidissa tai asetonitriilissä lämpötilassa, joka on välillä $0-120^\circ\text{C}$, ja haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan happokäsittelyllä farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolakseen.

Edellä kuvatulla reaktiolla saadut tuotteet voidaan eristää reaktioseoksesta joko vapaina emäksinä suorittamalla kiteytys tai kromatografia, tai farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen suoloina.

Kaavan II mukaiset lähtöaineet voidaan valmistaa kondensoimalla 3-bromi-4-piperidonin hydrohalogeenihapposuola yleisen kaavan VII mukaisen reagenssin kanssa



jossa R_1 ja R_2 ovat edellä määritellyjä, noudattamalla alan ammatti-ihmisten tuntemaa yleistä tiatsolirenkaiden valmistusmenetelmää.

Ennestään tunnetaan eräitä yhdisteitä, jotka ovat rakenteeltaan lähellä esillä olevan keksinnön mukaisesti valmistettavia yhdisteitä. Ranskalaisessa patenttijulkaisussa FR-A-1498465 ja ranskalaisessa lisäpatentissa 94123 on esitetty 4,5,6,7-tetrahydrotiatsolo[5,4-c]pyridiinejä, joilla on kuitenkin toisenlainen vaikutus kuin keksinnön mukaisesti valmistettavilla kaavan I mukaisilla yhdisteillä. Julkaisuisa esitetyillä yhdisteillä on nimittäin kivuntunnetta lievitävä, antitussiivinen, rauhoittava, kuumetta alentava ja erityistä hillitsevä vaikutus. Kemialliselta kannalta keksinnön

mukaisesti valmistettavat yhdisteet eroavat substituentin R_3 suhteen julkaisujen mukaisista yhdisteistä, joissa ko. substituentin paikalla on vetyatomi.

Saksalaisessa hakemusjulkaisussa DOS 2939224 on edelleen kuvattu 4,5,6,7-tetrahydrotiatsolo[5,4-c]pyridiinejä, jotka kuitenkin esiintyvät vain kuvatun prosessin välituotteina. Lisäksi näiden yhdisteiden kaksirenkaisen rengassysteemin 6- asemassa substituentit ovat aivan toiset kuin esillä olevan keksinnön yhdisteissä.

On osoittautunut, että koe-eläimet sietävät tämän keksinnön mukaisia 4,5,6,7-tetrahydrotiatsolo[5,4-c]pyridiinijohdannaisia hyvin suun kautta annettuina tai parenteraalisesti annettuina, ja että ne vaikuttavat mahasuolijärjestelmään. Eri-tyisesti ne estävät erilaisia kokeellisesti aikaansaatuja mahaavaoja ja mahanesteen erittymistä koe-eläimillä ja ne ovat myös erittäin tehokkaita histamiini- H_2 - reseptorin antagonisteja. Näinollen

niiden pitäisi osoittautua tehokkaiksi terapiassa, kuten ehkäistäessä ja hoidettaessa peptisiä haavoja, kuten pohjukaissuoli-, maha- ja ruokatorvihaavoja.

Näiden yhdisteiden aktiivisuus todettiin rotilla mahahaavaa ja erittymistä estävissä kokeissa.

Keksinnönmukaisesti valmistettujen yhdisteiden mahahaavoja estävä vaikutus on osoitettu esim. siten, että ne inhiboivat kokeissa asetyylisalisyylihapolla (ASA) rotille aiheutettuja mahahaavoja (M. Hemmati et al., Pharmacology, 9, 374, 1973). Koiraspuolisia Sprague Dawley-rottia (Cr1: CD (SD) BR) (Charles River Italia), joiden paino oli 190 ± 10 g, pidettiin paastolla 15 tuntia, mutta niille annettiin vapaasti vettä, ja sen jälkeen niille annettiin asetyylisalisyylihappoa (100 mg/kg per os 0,2 ml:ssa/100 g ruumiinpainoa) 60 minuutin kuluttua siitä, kun oli annettu koeyhdistettä suun kautta. Mahahaavat tutkittiin 4 tunnin kuluttua ASA-käsittelystä. Mahahaavojen inhiboituminen, joka arvioitiin mahahaavaindeksin prosentuaalisena inhiboitumisena (mahahaavojen pituuden summa) ilmaistuna arvona ED_{50} (annos, joka vähentää mahahaavoja 50 % vertailurottiin verrattuna). Saadut tulokset on esitetty taulukon 1 sarakkeessa 1.

Keksinnönmukaisesti valmistettujen yhdisteiden mahahaavoja estävä vaikutus on osoitettu myös siten, että ne ovat aktiivisia kokeessa, jolla tutkitaan stressin aiheuttamien mahahaavojen inhiboitumista rotilla (rasitus vedessä 23°C :ssa 4 tuntia) menetelmällä M. Usardi et al. (Prostaglandins 8, 43, 1974). Koeyhdisteet annettiin suun kautta tuntia ennen stressin alkamista. Kussakin koeryhmässä oli 6 koiraspuolista Charles River-rottia (140 ± 10 g painoisia), joita pidettiin paastolla 16 tuntia. Stressauksen jälkeen rotat surmattiin ja mahahaavat tutkittiin laskemalla ne. Mahahaavojen estyminen, joka arvioitiin mahaavaindeksin prosentuaalisena inhiboitumisena (mahahaavojen lukumäärä), ilmoitettiin

77248

ED₅₀-arvoina. Saadut tulokset on esitetty taulukon sarakkeessa 2. Kysteamiinilla rotille indusoitujen pohju-kaissuolihaavojen inhiboituminen koeyhdisteillä arvioitiin haavaindeksin prosentuaalisena inhiboitumisena (vaurioituneiden alueiden summa rottaa kohti (m²)) menetelmällä Fuji Y. et al., Jap. J. Pharm. 25, 663, 1975, ilmaistuna ED₅₀-arvoina. Saadut tulokset on esitetty taulukon sarakkeessa 3.

Keksinnönmukaisesti valmistettujen yhdisteiden mahanesteen erittymistä estävä vaikutus arvioitiin rotilla käyttämällä mahaportinsitomismenetelmää (H. Shay et al., Gastroenterology 5, 43, 1945). Jokaisessa ryhmässä oli kuusi koiraspuolista Sprague Dawley-rottaa (paino 110 - 130 g). Rotilta otettiin pois ruoka 24 tunniksi ennen koetta, mutta vettä oli tarjolla. Toimenpidepäivänä mahaportti sidottiin kiinni kevyessä eetterinukutuksessa. Neljän tunnin kuluttua sitomisesta rotat surmattiin ja mahaerite kerättiin talteen, sentrifugoitiin nopeudella 3500 1/min 10 minuutin ajan ja tilavuus, sedimentti pois luettuna, mitattiin. Vapaan suolahapon määrä mahanesteessä määritettiin titraamalla 0,1 N natriumhydroksidia vasten arvoon pH 7. Kaikki yhdisteet injektoitiin intraduodenaalisesti sitomisen yhteydessä. Saadut tulokset ED₅₀-arvoina ilmaistuina (annos, joka vähensi suolahapon tuotantoa 50 % vertailurottiin verrattuna) on esitetty taulukossa sarakkeessa 4.

Keksinnönmukaisten yhdisteiden histamiinin H₂-reseptoreita antagonisoiva vaikutus määritettiin in vitro marsun oikealla eteisellä. Koiraspuoliset marsut surmattiin lyömällä päähän ja sydän leikattiin irti nopeasti ja sijoitettiin hapetettuun Ringer-Lockenliuokseen, jonka koostumus oli seuraava (g/l): NaCl 9, KCl 0,42, CaCl₂ 0,24, NaHCO₃ 0,5, glukoosi 1. Eteisestä leikattiin irti sydänten muista osista, vapautettiin sidekudoksesta ja sijoitettiin 20 ml:n elinkylpyyn, joka sisälsi Ringer-Locken liuosta 37°C:n vakiolämpötilaan säädettynä

sekä hiilidioksidia ja happea pitoisuuksina 95 % O₂ ja 5% CO₂. Spontaanisti lyövien eteisten annettiin tottua kylpyolosuhteisiin vähintään 30 minuutin ajan ennen koetta. Kylpyyn lisättiin histamiinia kumulatiivisesti alkaen määrästä 3 x 10⁻⁷M ja päätyen määrään 1 x 10⁻⁴M. Histamiinin indusoiman eteisen lyöntitiheyden kohoamisen annettiin ta-soittua, ennenkuin seuraava määrä lisättiin. Suoritettiin pesu ja odotettiin eteisten lyöntitiheyden palautumista ja sen jälkeen lisättiin yhdisteitä 5 minuuttia ennenkuin toistettiin histamiinin aiheuttama kumulatiivinen annos-vaste. Yhdiste katsotaan H₂-respetorien antagonistiksi, jos se kykenee siirtämään histamiinin annos-vastekäyrän oikealle väkevyydessä \bar{x} 1 x 10⁻⁵M. Saadut tulokset on esitetty taulukossa sarakkeessa 5.

Ottaen huomioon, että joillakin mahahaavoja estävillä aineilla, samoin kuin atropiinilla, on huomattava, mutta ei-toivottu antikolinerginen aktiivisuus, keksinnön mukaisista yhdisteistä tutkittiin niiden kyky antagonisoida syndrooma, jonka vatsaontelonsisäisesti (i.p.) hiirille annettu oksotremoriini aiheuttaa, noudattamalla menetelmää G.P. Leszkovsky ja L. Tardos (Europ. J. Pharmac. 1971, 15, 310). Koeyhdisteet annettiin 5 koiraspuolista hiirtä sisältäville ryhmille, joiden paino oli 20 - 25 g, seulontannoksena 100 mg/kg per os. Oksotremoriinin indusoima perifeerinen kolinergerinen aktivoituminen mitattiin syljen erittymisenä ja kyynelten erittymisenä ja keskushermoston kolinergerinen aktivoituminen mitattiin vapinan ja vajaalämpöisyyden voimakkuutena. Atropiinisulfaatti heikensi sekä perifeeristä että keskushermostosta peräisin olevia, oksotremoriinin aiheuttamia vaikutuksia. Saadut tulokset on esitetty taulukossa sarakkeessa 6. Keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden suuntaa-antava välitön toksisuus (LD₅₀) määritettiin hiirillä ja rotilla yhtenä suun kautta annettuna nousevana annoksena ja arviointi suoritettiin seitsemäntenä vuorokautena käsittelystä lukien. Saadut tulokset on esitetty taulukon sarakkeessa 7. Vertailuyhdisteenä käytettiin ranitidiinia, joka on ennestään tunnettu mahahaavoja estävä yhdiste.

Taulukko 1 - Biologinen aktiivisuus

Yhdiste valmistettu esimerkiksi No.	Laboratorio-koodi (FCE)	Sarake 1) ASA	Sarake 2) Stressi	Sarake 3) Kysteamiini	Sarake 4) Erittymistä vähentävä vaikutus	Sarake 5) Anti-H ₂ -aktiivisuus	Sarake 6) Antikolinerginen vaikutus	Sarake 7) LD50 Hiiri Rotta
2	22828	0.5	2.7	-	1	-	Inaktiivinen	400-800
3	22889	1.2	>25	-	>5	-	Inaktiivinen	200-400
5	22940	0.5	<50	-	<5	Aktiivinen	Inaktiivinen	400-800
6	23067	0.017	2.9	0.4	0.33	Aktiivisempi kuin ramitidi.	Inaktiivinen	200-400
7	23712	0.08	20.2	0.3		Aktiivisempi kuin ramitidi.	Inaktiivinen	>800
8		0.25	>50	-	4.2	Aktiivinen	-	>800
10		1.4	50	-	25	Aktiivinen	-	>800
Ramitidiini		0.5	6.2	10.7	7		Inaktiivinen	>800

- 1) Rotille ASA:lla indusoitujen mahahaavojen inhiboituminen (ilmaistuna ED₅₀-arvoina, mg/kg p.o.)
- 2) Rotille stressillä indusoitujen mahahaavojen inhiboituminen (ilmaistuna ED₅₀-arvoina, mg/kg p.o.)
- 3) Mahansteen suolahapon peruserittymisen inhiboituminen (ilmaistuna ED₅₀-arvoina, mg/kg i.d.) rotilla
- 4) Perusmahahapon erittymisen inhibointi Hcl (ilmaistuna ED₅₀-arvoina, mg/kg i.d.) rotilla
- 5) Histamiinin H₂-reseptoreita antagonisoiva vaikutus marsun eteisissä (seulonta-annos 1 x 10⁻⁵M)
- 6) Okstremoriinisyndrooman antagonisointi hiirillä (seulonta-annos 100 mg/kg p.o.)
- 7) mg/kg hiirillä ja rotilla

Terapiassa keksinnönmukaisesti valmistetut yhdisteet voidaan antaa suun kautta tai parenteraalisesti. Tavallisesti käytettyjen terapeuttisten valmisteiden pitäisi sisältää yhtä tai useampaa keksinnönmukaisesti valmistettua yhdistettä sekä kiinteätä tai nestemäistä kantaja-ainetta tavanomaisena määränä. Seoksista voidaan valmistaa tabletteja, jauheita, pillereitä ja muita farmaseuttisesti sopivia muotoja suun kautta tai parenteraalisesti annettaviksi. Parenteraalisesti annettaessa käytetään asianmukaisesti steriloituja nestemäisiä laimennusaineita. Käytettäviksi sopivia tavanomaisia kantaja-aineita ovat mm. tärkkelys, laktoosi, talkki, magnesiumstearaatti tms. Ihmisille suun kautta annettava edullinen annos on noin 50 - 400 mg vuorokaudessa.

Keksintöä valaistaan seuraavilla esimerkeillä.

Esimerkki 1

2-amino-5-(metyyli-tiokarbamoyyli)-4,5,6,7-tetrahydrotiatsolo[5,4-c]pyridiini ($n = 0$, $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = CH_3$, $X = S$) FCE 22882

1,55 g (10 mmol) 2-amino-4,5,6,7-tetrahydrotiatsolo/5,4-c/pyridiiniä liuotettiin 25 ml:aan dimetyyliformamidia ja liuos jäähdytettiin jäävesihauteella. Sitten lisättiin 0,88 g (12 mmol) metyyli-isotiosyanaattia. Liuotin haihdutettiin 7,5 tunnin kuluttua pois ja jäännös (noin 2,2 g) kiteytettiin asetonitriilistä. Näin saatiin 1,25 g (saanto 55 %) otsikon tuotetta puhtaana (sp. 188 - 190°C, hajoaa).

Esimerkki 2

2-amino-5-(isopropyyli-tiokarbamoyyli)-4,5,6,7-tetrahydrotiatsolo[5,4-c]pyridiini ($n = 0$, $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = CH(CH_3)_2$, $X = S$) FCE 22828

Kun toimittiin esimerkin 1 mukaisesti, mutta käytet-

tiin isopropyyli-isotiosyanaattia metyyli-isotiosyanaatin tilalla, saatiin otsikon yhdiste (sp. 179 - 180°C hajoaa) 75% saannolla.

Esimerkki 3

2-amino-5-(metyyli-karbamoyyli)-4,5,6,7-tetrahydrotiatsolo [5,4-c]pyridiini ($n = 0$, $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = CH_3$, $X = O$) FCE 22889

Kun toimittiin esimerkin 1 mukaisesti, mutta käytettiin metyyli-isosyanaattia metyyli-isotiosyanaatin tilalla, saatiin otsikon yhdiste (sp. 202°C, hajoaa) 54% saannolla.

Esimerkki 4

2-amino-5-(isopropyyli-karbamoyyli)-4,5,6,7-tetrahydrotiatsolo [5,4-c]pyridiini ($n = 0$, $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = CH(CH_3)_2$, $X = O$) FCE 22889

Kun toimittiin esimerkin 1 mukaisesti, mutta käytettiin isopropyyli-isosyanaattia metyyli-isotiosyanaatin tilalla, saatiin otsikon yhdiste (sp. 190 - 192, hajoaa) 54% saannolla.

Esimerkki 5

2-guanidino-5-(isopropyyli-tiokarbamoyyli)-4,5,6,7-tetrahydrotiatsolo [5,4-c]pyridiini ($n = 0$, $R_1 = H_2NC=NH$, $R_2 = H$, $R_3 = CH(CH_3)_2$, $X = S$) FCE 22940

Liuokseen, jossa oli 0,986 g (5mmol) 2-guanidino-4,5,6,7-tetrahydrotiatsolo [5,4-c]pyridiiniä 15 ml:ssa dimetyyliformamiidia, ja joka oli jäädytetty 0°C:een, lisättiin 0,606, g (6 mmol) isopropyyli-isotiosyanaattia. Liuotin haihdutettiin pois 7 tunnin kuluttua ja jäännös (noin 1,6 g) kiteytettiin asetonitriilistä. Näin saatiin 1,24 g (saato 83%) otsikon yhdistettä puhtaana (sp. 238°C, hajoaa).

Esimerkki 6

2-guanidino-5-(isopropyyli-karbamoyyli)-4,5,6,7-tetrahydrotiatsolo [5,4-c]pyridiini ($n = 0$, $R_1 = H_2N-C=NH$, $R_2 = H$, $R_3 = CH(CH_3)_2$, $X = O$) FCE 23067

Kun toimittiin esimerkin 5 mukaisesti, mutta käytettiin isopropyyli-isosyanaattia isopropyyli-isotiosyanaatin tilalla, saatiin otsikon yhdiste (sp. 210 - 213°C, hajoaa) 70% saannolla.

Esimerkki 7

2-guanidino-5-(syklopropyyli-karbamoyyli)-4,5,6,7-tetrahydrotiatsolo[5,4-c]pyridiini ($n = 0$; $R_1 = H_2N-C(=NH)$; $R_2 = H$; $R_3 = \text{syklopropyyli}$; $x = 0$). FCE 23712

Kun toimittiin esimerkin 5 mukaisesti, mutta käytettiin syklopropyyli-isosyanaattia isopropyyli-isotiosyanaatin tilalla, saatiin otsikon yhdiste (sp. 215 - 216°C, hajoaa) 50% saannolla.

Esimerkki 8

2-guanidino-5-(syklopentyyli-karbamoyyli)-4,5,6,7-tetrahydrotiatsolo[5,4-c]pyridiini ($n = 0$; $R_1 = H_2N-C(=NH)$; $R_2 = H$; $R_3 = \text{syklopentyyli}$; $X = 0$) FCE 23849

Kun toimittiin esimerkin 5 mukaisesti, mutta käytettiin syklopentyyli-isosyanaattia isopropyyli-isotiosyanaatin tilalla, saatiin otsikon yhdiste (sp. 228 - 229°C, hajoaa) 60% saannolla.

Esimerkki 9

2-guanidino-5-(metyyli-karbamoyyli)-4,5,6,7-tetrahydrotiatsolo[5,4-c]pyridiini ($n = 0$; $R_1 = H_2N-C(=NH)$; $R_2 = H$, $R_3 = \text{Me}$; $X = 0$) FCE 23902

Kun toimittiin esimerkin 5 mukaisesti, mutta käytettiin metyyli-isosyanaattia isopropyyli-isotiosyanaatin tilalla, saatiin otsikon yhdiste (sp. 236°C hajoaa) 62% saannolla.

Esimerkki 10

2-guanidino-5-(sykloheksyyli-karbamoyyli)-4,5,6,7-tetrahydrotiatsolo[5,4-c]pyridiini ($n = 0$; $R_1 = H_2N-C(=NH)$; $R_2 = H$, $R_3 = \text{sykloheksyyli}$; $X = 0$) FCE 23942

Kun toimittiin esimerkin 5 mukaisesti, mutta käytettiin sykloheksyyli-isosyanaattia isopropyli-isotiosyanaatin tilalla, saatiin otsikon yhdiste (sp. 225°C, hajoaa) 49% saannolla.

Esimerkki 11

2-guanidino-5-(etyyli-karbamoyyli)-4,5,6,7-tetrahydro-tiatsolo[5,4-c]pyridiini ($n = 0$; $R_1 = H_2N-C(=NH)$; $R_2 = H$, $R_3 =$ etyyli; $X = O$) FCE 23959

Kun toimittiin esimerkin 5 mukaisesti, mutta käytettiin etyyli-isosyanaattia isopropyli-isotiosyanaatin tilalla, saatiin otsikon yhdiste (sp. 244 - 245°C, hajoaa) 53% saannolla.

Esimerkki 12

2-guanidino-5-(n-propyyli-karbamoyyli)-4,5,6,7-tetrahydro-tiatsolo[5,4-c]pyridiini ($n = 0$; $R_1 = H_2N-C(=NH)$; $R_2 = H$, $R_3 =$ n-propyyli; $X = O$) FCE 24011

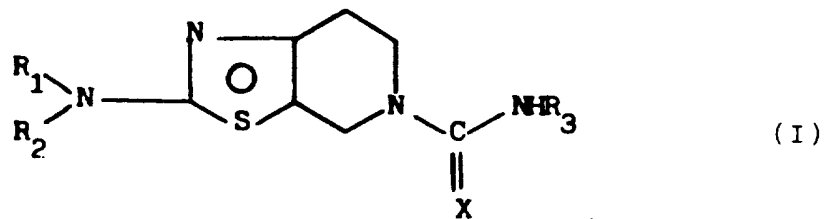
Kun toimittiin esimerkin 5 mukaisesti, mutta käytettiin n-propyyli-isosyanaattia isopropyli-isotiosyanaatin tilalla, saatiin otsikon yhdiste (sp. 201 - 202°C, hajoaa) 64% saannolla.

Esimerkki 13

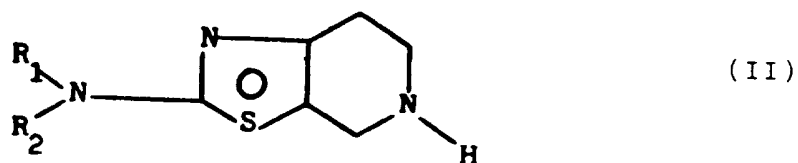
2-guanidino-5-(n-butyli-karbamoyyli)-4,5,6,7-tetrahydro-tiatsolo[5,4-c]pyridiini ($n = 0$; $R_1 = H_2N-C(=NH)$; $R_2 = H$, $R_3 =$ n-butyli; $X = O$) FCE 24011

Kun toimittiin esimerkin 5 mukaisesti, mutta käytettiin n-butyli-isosyanaattia isopropyli-isotiosyanaatin tilalla, saatiin otsikon yhdiste (sp. 220, hajoaa) 50% saannolla.

Menetelmä kaavan I mukaisten mahahaavan hoitoon soveltuvien 4,5,6,7-tetrahydrotiatsolo[5,4-c]pyridiinijohdannaisten ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi



jossa kaavassa joko (i) R_1 ja R_2 ovat vetyatomeja tai (ii) R_2 on vetyatomi ja R_1 on kaavan $\text{NH}_2 - \text{C} = \text{NH}$ mukainen amidinoryhmä, X on happi- tai rikkiatomi ja R_3 on $\text{C}_1 - \text{C}_4$ -alkyyli- tai $\text{C}_3 - \text{C}_6$ -sykloalkyyli-ryhmä, t u n n e t t u s i i t ä , e t t ä k a a v a n II mukainen yhdiste mukainen yhdiste



jossa R_1 ja R_2 ovat edellä määritellyjä, saatetaan reagoimaan yleisen kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa



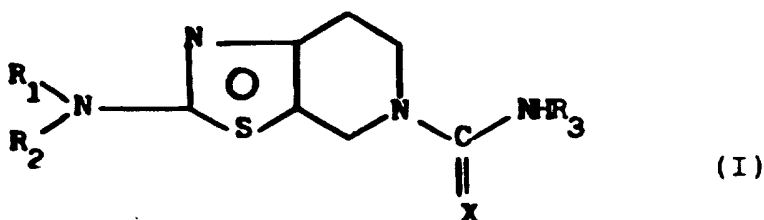
77248

jossa R_3 ja X ovat edellä määriteltyjä, dimetyyliformamidissa tai asetonitriilissä lämpötilassa, joka on välillä 0-120°C, ja että haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan happokäsittelyllä farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolakseen.

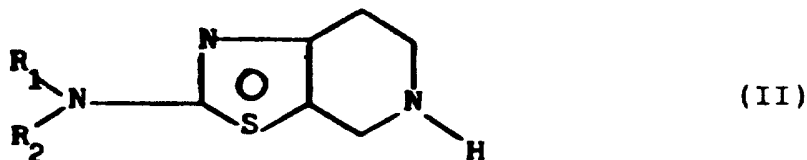
77248

PATENTKRAV

Förfarande för framställning av för vård av magsår lämpade 4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridinderivat enligt formel I och av deras terapeutiskt godtagbara syra-additionssalter



i vilken formel antingen (i) R1 och R2 avser väteatomer eller (ii) R2 är en väteatom och R1 en amidinogrupp enligt formeln $\text{NH}_2\text{-C(=NH)-}$, X är en syre- eller en svavelatom och R3 är en C1-C4-alkyl- eller en C3-C6-cykloalkylgrupp, k ä n - n e t e c k n a t därav, att en förening enligt formel II



där R1 och R2 är definierade ovan, bringas att reagera med en förening enligt formel III,



i vilken R3 och X är definierade ovan, i dimetylformamid eller acetonitril i en temperatur, som ligger mellan 0-120°C, och att då så önskas ändras den erhållna föreningen enligt formel I med syrabehandling till sitt farmaceutiskt godtagbara salt.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 939 224 (C 07 D 513/04).

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Ranska-Frankrike(FR) 1 498 465 (C 07 d).

Muita julkaisuja:-Andra publikationer:

Ranska-Frankrike(FR) Lisäpatentti 94123 (C 07 d).