

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 802094 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 802094

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **01.07.1980**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **01.07.1980**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **01.01.1981**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

03.07.1979 DE P_29_26_771.8

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Hoechst Aktiengesellschaft, 65926 Frankfurt am Main, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Lang, Hans-Jochen, BRD, SAKSA, (DE)

2 •Seuring, Bernhard, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

3 •Granzer, Ernold, 6233 Kelkheim (Taunus), SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

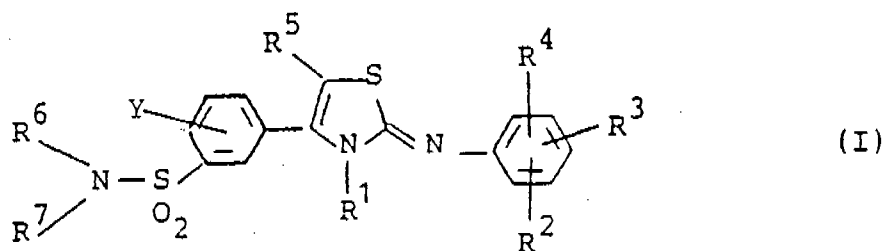
Tiatsoliinijohdannaisia ja niiden valmistusmenetelmä.

Tiazolinderivat och förfarande för dess framställning.

Hoechst Aktiengesellschaft, D-6230 Frankfurt/Main 80, Länsi-Saksa.

Tiatsoliinijohdannaisia ja niiden valmistusmenetelmä -
Tiazolinderivat och förfarande för dess framställning

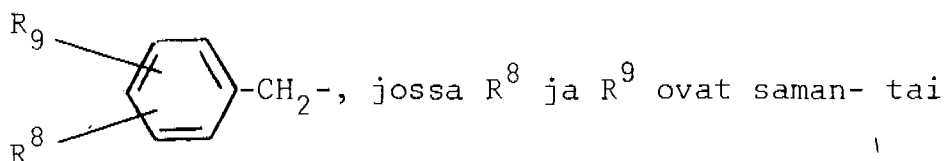
Keksintö käsittelee yleisen kaavan I



mukaisia yhdisteitä, jotka sellaisenaan tai farmakologisesti
hyväksyttävien happoadditiosuolojensa muodossa omaavat arvokkaita
farmakologisia ominaisuuksia ja soveltuvat sen tähden lääkeai-
neiksi.

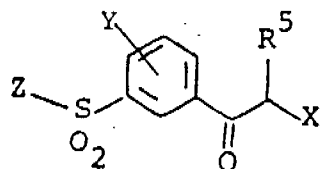
Kaavassa tarkoittaa:

R^1 C_1 - C_8 -alkyyli-, 3-8 C-atomia sisältävä sykloalkyyli- tai 3-4 C-atomia sisältävä alkenyyli-ryhmä,
 R^2 , R^3 ja R^4 vety-, halogeeniatomi, kulloinkin 1-4 C-atomia sisältävä alkyyli- tai alkoksi-, metyleenidioksi-, etyleenidioksi-, dimetyyli- tai dietyyliamino-, trifluorimetyyli-ryhmä,
 R^5 vetyatomi tai 1-3 C-atomia sisältävä alkyyli-ryhmä,
 R^6 vetyatomi tai 1-6 C-atomia sisältävä alkyyli-ryhmä,
 R^7 vetyatomi, 1-12 C-atomia sisältävä alkyyli-, 3-12 C-atomia sisältävä sykloalkyyli-, allyyli-, fenyyli- tai bentsyyli-ryhmä



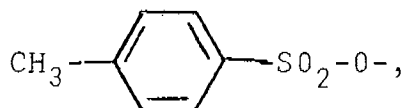
erilaiset ja tarkoittavat vetyatomia, metyyli-ryhmää, klooriatomia tai metoksiryhmää, tai R^6 ja R^7 ovat sitoutuneet toisiinsa yhteensä 8 C-atomia sisältävän haaroittuneen alkyleeniketjun välityksellä, jossa metyleeniryhmä voi olla O-atomin tai $N-CH_3$ -ryhmän korvaama,
ja Y vetyatomi, halogeeniatomi tai 1-3 C-atomia sisältävä alkyyli-ryhmä.

Keksintö käsittelee edelleen menetelmää yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joka on tunnettu siitä, että
a) yleisen kaavan II mukaiset yhdisteet

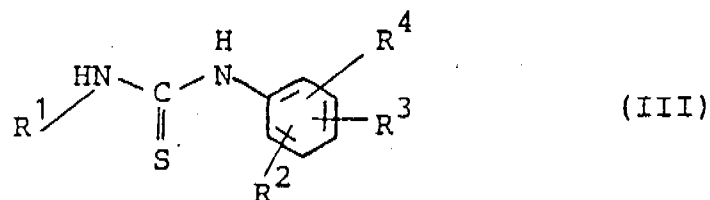


(II)

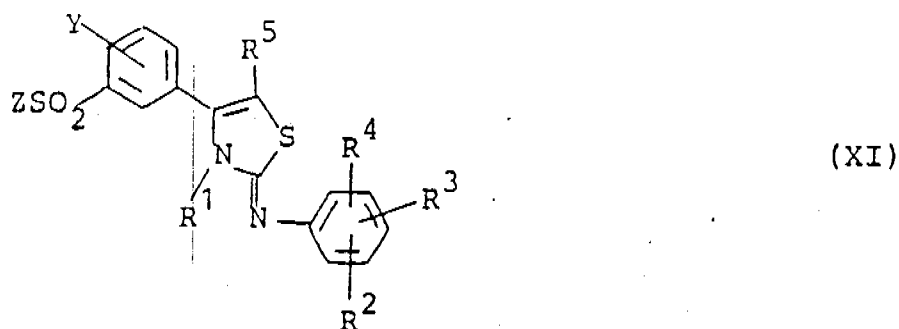
jossa R^5 :llä ja Y:llä on annettu merkitys,
Z tarkoittaa halogeeniatomia tai ryhmää R^6R^7N -, jossa R^6 :lla ja R^7 :llä on annettu merkitys ja
X tarkoittaa lähtevää ryhmää, kuten halogeeniatomia, ryhmää CH_3SO_2-O - tai



saatetaan kondensoivissa reaktio-olosuhteissa reagoimaan yleisen kaavan III mukaisen tioureaan kanssa

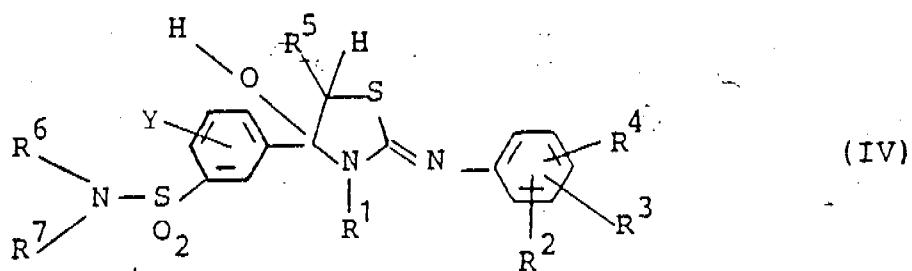


jossa R¹-R⁴:llä on annettu merkitys, ja siinä tapauksessa, että Z tarkoittaa halogeenia, saatu kaavan XI mukainen yhdiste



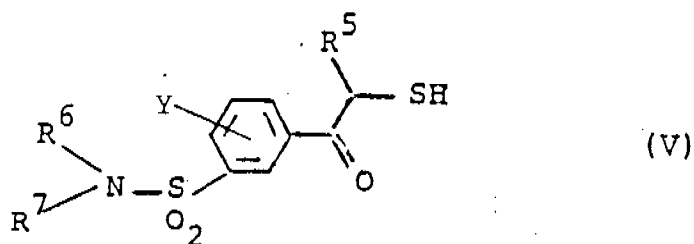
jossa R¹:llä, R²:lla, R³:lla, R⁴:llä, R⁵:llä ja Y:llä on kaavassa I annettu merkitys ja Z tarkoittaa halogeeniatomia, saatetaan seuraavaksi reaktioon yleisen kaavan HNR⁶R⁷ mukaisen amiinin kanssa, jossa R⁶:lla ja R⁷:llä on annettu merkitys, tai

b) yleisen kaavan IV mukaisista yhdisteistä

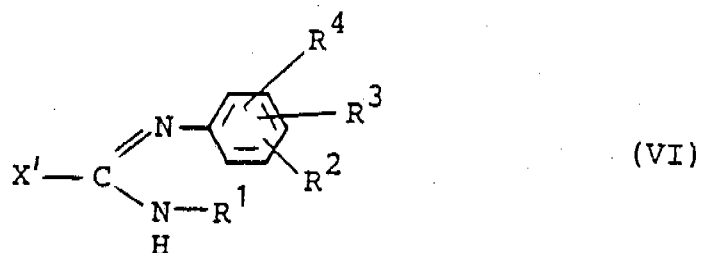


jossa $R^1 - R^7$:llä ja Y:llä on annettu merkitys,
lohkaistaan vettä,
tai

c) yleisen kaavan V mukaiset yhdisteet

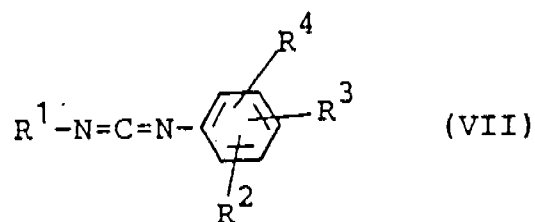


saatetaan reagoimaan yleisen kaavan VI mukaisten yhdisteiden
kanssa



jolloin $R^1 - R^7$:llä on annettu merkitys ja X' tarkoittaa lähte-
vää ryhmää, kuten halogeeniatomi, metoksi- tai metyyliitioryhmä,
tai

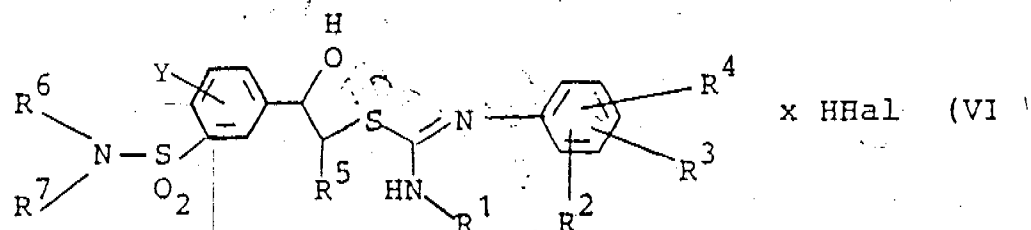
d) kaavan V mukaiset yhdisteet saatetaan reagoimaan
kaavan VII mukaisten



karbodi-imidien kanssa

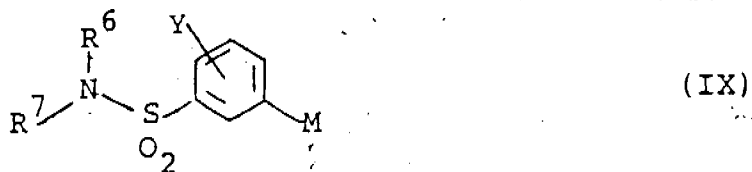
jolloin $R_1 - R_4$:llä on annettu merkitys, tai

e) yleisen kaavan VIII

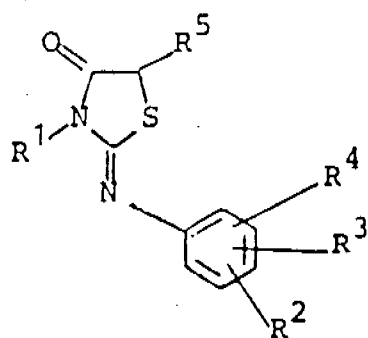


mukaiset yhdisteet, jossa $R^1 - R^7$:llä ja Y:llä on annettu merkitys ja Hal tarkoittaa klooria tai bromia, käsitellään paettimella, tai

f) yleisen kaavan IX



mukaiset yhdisteet, jossa R^6 ja R^7 eivät tarkoita vetyatomia ja Y ei tarkoita bromi- eikä jodiatomia, mutta joilla muuten on yllä annettu merkitys, ja M tarkoittaa litiumatomia tai ryhmää MgBr, saatetaan reagoimaan yleisen kaavan X



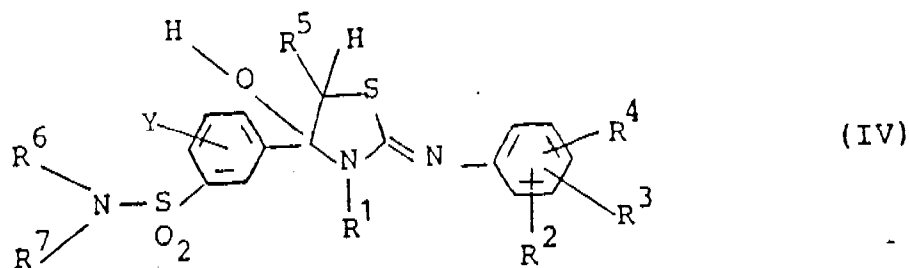
(X)

mukaisten yhdisteiden kanssa, jossa $R^1 - R^5$:llä on annettu merkitys, ja saadulle reaktiotuotteelle suoritetaan hydrolyysi ja dehydratointi, ja mahdollisesti teitä a) - f) saadut yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^6 ja/tai R^7 tarkoittaa vetyatomia, muutetaan tavanomaisella alkyloinnilla yhdisteiksi, joissa R^6 :lla ja/tai R^7 :llä on joku muista yllä annetuista merkityksistä ja saatu kaavan I mukainen yhdiste mahdollisesti muutetaan yleisen kaavan H - A mukaisten orgaanisten tai epäorgaanisten happojen avulla happoadditiosuoloikseen tai saadut yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden suolat muutetaan emästen avulla vapaiksi kaavan I mukaisiksi emäksisiksi yhdisteiksi.

Epäorgaanisina happoina H-A tulevat kysymykseen esimerkikiksi: halogeenivetyhapot, kuten kloorivetyhappo ja bromivetyhappo, samoin kuin rikkihappo, fosforihappo ja amidosulfonihappo.

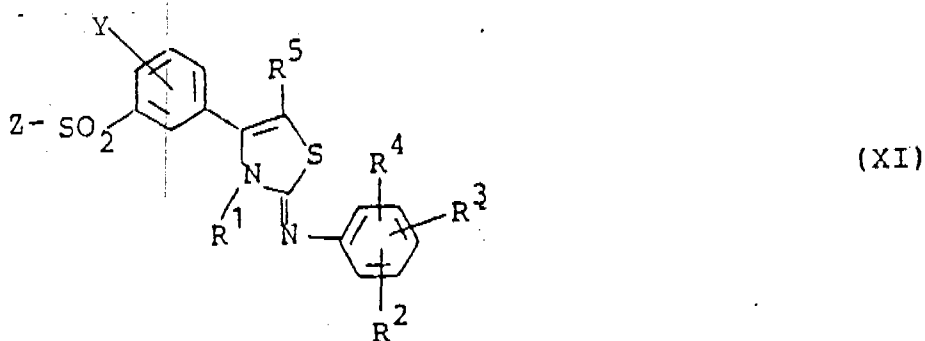
Orgaanisina happoina U-A mainittakoot esimerkiksi metaanisulfonihappo, etaanisulfonihappo, bentseenisulfonihappo ja p-tolueenisulfonihappo.

Kaavojen IV ja XI mukaiset yhdisteet ovat uusia. Keksintö käsittää sen vuoksi edelleen kaavan IV mukaisia yhdisteitä



jossa R^1 - R^5 :llä ja Y:llä on kaavassa I annettu merkitys, tai niiden happoadditiosuoloja. Ne soveltuvat esituotteiksi valmistettaessa yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä.

Keksintö käsittelee sitä paitsi yleisen kaavan XI mukaisia yhdisteitä



jossa R^1 - R^5 :llä ja Y:llä on kaavassa I annettu merkitys ja Z tarkoittaa halogeeniatomia sekä niiden happoadditiosuoloja, joita voidaan käyttää välituotteina valmistettaessa yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä menetelmätavan a) mukaan.

Kaavan I mukaiset keksinnön kohteena olevat yhdisteet voivat esiintyä sitäpaitsi mahdollisissa isomeerisissä rakenteissaan, jolloin yksinkertaistamistarkoituksessa ilmoitetaan vain yksi kulloisenkin aineen mahdollisista isomeerisistä muodoista.

Kohdalla a) kuvattu menetelmätapa suoritetaan edullisesti siten, että yhdisteet II saatetaan reagoimaan tioureoitien III kanssa moolisuhteessa 1:1-1:1,5. Suuremmalla molaarisilla tioureaylimäärillä ei yleensä saavuteta mitään mainittavia etuja.

Reaktio suoritetaan edullisesti inertissä polaarissa orgaanisessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidi, dimetyyliasetamidi, etyleeniglykolimono- tai etyleeniglykolidimetyyliet-

teri, erikoisen edullisesti voimakkaan polaarisisä proottisissa liuottimissa kuten metanoli, etanoli, isopropanoli, n-butanoli, etikkahappo, propionihappo, muurahaishappo sekä mainittujen liuottimien seokset veden kanssa, jolloin myös mainittujen liuottimien vedettömät seokset soveltuvat. Samoin voidaan reaktio suorittaa lämmittämällä reaktioseosta lämpötila-alueella välillä 80 ja 220°C, edullisesti välillä 100 ja 180°C. Käytettäessä liuotinta työskennellään edullisella lämpötila-alueella välillä 60 - 150°C.

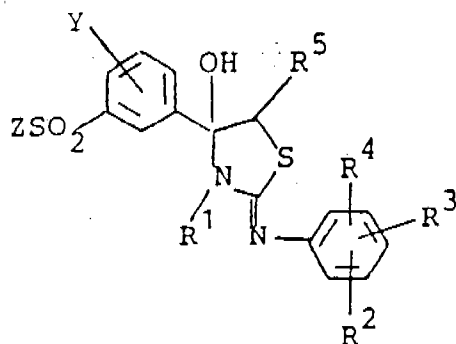
Reaktion kesto on pitkälle riippuvainen liuottimesta ja käytetystä reaktiolämpötilasta ja on yleensä välillä 15 minuuttia ja 24 tuntia. Kvantitatiivisen reaktion kulku keksinnön mukaisesti yhdisteiksi I tapahtuu edullisesti ohutkerroskromatografisesti piihappogeelilevyillä.

Useasti keksinnön mukaiset yhdisteet I erottuvat reaktion kuluessa suodatuskelvoina happoadditiosuolojensa muodossa vaikealiukoisina, toisissa tapauksissa liuotin haihdutetaan, jolloin mahdollisesti myöhemmin lisättäessä sopivaa saostinta, kuten etyyliasettaattia, dietyylieetteriä, di-isopropyylieetteriä, asetonia, asetonitriiliä, voidaan suurentaa saantoa.

Sitä tapausta varten, jossa Z tarkoittaa yleisessä kaavassa II halogeeniatomia, edullisesti klooriatomia, saatetaan saadut kaavan XI mukaiset yhdisteet reagoimaan ammoniakin tai amiinin HNR^6R^7 kanssa yhdisteiksi I. Tällöin voidaan käyttää sekä ammoniakin ja amiinien vesiliuoksia että nestemäistä ammoniakkia tai puhtaita amiineja ylimäärin, jolloin ylimääräinen ammoniakki tai amiini samanaikaisesti toimii liuottimena. Reaktio voidaan suorittaa samoin orgaanisissa liuottimissa, kuten dimetyyliformamidi, dimetyyliasetamidi, dimetyylisulfoksidi, dioksaani, tetrahydrofuraani, dietyleeniglykoli-dimetyylieetteri, jolloin erityisellä tavalla sopivat käytettäväksi alemmat alkoholit, jotka sisältävät 1-4 C-atomia, kuten metanoli, etanoli tai isopropanoli. Teoreettisesti tarvitaan sulfokloridien XI reaktioon sulfonamideiksi I yksi mooli ammoniakkia tai amiinia kahden moolin apu-
emästä läsnäollessa. Tämän seurauksena voidaan menetellä reaktion kanssa siten, että moolia sulfokloridia XI kohti käytetään vähintään 3 moolia ammoniakkia tai amiinia. Edullista on tässä reaktiossa käyttää 3-7 moolia ammoniakkia tai amiinia yhtä sulfoklo-

ridimoolia kohti, kuitenkin voidaan käyttää myös suurempia amiiniylimääriä. Voidaan myös työskennellä yhden tai kahden ammoniakki- tai amiinimoolin kanssa, kun työskennellään apuamäksen läsnäollessa, jolloin apuamästä käytetään noin 1-6 mooliekvivalenttia. Apuamäksiksi sopivat epäorgaaniset ja orgaaniset hydroksidit, karbonaatit ja vetykarbonaatit, sekä heikkojen epäorgaanisten ja orgaanisten happojen suolaliuokset, jolloin kaikissa tapauksissa tertiäariset amiinit, kuten trietyyliamiini, tri-n-butyyliamiini, metyyli-disykloheksyyliamiini, etyyli-disykloheksyyliamiini, ovat erikoisen edullisia. Tertiäärinen amiini voi toimia samoin ylimäärin käytettynä reaktioväliaineena lisäämättä muuta liuotinta. Reaktio etenee eksotermisesti, joten edullisesti jäähdytetään ja työskennellään lämpötiloissa välillä -35°C ja $+100^{\circ}\text{C}$, edullisesti välillä $+10^{\circ}\text{C}$ ja 60°C . Reaktion keston on oltava vähintään 30 minuuttia ja reaktio voidaan keskeyttää viimeistään kahden päivän kuluttua, jolloin pitempien reaktioaikojen avulla ei saavuteta mitään mainittavia etuja. Edullinen reaktion kesto on välillä 6 ja 20 tuntia. Jatkotyökentelyssä toimitaan edullisesti siten, että mahdollisesti amiinin tislauksen ja reaktioseoksen väkevöittämisen jälkeen laimennetaan vedellä, jolloin yhdisteet I erkanevat vaikealiukoisina. Jos R^6 tai R^7 näin valmistetussa yhdisteessä I tarkoittaa vetyatomia, olisi pH säädettävä arvoon 7,5-8,5.

Kaavan XI mukaiset yhdisteet voidaan saada vettä lohkailemalla kaavan XII mukaisista yhdisteistä tai niiden suoloista



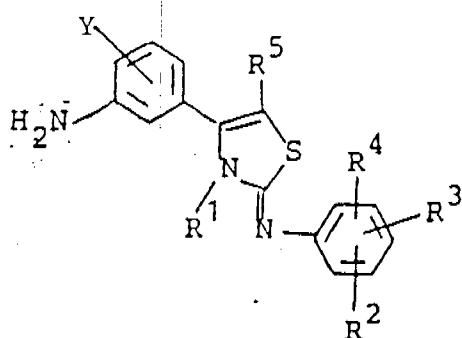
(XII)

jossa $R^1 - R^5$:llä, X:llä, Y:llä ja Z:lla on kaavassa XI annettu merkitys.

Tällöin toimitaan menetelmätavassa b) annetuissa olosuh-

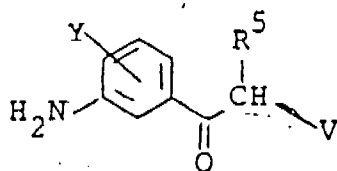
teissa, jolloin työskennellään edullisesti jääetikassa tai atseotrooppina veden kanssa tislautuvissa liuottimissa kuten metyleenikloridi, kloroformi, dikloorietaani, klooribentseeni, nitrobentseeni, nitrometaani, tolueeni, tai ksyleeni, ja tarkoituksenmukaisesti määritetään reaktiossa kehittynyt vesi analyyttisesti. Reaktio suoritetaan edullisesti kiehuviissa liuottimissa. Erikoisen edullisesti saadaan yhdisteet XI kuumentamalla yhdisteitä XII kuivina lämpötiloissa välillä $100^{\circ}\text{--}250^{\circ}\text{C}$, edullisesti välillä $150\text{--}220^{\circ}\text{C}$. Häiritsevä kondensaatiovesi poistetaan tarkoituksenmukaisesti nopeasti tislamalla, edullisesti ilmavirrassa tai tehokkaan tyhjän avulla ja käyttäen kuivausainetta.

Kaavan XI mukaiset yhdisteet tai niiden suolat voidaan samoin saada aniliinijohdannaisista XIII



(XIII)

sinänsä tunnetulla tavalla diatsotoimalla ja seuraavaksi suorittamalla Meerwein-reaktio. Yhdisteet XIII ovat valmistettavissa aminoketoneista XIV tai niiden happoadditiosuoloista



(XIV)

jossa Y:llä ja R^5 :llä on annettu merkitys ja V tarkoittaa H:ta, halogenoimalla edullisesti alkuainebromilla tai -kloorilla, ja sen jälkeen saattamalla halogeeniketonit XIV, joissa V tarkoittaa

Cl tai Br, reagoimaan kaavan III mukaisen tioureaan kanssa menetelmätavan a) suoritusolosuhteissa.

Käytetyissä tioureoissa III ovat suurimmaksi osaksi kysymyksessä aineet, jotka on kuvattu kirjallisuudessa. Ne valmistetaan tunnetulla tavalla saattamalla amiinit reagoimaan isotiosyanaattien, rikkihiilen tai tiofosgeenin kanssa (vert. Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie" nide 9, sl 384, 4. painos, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1955).

Yleisen kaavan II mukaiset yhdisteet voidaan saada useiden kirjallisuudessa kuvattujen menetelmien mukaan (vert. esim. DE-OS 24 36 263).

Kohdalla b) esitetyssä menetelmätavassa dehydratoidaan 2-aryyli-imino-4-hydroksi-4-(3-sulfamoyylifenyyli)-tiatsolidiini (IV) termisesti, edullisesti protonikatalyysin avulla keksinnön kohteena oleviksi yleisen kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi. Tällöin työskennellään edullisesti polaarisisissa orgaanisissa liuottimissa, jolloin sopivia ovat proottiset liuottimet kuten alemmat alkoholit, jotka sisältävät 1-6 hiiliatomia, esimerkiksi metanoli, etanoli, propanoli, isopropanoli, 1- tai 2-butanoli, etyleeniglykolimonometyylietteri, dietyleeniglykolimonometyylietteri tai alemmat alifaattiset karboksyylihapot kuten etikka-happo, propionihappo, muurahaishappo tai myös mainittujen liuottimien seokset. Edullista on myös veden käyttäminen, erikoisesti seoksena mainittujen liuottimien kanssa.

Katalysaattoreina voidaan käyttää epäorgaanisia tai orgaanisia protonihappoja, kuten suolahappoa, rikkihappoa, fosforihappoa, metaanisulfonihappoa, tolueenisulfonihappoa, jotain liuottimena mainittua alifaattista karboksyylihappoa, aromaattista karboksyylihappoa kuten salisyylihappo tai bentsoehappo. Yhdisteiden IV dehydratointi voidaan periaatteessa suorittaa myös käyttämättä katalysaattoria samoin kuin myös käyttämättä liuotinta.

Työskennellään lämpötila-alueella välillä 0 ja 200°C, jolloin alhaisemmat lämpötilat johtavat pitkiin reaktioaikoihin ja korkeammissa lämpötiloissa on lisääntyvässä määrin olemassa sivutuotteitten esiintymisvaara. Edullisesti työskennellään

välillä 50 ja 150°C, jolloin reaktio erikoisen edullisesti suoritetaan kiehuavassa metanolissa, etanolissa, propanolissa tai jääetikassa. Reaktion kvantitatiivista kulkua seurataan tarkoituksenmukaisesti piihappogeeli ohutkerroskromatogrammein.

Reaktioseos käsitellään edullisesti analogisesti menetelmätavassa a) annetun tavän mukaan.

Yleisen kaavan IV mukaiset yhdisteet saadaan sinänsä tunnetuilla menetelmillä, esimerkiksi analogisesti julkaisussa DE-OS 24 36 263 annetun menetelmätavan mukaan. Tällöin olisi vallittava mahdollisimman lievät reaktio-olosuhteet ja reaktiolämpötilat sekä jatkotyöskentelyolosuhteet alle 40°C, jos pyritään mahdollisimman puhtaiden kaavan IV mukaisten yhdisteiden valmistamiseen. Menetelmätavan c) mukaisesti saatetaan yleisen kaavan V mukaiset yhdisteet reagoimaan kaavan VI mukaisten yhdisteiden kanssa edullisesti polaarissa orgaanisessa liuottimessa, kuten alemmissa 1-4 hiiliatomia sisältävässä alkoholeissa, etyleeniglykolimono- tai etyleeniglykolidimetyylieetterissä, dietyleeniglykolimono- tai dietyleeniglykolidimetyylieetterissä, asetonissa, etyyliasetaatissa, dimetyyliformamidissa.

Reaktio suoritetaan suotuisasti välillä 0-80°C, edullisesti välillä 15-40°C ja lämmitetään reaktion vaimentumisen jälkeen, kunnes kaavan I mukaiset yhdisteet ovat täydellisesti muodostuneet lämpötiloissa välillä 60 ja 140°C. Reaktion kulkua seurataan tarkoituksenmukaisesti ohutkerroskromatografisesti piihappogeelilevyillä. Reaktion kesto on välillä 5 ja 60 tuntia. Erikoisen soveltuvaksi tähän reaktioon osoittautuvat erityisesti yhdisteet V, joissa sulfamoyyliryhmässä kohdan R⁶=H vieressä on tilaa vievä orgaaninen ryhmä R⁷ kuten tert.-butyyli, tai sellaiset yhdisteet V, joissa R⁶:lla ja R⁷:llä on substituentteina orgaaninen ryhmä.

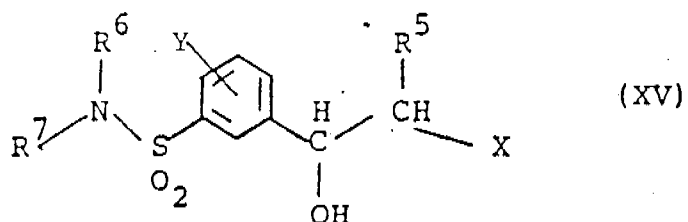
Menetelmätavat d) suorittamiseksi saatetaan kaavan V mukaiset merkaptoketonit reagoimaan vedettömässä, polaarissa inertissä liuottimessa, kuten etikkahappometyyliesterissä, dioksaanissa tai tetrahydrofuraanissa yleisen kaavan VII mukaisen karbodi-imiden kanssa mooli suhteessa 1:1. Reaktio suoritetaan lämpötila-alueella välillä 0 ja 40°C, edullisesti välillä 10 ja 30°C. Heikosti eksotermisen reaktion vaimennuttua sekoi-

tetaan noin 10-20 tuntia 20-40°C:ssa. Kun on lisätty sama tilavuus proottista liuotinta, edullisesti metanolia, etanolia, propanolia, isopropanolia, n-butanolia, jääetikkaa tai myös vettä samoin kuin mainittujen liuottimien seoksia, lämmitetään edelleen 2-70 tunnin ajan lämpötiloissa välillä 60 ja 140°C. Reaktion kulkua seurataan tarkoituksenmukaisesti ohutkerroskromatografisesti piihappogeelilevyin.

Menetelmätavassa c) ja d) käytetyt kaavan V mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa kirjallisuudesta tunnetuilla menetelmillä (esim. DE-OS 24 36 263). Samoin on yleisen kaavan VI ja VII mukaisten yhdisteiden valmistus kuvattu kirjallisuudessa (esim. Chem. Berl 97, 1232 (1964), Bull. Chem. Soc. Jap. 46, 1765 (1973), Angew. Chem. 74, 214 (1962), Bull. Soc. Chim. Jap. 38, 1806 (1965)).

Menetelmätavan e) mukaan muutetaan yleisen kaavan VIII yhdisteet soveltuvan hapettimen avulla, edullisesti aktiivisen mangani-IV-oksidin, kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi. Liuottimena käytetään edullisesti halogenoituja hiilivetyjä, kuten metyleenikloridi, kloroformi, tetrakloorietaani, kuitenkin erikoisen edullisesti asetonitriili tai mainittujen liuottimien seokset asetonitriilin kanssa. Työskennellään lämpötila-alueella välillä 0-40°C, edullisesti välillä 20-30°C 10-60 tunnin välisen ajan, suodatetaan seuraavaksi hapetin pois ja suoritetaan reaktion päättäminen sen jälkeen, kun on lisätty sama tilavuus proottista liuotinta, kuten metanolia, etanolia, propanolia, isopropanolia, butanolia tai jääetikkaa, kuumentamalla 1-30 tunnin ajan lämpötiloissa välillä 60-140°C.

Yleisen kaavan VIII mukaisiin yhdisteisiin päästään analogisesti julkaisun DE-OS ilmoittamalla tavalla saattamalla yleisen kaavan XB mukaiset yhdisteet

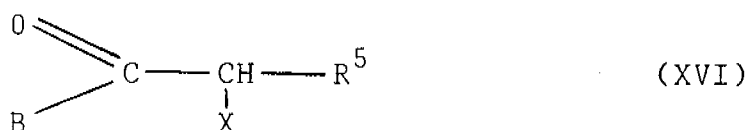


joissa substituentteilla X, Y ja $R^5 - R^7$ on annettu merkitys, reagoimaan yleisen kaavan III mukaisten tioureoitien kanssa.

Menetelmätavan f) mukaan saatetaan yleisen kaavan IX mukaiset yhdisteet, joissa Y ei tarkoita bromia eikä jodia ja R^6 ja R^7 eivät ole vetyatomeita, reagoimaan kaavan X mukaisten yhdisteiden kanssa. Yhdisteet IX ja X saatetaan reagoimaan edullisesti moolisuhteessa 1:1-1:1,5 metalliorgaanisille reaktioille tavallisessa inertissä ja vedettömässä liuottimessa, edullisesti tetrahydrofuraanissa, edullisella lämpötila-alueella välillä $-30^\circ - +60^\circ\text{C}$. Reaktion päätyttyä hydrolysoidaan reaktiotuotteet metalliorgaanisille reaktioille tavallisella tavalla, jolloin reaktioseokseen esimerkiksi lisätään lämpötiloissa välillä $-5^\circ - +20^\circ\text{C}$ pitäen pH:n välillä 6-8 kyllästetty ammoniumkloridin vesiliuos. Täydennettäessä reaktio keksinnön mukaisiksi yhdisteiksi I voidaan hydrolyysois lämmittää lämpötiloihin $40-100^\circ\text{C}$, edullisesti $60-80^\circ\text{C}$, valvoen reaktiota ohutkerroskromatografisesti. Edullisesti käsitellään vielä epätäydellisesti yhdisteiksi I muuttunutta tuoteseosta suodattamalla tai uuttamalla sopivalla liuottimella, kuten etikkahappometyyliesterillä, etikkahappometyyliesterillä, nitrometaanilla ja käsitellään se seuraavaksi menetelmätavan b) mukaan.

Yhdisteiden IX valmistustavat sekä niiden esituotteet ovat kuvatut kirjallisuudessa (esim. DE-OS 24 36 263).

Kaavan X mukaiset yhdisteet saadaan esim. sinänsä tunnetulla tavalla saattamalla α -halogeenikarboksyylihappoesteri XVI, jossa $B=OR^8$



jossa R^5 :llä ja X :llä on annettu merkitys ja R^8 tarkoittaa edullisesti fenyyli- tai alempi alkyyliryhmää, kuten metyyli- tai etyyli-, reagoimaan yleisen kaavan III mukaisten tioureoitien kanssa. Vastaavasti soveltuvat myös α -halogeenikarboksylihapot ($B=OH$) ja α' -halogeenikarboksylihappokloridit ($B=Cl$).

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan käänteisesti saada reagoimaan sopivassa liuottimessa kaavan $H=A$ mukaisen hapon kanssa. Tällöin voidaan yhdisteet I lisätä puhtaisiin happoihin, edullisesti lämpötiloissa välillä 0° ja $60^\circ C$, mikäli nämä ovat nestemäisiä tai niiden sulamispiste ei ole korkeampi kuin $60^\circ C$ ja mikäli ne eivät aiheuta mitään sivureaktioita. Kuitenkin edullisesti työskennellään liuottimessa kuten vedessä tai orgaanisessa liuottimessa kuten dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa, eetterissä, etikkahappo-alempialkyyliesterissä, joka alkyylisosassaan sisältää 1-4 hiiliatomia, asetonitriilissä, nitrometaanissa, asetonissa, metyylietyyliketonissa jne., jolloin erikoisen sopiviksi osoittautuvat alemmat 1-4 hiiliatomia sisältävät alkoholit ja 2-4 C-atomia sisältävät karboksylihapot. Tällöin käytetään moolia yhdisteitä I kohti 1-1,5 moolia happoja $H-A$, kuitenkin myös suurempia määriä happoja voidaan käyttää. Tarkoituksenmukaisesti työskennellään lämpötiloissa välillä 0° - $120^\circ C$, edullisesti välillä 10° ja $60^\circ C$. Reaktio on kohtuullisen eksotermien.

Vesiliuoksessa työskenneltäessä tapahtuu happojen $H-A$ lisäyksen jälkeen välitön yhdisteiden I liukeneminen ja vain harvoissa tapauksissa vastaavien happoadditioyhdisteiden erottuminen. Tarkoituksenmukaisesti keksinnön mukaiset suolat eristetään liuos saataessa haihduttamalla vesi varovaisesti, edullisesti pakastekuivaamalla. Työskenneltäessä orgaanisissa liuottimissa erottuvat happoadditiosuolat usein kulloinenkin happo $H-A$ lisättäessä vaikealiukoisina. Kun saadaan liuos, erotetaan happoadditioyhdisteet mahdollisesti edeltävän väkevöinnin jälkeen sopivalla saostimella. Saostimiksi soveltuvat samaan tarkoitukseen menetelmässä a) kuvatut liuottimet.

Happoadditiotuotteille on hyvin usein myös korkean puhtausasteensa vuoksi ominaista niiden esiintymismuoto sitkeinä öljyinä tai amorfisina lasimaisina tuotteina. Nämä amorfiset tuotteet

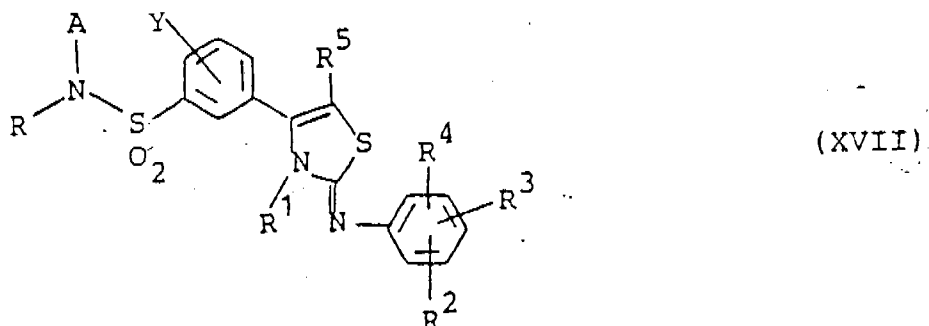
kiteytyvät usein mahdollisesti lämmittämällä välille $40-80^{\circ}\text{C}$ orgaanisella liuottimella käsiteltäessä. Kiteytymistä edistäviksi liuottimiksi sopivat erikoisesti etikkahappo-alempialkyyliesterit, jotka alkyyliosassa sisältävät 1-4 C-atomia, kuten etikkahappometyyliesteri, etikkahappoetyyliesteri, etikkahappo-n-butyyliesteri, sekä alemmat dialkyyliketonit, kuten asetoni tai metyylietyyliketoni, alemmat dialkyylietterit, kuten dietylieetteri, di-isopropyylieetteri tai di-n-butyylieetteri, sekä asetonitriili, nitrometaani ja joissain tapauksissa myös alemmat alkoholit; kuten metanoli, etanoli, isopropanoli tai n-butanoli.

Happoadditiotuotteet voidaan deprotonoida sopivassa liuottimessa käsittelemällä emäksillä yleisen kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi. Emäksinä tulevat kysymykseen esimerkiksi epäorgaanisten hydroksidien liuokset, kuten litium-, natrium-, kalium-, kalsium- tai bariumhydroksidi, karbonaatti- tai vetykarbonaattiliuokset, kuten natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti, natrium- tai kaliumvetykarbonaatti, ammoniakki ja amiinit, kuten trietyyliamiini, disykloheksyyliamiini, piperidiini, metyyliidisykloheksyyliamiini.

Työskenneltäessä vesiliuoksessa erottuvat vapaat emäkset yhdisteet I vaikealiukoisina ja ne voidaan eristää suodattamalla tai uuttamalla orgaanisella liuottimella, edullisesti etikkahappoetyyliesterillä. Orgaanisiksi reaktioväliaineiksi sopivat erikoisesti alemmat 1-4 C-atomia sisältävät alkoholit, edullisesti metanoli ja etanoli, kuitenkin voidaan käyttää myös etyyliasettaattia, dietylieetteriä, tetrahydrofuraania, dioksaania, dietyleeniglykoli-dimetyylieetteriä, dimetyyliformamidia jne. Reaktio yhdisteiksi I tapahtuu itsestään. Reaktio suoritetaan välillä -35° ja 100°C , edullisesti välillä 0° ja 60°C . Mikäli käytetään veteen sekoittuvaa orgaanista liuotinta, saostetaan mahdollisesti edeltävän reaktioseoksen väkevöinnin jälkeen vapaat kaavan I mukaiset emäkset vettä lisäämällä. Käytettäessä veteen sekoittumatonta liuotinta työskennellään edullisesti siten, että reaktioseos reaktion jälkeen pestään vedellä ja orgaaninen liotin haihdutetaan mahdollisesti edeltävän kuivauksen jälkeen.

Mikäli yhdisteisiin I, joissa R^6 ja/tai R^7 tarkoittavat vetyatomia, annetaan vaikuttaa vähintään 1 moolin riittävät väke-

vää emästä, saadaan sulfonamidiryhmän deprotonoitua yleisen kaavan XVII mukaisia suoloja



jossa A on alkali- tai maa-alkalimetallin kationi ja $R^1 - R^5$:llä sekä Y:llä on annettu merkitys ja R:llä on R^6 :n tai R^7 :n merkitys.

Emäksinä voidaan käyttää alkali- ja maa-alkalimetallien hydroksideja, edullisesti NaOH ja KOH, alkali- ja maa-alkali-alkoholaatteja, NaOCH_3 ja NaOC_2H_5 , NaH natriummetyylisulfinyyli-metidi jne.

Liuottimena käytetään vettä tai polaarisia orgaanisia liuottimia kuten metanoli, etanoli, isopropanoli, n-butanoli, dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi, dietyleeniglykolidime-tyylieetteri, asetonitriili.

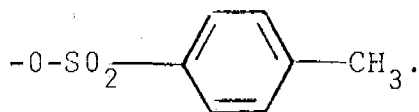
Emäksinä voidaan käyttää alkali- ja maa-alkalimetallien hydroksideja, edullisesti NaOH ja KOH, alkali- ja maa-alkali-alkoholaatteja, NaOCH_3 ja NaOC_2H_5 , NaH natriummetyylisulfinyyli-metidi jne.

Liuottimena käytetään vettä tai polaarisia orgaanisia liuottimia kuten metanoli, etanoli, isopropanoli, n-butanoli, dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi, dietyleeniglykolidime-tyylieetteri, asetonitriili.

Lisäämällä yksi mooli sopivaa happoa H-A saadaan jälleen keksinnön mukaiset yhdisteet I, jolloin happoina voidaan käyttää myös ammoniumsuoloja.

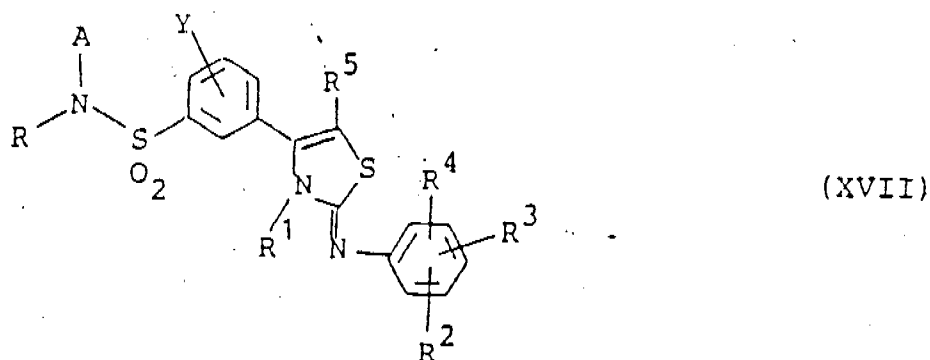
Tämä käänteinen happo-emäs-reaktio voidaan soveltaa yhdis-teiden I puhdistamiseen. Sitäpaitsi voidaan käyttää suoloja XVII vastaavasti muutettujen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi sulfonamidiryhmän alkylointireaktioilla.

Alkylointireaktioissa voidaan käyttää vettä liuottimena. Edullisesti työskennellään kuitenkin esitetyissä polaarisisissa orgaanisissa liuottimissa, erikoisen edullisesti kaksifaasisessa seoksessa, jonka muodostaa vesi ja veden kanssa sekoittumaton orgaaninen faasi, kuten tolueeni, bentseeni, ksyleeni, metyleenikloridi, kloroformi, hiilitetrakloridi, etyyliasettaatti tai mainittujen liuottimien seos. Edullisesti voidaan käyttää myös faasinsiirtokatalysaattoria, kuten tetra-n-butyylimmoniumkloridia, bentsyyli-trietyylimmoniumkloridia, bentsyylidimetyylitetra-dekyylimmoniumkloridia, tetra-n-butyylifosfoniumkloridia, disykloheksyyli-(18)krone-6. Työskennellään lämpötila-alueella välillä -20° - $+100^{\circ}\text{C}$, edullisesti välillä $+10$ - 40°C , jolloin reaktion kulkua seurataan ohutkerroskromatografisesti. Käytetään tavallisia yleisen kaavan R-X mukaisia alkylointiaineita, joissa R:llä on merkitys R^6 tai R^7 ja X tarkoittaa esimerkiksi bromia, klooria, jodia, ryhmää $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{OR}$, $-\text{O}-\text{SO}_2\text{CH}_3$,



? | Suolat ^XAVII tuotetaan edullisesti ilman seuraavaa eristämistä annetulla tavalla reaktioseoksessa antamalla jonkun esitetyn emäksen vaikuttaa yhdisteisiin I ja seuraavaksi tai samalla lisäämällä jotain kuvatuista alkylointiaineista R-X .

Kaavan XVII mukaiset yhdisteet



jossa $R^1 - R^5$:llä on kaavassa I annettu merkitys, R:llä on R^6 :n tai R^7 :n merkitys ja A tarkoittaa alkali- tai maa-alkalimetallin kationia, ovat uusia. Keksintö käsittelee senvuoksi myös näitä yhdisteitä. Ne soveltuvat erikoisesti välituotteiksi kaavan I mukaisten yhdisteiden alkyloinnissa, jossa R^6 ja/tai R^7 tarkoittaa vetyatomia.

Keksinnön mukaisista yhdisteistä ovat edulliset ne yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa substituentteilla on seuraavat taulukossa 1 kuvatut merkitykset:

Taulukko 1

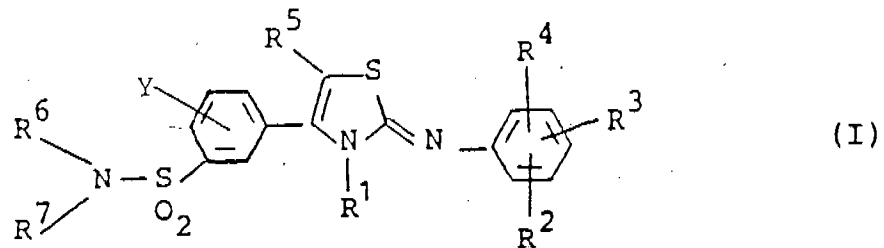
- R^1 = metyyli, etyyli, syklopropyyli
 R^2 = vety, metyyli, etyyli, bromi, kloori, fluori, trifluorimetyyli, metoksi, etoksi, $-N(CH_3)_2$, $-N(C_2H_5)_2$
 R^3 = vety, metyyli, etyyli, kloori
 R^4 = vety, metyyli
 R^5 = vety
 R^6, R^7 = vety, metyyli, etyyli, jolloin R^6 ja R^7 ovat saman- tai erilaisia
Y = bromi, kloori, metyyli 2-, 3- tai 4-asemassa tiatsolirenkäaseen jolloin erikoisen edullisina yhdisteinä tulevat kysymykseen sellaiset kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa substituentteilla on seuraavat taulukossa 2 annetut merkitykset:

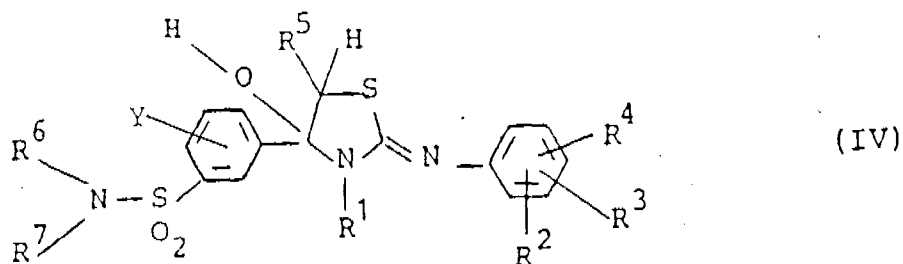
Taulukko 2

- R^1 = metyyli, etyyli
 R^2 = vety, metyyli, kloori, metoksi, fluori, trifluorimetyyli
 R^3 = vety, metyyli
 R^4 = vety
 R^5 = vety
 R^6, R^7 = metyyli, etyyli
 Y = kloori 2-, 3- tai 4-asemassa tiatsolirenkaaseen

Keksinnön mukaisesti voidaan saada suoritusesimerkeissä kuvattujen tiatsoliinijohdannaisten lisäksi myös seuraavassa taulukossa 3 yhteenvetona esitetyt yleisten kaavojen I ja IV mukaisten yhdisteet tai niiden happoadditioyhdisteet:

IV *idit.*





Taulukko 3:

(Merkkien selitys: Me = metyyli, Et = etyyli, Prop = propyyli, But=butyyli, Pent = pentyyli, Hex = heksyyli, i = iso, sek.= sekundäärinen, c = syklo, substituenttien edellä annetut numerot kuvaavat Y:n asemaa fenyyliinryhmään nähden, jolloin tiatsolirengas on kiinniteästi 1-asemassa ja sulfamoyyliryhmä 3-asemassa).

Järj. n:o	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
1	c-Prop	H	H	H	H	H	H	4-Cl
2	i-Prop	H	H	H	H	H	H	4-Cl
3	Me	2-Me	6-Me	H	H	H	H	4-Cl
4	Me	3-Me	5-Me	H	H	H	H	4-Cl
5	Me	2-Me	4-Me	6-Me	H	H	H	4-Cl
6	Et	2-Me	4-Me	H	H	H	H	4-Cl
7	Me	2-Et	4-Et	H	H	H	H	4-Cl
8	Me	2-Me	6-Cl	H	H	H	H	4-Cl
9	Me	H	H	H	Et	H	H	4-Cl
10	Me	2-Br	H	H	H	H	H	4-Cl
11	Me	2-Br	H	H	Et	H	H	4-Cl
12	Me	4-Br	H	H	H	H	H	4-Cl
13	Me	2-Me	H	H	Me	H	H	4-Cl
14	Me	2-Me	H	H	Et	H	H	4-Cl
15	Me	2-Me	4-Me	H	Me	H	H	4-Cl
16	Et	2-Me	4-Me	H	Me	H	H	4-Cl

Järj. n:o	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
17	c-Prop	2-Me	4-Me	H	H	H	H	4-Cl
18	Et	2-Cl	H	H	H	H	H	4-Cl
19	Me	2-CF ₃	H	H	H	H	H	4-Cl
20	Et	2-CF ₃	H	H	H	H	H	4-Cl
21	Et	2-Me	H	H	H	H	Me	4-Cl
22	Me	2-Me	4-Me	H	H	H	Me	4-Cl
23	Me	2-Et	4-Et	H	H	H	Et	4-Cl
24	Me	3-CF ₃	H	H	H	H	Me	4-Cl
25	Me	4-F	H	H	H	H	Et	4-Cl
26	Me	4-Br	H	H	H	H	Me	4-Cl
27	c-Prop	H	H	H	H	H	Me	4-Cl
28	c-Prop	2-Me	H	H	H	H	Me	4-Cl
29	Me	2-Br	H	H	H	H	Me	4-Cl
30	Me	2-Me	4-Me	6-Me	H	H	Me	4-Cl
31	Me	2-Me	H	H	H	Me	Me	4-Cl
32	Me	2-Cl	H	H	H	H	But	4-Cl
33	Me	2-Me	4-Me	H	H	H	c-Prop	4-Cl
34	Me	2-Me	3-Me	H	H	H	c-Prop	4-Cl
35	Me	4-F	H	H	H	H	c-Prop	4-Cl
36	Et	2-Me	4-Me	H	H	H	c-Hex	4-Cl
37	Et	2-Cl	H	H	H	H	c-Hex	4-Cl
38	c-Prop	H	H	H	H	H	c-Hex	4-Cl
39	Me	2-Cl	H	H	H	H	i-Prop	4-Cl
40	Me	2-Me	5-Me	H	H	H	i-Prop	4-Cl
41	Et	2-Me	H	H	H	H	sek.But	4-Cl
42	Me	2-Cl	H	H	H	H	sek.But	4-Cl
43	Me	2-Me	4-Me	H	H	H	i-But	4-Cl
44	Me	2-Me	4-Me	6-Me	H	H	Et	4-Cl
45	Me	4-F	H	H	H	H	Hex	4-Cl
46	Me	H	H	H	Me	Me	Me	4-Cl
47	Et	H	H	H	Et	Me	Me	4-Cl
48	Me	2-Me	H	H	Et	Me	Me	4-Cl
49	Me	2-Me	4-Me	H	Me	Me	Me	4-Cl
50	Me	2-Cl	H	H	Et	Me	Me	4-Cl
51	Me	3-CF ₃	H	H	Me	Me	Me	4-Cl

Järj. n:o	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
52	Me	2-Cl	4-Me	H	Me	Me	Me	4-Cl
53	Me	4-Prop	H	H	H	Me	Me	4-Cl
54	Me	4-But	H	H	H	Me	Me	4-Cl
55	Me	3-Et	H	H	H	Me	Me	4-Cl
56	Me	3-Prop	H	H	H	Me	Me	4-Cl
57	Me	3-But	H	H	H	Me	Me	4-Cl
58	Me	2-Et	4-Et	H	H	Me	Me	4-Cl
59	Me	2-Me	5-Me	H	H	Me	Me	4-Cl
60	Me	2-Me	6-Me	H	H	Me	Me	4-Cl
61	Me	2-Me	5-Et	H	H	Me	Me	4-Cl
62	Me	2-Me	5-Prop	H	H	Me	Me	4-Cl
63	Me	2-Me	5-i-But	H	H	Me	Me	4-Cl
64	Me	2-Et	5-Et	H	H	Me	Me	4-Cl
65	Me	2-Me	5-But	H	H	Me	Me	4-Cl
66	Me	3-Et	4-Me	H	H	Me	Me	4-Cl
67	Me	3-Cl	5-Et	H	H	Me	Me	4-Cl
68	Me	3-Br	5-Et	H	H	Me	Me	4-Cl
69	Me	3-Et	4-Cl	H	H	Me	Me	4-Cl
70	Me	3-Et	4-Br	H	H	Me	Me	4-Cl
71	Me	2-Cl	5-Me	H	H	Me	Me	4-Cl
72	Me	2-Cl	5-Et	H	H	Me	Me	4-Cl
73	Me	2-Cl	5-Prop	H	H	Me	Me	4-Cl
74	Me	2-Cl	5-But	H	H	Me	Me	4-Cl
75	Me	2-Cl	5-i-But	H	H	Me	Me	4-Cl
76	Me	2-Br	5-Et	H	H	Me	Me	4-Cl
77	Me	2-Br	5-Prop	H	H	Me	Me	4-Cl
78	Me	2-MeO	5-Me	H	H	Me	Me	4-Cl
79	Me	2-MeO	5-Et	H	H	Me	Me	4-Cl
80	Me	2-MeO	5-i-But	H	H	Me	Me	4-Cl
81	Me	2-EtO	5-Me	H	H	Me	Me	4-Cl
82	Me	2-EtO	5-Et	H	H	Me	Me	4-Cl
83	Me	2-PropO	4-Et	H	H	Me	Me	4-Cl
84	Me	2-PropO	5-Et	H	H	Me	Me	4-Cl
85	Me	3-Me	4-OMe	H	H	Me	Me	4-Cl
86	Me	3-Me	4-OEt	H	H	Me	Me	4-Cl

Järj. n:o	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
87	Me	3-Et	4-OMe	H	H	Me	Me	4-Cl
88	Me	2-Me	4-Me	6-Me	H	Me	Me	4-Cl
89	Me	2-Me	4-Me	5-Et	H	Me	Me	4-Cl
90	Me	2-Cl	4-Cl	5-Et	H	Me	Me	4-Cl
91	Me	2-Me	3-Me	5-Et	H	Me	Me	4-Cl
92	Me	2-MeO	3-Me	5-Me	H	Me	Me	4-Cl
93	Me	2-MeO	3-Me	5-Et	H	Me	Me	4-Cl
94	Me	2-MeO	3-Cl	5-Et	H	Me	Me	4-Cl
95	Me	2-MeO	3-MeO	5-Me	H	Me	Me	4-Cl
96	Me	2-MeO	3-MeO	5-Et	H	Me	Me	4-Cl
97	Me	2-MeO	4-MeO	5-Et	H	Me	Me	4-Cl
98	Me	2-Me	4-Me	5-Me	H	Me	Me	4-Cl
99	Et	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	4-Cl
100	Et	2-Me	4-Cl	H	H	Me	Me	4-Cl
101	Et	3-CF ₃	H	H	H	Me	Me	4-Cl
102	Et	4-F	H	H	H	Me	Me	4-Cl
103	Et	2-Et	4-Et	H	H	Me	Me	4-Cl
104	Et	2-CF ₃	H	H	H	Me	Me	4-Cl
105	Et	4-NEt ₂	H	H	H	Me	Me	4-Cl
106	Me	2-CF ₃	H	H	H	Me	Me	4-Cl
107	Et	4-OMe	H	H	H	Me	Me	4-Cl
108	c-Prop	2-Me	H	H	H	Me	Me	4-Cl
109	c-Prop	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	4-Cl
110	c-Prop	2-Cl	H	H	H	Me	Me	4-Cl
111	c-Prop	4-OMe	H	H	H	Me	Me	4-Cl
112	Me	2-Me	4-Me	H	H	Et	Et	4-Cl
113	Me	2-Cl	H	H	H	Et	Et	4-Cl
114	Me	2-Br	H	H	H	Et	Et	4-Cl
115	Me	2-Me	6-Me	H	H	Et	Et	4-Cl
116	Me	3-CF ₃	H	H	H	Et	Et	4-Cl
117	Me	4-CF ₃	H	H	H	Et	Et	4-Cl
118	Me	4-MeO	H	H	H	Et	Et	4-Cl
119	Me	4-F	H	H	H	Et	Et	4-Cl
120	Me	2-Me	4-Me	H	Me	Et	Et	4-Cl
121	Me	H	H	H	H	H	H	4-Br

Järj. n:o	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
122	Me	2-Me	H	H	H	H	H	4-Br
123	Me	2-Cl	H	H	H	H	H	4-Br
124	Me	2-Me	4-Me	H	H	H	H	4-Br
125	Me	2-Me	6-Me	H	H	H	H	4-Br
126	Me	4-MeO	H	H	H	H	H	4-Br
127	Me	4-F	H	H	H	H	H	4-Br
128	Me	3-CF ₃	H	H	H	H	H	4-Br
129	Me	2-Cl	6-Cl	H	H	Me	Me	4-Cl
130	Me	2-Cl	4-Cl	H	H	Me	Me	4-Cl
131	Me	2-Me	H	H	H	Me	Me	4-Br
132	Me	2-Cl	H	H	H	Me	Me	4-Br
133	Me	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	4-Br
134	Me	2-Me	3-Me	H	H	Me	Me	4-Br
135	Me	2-Me	6-Me	H	H	Et	Et	4-Br
136	Me	2-Cl	6-Cl	H	H	Et	Et	4-Br
137	Me	2-Cl	6-Cl	H	H	Me	Me	4-Br
138	Me	2-Me	6-Me	H	H	Me	Me	4-Br
139	Me	4-MeO	H	H	H	Me	Me	4-Br
140	Me	4-F	H	H	H	Me	Me	4-Br
141	Me	H	H	H	H	H	H	4-F
142	Me	2-Cl	H	H	H	H	H	4-F
143	Et	2-Cl	H	H	H	H	H	4-F
144	Me	2-Me	4-Me	H	H	H	H	4-F
145	Me	2-Me	H	H	H	Me	Me	4-F
146	Me	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	4-F
147	Me	2-Cl	H	H	H	Me	Me	4-F
148	Me	2-Br	H	H	H	Me	Me	4-F
149	Me	4-Cl	H	H	H	Me	Me	4-F
150	Me	2-Cl	4-Cl	H	H	Me	Me	4-F
151	Me	4-F	H	H	H	Me	Me	4-F
152	Me	4-MeO	H	H	H	Me	Me	4-F
153	Me	2-Me	3-Me	H	H	Me	Me	4-F
154	Et	3-CF ₃	H	H	H	Me	Me	4-F
155	Et	2-Cl	H	H	H	Me	Me	4-F
156	Et	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	4-F

Järj. n:o	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
157	Me	2-Me	H	H	H	Et	Et	4-F
158	Me	2-Me	4-Me	H	H	Et	Et	4-F
159	Me	2-Cl	H	H	H	Et	Et	4-F
160	Me	4-MeO	H	H	H	Et	Et	4-F
161	Me	H	H	H	H	H	H	4-H
162	Me	Cl	H	H	H	H	H	4-H
163	Me	Br	H	H	H	H	H	4-H
164	Me	2-Me	4-Me	H	H	H	H	4-H
165	Et	Cl	H	H	H	H	H	4-H
166	Et	H	H	H	H	H	H	4-H
167	c-Prop	H	H	H	H	H	H	4-H
168	Me	H	H	H	H	Me	Me	4-H
169	Me	2-Cl	H	H	H	Me	Me	4-H
170	Me	2-Br	H	H	H	Me	Me	4-H
171	Me	2-Me	3-Me	H	H	Me	Me	4-H
172	Me	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	4-H
173	Me	2-Me	6-Me	H	H	Me	Me	4-H
174	Et	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	4-H
175	Me	4-OMe	H	H	H	Me	Me	4-H
176	Me	3-CF ₃	H	H	H	Me	Me	4-H
177	Et	2-Me	H	H	H	Me	Me	4-H
178	c-Prop	2-Me	H	H	H	Me	Me	4-H
179	Et	2-Cl	H	H	H	Me	Me	4-H
180	Me	4-Cl	H	H	H	Me	Me	4-H
181	Me	H	H	H	H	H	H	4-Me
182	Et	H	H	H	H	H	H	4-Me
183	Me	2-Me	H	H	H	H	H	4-Me
184	Me	2-Et	H	H	H	H	H	4-Me
185	Et	2-Me	H	H	H	H	H	4-Me
186	Me	2-Cl	H	H	H	H	H	4-Me
187	Me	2-Br	H	H	H	H	H	4-Me
188	Me	2-Cl	4-Me	H	H	H	H	4-Me
189	Et	2-Cl	H	H	H	H	H	4-Me
190	Me	4-MeO	H	H	H	H	H	4-Me
191	Me	4-Cl	H	H	H	H	H	4-Me

Järj. n:o	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
192	Me	4-F	H	H	H	H	H	4-Me
193	Et	4-F	H	H	H	H	H	4-Me
194	Me	3-CF ₃	H	H	H	H	H	4-Me
195	Me	4-CF ₃	H	H	H	H	H	4-Me
196	Me	2-Me	4-Me	H	H	H	H	4-Me
197	Et	2-Me	4-Me	H	H	H	H	4-Me
198	Me	2-Me	3-Me	H	H	H	H	4-Me
199	Me	2-Me	6-Me	H	H	H	H	4-Me
200	Me	2-Cl	6-Cl	H	H	H	H	4-Me
201	Me	H	H	H	H	H	Me	4-Me
202	Me	2-Me	H	H	H	H	Me	4-Me
203	Me	2-Me	4-Me	H	H	H	Me	4-Me
204	Me	2-Cl	H	H	H	H	Me	4-Me
205	Me	H	H	H	H	Me	Me	4-Me
206	Et	H	H	H	H	Me	Me	4-Me
207	c-Prop	H	H	H	H	Me	Me	4-Me
208	Me	2-Me	H	H	H	Me	Me	4-Me
209	Me	2-Et	H	H	H	Me	Me	4-Me
210	Et	2-Me	H	H	H	Me	Me	4-Me
211	Me	2-Cl	H	H	H	Me	Me	4-Me
212	Me	2-Br	H	H	H	Me	Me	4-Me
213	Et	2-Cl	H	H	H	Me	Me	4-Me
214	c-Prop	2-Cl	H	H	H	Me	Me	4-Me
215	Me	4-MeO	H	H	H	Me	Me	4-Me
216	Me	4-Cl	H	H	H	Me	Me	4-Me
217	Me	4-F	H	H	H	Me	Me	4-Me
218	Et	4-F	H	H	H	Me	Me	4-Me
219	Me	3-CF ₃	H	H	H	Me	Me	4-Me
220	Me	4-CF ₃	H	H	H	Me	Me	4-Me
221	Me	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	4-Me
222	Me	2-Me	4-Me	6-Me	H	Me	Me	4-Me
223	Et	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	4-Me
224	Me	2-Me	6-Me	H	H	Me	Me	4-Me
225	Me	2-Me	3-Me	H	H	Me	Me	4-Me
226	Me	2-Cl	6-Cl	H	H	Me	Me	4-Me

Järj. n:o	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
227	c-Prop.	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	4-Me
228	Et	2-Br	H	H	H	Me	Me	4-Me
229	Me	2-Me	H	H	H	Et	Et	4-Me
230	Me	2-Me	4-Me	H	H	Et	Et	4-Me
231	Me	H	H	H	H	Et	Et	4-Me
232	Me	2-Cl	H	H	H	Et	Et	4-Me
233	Me	4-F	H	H	H	Et	Et	4-Me
234	Me	4-CF ₃	H	H	H	Et	Et	4-Me
235	Me	H	H	H	H	H	H	4-i-Prop
236	Me	H	H	H	H	Me	Me	4-i-Prop
237	Me	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	4-i-Prop
238	Me	2-Cl	H	H	H	Me	Me	4-i-Prop
239	Et	2-Me	H	H	H	Me	Me	4-i-Prop
240	Me	2-Me	6-Me	H	H	Me	Me	4-i-Prop

Järj. n:o	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
241	Me	2-Br	H	H	H	Me	Me	2-Cl
242	Me	3-Cl	H	H	H	Me	Me	2-Cl
243	Me	4-Cl	H	H	H	Me	Me	2-Cl
244	Me	3-CF ₃	H	H	H	Me	Me	2-Cl
245	Me	2-F	H	H	H	Me	Me	2-Cl
246	Me	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	2-Cl
247	Me	2-Cl	4-Me	H	H	Me	Me	2-Cl
248	Me	4-MeO	H	H	H	Me	Me	2-Cl
249	Me	2-Me	4-MeO	H	H	Me	Me	2-Cl
250	Me	2-Cl	4-MeO	H	H	Me	Me	2-Cl
251	Me	3-F	H	H	H	Me	Me	2-Cl
252	Me	4-F	H	H	H	Me	Me	2-Cl
253	Me	4-Br	H	H	H	Me	Me	2-Cl
254	Me	H	H	H	H	Et	Et	2-Cl
255	Et	H	H	H	H	Et	Et	2-Cl
256	c Prop	H	H	H	H	Et	Et	2-Cl
257	Prop	H	H	H	H	Et	Et	2-Cl
258	Me	2-Cl	H	H	H	Et	Et	2-Cl
259	Me	4-Cl	H	H	H	Et	Et	2-Cl
260	Me	2-Me	H	H	H	Et	Et	2-Cl
261	Me	2-Me	4-Me	H	H	Et	Et	2-Cl
262	Me	3-CF ₃	H	H	H	Et	Et	2-Cl
263	Me	4-OMe	H	H	H	Et	Et	2-Cl
264	Me	2-Br	H	H	H	Et	Et	2-Cl
265	Me	H	H	H	H	Me	Prop	2-Cl
266	Me	2-Cl	H	H	H	Me	Prop	2-Cl
267	Me	4-MeO	H	H	H	Me	Prop	2-Cl
268	Me	4-Cl	H	H	H	Me	Prop	2-Cl
269	Me	2-Me	4-Me	H	H	Me	Prop	2-Cl
270	Me	2-Cl	H	H	H	Me	Me	3-Cl
271	Me	4-MeO	H	H	H	Me	Me	3-Cl
272	Me	4-Cl	H	H	H	Me	Me	3-Cl
273	Me	2-Me	4-Me	H	H	H	Me	3-Cl
274	Me	H	H	H	H	H	Me	3-Cl
275	Me	H	H	H	H	Me	Prop	3-Cl
276	Me	2-Cl	H	H	H	Me	Prop	3-Cl
277	Me	H	H	H	H	Et	Et	3-Cl

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
278	Et	H	H	H	H	Et	Et	3-Cl
279	Me	2-Cl		H	H	Et	Et	3-Cl
280	Me	2-Me	4-Me	H	H	Et	Et	3-Cl
281	Me	4-MeO	H	H	H	Et	Et	3-Cl

Keksinnön mukaiset kaavan I yhdisteet ovat arvokkaita lääkeaineita ja niille on ominaista erittäin suotuisa vaikutus seerumilipoproteiinein. Niitä voidaan sen tähden käyttää lääkkeinä erityisesti vaikuttamaan seerumilipoproteiiniin. Keksintö käsittelee sen tähden myös farmaseuttisia valmisteita kaavan I mukaisten yhdisteiden pohjalla ja niiden farmakologisesti hyväksyttäviä suoloja sekä käyttöä lääkkeinä.

Kirjallisuudessa selvitetään 4-fenyylimino-2,3-dihydrotiatsoliini johdannaisien anorektista, ZNS-stimuloivaa ja diureettista vaikutusta, jolloin kysymyksessä ovat yhdisteet, joilla ei ole sulfonamidisubstituutiota fenyyliosassa ja 2-minofunktio ei ole aryyliryhmän substituoi (vrt. US-PS 3,671,533, DE-OS 19 38674). On kuvattu myös 3-alkyyli-4-fenyylimino-2-fenyylimino-4-tiatsoliineja (vrt. Univ. Kansas Sci. Bull. 24, 45-49 (1936)), joissa asemassa 4 olevassa fenyyli-ryhmässä ei ole sulfonamidiryhmää. Eri lailla substituoituja 4-(3-sulfamoyyli-fenyylimino)-3-alkyyli-2-imino-4-tiatsoliineja tai -tiatolidiineja mainitaan samoin kirjallisuudessa ja vielä erikokoisesti diureettisina aineina (vrt. "Diuretic Agents", E. J. Cragoe, Jr., Editor; ACS-Symposium Series 83, sivu 24, Washington D.C., 1978).

Nyt oli yllättävää, että keksinnön mukaisilla kaavan I yhdisteillä on erittäin voimakas ja suotuisa vaikutus seerumilipoproteiiniin, kun taas edellä mainituilla kirjallisuuden kuvaimilla tiatsoliini johdannaisilla ei ole mitään tai vain vähäisiä kvalitatiivisissa ja kvantitatiivisissa suhteissa selvästi heikompi vaikutuksia.

On yleisesti tunnettua, että hyperlipoproteinemiat esittävät oleellista riskitekijää arterioskleroottisten verisuonimuutosten, erityisesti koronaarisen sydäntaudin syntymisessä. Ateroskleroottisten muutosten profylaksiaan ja regressioon kuuluu sen vuoksi kohonneitten seerumi-lipoproteiinien laskeminen erittäin merkityksellisenä. Tällöin kysymyksessä ovat kuitenkin aivan tietyt seerumi-lipoproteiiniluokat, koska low density (LDL) ja very low density (VLDL) lipoproteiinit merkitsevät aterosgeenistä riskitekijää, kun taas high density lipoproteiinit (HDL) merkitsevät suojafunktiota koronaariseen sydäntautiin nähden.

Hypolipidemikum-aineet alentavat sen mukaan VLDL-kolesteriinia ja LDL-kolesteriinia seerumissa jättäen tällöin kuitenkin HDL-kolesteriiniväkevyyden mahdollisuuksien mukaan ennalleen tai jopa kohottaen sitä. Tässä esitetyillä keksinnön mukaisilla yhdisteillä on arvokkaita terapeuttisia ominaisuuksia. Niinpä ne laskevat ennen kaikkea LDL ja VLDL väkevyyttä, kun taas HDL-fraktio joko alenee oleellisesti pienemmässä määrin tai jopa nousee. Ne merkitsevät sen vuoksi oleellista edistysaskelta vertailuyhdisteeseen klofibraatti nähden, kuten seuraavassa kuvatussa kokeesta on huomattavissa. Niitä voidaan sen vuoksi käyttää ateroskleroottisten muutosten profylaksiaan ja regressioon, koska ne sulkevat pois kausaalisen riskitekijän. Tähän eivät kuulu ainoastaan primääriset hyperlipoproteinemiat, vaan myös tietyt sekundääriset hyperlipidemiat, joita esiintyy esim. diabeteksessä. Maksan suhteellinen paino ei muutu yhdisteiden I vaikutuksesta, kun taas hypolipideemisenä normina käytetty klofibraatti johtaa maksan suhteellisen painon voimakkaaseen nousuun.

Seuraavassa taulukossa esitettyjen yhdisteiden vaikutus seerumilipoproteiiniin tutkittiin Wistar-urosröillä, joita käsiteltiin 7 päivän ajan esitetyillä polyetyleeniglykoliin 400 suspendoiduilla yhdisteillä kurkkusondin kautta. Sen lisäksi pidettiin mukana vertailuryhmää, joka sai vain liuotinta polyetyleeniglykoli 400, samoin kuin useimmissa kokeissa rottaryhmää käsiteltynä normihypolipidemikalla klofibraatti. Ryhmää kohti käytettiin yleensä 10 eläintä, joista käsittelyn lopussa otettiin veri lievässä eetterinukutuksessa orbitaalipleksuksesta ja tästä saatu seerumi yhdistettiin lipoproteiini luokkien erottamiseksi preparatiivisessa ultrasentrifuugissa käypien menetelmien mukaan. Seerumi-lipoproteiinit erotettiin ultrasentrifuugissa seuraaviin tiheysluokkiin:

VLDL 1,006; LDL 1,006 - 1,04; HDL 1,04 - 1,21.

Ultracentrifugissa eristetyistä lipoproteiinifraktioista määritettiin niiden sisältämä kolesteriini täysentsymaattisesti CHOD-PAP-menetelmällä Boehringer-Mannheim testiyhdistelmien avulla ja laskettiin arvot $\mu\text{g/ml}$. Oheisessa taulukossa on ilmoitettu lipoproteiini-kolesteriinin muutos käsitellyssä ryhmässä verrattuna samoissa olosuhteissa pidettyyn vertailuryhmään. Kuten taulukosta ilmenee, aiheuttaa klofibraatti suunnilleen yhtä voimakkaan laskun LDL-fraktiossa ja voimakkaan laskun HDL-fraktiossa, kun taas uusilla yhdisteillä on voimakas valikoiva laskeva vaikutus aterogeenisiin lipoproteiinifraktioihin (VLDL ja LDL) ja ne jättävät oleellisesti vaikuttamatta suojaavaan HDL-fraktioon tai jopa lisäävät sitä.

Taulukko 3

Muutos seerumilipoproteiinipeilissä rotilla 7-päiväisen yhdisteillä käsittelyn jälkeen

Yhdiste	Annos mg/kg päivä	% kolesterolimuutos (vertailuryhmään verrattuna)			
		Seerumissa	Seerumilipoproteiini-fraktioissa		
			VLDL	LDL	HDL
Esimerkki 2	100	-17	-77	-56	- 3
	30	- 8	-57	-43	- 4
	10	- 5	-26	-38	- 2
	3	+ 2	+23	-39	+ 9
	1	0		-39	+13
Esimerk- ki 13	30	-12	-18	-32	0
	10	-12	0	-41	-13
	3	-14	-15	-31	- 3
	1	+ 7	-36	-14	+13
Esimerk- ki 19	10	- 8	-41	-53	+ 3
	3	-11	-85	-41	- 2
	1	- 8	-57	-12	- 2
Esimerk- ki 353	3	- 6	-33	-61	+ 4
	1	+ 8	-10	-30	+ 4
	0,3	- 9	-14	-25	- 5
	0,1	+ 7	-17	-23	+ 2
Esimerk- ki 354	30	-15	-50	-60	- 9
	3	-18	-23	-66	- 4
	1	+ 3		-43	+ 9
Clofibrat	100	-47	-30	-33	-38

Kaavan I mukaisten yhdisteiden terapeuttisina valmisteina tulevat ennen kaikkea kysymykseen tabletit, helmet, kapselit, suppositoriot ja mehut. Uudet yhdisteet voidaan tällöin käyttää joko yksin tai sekoitettuina farmakologisesti hyväksyttäviin kantaja-aineisiin. Käyttömuoto suuhun on edullinen. Tähän tarkoitukseen sekoitetaan aktiiviset yhdisteet edullisesti sinänsä tunnettuihin aineisiin ja saatetaan sinänsä tunnetuilla menetelmillä soveltuviin annostelumuotoihin, kuten tableteiksi, pistokapseleiksi, vesi- tai öljysuspensioiksi tai vesi tai öljyliuoksiksi. Inertteinä kantaja-aineina voidaan käyttää esim. magnesiumkarbonaattia, maitosokeria tai maissitärkkelystä mukanaan muita aineita, kuten magnesiumstearaattia. Tällöin voi valmistus tapahtua sekä kuiva- että kosteagranulaattina. Öljymäisinä kantaja-aineina tai liuottimina tulevat kysymykseen erikoisesti kasvis- ja eläinöljyt, kuten auringonkukkaöljy tai maksarasva. Päivittäisenä annoksena tulee kysymykseen noin 50 mg - 5 g. Annosteluyksikkö sisältää edullisesti 250-500 mg.

Valmisteet voivat käsiteltäessä lipidiaineenvaihduntahäiriöitä sisältää tavallisten täyte- ja kantaja-aineiden lisäksi vielä antihypertensiivistä ainetta, kuten saluretikum, reserpiini, hydralatsiini, guanetidiini, α -metyyli-dopa, klonidiini tai β -sympatikolyttistä ainetta tai antihyperurikeemisesti vaikuttavaa ainetta, suuhun annettavaa antidiabeteslääkettä, geriatriasta lääkettä tai ainetta, jolla on veren läpivirtaustaa nostava vaikutus.

Keksinnön mukaisilla puhtailla yleisen kaavan IV esituotteilla on verrattaessa keksinnön mukaisiin kaavan I yhdisteisiin - mikäli ylipäättään - selvästi heikompi vaikutus seerumilipoproteiiniin, mutta niillä on kuten myös rakenteeltaan samankaltaisilla tiatsolidiinijohdannaisilla (vrt. DE-OS 24 36 263) osaksi erittäin hyvä salidiureettinen vaikutus.

Seuraavissa esimerkeissä esitetyt sulamis- ja hajoamispiisteet eivät ole korjatut.

Esimerkki 1

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrobromidi

a) 6,8 g (0,02 moolia) 2-bromi-4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyyliasetofenonia ja 3,3 g (0,02 moolia) 1-metyyli-3-fenyyliitioureaa kuumennetaan 100 ml:ssa etanolia 1 tunnin kuluessa kiehuvaan. Lisätään 50 ml jääetikkaa ja lämmitetään 2-3 tuntia edelleen kiehuvaan. Kun liuotin on tislattu pois vesisuihkutyhjössä, lisätään jäännökseen di-isopropyylietteriä, etyyliasettaattia tai dietyylietteriä ja suodatetaan. Värittömiä kiteitä sp. 258-260°C (haj.).

b) 10,1 g (0,02 moolia) 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-iminotiatsolidin-4-oli-hydrobromidia kuumennetaan 80 ml:ssa jääetikkaa 20 minuutin kuluessa kiehuvaan. Jäähdytyksen jälkeen päätetään kiteytyminen lisäämällä noin 150 ml di-isopropyylietteriä, sekoitetaan edelleen tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja suodatetaan. Värittömiä kiteitä, sp. 258-260°C (haj.).

Esimerkki 2

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini

a) Suspensioon, joka sisältää 9,8 g (0,02 moolia) 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrobromidia 200 ml:ssa metanolia, lisätään 10 ml trietyyliamiinia. Sekoitetaan 3 tunnin ajan noin 20-30°C:ssa ja poistetaan liuotin alennetussa paineessa. Jäännöstä sekoitetaan 2 tunnin ajan 100 ml:ssa vettä ja kiteet suodatetaan pois. Sp. 179-181°C.

b) 8,52 g (0,02 moolia) 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-iminotiatsolidin-4-olia kuumennetaan 100 ml:ssa jääetikkaa 3 tuntia kiehuvaan, liuotin tislataan pois ja jäännös saatetaan kiteytymään vedessä. Sp. 180°C.

Esimerkki 3

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrokloridi

a) Saadaan analogisesti esimerkin 1 a) mukaan 2,4'-dikloori-3'-dimetyylisulfamoyyli-asetofenonista ja 1-metyyli-3-fenyyliitioureasta. Värittömiä kiteitä, sp. 228°C (haj.).

b) 85,2 g (0,02 moolia) 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-iminotiatsolidin-4-olia tehdään 125 ml:ssa metanolia voimakkaasti happamaksi suolahapon eetteriliuoksella ja liuotin tislataan pois. Jäännöstä kuumentaan 1 tunnin ajan 100 ml:ssa jääetikkaa kiehuvaaksi, liuotin tislataan pois ja jäännös saatetaan kiteytymään etyyliasetaatissa. Värittömiä kiteitä, sp. 228-231°C (haj.) (etanolista).

c) 8,9 g (0,02 moolia) 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliinia 150 ml:ssa metanolia tehdään happamaksi kyllästetyllä kloorivedyn eetteriliuoksessa, liuotin tislataan pois ja jäännös kiteytetään etanolista. Sp. 229-233°C (haj.).

Esimerkki 4

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-metaanisulfonaatti

Saadaan analogisesti esimerkissä 3 c) annetun ohjeen mukaan 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliinista ja 0,02 moolista metaanisulfonihappoa. Värittömiä kiteitä, sp. 198-199°C.

Esimerkki 5

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-p-tolueenisulfonaatti

Saadaan analogisesti esimerkissä 3 c) annetun ohjeen mukaan 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliinista ja 0,02 moolista p-tolueenisulfonihappoa. Värittömiä kiteitä, sp. 196°C.

Esimerkki 6

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2-metyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini-hydrobromidi

Saadaan analogisesti esimerkissä 1 b) annetun ohjeen mukaan 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2-metyylifenyyli-imino)-tiatsolidin-4-oli-hydrobromidista ja suodatetaan jääetikasta vaikealiukoisine erottuvat kiteet huoneen lämpötilassa. Värittömiä kiteitä, sp. 256°C.

Esimerkki 7

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2-metyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini

Saadaan analogisesti esimerkissä 2 a) annetun ohjeen mukaan 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2-metyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini-hydrobromidista trietyyliamiinin kanssa metanolissa. Värittömiä kiteitä, metanoli-etyyliasetaatista, sp. 158-162°C.

Esimerkki 8

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-(4-fluorifenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi

a) Saadaan analogisesti esimerkissä 1 a) annetun ohjeen mukaan 2-bromi-4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyyliasetofenonista ja 1-(4-fluorifenyyli)-3-metyylitiourea. Värittömiä kiteitä, sp. 251-253°C (haj.).

b) Saadaan analogisesti esimerkissä 1 b) annetun ohjeen mukaan 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-(4-fluorifenyyli-imino)-tiatsolidin-4-oli-hydrobromidista. Värittömiä kiteitä, sp. 252°C.

Esimerkki 9

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-(4-fluorifenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini

Saadaan analogisesti esimerkissä 2 a) annetun ohjeen mukaan 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-(4-fluorifenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidista. Värittömästä kapean keltaisiin kiteisiin, sp. 144-145°C.

Esimerkki 10

2-(4-dietyyliaminofenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-dimetyyli-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi

Saadaan analogisesti esimerkissä 1 b) annetun ohjeen mukaan 2-(4-dietyyliaminofenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-dimetyyli-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-tiatsolidin-4-oli-hydrobromidista. Jäätetikassa kuumentamisen jälkeen tislataan liuotin 30 ml tilavuuteen ja saostetaan haluttu tuote 150 ml:lla di-isopropyylieetteriä. Värittömiä kiteitä, sp. 257°C (haj.).

Esimerkki 11

2-(4-dietyyliaminofenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-dimetyyli-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-4-tiatsoliini

Saadaan analogisesti esimerkissä 2 a) annetun ohjeen mukaan 2-(4-dietyyliaminofenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-dimetyyli-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidista ja trietyyliamiinista metanolissa huoneen lämpötilassa. Sp. 184-185°C.

Esimerkki 12

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-(2-kloorifenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi

Saadaan

a) analogisesti esimerkissä 1 a) annetun ohjeen mukaan 2-bromi-4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyyliaasetofenonista ja 1-(2-kloorifenyyli)-3-metyylitioureaasta. Palautusjäähdytyksessä kuumentamisen jälkeen jäähdytetään, lisätään kolminkertainen tilavuus di-isopropyylieetteriä, sekoitetaan 2 tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja suodatetaan kiteet. Sp. 246-248°C.

b) Analogisesti esimerkissä 1 b) annetun ohjeen mukaan 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-(2-kloorifenyyli-imino)-3-metyylitiatsolidin-4-oli-hydrobromidista. Värittömiä kiteitä, sp. 248°C.

Esimerkki 13

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-(2-kloorifenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini

a) Saadaan analogisesti esimerkissä 2 a) annetun ohjeen mukaan otsikkoyhdisteen hydrobromidista trietyyliamiinin kanssa. Värittömiä kiteitä sp. 152-154°C (etanolista).

b) Saadaan analogisesti esimerkissä 2 b) esitetyn mukaan keittämällä 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-(2-kloorifenyyli-imino)-3-metyylitiatsolidin-4-olia jääetikassa 20 minuutin ajan ja käsitellen jatkossa analogisesti. Sp. 155-157°C (etanolista).

c) 10,8 g 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-(2-kloorifenyyli-imino)-3-metyylitiatsolidin-4-oli-hydrobromidia kuumennetaan 100 ml metanolia ja 10 ml trietyyliamiinia sisältävässä seoksessa 30 minuutin ajan kiehuvaaksi ja sitten kaadetaan samaan tilavuuteen vettä. Sekoitetaan noin 2 tunnin ajan huoneen lämpötilassa, suodatetaan kiteet pois ja kiteytetään etanolista. Sp. 153-156°C.

Esimerkki 14

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-(4-metoksyfenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi

Saadaan analogisesti esimerkissä 1 b) annetun ohjeen mukaan 4-(4-kloori-3-dimetyyli-sulfamoyylifenyyli)-2-(4-metoksyfenyyli-imino)-3-metyylitiatsolidin-4-oli-hydrobromidista. Kun jääetikka on tislattu pois, kiehautetaan jäännös useamman kerran asetoinin kanssa ja suodatetaan kiteet. Sp. 240-241°C (haj.).

Esimerkki 15

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-(4-metoksyfenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini

Saadaan analogisesti esimerkissä 2 a) annetun ohjeen mukaan otsikkoyhdisteen hydrobromidista (esimerkki 14) trietyyliamiinin kanssa etanolissa. Värittömiä kiteitä, sp. 198-199°C.

Esimerkki 16

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-

(4-trifluorimetyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini-hydrobromidi

Saadaan analogisesti esimerkissä 1 b) annetun ohjeen mukaan 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(4-trifluorimetyylifenyyli-imino)-tiatsolidin-4-oli-hydrobromidista. Värittömiä kiteitä, sp. 228°C.

Esimerkki 17

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-

(4-trifluorimetyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini

Saadaan analogisesti esimerkissä 2 a) annetun ohjeen mukaan otsikkoyhdisteen hydrobromidista esimerkissä 16 trietyyliamiinin kanssa. Sp. 147-151°C.

Esimerkki 18

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-

(2,4-dimetyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini-hydrobromidi

a) Saadaan analogisesti esimerkissä 1 a) annetun ohjeen mukaan 2-bromi-4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyyli-asetofenonista ja 1-(2,4-dimetyylifenyyli)-d-metyyllitioureaasta. Liuottimen haihduttamisen jälkeen kuumennetaan jäännös 100 ml:ssa asetonia kiehuvaaksi, jäähdytetään seos huoneen lämpötilaan ja suodatetaan kiteet pois. Sp. 262-264°C (haj.).

b) Saadaan analogisesti esimerkissä 1 b) annetun ohjeen mukaan 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2,4-dimetyylifenyyli-imino)tiatsolidin-4-oli-hydrobromidista. Värittömiä kiteitä, sp. 264°C (jääetikasta).

Esimerkki 19

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-

(2,4-dimetyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini

Saadaan analogisesti esimerkissä 2 a) annetun ohjeen mukaan 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2,4-dimetyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini-hydrobromidista. Värittömiä kiteitä, sp. 152-154°C.

Esimerkki 20

2-(4-kloori-3-metyylifenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-4-tiatsoliinihydrobromidi

Saadaan analogisesti esimerkissä 1 b) annetun ohjeen mukaan 2-(4-kloori-3-metyylifenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyylitiatsolidin-4-oli-hydrobromidista kiehuvaissa jäätetikassa ja seuraavaksi saostaen dietyyli-eetterillä. Värittömiä kiteitä jäätetikasta, sp. 231°C (haj.).

Esimerkki 21

2-(4-kloori-2-metyylifenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-4-tiatsoliini

Saadaan analogisesti esimerkissä 2 a) annetun ohjeen mukaan 2-(4-kloori-3-metyylifenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidista ja trietyyliamiinista. Sp. 137-141°C.

Esimerkki 22

2-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-(4-kloorifenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliinihydrobromidi

a) saadaan analogisesti esimerkissä 1 a) annetun ohjeen mukaan 2-bromi-4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyyliasetofenonista ja (4-kloorifenyyli)-3-metyylitioureasta. Värittömiä kiteitä, sp. 244-246°C (haj.).

b) Saadaan analogisesti esimerkin 1 b) mukaan keittämällä 2 tuntia 2-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-(4-kloorifenyyli-imino)-3-metyylitiatsolidin-4-oli-hydrobromidia jäätetikassa. Sp. 246°C (haj.).

Esimerkki 23

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-(4-kloorifenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini

Saadaan analogisesti esimerkissä 2 a) annetun ohjeen mukaan otsikkoyhdisteen hydrobromidista (esimerkki 22) ja trietyyliamiinista. Värittömiä kiteitä, sp. 184°C.

Esimerkki 24

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2,3-dimetyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini-hydrobromidi

Saadaan analogisesti esimerkissä 1 b) annetun ohjeen mukaan 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2,3-dimetyylifenyyli-imino)tiatsolidin-4-oli-hydrobromidista keittämällä 2 tunnin ajan jääetikassa ja suodattamalla kiteet huoneen lämpötilassa. Värittömiä kiteitä jääetikasta, sp. 256°C (haj.).

Esimerkki 25

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2,3-dimetyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini

Saadaan analogisesti esimerkissä 2 a) annetun ohjeen mukaan 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2,3-dimetyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini-hydrobromidista ja trietyyliamiinista metanolissa. Sp. 226°C.

Esimerkki 26

2-(3-kloori-2-metyylifenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi

Saadaan analogisesti esimerkissä 1 b) annetun ohjeen mukaan 2-(3-kloori-2-metyylifenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyylitiatsolidin-4-oli-hydrobromidista kuumentamalla palautusjäähdyttään 20 minuutin ajan jääetikassa tai kuumentamalla 45 minuutin ajan 110°C:ssa prpionihapossa. Värittömiä kiteitä, sp. 226-228°C (haj.).

Esimerkki 27

2-(3-kloori-2-metyylifenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-4-tiatsoliini

Saadaan analogisesti esimerkissä 2 a) annetun ohjeen mukaan 2-(3-kloori-2-metyylifenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidista, jolloin trietyyliamiinin asemesta tehdään emäksiseksi 20 %:sella ammoniakkin metanoliuoksella ja työskennellään vastavasti kuin esimerkissä 2 a). Värittömiä kiteitä, sp. 144-146°C.

Esimerkki 28

2-(4-kloori-2-metoksifenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi

Saadaan analogisesti esimerkissä 1 b) annetun ohjeen mukaan 2-(4-kloori-2-metoksifenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyylitiatsolidin-4-oli-hydrobromidista keittämällä 30 minuutin ajan muurahaishapossa, tislaamalla seuraavaksi liuotin, käsittelemällä jäännös etyyliasetaatilla tai di-isopropyylieetterillä ja suodattamalla kuiva-aine. Sp. 244°C (haj.).

Esimerkki 29

2-(4-kloori-2-metoksifenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-4-tiatsoliini

Saadaan analogisesti esimerkissä 2 a) annetun ohjeen mukaan 2-(4-kloori-2-metoksifenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidista. Värittömiä kiteitä, sp. 148-150°C.

Esimerkki 30

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(3,4-metyleenidioksifenyyli-imino)-4-tiatsoliini-hydrobromidi

Saadaan analogisesti esimerkissä 1 b) annetun ohjeen mukaan 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(3,4-metyleenidioksifenyyli-imino)-tiatsolidin-4-oli-hydrobromidista. Värittömiä kiteitä, sp. 230-232°C. (haj.).

Esimerkki 31

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(3,4-metyleenidioksifenyyli-imino)-4-tiatsoliini

Saadaan analogisesti esimerkissä 27 annetun ohjeen mukaan 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(3,4-metyleenidioksifenyyli-imino)-4-tiatsoliini-hydrobromidista. Kiteitä sulamispisteeltään 171-173°C.

Esimerkki 32

2-(3,4-etyleenidioksifenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi

a) Saadaan analogisesti esimerkissä 1 a) annetun ohjeen mukaan 2-bromi-4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyyliasetofenonista ja 1-(3,4-etyleenidioksifenyyli)-3-metyylitioureaasta. Värittömiä kiteitä, sp. 265-267°C (haj.) tai

b) saadaan esimerkissä 1 b) annetun ohjeen mukaan 2-(3,4-etyleenidioksifenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyylitiatsolidin-4-oli-hydrobromidista. Sp. 268°C (haj.).

Esimerkki 33

2-(3,4-etyleenidioksifenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-4-tiatsoliini

Saadaan analogisesti esimerkissä 2 a) annetun ohjeen mukaan 2-(3,4-etyleenidioksifenyyli-imino)-4-(kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidista. Värittömiä kiteitä, sp. 200-203°C.

Esimerkki 34

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(3,4,5-trimetoksifenyyli-imino)-4-tiatsoliini-hydrobromidi

Saadaan analogisesti esimerkissä 1 b) annetun ohjeen mukaan 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(3,4,5-trimetoksifenyyli-imino)-tiatsolidin-4-oli-hydrobromidista keittämällä 30 minuutin ajan jääetikassa ja saostamalla di-isopropyylieetterillä. Sp. 246°C.

Esimerkki 35

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(3,4,5-trimetoksifenyyli-imino)-4-tiatsoliini

a) Saadaan analogisesti esimerkissä 2 a) annetun ohjeen mukaan 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(3,4,5-trimetoksifenyyli-imino)-4-tiatsoliini-hydrobromidista trietyyliamiinin avulla metanolissa tai

b) sekoittamalla 100 ml etyyliasettaattia/50 ml tolueenia ja 100 ml natriumbikarbonaatin vesiliuosta sisältävässä seoksessa pH:ssa 8-8,5. Orgaaninen faasi erotetaan 4 tunnin kuluttua, liuotin tislataan vesisuihkutyhjössä ja jäännös käsitellään suodattaen kiteet seuraavaksi di-isopropyylietterillä tai vedellä. Sp. 119-122°C.

Esimerkki 36

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-(2,4-dikloori-5-metyylifenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi

Saadaan saattamalla 0,02 moolia 2-bromi-4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyyliasetofenonia reagoimaan 0,02 moolin kanssa 1-(2,4-dikloori-5-metyyli)-3-metyylitioureaa 140 ml:ssa asetonia. Sekoitetaan 16 tunnin ajan huoneen lämpötilassa, kuumentaan 6 tunnin ajan palautusjäähdyttämällä ja suodatetaan erottuneet kiteet huoneen lämpötilassa yön yli seisotuksen jälkeen. Sp. 242°C (haj.).

Esimerkki 37

3-etyyli-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-(2-metyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini-hydrobromidi

a) saadaan analogisesti esimerkissä 1 a) annetun ohjeen mukaan 2-bromi-4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyyliasetofenonista ja 3-etyyli-1-(2-metyylifenyyli)-tioureaasta. Värittömiä kiteitä, sp. 280-282°C (haj.).

b) Saadaan analogisesti esimerkissä 1 b) annetun ohjeen mukaan 3-etyyli-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-(2-metyylifenyyli-imino)-tiatsolidin-4-oli-hydrobromidista. Sp. 281-282°C (haj.).

Esimerkki 38

3-etyyli-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-(2-metyylifenyyli-imino)-3-tiatsoliini

Saadaan analogisesti esimerkissä 2 a) annetun ohjeen mukaan 3-etyyli-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-(2-metyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini-hydrobromidista. Värittömiä kiteitä, sp. 164-166°C.

Esimerkki 39

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-fenyyli-imino-3-propyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi

Saadaan analogisesti esimerkissä 1 b) annetun ohjeen mukaan 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-fenyyli-imino-3-propyyli-4-tiatsolidin-4-oli-hydrobromidista. Värittämiä kiteitä, sp. 225°C (haj.).

Esimerkki 40

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-syklopropyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrobromidi

a) Saadaan analogisesti esimerkissä 1 a) annetun ohjeen mukaan 1-syklopropyyli-3-fenyyliitiourea ja 2-bromi-4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyyli-asetofenonista sekoittamalla 48 tunnin ajan huoneen lämpötilassa 200 ml:ssa etanolia ja seuraavaksi keittämällä palautusjähdyttämällä 2 tunnin ajan, tislamalla liuotin ja suodattamalla kiteet di-isopropyylietteriin tai etyyliasetattiin sekoittamisen jälkeen. Värittämiä kiteitä, sp. 260-262°C (haj.).

b) Saadaan analogisesti esimerkin 1b) mukaan 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-syklopropyyli-2-fenyyli-imino-tiatsolidin-4-oli-hydrobromidista. Värittämiä kiteitä, sp. 259-264°C (haj.).

Esimerkki 41

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-syklopropyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini

Saadaan analogisesti esimerkissä 2 a) annetun ohjeen mukaan 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-syklopropyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrobromidista, Sp. 156-159°C.

Esimerkki 42

3-sek.butyli-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrobromidi

Saadaan analogisesti esimerkissä 1 a) annetun ohjeen mukaan 2-bromi-4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyyli-asetofenonista ja 3-sek.-butyyli-1-fenyyliitiourea tai analogisesti esimerkin 1 b) mukaan 3-sek.-butyyli-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-fenyyli-iminotiatsolidin-4-oli-hydrobromidista. Värittämiä kiteitä, sp. 250°C (haj.).

Esimerkki 43

3-sek.-butyyli-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-
2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini

Saadaan analogisesti esimerkissä 2 a) tai 35 b) annetun ohjeen mukaan 3-sek.-butyyli-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyyli)-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrobromidista. Värittömiä kiteitä, sp. 138°C.

Esimerkki 44

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-n-heksyyli-
2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrobromidi

Saadaan a) analogisesti esimerkissä 1 a) annetun ohjeen mukaan 2-bromi-4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyyli-asetofenonista ja 3-n-heksyyli-1-fenyylioureasta tai b) analogisesti esimerkissä 1 b) annetun ohjeen mukaan 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-n-heksyyli-2-fenyyli-iminotiatsolidin-4-oli-hydrobromidista. Värittömiä kiteitä, sp. 234°C (haj.).

Esimerkki 45

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-n-heksyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrobromidi. Sp. 86°C.

Esimerkki 46

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-sykloheksyyli-
2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrobromidi

Saadaan analogisesti esimerkissä 1 b) annetun ohjeen mukaan 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-sykloheksyyli-2-fenyyli-iminotiatsolidin-4-oli-hydrobromidia. Värittömiä kiteitä, sp. 236°C.

Esimerkki 47

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-sykloheksyyli-
2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini

Saadaan analogisesti esimerkissä 2 a) tai 35 b) annetun ohjeen mukaan 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-sykloheksyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrobromidista. Värittömiä kiteitä, sp. 148°C.

Esimerkki 48

3-n-butylyli-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-(2-metyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini-hydrobromidi

Saadaan analogisesti esimerkissä 1 a) annetun ohjeen mukaan 3-n-butylyli-1-fenyyliitioureasta ja 2-bromi-4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyyliasetofenonista tai b) 3-n-butylyli-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-(2-metyylifenyyli-imino)-tiatsolidin-4-oli-hydrobromidista. Värittömiä kiteitä, sp. 238°C.

Esimerkki 49

3-n-butylyli-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-(2-metyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini

Saadaan analogisesti esimerkissä 2a) annetun ohjeen mukaan 3-n-butylyli-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-(2-metyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini-hydrobromidista. Kiteitä, sp. 104°C.

Esimerkki 50

4-(3-dietyylisulfamoyyli-4-kloorifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrokloridi

Saadaan keittämällä 0,02 moolia 4-(3-dietyylisulfamoyyli-4-kloorifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-iminotiatsolidin-4-olisuus-pensiota 2 tunnin ajan 120 ml:ssa etanolia sen jälkeen kun se on tehty happamaksi HCl-eetteriliuoksella. Liuotin tislataan pois ja jäännös kiteytetään di-isopropyylieetteristä. Värittömiä kiteitä, sp. 222°C (etanoli/eetteristä).

Esimerkki 51

4-(3-dietyylisulfamoyyli-4-kloorifenyyli)-2-(4-kloorifenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi

Saadaan analogisesti esimerkissä 1 a) annetun ohjeen mukaan 3'-dietyylisulfamoyyli-2-bromi-4'-kloori-asetofenonista ja 1-(4-kloorifenyyli)-3-metyyliitioureasta tai b) analogisesti esimerkissä 1 b) annetun ohjeen mukaan keittämällä 4-(3-dietyylisulfamoyyli-4-kloorifenyyli)-2-(4-kloorifenyyli-imino)-3-metyyli-tiatsolidino-4-oli-hydrobromidista 2 tunnin ajan jääetikassa ja suodattamalla kiteet jäähtyneinä. Sp. 207°C (haj.).

Esimerkki 52

4-(3-dietyylisulfamoyyli-4-kloorifenylyli)-2-(4-kloorifenylyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini

Saadaan analogisesti esimerkissä 2 a) annetun ohjeen mukaan vastaavasta hydrobromidista (esimerkki 51). Värittömiä kiteitä, sp. 198°C.

Esimerkki 53

4-(3-dimetyylisulfamoyyli-4-kloorifenylyli)-3-metyyli-2-(2-metyylifenylyli-imino)-4-tiatsoliini-hydrobromidi

Saadaan analogisesti esimerkissä 51 b) annetun ohjeen mukaan 4-(3-dietyylisulfamoyyli-4-kloorifenylyli)-3-metyyli-2-(2-metyylifenylyli-imino)-tiatsolidin-4-oli-hydrobromidista. Värittömiä kiteitä, sp. 258°C (haj.).

Esimerkki 54

4-(3-dietyylisulfamoyyli-4-kloorifenylyli)-3-metyyli-2-(2-metyylifenylyli-imino)-4-tiatsoliini

Saadaan analogisesti esimerkissä 2 a) annetun ohjeen mukaan vastaavasta hydrobromidista (esimerkki 53). Värittömiä kiteitä, sp. 166°C.

Esimerkki 55

4-(3-N-butylyli-N-metyylisulfamoyyli-4-kloorifenylyli)-3-metyyli-2-fenylyli-imino-4-tiatsoliini

Saadaan analogisesti esimerkissä 2 b) annetun ohjeen mukaan 4-(3-N-butylyli-N-metyylisulfamoyyli-4-kloori-fenylyli)-3-metyyli-2-fenylyli-iminotiatsolidin-4-olista. Värittömiä kiteitä, sp. 98-100°C.

Esimerkki 56

4-(3-N-butylyli-N-metyylisulfamoyyli-4-kloorifenylyli)-3-metyyli-2-fenylyli-imino-4-tiatsoliini-hydrokloridi

Saadaan analogisesti esimerkissä 3 c) annetun ohjeen mukaan esimerkin 55 tiatsoliinista. Väritön kiinteä aine, sp. 84-87°C (haj.).

Esimerkki 57

4-(4-kloori-3-dipropyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2-metyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini-hydrobromidi

Saadaan analogisesti esimerkissä 1 b) annetun ohjeen mukaan 4-(4-kloori-3-dipropyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2-metyylifenyyli)-tiatsolidin-4-oli-hydrobromidista keittämällä 2 tunnin ajan jääetikassa. Haihdutetaan kuiviin lisätään jäännökseen vettä ja suodatetaan kiteet pois. Sp. 218-220°C.

Esimerkki 58

4-(4-kloori-3-dipropyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2-metyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini

Saadaan analogisesti esimerkissä 2 a) annetun ohjeen mukaan vastaavasta hydrobromidista (esimerkki 57) ja trietyyliamiinista. Värittömiä kiteitä, sp. 114-116°C.

Esimerkki 59

4-(4-kloori-3-dipropyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2,4-dimetyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini-hydrobromidi

Saadaan analogisesti esimerkissä 51 b) annetun ohjeen mukaan 4-(4-kloori-3-dipropyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2,4-dimetyylifenyyli)-tiatsolidin-4-oli-hydrobromidista. Värittömiä kiteitä, sp. 239-241°C (haj.).

Esimerkki 60

4-(4-kloori-3-dipropyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2,4-dimetyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini

Saadaan analogisesti esimerkissä 2 a) annetun ohjeen mukaan vastaavasta hydrobromidista (esimerkki 59). Värittömiä kiteitä, sp. 139-141°C.

Esimerkki 61

4-(4-kloori-3-dipropyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2,3-dimetyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini-hydrobromidi

Saadaan analogisesti esimerkissä 1 b) annetun ohjeen mukaan 4-(4-kloori-3-dipropyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2,3-dimetyylifenyyli-imino)-tiatsolidin-4-oli-hydrobromidista palautusjäähdyttämällä jääetikassa, seuraavaksi haihduttaen kuiviin ja kiteyttämällä viskoosi jäännös vedessä. Värittömiä kiteitä metanoli-eetteristä, sp. 210-212°C.

Esimerkki 62

4-(4-kloori-3-dipropyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2,3-dimetyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini

Saadaan analogisesti esimerkissä 2 a) annetun ohjeen mukaan otsikkoyhdisteen hydrobromidista (esimerkki 61). Värittömiä kiteitä, sp. 184-187°C.

Esimerkki 63

2-(5-kloori-2,4-dimetoksifenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-dipropyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi

Saadaan analogisesti esimerkissä 1 b) annetun ohjeen mukaan 2-(5-kloori-2,4-dimetoksifenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-dipropyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyylitiatsolidin-4-oli-hydrobromidista keittämällä jääetikassa ja sekoittamalla jäännöstä vedessä liuottimen tislauksen jälkeen. Amorfinen lasimainen kiinteä aine, sp. 130-150°C.

Esimerkki 64

2-(5-kloori-2,4-dimetoksifenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-dipropyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-4-tiatsoliini

Saadaan analogisesti esimerkissä 2 a) annetun ohjeen mukaan vastaavasta hydrobromidista. Värittömiä kiteitä, sp. 173-175°C.

Esimerkki 65

4-(4-kloori-3-N-morfolinosulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini

Saadaan analogisesti esimerkissä 2 b) annetun ohjeen mukaan 4-(4-kloori-3-N-morfolinosulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-tiatsolidin-4-olista keittämällä jääetikassa ja saostamalla di-isopropyylieetterin avulla. Sp. 212-214°C.

Esimerkki 66

4-/4-kloori-3-(1-metyyli-4-piperatsinyylisulfonyyli)-fenyyli/-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini

Saadaan analogisesti esimerkissä 2 b) annetun ohjeen mukaan 4-/4-kloori-3-(1-metyyli-4-piperatsinyylisulfonyyli)-fenyyli/-3-metyyli-2-fenyyli-iminotiatsolidin-4-olista keittämällä jääetikassa ja seuraavaksi tislaamalla pois liuotin. Jäännös sekoitetaan veteen ja säädetään pH:hon 13 2N NaOH:lla. Kiteet suodatetaan pois ja kiteytetään isopropanolista. Sp. 156-158°C.

Esimerkki 67

4-/4-kloori-3-(3,5-dimetyylimorfolino-N-sulfonyyli)-fenyyli/-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini

Saadaan analogisesti esimerkissä 2 b) annetun ohjeen mukaan 4-/4-kloori-3-(3,5-dimetyylimorfolino-N-sulfonyyli)-fenyyli/-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliinista. Värittömiä kiteitä, sp. 190-192°C (etanolista).

Analogisesti esimerkissä 2 b) kuvatun ohjeen kanssa saadaan vastaavasti substituoiduista tiatsolidin-4-olijohdannaisista IV seuraavissa esimerkeissä esitetyt kaavan I mukaiset tiatsoliinit:

Esimerkki 68

4-(4-kloori-3-syklopropyyilisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini, sp. 176°C.

Esimerkki 69

4-(4-kloori-3-sykloheksyyilisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini, haj.p. 143°C.

Esimerkki 70

4-/4-kloori-3-(4-metyyllibentsyyilisulfamoyyli)-fenyyli/-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini, sp. 164-169°C.

Esimerkki 71

4-(4-kloori-3-n-propyyilisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini, sp. 157-160°C.

Esimerkki 72

4-/4-kloori-3-(4-klooribentsyyilisulfamoyyli)-fenyyli/-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini, sp. 246-247°C.

Esimerkki 73

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini, sp. 170-173°C.

Analogisesti esimerkissä 1 b) kuvatun ohjeen mukaan saadaan vastaavasti substituoiduista kaavan IV mukaisista tiatsolidin-4-olijohdannaisista seuraavissa esimerkeissä esitetyt kaavan I mukaiset tiatsoliinijohdannaiset:

Esimerkki 74

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3,5-dimetyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrobromidi, haj.p. 219°C.

Esimerkki 75

4-(4-bromi-3-sulfamoyylifenyyli)-2-(4-metoksifenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 273°C.

Esimerkki 76

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-(3,4,5-trimetoksifenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 294°C. (haj.).

Esimerkki 77

2-(3,4-etyleenidioksifenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 283°C (haj.).

Esimerkki 78

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-(3,4-metyleenidioksifenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 275°C (haj.).

Esimerkki 79

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-(4-metoksifenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 277-280°C (haj.).

Esimerkki 80

3-etyyli-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrokloridi, sp. 241°C (haj.).

Esimerkki 81

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-(4-isopropyylifenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrokloridi, sp. 276-278°C (haj.).

Esimerkki 82

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2,3-dimetyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini-hydrokloridi, sp. 240°C (haj.).

Esimerkki 83

2-(2-kloorifenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrokloridi, sp. 245-247°C.

Esimerkki 84

2-(4-kloori-2-metoksifenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrokloridi, sp. 234-237°C (haj.).

Esimerkki 85

2-(5-kloori-2,4-dimetoksifenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 278-279°C (haj.).

Esimerkki 86

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(3-dimetyyli-minofenyyli-imino)-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 258-260°C (haj.).

Esimerkki 87

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2,4-dimetyyli-fenyyli-imino)-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 255-258°C.

Esimerkki 88

2-(2-etoksi-5-metyylifenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 227-230°C.

Esimerkki 89

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-(2-metoksi-4,5-dimetyylifenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 257-260°C.

Esimerkki 90

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(3-trifluori-metyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 217°C (haj.).

Esimerkki 91

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-(4-fluorifenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi.

Esimerkki 92

3-etyyli-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-(4-metyyli-fenyyli-imino)-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 268°C (haj.).

Esimerkki 93

2-(4-etoksifenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 263°C (haj.).

Analogisesti esimerkeissä 3 b) ja 50 annetun ohjeen mukaan saadaan vastaavasti substituoiduista yleisen kaavan IV mukaisista tiatsolidin-4-olijohdannaisista seuraavissa esimerkeissä esitetyt kaavan I mukaiset tiatsoliinijohdannaiset:

Esimerkki 94

4-(3-n-butyylisulfamoyyli-4-kloorifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrokloridi, sp. 237°C.

Esimerkki 95

4-(3-bentsyylisulfamoyyli-4-kloorifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrokloridi, haj.p. 152°C.

Esimerkki 96

4-(3-N-bentsyylisulfamoyyli-4-kloorifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-3-tiatsoliini-hydrokloridi, haj.p. 165°C (etanolistä).

Esimerkki 97

4-/4-kloori-3-(2,4-dimetoksibentsyylisulfamoyyli)-fenyyli/-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrokloridi, haj.p. 158°C.

Esimerkki 98

4-/3-(2-klooribentsyylisulfamoyyli)-4-kloorifenyyli/-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrokloridi, sp. 264°C.

Esimerkki 99

4-(4-kloori-3-syklopentyylisulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrokloridi, sp. 257°C (haj.).

Esimerkki 100

4-(3-etyylisulfamoyyli-4-kloorifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrokloridi, sp. 240-241°C (haj.).

Esimerkki 101

4-/4-kloori-3-(4-metoksibentsyyliisulfamoyyli)-fenyyli/-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrokloridi, haj.p. 133-137°C.

Esimerkki 102

4-/4-kloori-3-(3,5-dimetyyli-1-piperidyyliisulfonyyli)-fenyyli/-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrokloridi, sp. 198°C.

Esimerkki 103

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2-metyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini-hydrokloridi, sp. 278°C (haj.).

Esimerkki 104

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(4-metyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini-hydrobromidi

0,02 moolia (9,8 g) 4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(4-metyylifenyyli-imino)-tiatsolidin-4-oli-hydrobromidia keitetään 120 ml:ssa etanolia 2 tunnin ajan palautusjäähdytäten. Kun on jäähdytetty huoneen lämpötilaan, lisätään 200 ml di-isopropyylieetteriä ja suodatetaan kiteet pois. Sp. 265°C (haj.).

Analogisesti esimerkissä 104 annetun ohjeen mukaan saadaan vastaavasti substituoiduista yleisen kaavan IV mukaisista tiatsolidin-4-olijohdannaisista seuraavissa esimerkeissä esitetyt kaavan I mukaiset tiatsoliini-johdannaiset:

Esimerkki 105

2-(2-etyylifenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrokloridi, haj.p. 176°C.

Esimerkki 106

2-(2-etyylifenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi, haj.p. 178°C.

Esimerkki 107

4-(4-kloori-3-metyyliisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2,3-dimetyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 270°C (haj.)

Esimerkki 108

4-/4-kloori-3-(1-piperidinyylisulfonyyli)-fenyyli/-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrokloridi, sp. 187-191°C.

Esimerkki 109

4-/4-kloori-3-(1-pyrrolidinyylisulfonyyli)-fenyyli/-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrokloridi, sp. 162°C (haj.).

Esimerkki 110

4-/4-kloori-3-(1-n-dodekyylisulfamoyyli)-fenyyli/-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrokloridi, sp. 128°C (haj.).

Esimerkki 111

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-fenyyli-imino-3-propyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 198°C (haj.).

Esimerkki 112

3-allyyli-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 248-252°C (haj.).

Esimerkki 113

3-sek.-butyyli-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 265-268°C (haj.).

Esimerkki 114

4-/4-kloori-3-(1-n-heksyyylisulfamoyyli)-fenyyli/-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrokloridi, sp. 177-182°C (haj.).

Esimerkki 115

2-(4-dietyyliaminofenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrokloridi, hajoaa alkaen 180°C.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden happoadditiosuoloista on valmistettavissa emäksen vaikutuksesta analogisesti esimerkeissä 2 a, 27 ja 35 b) annettujen ohjeiden mukaan seuraavissa esimerkeissä esitetyt kaavan I mukaiset emäksiset yhdisteet:

Esimerkki 116

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3,5-dimetyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini, hajoaa alkaen 117°C.

Esimerkki 117

4-(4-bromi-3-sulfamoyylifenyyli)-2-(4-metoksifenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini, sp. 197°C (alkoholista).

Esimerkki 118

2-(2-etyylifenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-4-tiatsoliini, sp. 161-163°C.

Esimerkki 119

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(4-metyyli-fenyyli-imino)-4-tiatsoliini, sp. 267°C.

Esimerkki 120

4-/4-kloori-3-(1-piperidyylisulfonyyli)-fenyyli/-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini, sp. 189-195°C.

Esimerkki 121

4-/4-kloori-3-(1-pyrrolidinyylisulfonyyli)-fenyyli/-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini, sp. 191-194°C.

Esimerkki 122

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-fenyyli-imino-3-propyyli-4-tiatsoliini, sp. 165-170°C.

Esimerkki 123

3-sek.-butyyli-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini, sp. 80°C.

Esimerkki 124

4-/3-(1-butyylisulfamoyyli)-4-kloorifenyyli/-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini, sp. 130-135°C.

Esimerkki 125

4-(3-dietyylisulfamoyyli-4-kloorifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini, sp. 173-175°C.

Esimerkki 126

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(3,4,5-tri-metoksi-fenyyli-imino)-4-tiatsoliini, sp. 187-189°C.

Esimerkki 127

2-(3,4-etyleenidioksifenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-4-tiatsoliini, sp. 247-249°C.

Esimerkki 128

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-(3,4-metyleenidioksifenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini, sp. 187-189°C.

Esimerkki 129

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-(4-metoksifenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini, sp. 210-214°C.

Esimerkki 130

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-(4-fluorifenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini, sp. 234-236°C.

Esimerkki 131

2-(4-etoksifenyyli-imino)-3-metyyli-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-4-tiatsoliini, sp. 233°C.

Esimerkki 132

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(3-metyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini, sp. 193-194°C (metanolista).

Esimerkki 133

2-(5-kloori-2,4-dimetoksifenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-4-tiatsoliini, sp. 204-206°C.

Esimerkki 134

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(3-dimetyyliaminofenyyli-imino)-4-tiatsoliini, sp. 134-140°C.

Esimerkki 135

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2,4-dimetyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini, sp. 270-275°C.

Esimerkki 136

2-(2-etoksi-5-metyylifenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-4-tiatsoliini, sp. 194-197°C.

Esimerkki 137

4-(4-kloori-3-kloorisulfonyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyliiminotiatsolidin-4-oli hydrobromidi

Liuokseen, joka sisältää 6,64 g (0,02 moolia) 2-bromi-4'-kloori-3'-kloorisulfonyyliasetofenonia 40 ml:ssa asetonia, lisäämään sekoittaen liuos, joka sisältää 3-metyyli-1-fenyyliitioureaa, jolloin kohtalaisen itselämmityksen jälkeen tapahtuu kiteisen otsikkoyhdisteen erottuminen. Sekoitetaan edelleen 4 tunnin ajan huoneen lämpötilassa, jäädytetään reaktioseos sitten 0°C:seen ja suodatetaan värittömät kiteet.

1. haj.p. 220°C uudelleen jähmettyen

2. sp. 264-265 hajoten.

Analogisesti esimerkissä 137 annetun ohjeen mukaan saadaan vastaavasti substituoiduista kaavan II mukaisista yhdisteistä, joissa Z = halogeeni ja kaavan III mukaisista tioureoista esimerkiksi seuraavat kaavan XII mukaiset yhdisteet, joissa Z = halogeeni

a) 4-(4-kloori-3-kloorisulfonyylifenyyli)-2-(4-metoksifenyyli-imino)-3-metyylitiatsolidin-4-oli-hydrobromidi

b) 4-(4-kloori-3-kloorisulfonyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2-metyylifenyyli-imino)-tiatsolidin-4-oli-hydrobromidi, sp. 236-238°C (haj.),

c) 4-(4-kloori-3-kloorisulfonyylifenyyli)-2-(2-kloorifenyyli-imino)-3-metyylitiatsolidin-4-oli-hydrobromidi

d) 4-(4-kloori-3-kloorisulfonyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2,4-dimetyylifenyyli-imino)-tiatsolidin-4-oli-hydrobromidi

e) 3-etyyli-4-(4-kloori-3-kloorisulfonyylifenyyli)-2-(2-metyylifenyyli-imino)-tiatsolidin-4-oli-hydrobromidi

f) 2-(2,4-dietyylifenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-kloorisulfonyylifenyyli)-3-metyylitiatsolidin-4-oli-hydrobromidi

g) 4-(4-kloori-3-kloorisulfonyylifenyyli)-2-(4-kloorifenyyli-imino)-3-metyylitiatsolidin-4-oli-hydrobromidi

h) 4-(4-kloori-3-kloorisulfonyylifenyyli)-2-(4-fluorifenyyli-imino)-3-metyylitiatsolidin-4-oli-hydrobromidi.

Esimerkki 138

4-(4-kloori-3-metyylisulfamoyylifenyyli)-2-(4-metoksifenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrokloridi

10,6 g (0,02 moolia) 4-(4-kloori-3-kloorisulfonyylifenyyli)-2-(4-metoksifenyyli-imino)-3-metyylitiatsolidin-4-oli-hydrobromidia lisätään seokseen, joka sisältää 10 ml 40 %:sta metyyliamiinin vesiliuosta ja 150 ml metanolia ja sitä sekoitetaan 20 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Liuotin tislataan pois, jäännös liuotetaan 100 ml:aan etanolia, tehdään metanolinen tai etanolinen kloorivetyliuos happamaksi ja lämmitetään 2 tunnin ajan kiehuvana. Liuotin tislataan pois, jäännös kiteytetään eetterissä, etyyliasetaatissa tai di-isopropyylieetterissä ja suodatetaan kiteet pois. Sp. 257°C (haj.) (isopropanolista).

Analogisesti esimerkissä 138 annetun ohjeen mukaan saadaan vastaavasti substituoiduista kaavan XII mukaisista yhdisteistä, joissa Z = halogeeni vastaavasti substituoidun amiinin HNR^6R^7 tai ammoniakin kanssa reagoimisen jälkeen esimerkiksi seuraavassa kuvatut kaavan I mukaiset yhdisteet:

Esimerkki 139

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(4-metoksifenyyli-imino)-4-tiatsoliini-hydrokloridi, sp. 267°C (haj.).

Esimerkki 140

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrokloridi, sp. 242°C (haj.) (metanolista).

Esimerkki 141

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrokloridi, sp. 228-231°C (haj.).

Esimerkki 142

4-(3-n-butyylisulfamoyyli-4-kloorifenyyli)-2-(4-metoksifenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrokloridi, 102°C lähtien (haj.).

Esimerkki 143

4-(4-kloori-3-(1-heksyylisulfamoyyli)-fenyyli)-2-(4-metoksifenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrokloridi, lähtien 98°C (haj.).

Esimerkki 144

4-(3-bentsyylisulfamoyyli-4-kloorifenylyli)-2-(4-metoksifenylyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrokloridi, hajoaa lähtien 135°C.

Analogisesti esimerkissä 3 c annetun ohjeen mukaan saadaan antamalla kaavan HA mukaisten protonihappojen vaikuttaa kaavan I mukaisiin emäksisiin yhdisteisiin edelleen seuraavissa esimerkeissä kuvatut kaavan I mukaiset happoadditiosuolat:

Esimerkki 146

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenylyli)-3-metyyli-2-(3-trifluorimetyylifenylyli-imino)-4-tiatsoliini-hydrokloridi, sp. 222°C.

Esimerkki 147

4-(4-kloori-3-n-propyylisulfamoyylifenylyli)-3-metyyli-2-fenylyli-imino-4-tiatsoliini-hydrokloridi, sp. 239°C.

Esimerkki 148

4-/4-kloori-3-(4-metyylibentsyylisulfamoyyli)-fenylyli/-3-metyyli-2-fenylyli-imino-4-tiatsoliini, sp. 92-100°C.

Esimerkki 149

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenylyli)-2-(4-metoksifenylyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrokloridi, sp. 276°C.

Esimerkki 150

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenylyli)-3-metyyli-2-fenylyli-imino-4-tiatsoliini-amidosulfonaatti, sp. 296-298°C.

Esimerkki 151

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenylyli)-3-metyyli-2-(2,4-dimetyylifenylyli-imino)-4-tiatsoliini-hydrobromidi

3,41 g (0,01 moolia) 2-bromi-4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyylasetofenonia lisätään liuokseen, joka sisältää 1,83 g (0,01 moolia) 3-metyyli-1-(2,4-dimetyylifenylyli)-tioureaa 60 ml:ssa jääetikkaa ja sekoitetaan 20 minuutin ajan huoneen lämpötilassa. Sitten keitetään 20 minuutin ajan palautusjäähdyttäen, annetaan jäähtyä, lisätään reaktioseokseen 60 ml etyyliasetaatia tai diisopropyylieetteriä ja suodatetaan kiteet pois. Sp. 260-264°C (haj.).

Esimerkki 152

4-(4-kloori-3-kloorisulfonyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrobromidi

2,5 g (50 mmoolia) 4-(4-kloori-3-kloorisulfonyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-iminotiatsolidin-4-oli-hydrobromidia kuumentaan 220°C:seen esilämmitetyssä vaipassa tyhjössä (13,3 Pa) fosforipentoksidilla nopeasti. Aine sulaa kuohuten veden lohkeamisen seurauksena ja jähmettyy heti reaktion päätyttyä uudelleen kiteytyen. Heikosti vihreäksi värjäytyneitä kiteitä, sp. 264°C.

Analogisesti esimerkissä 152 annetun ohjeen mukaan saadaan vastaavasti substituoiduista yleisen kaavan XII mukaisista tiatsolidin-4-olijohdannaisista esimerkiksi seuraavat kaavan XI mukaiset tiatsoliini-johdannaiset

a) 4-(4-kloori-3-kloorisulfonyylifenyyli)-2-(4-metoksyfenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi

b) 4-(4-kloori-3-kloorisulfonyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2-metyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini-hydrobromidi sp. 250°C (haj.)

c) 4-(4-kloori-3-kloorisulfonyylifenyyli)-2-(2-kloorifenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi

d) 4-(4-kloori-3-kloorisulfonyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2,4-dimetyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini-hydrobromidi

e) 3-etyyli-4-(4-kloori-3-kloorisulfonyylifenyyli)-2-(2-metyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini-hydrobromidi

f) 2-(2,4-dietyylifenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-kloorisulfonyylifenyyli)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi

g) 4-(4-kloori-3-kloorisulfonyylifenyyli)-2-(4-kloorifenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi

h) 4-(4-kloori-3-kloorisulfonyylifenyyli)-2-(4-fluorifenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi.

Esimerkki 153

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini

Seokseen, joka sisältää 5 ml (noin 0,05 moolia) 40 % dimetyyliamiinin vesiliuosta ja 50 ml metanolia (tai etanolia), lisätään annoksittain ulkoisesti jäähdyttäen ja sekoittaen 4,8 g

(0,01 moolia) 4-(4-kloori-3-kloorisulfonyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrobromidia niin, että lämpötila ei mahdollisuuksien mukaan ylitä 35°C. Sekoitetaan 14 tunnin ajan huoneen lämpötilassa, tislataan liuotin vesisuihkutyhjössä ja saatetaan jäännös kiteytymään 50 ml:ssa vettä magneettisesti sekoittaen. Värittömiä kiteitä, sp. 187-181°C.

Analogisesti esimerkissä 153 annetun ohjeen mukaan saadaan vastaavasti substituoiduista kaavan XI mukaisista yhdisteistä reaktiossa vastaavasti substituoidun kaavan HNR^6R^7 mukaisen amiinin tai ammoniakkin kanssa esimerkiksi seuraavat kaavan I mukaiset tiatsoliinijohdannaiset:

- a) 4-(3-dietyylisulfamoyyli-4-kloorifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini
- b) 4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini
- c) 3-etyyli-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini
- d) 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2-metyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini
- e) 4-(3-dietyylisulfamoyyli-4-kloorifenyyli)-3-metyyli-2-(2-metyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini
- f) 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2-kloorifenyyli-imino)-4-tiatsoliini
- g) 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(4-metoksifenyyli-imino)-4-tiatsoliini
- h) 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2,4-dimetyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini
- i) 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-(4-kloorifenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini
- j) 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-(4-fluorifenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini.

Esimerkki 154

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini

0,01, moolia 4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliinia tai sen hydrokloridia sušpendoidaan seokseen, joka sisältää 110 ml tolueenia ja 50 ml vettä ja vesifaasi säädetään pH:hon 13-14 2N NaOH:lla. Kun on lisätty katalyyttiset määrät bentsyyli-trietyyli-ammoniumkloridia faasin-siirtkatalysaattoriksi ja 0,024 moolia dimetyylisulfaattia, lämmitetään reaktioseosta sekoittaen ja pitäen pH-arvon välillä 80-90°C ja lisätään noin 2 tunnin väliajoin kulloinkin noin 1 g-annokset dimetyylisulfaattia, kunnes ohutkerroskromatogrammi piihapolla (tolueeni-etyyliasetatti, 1:1) osoittavat reaktion päättyneen. Orgaanista faasia sekoitetaan ammoniakkin vesiliuoksen kanssa 4 tunnin ajan 40°C:ssa, kunnes mahdollisesti läsnä olevat dimetyylisulfaattimäärät ovat hajonneet, se kuivataan natriumsulfaattilla ja liuotin tislataan pois. Värittömiä kiteitä, sp. 179-180°C (jääetikasta).

Esimerkki 155

A) 4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-iminotiatsolidin-4-oli-hydrobromidi

Liuokseen, joka sisältää 1,66 g (0,01 moolia) 3-metyyli-1-fenyyliitioureaa 100 ml:ssa asetonia, lisätään magneettisesti sekoittaen liuos, joka sisältää 3,13 g (0,01 moolia) 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia 50 ml:ssa asetonia, jolloin reaktiolämpötila ei saa ylittää 30°C. 5 tunnin sekoittamisen jälkeen huoneen lämpötilassa suodatetaan kiteet pois. Sp. 164°C (haj.).

B) 4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-iminotiatsolidin-4-oli

a) 4,8 g (0,01 moolia a) 4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-iminotiatsolidin-4-oli-hydrobromidia jäähdytetään 70 ml:ssa metanolia 0°C:seen ja sitä sekoitetaan 30 min. - 1 tunnin ajan huoneen lämpötilassa, kun on lisätty 3 ml trietyyliamiinia. Metanoli tislataan lieviissä olosuhteissa tyhjössä pois, jolloin hauteen lämpötila pidetään alle 40°C, sekoitetaan jäännöstä 30 minuutin ajan vedessä ja suodatetaan kiteet pois. Sp. 125-129°C (haj.).

b) 5 g (0,01 moolia) 4-(4-kloori-3-kloorisulfonyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-iminotiatsolidin-4-oli-hydrobromidia lisätään seokseen, joka sisältää 50 ml metanolia ja 5 ml 20 % ammoniakin vesiliuosta, ja seosta sekoitetaan 3 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Liuotin tislataan lievissä olosuhteissa pois tyhjössä, jolloin hauteen lämpötila pidetään alle 40°C, sekoitetaan jäännöstä 30 minuutin ajan vedessä ja suodatetaan kiteet pois. Sp. 126-129°C (haj.).

c) 4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-tiatsolidin-4-oli-hydrokloridi

4 g (0,01 moolia) 4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-iminotiatsolidin-4-olia tehdään 150 ml:ssa asetonia, etyyliasetaattia tai eetteriä happamaksi kloorivedyn eetteriliuoksella ja kiteet suodatetaan pois 1 - 3 tunnin sekoittamisen jälkeen huoneen lämpötilassa. Sp. 179°C (haj.).

Analogisesti esimerkin 155 kanssa saadaan seuraavat taulukossa 4 esitetyt kaavan IV mukaiset yhdisteet.

Taulukko 4

(Merkkien selitys: Me = metyyli, Et = etyyli, Prop = propyyli, But = butyyli, Pent = pentyyli, Hex = heksyyli,

Bz = bentsyyli, i = iso, sek. = sekundäärinen, c = syklo. Substituentti Y sijaitsee fenyyli-
renkaan 4-asemassa, jolloin tiatsolirengas on kiinteästi 1- ja sulfamoyyliryhmä 3-asemassa)

Esimerkki N:o	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y	HA	Sp. *1) (°C)
156	Me	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	Cl	HBr	257
157	Me	2-Me	4-Cl	H	H	Me	Me	Cl	HBr	223
158	Me	4-F	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	247
159	Me	2-Et	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	276
160	But	2-Me	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	239
161	Me	2-OMe	4-Cl	H	H	Me	Me	Cl	HBr	242
162	Me	H	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -O		Cl	-	130
163	Me	2-Me	3-Cl	H	H	Me	Me	Cl	HBr	223
164	Me	4-NEt ₂	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	223
165	Me	H	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -N-Me -(CH ₂) ₂		Cl	-	148

Esimerkki N:o	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y	HA	Sp. *1) (°C)
166	Me	H	H	H	H	H	c-Prop	Cl	—	107
167	Me	H	H	H	H	H	c-Pent	Cl	—	178
168	Me	H	H	H	H	H	c-Pent	Cl	HCl	
169	Me	H	H	H	H	-CH ₂ -CH-Me O -CH ₂ -CH-Me		Cl	—	125
170	Me	H	H	H	H	H	c-Hex	Cl	—	113
171	Me	3-Me	H	H	H	H	H	Cl	HBr	178
172	Me	2-Me	3-Me	H	H	Prop	Prop	Cl	HBr	211
173	Me	H	H	H	H	H	Et	Cl	—	140
174	Me	H	H	H	H	H	4-Cl-Bz	Cl	—	77
175	Me	H	H	H	H	H	4-Me-Bz	Cl	—	85
176	Me	2-MeO	4-MeO	5-Cl	H	H	H	Cl	HBr	262
177	Me	2-Me	4-MeO	5-Cl	H	Prop	Prop	Cl	HBr	208
178	Me	H	H	H	H	H	4-MeO-Bz	Cl	—	68
179	Me	H	H	H	H	Me	But	Cl	—	119
180	Me	H	H	H	H	Prop	Prop	Cl	—	146

Esimerkki N:o	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y	HA	Sp. (°C)
181	Me	3-NMe ₂	H	H	H	H	H	Cl	HBr	169
182	Me	2-Me	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	249
183	Me	4-Cl	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	233
184	Me	2-Me	3-Me	H	H	Me	Me	Cl	HBr	245
185	Me	2-Cl	H	H	H	Et	Et	Cl	HBr	206
186	Me	2-Me	H	H	H	Et	Et	Cl	HBr	248
187	Me	2-Me	H	H	H	Me	But	Cl	HBr	—
188	Me	2-Me	4-Me	H	H	H	H	Cl	HBr	(amorfinen öljy) 220
189	Me	2-Me	4-Me	H	H	Prop	Prop	Cl	HBr	236
190	Me	2-EtO	5-Me	H	H	H	H	Cl	HBr	169
191	Me	2-MeO	4-Me	5-Me	H	H	H	Cl	HBr	255
192	Me	2-Me	H	H	H	Prop	Prop	Cl	HBr	216
193	Me	H	H	H	H	H	Prop	Cl	—	90
194	Me	H	H	H	H	H	3-Me-Pent	Cl	—	152
195	Me	H	H	H	H	-CH ₂ -CH-Me CH ₂ -CH ₂ -CH-Me		Cl	—	amorfinen

Esimerkki N:o	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y	HA	Sp. (°C)
196	Me	4-NEt ₂	H	H	H	H	H	Cl	HCl	180
197	Me	H	H	H	H	Et	Et	Cl	—	145
198	sek. But	H	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	203
199	Hex	H	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	231
200	c-Prop	H	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	264
201	c-Hex	H	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	233
202	Me	3-MeO	4-MeO	5-MeO	H	Me	Me	Cl	HBr	242
203	Prop	H	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	125
204	Me	4-CF ₃	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	223
205	Me	2-Cl	4-Cl	5-Me	H	Me	Me	Cl	HBr	242
206	Me	3,4-O-CH ₂ -O		H	H	Me	Me	Cl	HBr	234
207	Me	3,4-O-(CH ₂) ₂ -O		H	H	Me	Me	Cl	HBr	261
208	Me	3-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	Cl	HBr	240
209	Me	3,4-O-CH ₂ -O		H	H	H	H	Cl	HBr	283

Esimerkki N:o	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y	HA	Sp. ^{*1)} (°C)
210	Me	3,4-O-(CH ₂) ₂ -O		H	H	H	H	Cl	HBr	275
211	Me	3-CF ₃	H	H	H	H	H	Cl	HBr	234
212	Me	3-CF ₃	H	H	H	H	H	Cl	—	174
213	Me	3-CF ₃	H	H	H	H	H	Cl	HCl	208
214	Me	4-Me	H	H	H	H	H	Cl	HCl	184
215	Me	4-Me	H	H	H	H	H	Cl	HBr	256
216	Me	4-EtO	H	H	H	H	H	Cl	HBr	176.
217	Me	4-MeO	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	232
218	Me	2-Me	3-Me	H	H	H	H	Cl	HCl	189
219	Me	2-Et	H	H	H	H	H	Cl	HCl	170
220	Me	2-Et	H	H	H	H	H	Cl	—	124
221	Me	2-Et	H	H	H	H	H	Cl	HBr	177
222	Me	4-MeO	H	H	H	H	H	Cl	HBr	162
223	Me	4-MeO	H	H	H	H	H	Cl	HCl	179
224	Me	2-Me	4-MeO	H	H	H	H	Cl	HCl	191

Esimerkki N:o	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y	HA	Sp. *1) (°C)
225	Et	4-Me	H	H	H	H	H	Cl	HBr	212
226	Me	H	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	250
227	Me	H	H	H	H	Me	Me	Cl	—	138
228	Me	2-Cl	H	H	H	H	H	Cl	HBr	247
229	Me	H	H	H	H	Prop	Prop	Cl	HBr	201
230	Me	H	H	H	H	Prop	Prop	Cl	—	117
231	Me	2-Cl	H	H	H	Prop	Prop	Cl	HBr	227
232	Me	2-Cl	H	H	H	Prop	Prop	Cl	—	126
233	Me	4-Cl	H	H	H	H	H	Cl	HBr	168
234	Me	4-Cl	H	H	H	H	H	Cl	—	228
235	Me	4-NEt ₂	H	H	H	H	H	Cl	HBr	172
236	Me	4-NEt ₂	H	H	H	H	H	Cl	—	179
237	Me	2-Me	3-Me	H	H	H	Me	Cl	—	100
238	Me	H	H	H	H	-(CH ₂) ₅ -		Cl	—	110
239	Me	H	H	H	H	-(CH ₂) ₄ -		Cl	—	110
240	Me	H	H	H	H	H	Dodekyyli	Cl	—	(öljy)

Esimerkki N:o	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y	HA	Sp. (°C)
241	Me	H	H	H	H	But	H	Cl	—	120
242	Me	H	H	H	H	H	Hex	Cl	—	— (öljy)
243	Me	2-Me	3-Me	H	H	H	H	Cl	HBr	189
244	Me	2-Me	3-Me	H	H	H	H	Cl	—	110
245	Me	2-Me	3-Me	H	H	H	Me	Cl	HBr	237
246	Me	2-Me	H	H	H	H	sek. But	Cl	HBr	252
247	Me	3-Cl	H	H	H	H	H	Cl	HCl	205
248	Me	4-1-Prop	H	H	H	H	H	Cl	HCl	270
249	Me	2-Cl	H	H	H	H	H	Cl	HCl	186
250	Me	2-MeO	H	H	H	H	H	Cl	HCl	247
251	Me	4-EtO	H	H	H	H	H	Cl	HCl	174
252	Me	2-MeO	Cl	H	H	H	H	Cl	HCl	209
253	Me	3-CF ₃	H	H	H	H	H	Br	HBr	215
254	Me	3-CF ₃	H	H	H	H	H	Br	—	94
255	Et	H	H	H	H	H	H	Cl	HBr	249
256	Et	H	H	H	H	H	H	Cl	—	155

Esinerkki N:o	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y	HA	Sp. ^{*1)} (°C)
257	Me	H	H	H	H	H	H	Cl	HCl	179
258	Me	H	H	H	H	H	H	Cl	—	126
259	Me	H	H	H	H	H	H	Br	HBr	162
260	Me	H	H	H	Me	H	H	Cl	HBr	145
261	Me	H	H	H	Et	H	H	Cl	HBr	144
262	Me	H	H	H	H	H	c-Pent	Cl	—	94
263	Me	H	H	H	H	H	c-Hex	Cl	—	108
264	Me	H	H	H	H	H	c-Hex	Cl	HCl	
265	Me	H	H	H	H	H	Allyl	Cl	—	87
266	Me	H	H	H	H	Me	c-Hex	Cl	—	143
267	Me	H	H	H	H	H	Bz	Cl	—	73
268	Me	H	H	H	H	Me	Bz	Cl	—	69
269	Me	H	H	H	H	H	2,4-(MeO) ₂ -Bz	Cl	—	74
270	Me	H	H	H	H	H	2-Cl-Bz	Cl	—	77
271	Me	4-MeO	H	H	H	H	H	Br	HBr	177

Esimerkki N:o	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y	HA	Sp. ^{*1)} (°C)
272	Me	4-MeO	H	H	H	Prop	Prop	Cl	HBr	206
273	Prop	H	H	H	H	H	H	Cl	HBr	149
274	Allyyli	H	H	H	H	H	H	Cl	HBr	242
275	sek. But	H	H	H	H	H	H	Cl	HBr	260
276	Me	4-MeO	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	214
277	Me	H	H	H	H	H	c-Pent	Cl	HCl	164
278	Me	4-EtO	H	H	H	H	H	Cl	HBr	176
279	Me	4-Br	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	269
280	Me	2-Me	H	6-Me	H	Me	Me	Cl	HBr	244
281	Me	2-Br	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	242

* 1) Useimmat esitetyistä yhdisteistä sulavat hajoten.

Esimerkki 282

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini

a) 3-metyyli-4-okso-2-fenyyli-iminotiatsolidiini-hydrobromidi midi

10 g bromietikkahapon etyyliesteriä ja 9,95 g 1-metyyli-3-fenyyliitioureaa keitetään 150 ml:ssa asetonia 1 tunnin ajan pautausjäähdyttäen. Annetaan jäähtyä, suodatetaan kiteet pois ja pestään asetonilla. Sp. 212-215°C.

b) 3-metyyli-4-okso-2-fenyyli-iminotiatsolidiini

4 g 3-metyyli-4-okso-2-fenyyli-iminotiatsolidiini-hydrobromidia suspendoidaan 100 ml:aan etanolia ja seokseen lisätään 8,4 g trietyyliamiinia. Saatua liuosta sekoitetaan 3 tunnin ajan huoneen lämpötilassa, tislataan etanoli pois, lisätään jäännökseen vettä, uutetaan useamman kerran etyyliasetaatilla ja orgaanisen faasin natriumsulfaatilla kuivaamisen jälkeen tislataan liuotin pois. Keltainen viskoosi öljy.

c) 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini

-78°C:ssa argonilmakehässä sekoitettuun liuokseen, joka sisältää 3 g 5-bromi-2-klooribentseeni-dimetyylisulfonamidia 40 ml:ssa absol. tetrahydrofuraania, lisätään 10 minuutin kuluessa 20 mmoolia tert.-butyyllitiumia pentaanissa. Liuos pidettiin noin 60 minuuttia -78°C:ssa, sitten siihen lisättiin 2 g 3-metyyli-4-okso-2-fenyyli-iminotiatsoliinia ja reaktioseosta sekoitettiin yli yön huoneen lämpötilassa. Sekaan kaadetaan 15 ml kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta, uutetaan useamman kerran kloroformilla, pestään yhdistetyt orgaaniset faasit vedellä ja kuivataan magnesiumsulfaatilla. Kun kuiva-aine on suodatettu, lisätään 60 ml jäätikkoa, kuumennetaan 2 tuntia kiehuvana, tislataan liuotin pois ja kromatografoidaan piihappogeelipylväällä jäännöksen 5 ml:aan kloroformia liuotuksen jälkeen 1:1 etyyliasetaatti/tolueeniseoksella. Kiteitä, sp. 177-179°C.

Esimerkki 283

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini

a) N-metyyli-N'-fenyylikarbodi-imidi

Suspensioon, joka sisältää 2,05 g N-metyyli-N'-fenyyli-klooriformamidiini-hydrokloridia 8 ml:ssa kloroformia, lisätään 10-12°C:ssa 6 g 20 % natronlipeää. Seosta sekoitetaan 10 minuutin ajan, orgaaninen faasi erotetaan, vesifaasi uutetaan vielä kaksi kertaa kloroformilla ja kuivataan yhdistetyt orgaaniset faasit K_2CO_3 :lla. Kun kuiva-aine on suodatettu pois, saatetaan liuos reagoimaan eristämättä karbodi-imidiä.

b) 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-imino-4-tiatsoliini

Kohdassa a) valmistettu liuos lisätään hapelta suljetusti sekoitettuun liuokseen, joka sisältää 2,8 g 4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyyliasetofenoni-2-tiolia 55 ml:ssa kloroformia, sekoitetaan 2 tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja keitetään 4 tuntia edelleen palautusjäähdyttäen. Kun kloroformi on tislattu pois, keitetään jäännöstä 30 minuutin ajan 25 ml:ssa jäätikkoa, tislataan liuotin pois ja suoritetaan jäännökselle - kuten esimerkiksi 282 c) on kuvattu - piihappogeelipylväskromatografia etyyliasetaatit/tolueeni = 1:1 eluointiaineena. Kalpean keltaisia kiteitä, sp. 177-180°C.

Esimerkki 284

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini

a) N-metyyli-N'-fenyyli-klooriformamidiini-hydrokloridi

Sen jälkeen, kun 6,3 g fosgeenia oli johdettu 40 ml:aan absol. tetrahydrofuraania huoneen lämpötilassa, lisätään sekoitetaan 8 g 1-metyyli-3-fenyyliitioureaa, jolloin suspensio silmänräpäyksessä värjäytyy keltaiseksi. Kun on lisätty 0,5 ml dimetyyliformamidia, sekoitetaan 20 tunnin ajan huoneen lämpötilassa, johdetaan sitten fosgeenin pois haihduttamiseksi noin 30 minuutin ajan typpeä reaktioseoksen läpi, suodatetaan kiteet pois ja pestään tetrahydrofuraanissa. Kiteitä, sp. 169°C (haj.).

b) 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini

Seokseen, joka sisältää 3 g 4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyyliasetofenoni-2-tiolia ja 2,1 g N-metyyli-N'-fenyyli-klooriformamidiini-hydrokloridia 50 ml:ssa isopropanolia, tiputetaan 30 minuutin kuluessa kosteudelta suljettuna ja ulkoisesti jäädyttään liuos, joka sisältää 2 g trietyyliamiinia 10 ml:ssa isopropanolia, jolloin reaktiolämpötila pidetään välillä 10 ja 15°C.

Kun on lisätty 50 ml kloroformia, sekoitetaan yli yön huoneen lämpötilassa ja keitetään 1 tunnin ajan, kun on lisätty 20 ml jääetikkaa, palautusjäädyttään. Liuotin tislataan pois alennetussa paineessa, jäännös otetaan 10 ml:aan kloroformia, pestään orgaaninen faasi vedellä ja suoritetaan sille MgSO_4 :llä kuivauksen jälkeen pylväskromatografia (piihappogeeli, eluointiaine: etyyliasetatti/tolueeni, 1:1). Värittömiä kiteitä, sp. 178-180°C (etanoli/etyyliasetaatista).

Esimerkki 285

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsolidiini

a) 2-bromi-1-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-etanoli

Jääkylmään liuokseen, joka sisältää 3,1 g 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja 1 ml metyylioranssin vesiliuosta 20 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään sekoittaen 0,95 g natriumsyaaniboorihydridiä ja säädetään sitten nopeasti pH välille 3-4 tiputtamalla sekaan 1:1-seosta jääetikasta ja 2N HCl:stä, (indikaattori värjäytyy punaiseksi), ja pidetään pH tiputtamalla happoseosta seuraavassa silloin tällöin lisää. Noin 1 ½ tunnin kuluttua ei ohutkerroskromatogrammilla (piihappogeeli-valmislevyt Merck, etyyliasetatti ajoaineena) ollut enää osoitettavissa lähtöainetta. Kaadetaan sekaan 300 ml vettä, kyllästetään keittosuolalla ja uutetaan useasti etyyliasetatilla. Kun yhdistetyt orgaaniset faasit on pesty vedellä ja kuivattu natriumsulfaatilla, haihdutetaan kierto haihduttimessa. Värittömiä kiteitä, sp. 145°C (haj.).

b) S-/2-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-hydroksietyyli-N-metyyli-N'-fenyyli-isotiouronium-bromidi

1,6 g 2-bromi-1-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-etanolia lisätään liuokseen, joka sisältää 0,8 g 1-metyyli-3-fenyyli-tioureaa 30 ml:ssa asetonia. Kuin on sekoitettu huoneen lämpötilassa 48 tunnin ajan, tistalataan liuotin alennetussa paineessa ja kiteytetään jäännös di-isopropyylietterissä. Keltainen kiinteä aine, sp. 115°C (haj.).

c) 4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini

1,5 g S-/2-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-hydroksietyyli/-N-metyyli-N'-fenyyli-isotiouronium-bromidia liuotetaan 70 ml:aan metyleenikloridia ja sitä sekoitetaan 30 tunnin ajan huoneen lämpötilassa, kun on lisätty 14 g aktiivista mangaani-IV-oksidia. Epäorgaanisen sakan suodattamisen jälkeen sekoitetaan orgaanista faasia voimakkaasti 1 tunnin ajan natriumbikarbonaatin vesiliuoksessa, pestään kerran vedellä, lisätään 50 ml jääetikkaa, keitetään tunnin ajan palautusjäähdyttäen ja haihdutetaan alennetussa paineessa liuotin. Jäännös osoittautuu identtiseksi esimerkin 73 tuotteen kanssa ohutkerroskromatografisesti (Merck piihappogeelivalmislevyt, ajoaine etyyliasetaatti), sp. 168-171°C.

Esimerkki 286

4-(4-kloori-3-N-metyyli-N-sykloheksyyliisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini

Saadaan analogisesti esimerkissä 138 annetun ohjeen mukaan käyttämällä N-metyyli-N-sykloheksyyliamiinia amiiniaineosana. Väritömiä kiteitä, sp. 180-181°C.

Esimerkki 287

4-/4-kloori-3-(1-metyyli-4-piperatsinyylisulfonyyli)-fenyyli/-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini

Saadaan analogisesti esimerkissä 138 annetun ohjeen mukaan käyttämällä N-metyylipiperatsiinia amiiniaineosana. Väritömiä kiteitä, sp. 160°C (haj.).

Analogisesti esimerkissä 1 a) annetun ohjeen mukaan saadaan vastaavasti substituoiduista kaavan II mukaisista ketoneista, joissa X tarkoittaa klooria tai bromia ja Z tarkoittaa ryhmää NR^6R^7 , seuraavissa esimerkeissä esitetyt kaavan I mukaiset tiatsoliinit:

Esimerkki 288

4-(4-fluori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 281°C (haj.).

Esimerkki 289

3-metyyli-4-(4-metyyli-3-sulfamoyylifenyyli)-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrokloridi, sp. 268°C (haj.).

Esimerkki 290

3-metyyli-4-(dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 254°C (haj.).

Esimerkki 291

2-(4-metoksifenyyli-imino)-3-metyyli-4-(3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 234°C (haj.).

Esimerkki 292

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-(3-trifluorimetyylifenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 242°C.

Esimerkki 293

4-(4-kloori-3-metyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 269°C.

Esimerkki 294

3-allyyli-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 207°C (haj.).

Esimerkki 295

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-syklopentyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 236°C.

Esimerkki 296

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-sulko-oktyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 217°C.

Esimerkki 297

3-metyyli-4-(4-metyyli-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 226°C.

Esimerkki 298

2-(4-metoksifenyyli-imino)-3-metyyli-4-(4-metyyli-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 186°C.

Esimerkki 299

2-(2-kloorifenylyli-imino)-3-metyyli-4-(4-metyyli-3-dimetyyli-sulfamoyylifenyyli)-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 218°C.

Esimerkki 300

3-etyyli-4-(4-metyyli-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-fenylyli-imino-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 225°C.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden happoadditiosuoloista on saatavissa emäksen vaikutuksesta analogisesti esimerkeissä 2 a), 27 ja 35 b) annettujen ohjeiden mukaan seuraavissa esimerkeissä esitetyt emäksiset kaavan I mukaiset yhdisteet:

Esimerkki 301

3-metyyli-4-(3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-fenylyli-imino-4-tiatsoliini, sp. 254°C.

Esimerkki 302

2-(4-metoksifenyyli-imino)-3-metyyli-4-(3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-4-tiatsoliini, sp. 234°C.

Esimerkki 303

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(3-trifluorimetyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini, sp. 226°C.

Esimerkki 304

4-(4-kloori-3-metyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenylyli-imino-4-tiatsoliini, sp. 274°C.

Esimerkki 305

2-(4-bromifenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-4-tiatsoliini, sp. 185-188°C.

Esimerkki 306

2-(2-bromifenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-4-tiatsoliini, sp. 155°C.

Esimerkki 307

3-metyyli-4-(4-metyyli-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-fenylyli-imino-4-tiatsoliini, sp. 175°C.

Esimerkki 308

2-(4-metoksifenyyli-imino)-3-metyyli-4-(4-metyyli-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-4-tiatsoliini, sp. 180°C.

Esimerkki 309

2-(4-kloorifenyyli-imino)-3-metyyli-4-(4-metyyli-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-4-tiatsoliini, sp. 172°C.

Esimerkki 310

3-etyyli-4-(4-metyyli-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini, sp. 175°C.

Esimerkki 311

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2,6-dimetyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini, sp. 180°C.

Analogisesti esimerkissä 1 b) annetun ohjeen mukaan saadaan vastaavasti substituoiduista tiatsolidin-4-olijohdannaisista IV seuraavissa esimerkeissä esitetyt kaavan I mukaiset tiatsoliinijohdannaiset:

Esimerkki 312

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2,6-dimetyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 249°C.

Esimerkki 313

2-(2-bromifenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 245°C.

Esimerkki 314

2-(4-bromifenyyli-imino)-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 269°C.

Esimerkki 315

3-metyyli-4-(2-metyyli-5-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 236°C (haj.).

Esimerkki 316

3-metyyli-4-(3-metyyli-5-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 205°C (haj.).

Esimerkki 317

2-(2-kloorifenyyli-imino)-3-metyyli-4-(2-metyyli-5-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 234°C (haj.).

Esimerkki 318

2-(4-metoksifenyyli-imino)-3-metyyli-4-(3-metyyli-5-dimetyyli-sulfamoyylifenyyli)-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 247°C (haj.).

Esimerkki 319

i-(4-isopropyylifenyyli-imino)-3-metyyli-4-(3-metyyli-5-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 224°C (haj.).

Esimerkki 320

2-(4-kloorifenyyli-imino)-3-metyyli-4-(3-metyyli-5-dimetyyli-sulfamoyylifenyyli)-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 212°C (haj.).

Esimerkki 321

2-(4-fluorifenyyli-imino)-3-metyyli-4-(2-metyyli-5-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 225°C (haj.).

Esimerkki 322

3-metyyli-2-(2-metyylifenyyli-imino)-4-(2-metyyli-5-dimetyyli-sulfamoyylifenyyli)-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 263°C (haj.).

Esimerkki 323

2-(4-fluorifenyyli-imino)-3-metyyli-4-(3-metyyli-5-dimetyyli-sulfamoyylifenyyli)-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 222°C (haj.).

Esimerkki 324

3-metyyli-2-(2-metyylifenyyli-imino)-4-(3-metyyli-5-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 207°C (haj.).

Esimerkki 325

2-(2-kloorifenyyli-imino)-4-(2-kloori-5-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 227°C (haj.).

Esimerkki 326

2-(2-kloorifenyyli-imino)-4-(3-kloori-5-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 242°C (haj.).

Esimerkki 327

4-(3-kloori-5-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-(4-metoksifenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 228°C (haj.).

Esimerkki 328

3-etyyli-4-(3-kloori-5-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 230°C (haj.).

Esimerkki 329

3-metyyli-4-(2-metyyli-5-sulfamoyylifenyyli)-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 220°C (haj.).

Esimerkki 330

2-(2-kloorifenyyli-imino)-3-metyyli-4-(2-metyyli-5-sulfamoyylifenyyli)-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 195°C (haj.).

Esimerkki 331

3-metyyli-4-(3-metyyli-5-sulfamoyylifenyyli)-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 280°C (haj.).

Esimerkki 332

2-(4-kloorifenyyli-imino)-3-metyyli-4-(3-metyyli-5-sulfamoyylifenyyli)-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 257°C (haj.).

Esimerkki 333

2-(4-isopropyylifenyyli-imino)-3-metyyli-4-(3-metyyli-5-sulfamoyylifenyyli)-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 256°C (haj.).

Esimerkki 334

2-(4-metoksifenyyli-imino)-3-metyyli-4-(2-metyyli-5-sulfamoyylifenyyli)-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 170°C (haj.).

Esimerkki 335

4-(2-kloori-5-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-(4-metoksi-fenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 249°C.

Esimerkki 336

4-(2-kloori-5-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(4-metyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 205°C.

Esimerkki 337

4-(2-kloori-5-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 276°C (haj.).

Esimerkki 338

2-(2-kloorifenyyli-imino)-4-(2-kloori-5-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 254°C (haj.).

Esimerkki 339

3-etyyli-4-(2-kloori-5-sulfamoyylifenyyli)-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 257°C (haj.).

Esimerkki 340

4-(2-kloori-5-sulfamoyylifenyyli)-2-(3-trifluorimetyyli-fenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 268°C.

Esimerkki 341

4-(2-kloori-5-sulfamoyylifenyyli)-2-(4-metoksifenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 267°C (haj.).

Esimerkki 342

4-(2-kloori-5-metyylisulfamoyylifenyyli)-2-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 270°C (haj.).

Esimerkki 343

2-(2-kloorifenyyli-imino)-4-(2-kloori-5-metyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 257°C (haj.).

Esimerkki 344

3-etyyli-4-(2-kloori-5-metyylisulfamoyylifenyyli)-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 236°C (haj.).

Esimerkki 345

4-(2-kloori-5-metyylisulfamoyylifenyyli)-2-(3-trifluorimetyylifenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 208°C (haj.).

Esimerkki 346

4-(2-kloori-5-metyylisulfamoyylifenyyli)-2-(4-metoksifenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 257^o (haj.).

Esimerkki 347

4-(2-bromi-5-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 225-227^oC.

Esimerkki 348

4-(2-bromi-5-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-(2-kloorifenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 227^oC.

Esimerkki 349

4-(2-bromi-5-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2,4-dimetyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 227-228^oC (haj.).

Esimerkki 350

3-etyyli-4-(2-bromi-5-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-(2-metyyli-fenyyli-imino)-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 205-208^oC (haj.).

Kaavan I mukaisten yhdisteiden vastaavista happoadditiosuoloista on saatavissa emäksen vaikutuksesta analogisesti esimerkeissä 2 a, 27 ja 35b annettujen ohjeiden mukaan seuraavissa esimerkeissä esitetyt emäksiset kaavan I mukaiset yhdisteet:

Esimerkki 351

3-metyyli-4-(2-metyyli-5-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini, sp. 190^oC.

Esimerkki 352

3-metyyli-4-(3-metyyli-5-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini, sp. 166^oC.

Esimerkki 353

4-(2-kloori-5-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini, sp. 197^oC.

Esimerkki 354

4-(3-kloori-5-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini, sp. 167^oC.

Esimerkki 355

4-(2-kloori-5-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-(2-kloorifenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini, sp. 227°C.

Esimerkki 356

3-etyyli-4-(2-kloori-5-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini, sp. 201°C (haj.).

Esimerkki 357

4-(3-kloori-5-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-(2-kloorifenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini, sp. 163°C.

Esimerkki 358

3-metyyli-4-(2-metyyli-5-sulfamoyylifenyyli)-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini, sp. 188-191°C.

Esimerkki 359

3-metyyli-4-(3-metyyli-5-sulfamoyylifenyyli)-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini, sp. 210-212°C.

Esimerkki 360

4-(2-kloori-5-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini, sp. 198-200°C.

Esimerkki 361

4-(2-bromi-5-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini, sp. 204°C.

Esimerkki 362

4-(2-bromi-5-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2-kloorifenyyli-imino)-4-tiatsoliini, sp. 242°C (haj.).

Esimerkki 363

4-(2-bromi-5-dimetyylisulfomoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2,4-dimetyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini, sp. 260°C (haj.).

Esimerkki 364

3-etyyli-4-(2-bromi-5-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-(2-metyylifenyyli-imono)-4-tiatsoliini, sp. 209-210°C (haj.).

Esimerkki 365

2-(4-metoksifenyyli-imino)-3-metyyli-4-(2-metyyli-5-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-4-tiatsoliini, sp. 186-189°C.

Esimerkki 366

3-etyyli-4-(3-metyyli-5-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-(2-metyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini, sp. 155°C.

Esimerkki 367

2-(4-kloorifenyyli-imino)-3-metyyli-4-(3-metyyli-5-sulfamoyylifenyyli)-4-tiatsoliini, sp. 195°C.

Esimerkissä 1 a) annettua ohjetta vastaavasti saadaan vastaavasti substituoiduista kaavan II mukaisista ketoneista, joissa X tarkoittaa bromia ja Z NR⁶R⁷, seuraavissa esimerkeissä esitetyt kaavan I mukaiset tiatsoliinit:

Esimerkki 368

4-(2-kloori-5-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 247°C (haj.).

Esimerkki 369

4-(3-kloori-5-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 234°C (haj.).

Esimerkki 370

3-etyyli-4-(2-kloori-5-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 175°C (haj.).

Esimerkki 371

4-(2-kloori-5-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-(2-kloorifenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini-hydrobromidi, sp. 227°C (haj.).

Esimerkki 372

4-(2-kloori-5-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini sulamispisteeltään 195-197°C saadaan analogisesti esimerkissä 284 b) annetun ohjeen mukaan saattamalla 2'-kloori-5'-dimetyylisulfamoyyliasetofenoni-2-tioli reagoimaan N-metyyli-N'-fenyyliklooriformamidiini-hydrokloridin kanssa.

Käytetty 2'-kloori-5'-dimetyylisulfamoyyliasetofenoni-2-tioli saadaan vaalean keltaisena kidejauheena 2-asetyyli-2'-kloori-5'-dimetyylisulfamoyyliasetofenonin emäksisessä hydrolyysissä 5 % natronlipeän vesiliuoksen kanssa huoneen lämpötilassa argonilmakehä suojakaasuna.

2-asetyyylitio-2'-kloori-5'-dimetyylisulfamoyyliasetofenoni saadaan saattamalla 2-bromi-2'-kloori-5'-dimetyylisulfamoyyliasetofenoni reagoimaan etanolissa tioetikkahapon kanssa, joka neutraloitiin KOH:lla. Reaktion jälkeen kaadetaan reaktioseos veteen, uutetaan etyyliasetaatilla, kuivataan orgaaninen faasi magnesiumsulfaatilla ja kiteytetään liuotin haihduttamalla saatu jäännös isopropanolista (aktiivihiili). Sp. 84-88°C.

Analogisesti esimerkin 155 mukaan saadaan edelleen seuraavassa taulukossa 4a) esitetyt kaavan IV mukaiset yhdisteet.

Taulukko 4a):

(Merkkien selitys kuten taulukossa 4, substituentin Y asema on kulloinkin annettu, sulfamoyyliryhmä on kiinteästi 5-asemassa)

Esimerkki N:o	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y	HA	Sp. *1) (°C)
373	Me	H	H	H	H	Me	Me	2-Me	HBr	192
374	Me	H	H	H	H	Me	Me	3-Me	HBr	205
375	Me	2-Cl	H	H	H	Me	Me	2-Me	HBr	228
376	Me	4-MeO	H	H	H	Me	Me	3-Me	HBr	157
377	Me	4-iProp	H	H	H	Me	Me	3-Me	HBr	219
378	Me	4-Cl	H	H	H	Me	Me	3-Me	HBr	212
379	Me	4-F	H	H	H	Me	Me	2-Me	HBr	220
380	Me	2-Me	H	H	H	Me	Me	2-Me	HBr	225
381	Me	4-F	H	H	H	Me	Me	3-Me	HBr	217
382	Me	2-Me	H	H	H	Me	Me	3-Me	HBr	208
383	Me	2-Cl	H	H	H	Me	Me	2-Cl	HBr	186
384	Me	2-Cl	H	H	H	Me	Me	3-Cl	HBr	237
385	Me	4-MeO	H	H	H	Me	Me	3-Cl	HBr	225
386	Et	H	H	H	H	Me	Me	3-Cl	HBr	202
387	Me	H	H	H	H	H	H	2-Me	HBr	208
388	Me	2-Cl	H	H	H	H	H	2-Me	HBr	180
389	Me	H	H	H	H	H	H	3-Me	HBr	280
390	Me	4-Cl	H	H	H	H	H	3-Me	HBr	160
391	Me	4-iProp	H	H	H	H	H	3-Me	HBr	254
392	Me	4-OMe	H	H	H	H	H	2-Me	HBr	184
393	Me	4-OMe	H	H	H	Me	Me	2-Cl	HBr	177
394	Me	4-Me	H	H	H	Me	Me	2-Cl	HBr	197
395	Me	H	H	H	H	H	H	2-Cl	HBr	271
396	Me	2-Cl	H	H	H	H	H	2-Cl	HBr	254
397	Et	H	H	H	H	H	H	2-Cl	HBr	210
398	Me	3-CF ₃	H	H	H	H	H	2-Cl	HBr	268
399	Me	4-OMe	H	H	H	H	H	2-Cl	HBr	168
400	Me	H	H	H	H	H	Me	2-Cl	HBr	268
401	Me	2-Cl	H	H	H	H	Me	2-Cl	HBr	190
402	Et	H	H	H	H	H	Me	2-Cl	HBr	236
403	Me	3-CF ₃	H	H	H	H	Me	2-Cl	HBr	208

Esimerk- ki N:o	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y	HA	Sp. *1)
404	Me	4-OMe	H	H	H	H	Me	2-Cl	HBr	200
405	Me	H	H	H	H	Me	Me	2-Br	HBr	239
406	Me	2-Cl	H	H	H	Me	Me	2-Br	HBr	193
407	Me	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	2-Br	HBr	203
408	Et	2-Me	H	H	H	Me	Me	2-Br	HBr	188

Kaavan II mukaisten yhdisteiden valmistus

2-bromi-3'-metyyli-5'-sulfamoyyliasetofenonin valmistus

Suspensioon, joka sisältää 5 g (0,0234 moolia) 3'-metyyli-5'-sulfamoyyliasetofenonia 70 ml:ssa etyyliasetaatia tiputetaan noin 5 ml liuosta, joka sisältää 3,7 g (0,0294 moolia) bromia 30 ml:ssa etyyliasetaatia ja lämmitetään noin 40°C:ssa kunnes bromin väri äkkiä häviää. Nyt tiputetaan huoneen lämpötilassa sekoittaen nopeasti loppu bromiliuosta ja tislataan sitten liuotin pois. Kiteitä, sp. 188-191°C (isopropanolista).

Analogisella tavalla valmistettiin seuraavat bromiasetofenonit:

2,2'-dibromi-5'-dimetyylisulfamoyyli-asetofenoni, sp. 88°C,
 2-bromi-3'-kloori-5'-dimetyylisulfamoyyli-asetofenoni, sp. 77-78°C
 2-bromi-2'-kloori-5'-metyylisulfamoyyli-asetofenoni, sp. 99-101°C
 2-bromi-2'-kloori-5'-dimetyylisulfamoyyli-asetofenoni, sp. 87-88°C
 2-bromi-2'-kloori-5'-sulfamoyyliasetofenoni, sp. 152-154°C
 2-bromi-3'-metyyli-5'-dimetyylisulfamoyyliasetofenoni, sp. 71-75°C
 2-bromi-2'-metyyli-5'-dimetyylisulfamoyyliasetofenoni, sp. 69-71°C
 2-bromi-2'-metyyli-5'-sulfamoyyliasetofenoni, sp. 112-115°C.

2'-metyyli-5'-sulfamoyyliasetofenonin valmistus

Suspensioon, joka sisältää 2,7 g magnesiumlastuja (0,11 moolia) 2,5 g:ssa (0,043 moolia) vedetöntä alkoholia, lisätään 0,25 ml hiilitetrakloridia, jolloin lämpötila nousee 40°C:seen ja lisätään sitten tiputtaen hitaasti 75 ml etanolia (absol.). Lämmitetään kiehuvaan ja lisätään pieni osa liuosta, joka sisältää 17,6 g (0,11 moolia) malonihappodietyyliesteriä, 10 ml (0,17 moolia) absol. etanolia ja 12,5 ml dietyylieetteriä. Reaktion päästyä alkuun tiputetaan loppu liuoksesta sekaan niin, että seos ilman ulkoista lämmitystä pysyy kiehuvana. Sitten lämmitetään edelleen 3 tunnin ajan palautusjäähdyttämällä, jolloin magnesium liukenee, lisätään tiputtaen kiehumisen säilyttämällä liuos, joka sisältää 11,6 g (0,05 moolia) 2-metyyli-5-sulfamoyylilibentsoylikloridia 100 ml:ssa etyyliasetaatia ja keitetään edelleen 2 tunnin ajan palautusjäähdyttämällä. Reaktioseos kaadetaan huoneen lämpötilaan jäähdytyksen jälkeen seokseen, joka sisältää 15 g väkevää rikkihappoa, 200 ml vettä ja 300 ml etyyliasetaatia, uutetaan orgaaninen faasi erotetaan ja vesifaasi ravistellaan edelleen 2 kertaa etyyliasetaatilla. Kuivataan

magnesiumsulfaatilla, tislataan liuotin pois ja käytetään öljymäinen jäännös (2'-metyyli-5'-sulfamoyylibentsoyyli-malonihappodietyyliesteri) jatkossa enempää puhdistamatta.

Öljynä saatu 2'-metyyli-5'-sulfamoyylibentsoyylimaloniesteri lämmitetään hitaasti 110°C:seen, jolloin aloitetaan noin 80°C:sta lisätä tiputtaen 18 ml 85 % fosforihappoa. Lämmitetään CO₂-kehityksen päättymiseen ja kuumennetaan vielä puolen tunnin ajan 110°C:ssa. Kun on jäähdytetty lisätään noin 200 ml vettä, uutetaan useita kertoja etyyliasetaatilla, pestään yhdistetyt orgaaniset faasit vedellä, kuivataan MgSO₄:llä, haihdutetaan liuotin, lisätään jäännökseen di-isopropyylieetteriä ja suodatetaan kiteet pois. sp. 115-117°C.

Analogisella tavalla valmistetaan seuraavat sulfamoyyliasetofenonijohdannaiset:

- 2'-metyyli-5'-dimetyylisulfamoyyli-asetofenoni, sp. 54-56°C
- 3'-metyyli-5'-sulfamoyyli-asetofenoni, sp. 165-168°C
- 3'-metyyli-5'-dimetyylisulfamoyyli-asetofenoni, sp. 106-109°C
- 2'-kloori-5'-sulfamoyyli-asetofenoni, sp. 114-116°C
- 2'-kloori-5'-dimetyylisulfamoyyli-asetofenoni, sp. 79°C
- 2'-kloori-5'-metyylisulfamoyyli-asetofenoni, sp. 74-75°C
- 3'-kloori-5'-dimetyylisulfamoyyli-asetofenoni, sp. 100-102°C
- 2'-bromi-5'-dimetyylisulfamoyyli-asetofenoni, sp. 97-99°C.

3-sulfamoyylibentsoyylikloridi

Saadaan palautusjäähdyttäen vastaavaan sulfamoyylibentsoehappojohdannaista noin 15-20 kertaisessa tionyylikloridiylimäärässä HCl-kehityksen loppuun saakka ja seuraavaksi tislaamalla pois tionyylikloridi.

Tällä tavalla valmistettiin seuraavat yhdisteet:

- 2-metyyli-5-sulfamoyylibentsoyylikloridi, sp. 160-161°C
- 2-metyyli-5-dimetyylisulfamoyylibentsoyylikloridi, sp. 84-89°C
- 3-metyyli-5-sulfamoyylibentsoyylikloridi, sp. 152-155°C
- 3-metyyli-5-dimetyylisulfamoyylibentsoyylikloridi, sp. 72°C
- 2-kloori-5-sulfamoyylibentsoyylikloridi, sp. 114-116°C
- 2-kloori-5-dimetyylisulfamoyylibentsoyylikloridi, sp. 79°C
- 2-kloori-5-metyylisulfamoyylibentsoyylikloridi, sp. 74-75°C
- 3-kloori-5-dimetyylisulfamoyylibentsoyylikloridi, sp. 74-76°C
- 2-bromi-5-dimetyylisulfamoyylibentsoyylikloridi.

Sulfamoyylibentsoehapot

Saadaan lisäämällä vastaavat kloorisulfonyylibentsoehapot etanoliseen liuokseen, joka sisältää vähintään 3 moolia amiinia. HNR⁶R⁷ huoneen lämpötilassa:

2-bromi-5-dimetyylibentsoehappo, sp. 174-176°C

3-kloori-5-dimetyylibentsoehappo, sp. 155-156°C

3-metyyli-5-sulfamoyylibentsoehappo, sp. 258-262°C

3-metyyli-5-dimetyylisulfamoyylibentsoehappo, sp. 157-162°C

2-metyyli-5-sulfamoyylibentsoehappo, sp. 247-251°C

2-metyyli-5-dimetyylisulfamoyylibentsoehappo, sp. 173-175°C

2-kloori-5-dimetyylisulfamoyylibentsoehappo, sp. 170°C

2-kloori-5-metyylisulfamoyylibentsoehappo, sp. 174°C

Vastaavat kloorisulfonyylibentsoehapot saadaan sinänsä tunnetulla tavalla lämmittämällä bentsoehappoja kloorisulfonihappojen kanssa välillä 120-165°C ja seuraavaksi hajottamalla jäähtynyt reaktioseos tiputtamalla jää-vesiseokseen:

2-metyyli-5-kloorisulfonibentsoehappo, sp. 151-155°C

3-metyyli-5-kloorisulfonyylibentsoehappo, sp. 176-180°C

3-kloori-5-kloorisulfonyylibentsoehappo,

2-bromi-5-kloorisulfonyylibentsoehappo.

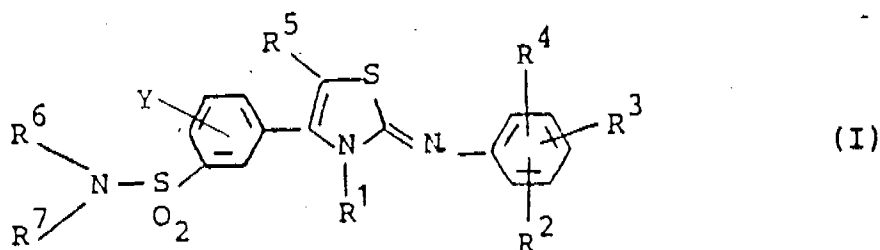
Taulukko 5

Esittää eräitä valmistettuja tioureoita III, jotka saadaan kirjallisuudesta tunnetuilla menetelmillä (vrt. esim. Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie, nide 9, s. 884, 4 painos, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1955)

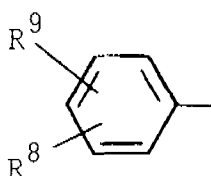
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Sp. (°C)
Me	2-Cl	4-Cl	5-Me	132
Hex	H	H	H	77
c-Prop	H	H	H	124
Me	-O-CH ₂ -O-		H	133
Me	-O-(CH ₂) ₂ -O-		H	173
Me	3-NMe ₂	H	H	133
Me	4-CF ₃	H	H	145
Me	3-MeO	4-MeO	5-MeO	167
Me	2-MeO	4-MeO	5-Cl	193
Me	2-EtO	5-Me	H	111
Me	2-MeO	4-Me	5-Me	135
Me	2-Cl	H	H	146
Me	4-F	H	H	93
Me	2-Me	4-Me	H	153
Me	2-Me	4-Cl		127
Et	2-Me	H	H	66

Patenttivaatimukset.

1. Tiatsoliinijohdannaiset, tunnettu siitä, että ne ovat yleisen kaavan I mukaiset



jossa R^1 tarkoittaa C_1 - C_8 -alkyyli-, 3-8 C-atomia sisältävää sykloalkyyli- tai 3-4 C-atomia sisältävää alkenyyli-ryhmää, R^2 , R^3 ja R^4 tarkoittavat vety-, halogeeniatomia, kulloinkin 1-4 C-atomia sisältävää alkyyli- tai alkoksiryhmää, metyleenidioksi-, etyleenidioksi-, dimetyyli- tai dietyyliaminoryhmää, trifluorimetyyli-ryhmää, R^5 tarkoittaa vetyatomia tai 1-3 C-atomia sisältävää alkyyli-ryhmää, R^6 tarkoittaa vetyatomia tai 1-6 C-atomia sisältävää alkyyli-ryhmää, R^7 tarkoittaa vetyatomia, 1-12 C-atomia sisältävää alkyyli-, 3-12 C-atomia sisältävää sykloalkyyli-, allyyli-, fenyylieytyyli- tai

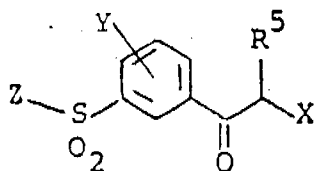
bentsyyli-ryhmää , jossa R^8 ja R^9 ovat saman-

tai erilaiset ja tarkoittavat vetyatomia, metyyli-ryhmää, klooriatomia tai metoksi-ryhmää, tai R^6 ja R^7 ovat mahdollisesti haavautuneen kaikkiaan 8 C-atomia sisältävän alkyleeniketjun toisiinsa sitomat, jolloin yksi metyleeniryhmä voi olla O-atomin tai yksi $N-CH_3$ -ryhmän korvaama, ja Y tarkoittaa vetyatomia, halogeeniatomia tai 1-3 C-atomia sisältävää alkyyli-ryhmää, sekä niiden farmakologisesti hyväksyttävien happojen kanssa muodostetut happoadditiosuolat.

2. 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini.
3. 4-(4-kloori-3-dietyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini.
4. 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-(2-kloorifenyyli-imino)-3-metyyli-4-tiatsoliini.
5. 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2-metyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini.
6. 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2,4-dimetyylifenyyli-imino)-4-tiatsoliini.
7. 4-(2-kloori-5-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2-fenyyli-imino)-4-tiatsoliini.
8. 4-(3-kloori-5-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini.
9. 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-(4-ketoksi-fenyyli-3-metyyli-imino-4-tiatsoliini).
10. 4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-fenyyli-imino-4-tiatsoliini.

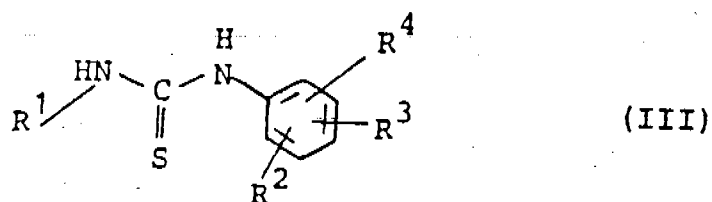
11. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) yleisen kaavan II mukaiset yhdisteet

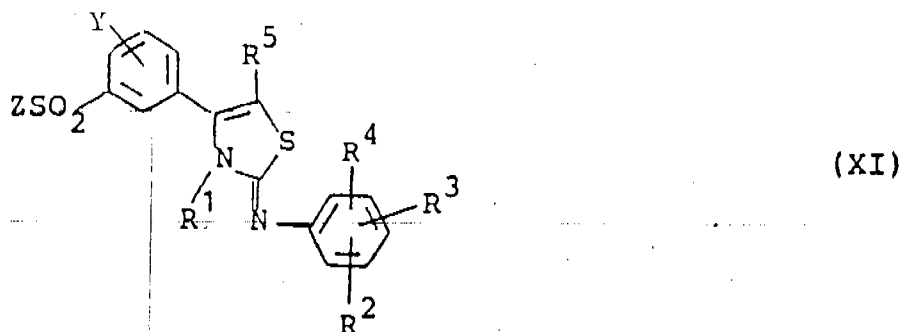


(II)

jossa R^5 :llä ja Y:llä on annettu merkitys,
 Z tarkoittaa halogeeniatomia tai ryhmää R^6R^7N- , jossa R^6 :lla ja R^7 :llä on annettu merkitys ja
 X on lähtevä ryhmä,
 saatetaan kondensoivissa reaktio-olosuhteissa reagoimaan yleisen kaavan III mukaisen tioureaan

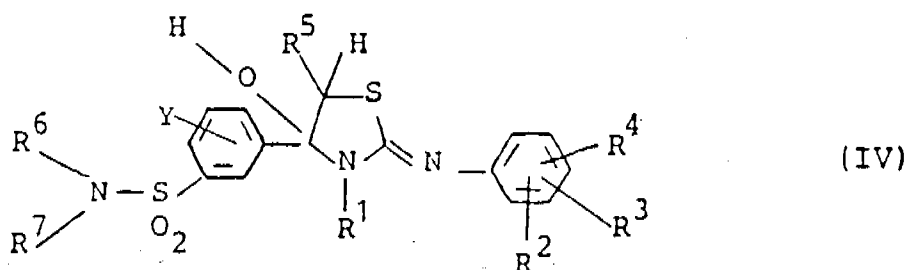


jossa $R^1 - R^4$:llä on edellä annettu merkitys ja tapauksessa, jossa Z tarkoittaa halogeeniatomia, saatu kaavan XI mukainen yhdiste



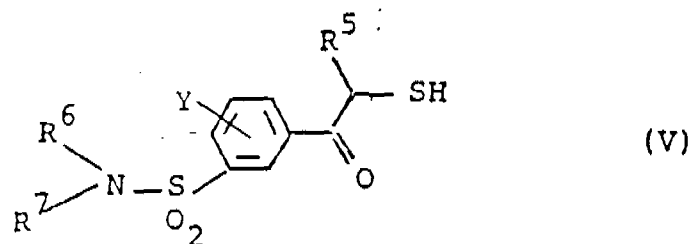
jossa R^1 :llä, R^2 :lla, R^3 :lla, R^4 :llä, R^5 :llä ja Y:llä on kaavassa I annetut merkitykset ja Z tarkoittaa halogeeniatomia, seuraavaksi saatetaan reagoimaan yleisen kaavan HNR^6R^7 mukaisen amiinin kanssa, jossa R^6 :lla ja R^7 :llä on annettu merkitys tai

b) yleisen kaavan IV mukaisista yhdisteistä

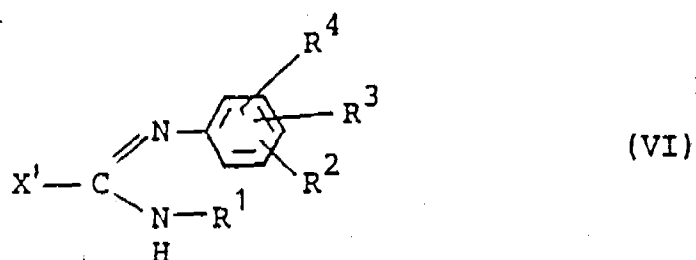


joissa $R^1 - R^7$:llä ja Y:llä on annettu merkitys, lohkaistaan vettä, tai

c) yleisen kaavan V mukaiset yhdisteet

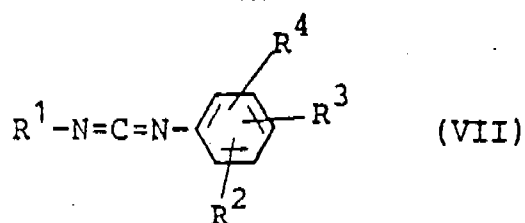


saatetaan reagoimaan yleisen kaavan VI mukaisten yhdisteiden kanssa



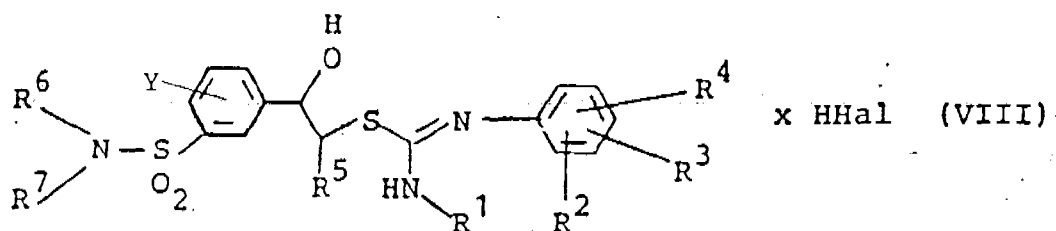
jolloin R^1 - R^7 :llä on annettu merkitys ja X' on lähtevä ryhmä, tai

d) kaavan V mukaiset yhdisteet saatetaan reagoimaan karbodi-imidien VII kanssa

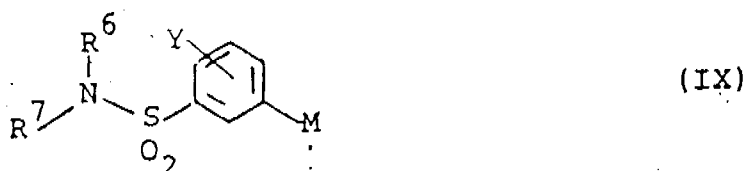


jolloin R^1 - R^4 :llä on annettu merkitys tai

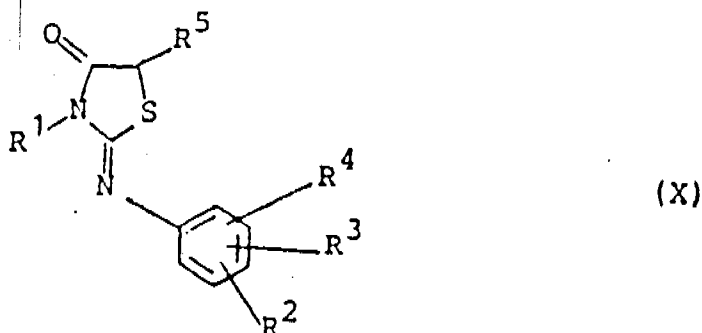
e) yleisen kaavan VIII mukaiset yhdisteet



jossa R^1 - R^7 :llä ja Y:llä on annettu merkitys ja Hal tarkoittaa klooria tai bromia, käsitellään hapettimella, tai
f) yleisen kaavan IX mukaiset yhdisteet,

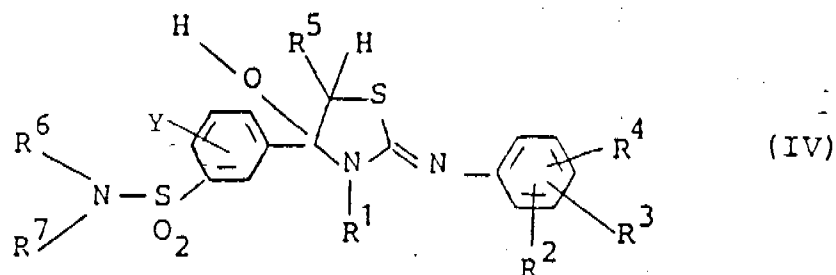


joissa R^6 ja R^7 eivät tarkoita vetyatomia eikä Y tarkoita bromia eikä jodia, mutta joilla muuten on edellä annettu merkitys, ja M tarkoittaa litiumia tai MgBr-ryhmää, saatetaan reagoimaan yleisen kaavan X mukaisten yhdisteiden kanssa



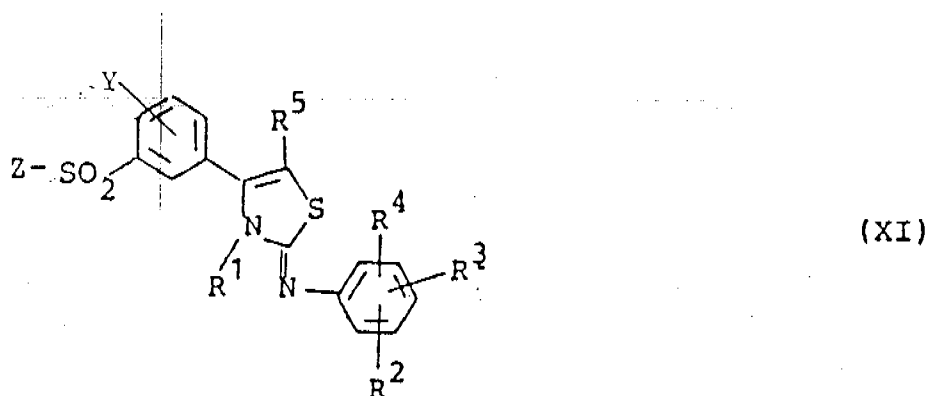
jossa R^1 - R^5 :llä on annettu merkitys ja saadulle reaktiotuotteelle suoritetaan hydrolyysi ja dehydrataatio ja mahdollisesti ne yleisen kaavan I mukaiset teitä a) - f) myöten saadut yhdisteet, joissa R^6 ja/tai R^7 tarkoittaa vetyatomia, muutetaan tavallisesti alkyloiden yhdisteiksi, joissa R^6 :ja/tai R^7 :llä on muu yllä annetuista merkityksistä, ja mahdollisesti saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan yleisen kaavan H-A mukaisten orgaanisten tai epäorgaanisten happojen avulla happoadditiosuoloikseen tai saadut yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden suolat muutetaan emästen avulla vapaiksi kaavan I mukaisiksi emäksiksi yhdisteiksi.

12. Kaavan IV mukaiset yhdisteet, tunnettu siitä, että R^1 - R^7 :llä ja Y:llä



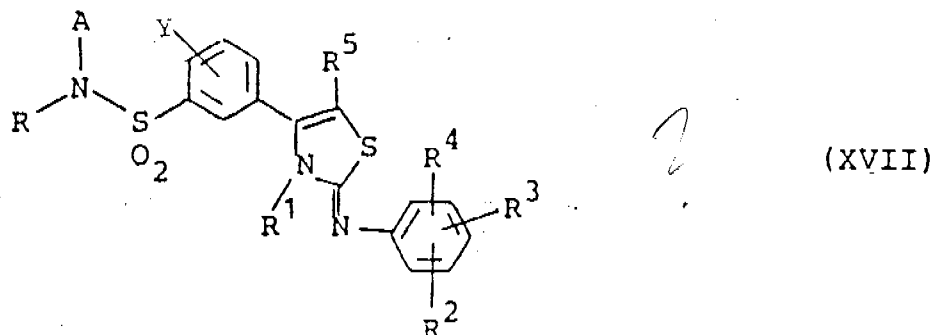
on kaavassa I annettu merkitys, sekä niiden happoadditiosuolat.

13. Yleisen kaavan XI mukaiset yhdisteet



tunnettu siitä, että R^1 - R^5 :llä ja Y:llä on kaavassa I annetut merkitykset ja Z tarkoittaa halogeenia, sekä niiden happoadditiosuolat.

14. Yleisen kaavan XVII mukaiset yhdisteet, tunnettu siitä, että



R^1 - R^5 :llä ja Y:llä on kaavassa I annetut merkitykset, R tarkoittaa R^6 tai R^7 ja A tarkoittaa alkali- tai maa-alkalimetallin kationia.

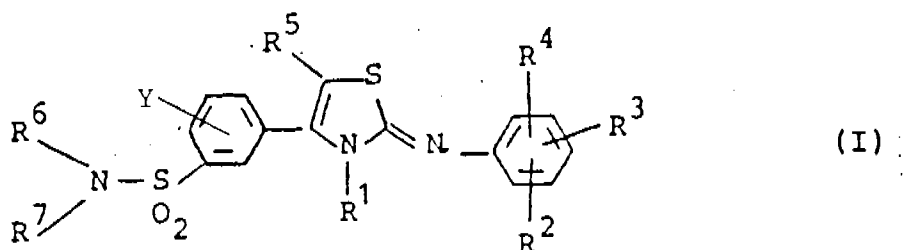
~~15.~~ Farmaseuttiset valmisteet, joilla on vaikuttava teho seerumilipoproteiinikirjoon, t u n n e t t u siitä, että ne muodostuvat patenttivaatimuksen 1 mukaisista yhdisteistä tai sisältävät patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä.

~~16.~~ Menetelmä farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseksi, joilla on vaikuttava teho seerumilipoproteiinikirjoon, t u n n e t t u siitä, että patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste saatetaan mahdollisesti yhdessä farmaseuttisten kantaja-aineiden ja/tai stabilisaattoreiden kanssa terapeuttisiin tarkoituksiin soveltuvaan käyttömuotoon.

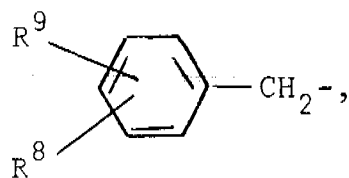
~~17.~~ Patenttivaatimuksen 1 mukaisten yhdisteiden käyttö, t u n n e t t u siitä, että se kohdistuu seerumilipoproteiinikirjoon vaikuttamiseen.

Patentkrav.

1. Tiazolinderivat, k ä n n e t e c k n a d e av den allmänna formeln I



vari R^1 är C_1 - C_8 -alkyl, cykloalkyl med 3-8 C-atomer eller alkenyl med 3-4 C-atomer, R^2 , R^3 och R^4 är väte, halogen, alkyl eller alkoxi med i vart och ett fall 1-4 C-atomer, metylendioxi, etylendioxi, dimetyl- eller dietylamino, trifluormetyl, R^5 är väte eller alkyl med 1-3 C-atomer, R^6 är väte eller alkyl med 1-6 C-atomer, R^7 är väte, alkyl med 1-12 C-atomer, cykloalkyl med 3-12 C-atomer, allyl, fenyletyl- eller en bensylrest



vari R^8 och R^9 är lika eller olika och betyder väte, metyl, klor eller metoxo, eller R^6 och R^7 är förenade via en eventuellt förgrenad alkylenkedja med totalt 8 C-atomer, vari en metylengrupp kan vara ersatt med en O-atom eller en $N-CH_3$ -grupp, och Y är väte, halogen eller alkyl med 1-3 C-atomer, och deras syraadditionssalt med farmakologiskt fördragbara syror.

2. 4-(4-klor-3-dimetylsulfamoylfenyl)-3-metyl-2-fenylimino-4-tiazolin.

3. 4-(4-klor-3-dietylsulfamoylfenyl)-3-metyl-2-fenylimino-4-tiazolin.

4. 4-(4-klor-3-dimetylsulfamoylfenyl)-2-(2-klor-fenylimino)-3-metyl-4-tiazolin.

5. 4-(4-klor-3-dimetylsulfamoylfenyl)-3-metyl-2-(2-metylfenylimino)-4-tiazolin.

6. 4-(4-klor-3-dimetylsulfamoylfenyl)-3-metyl-2-(2,4-dimetylfenyl-imino)-4-tiazolin.

7. 4-(2-klor-5-dimetylsulfamoylfenyl)-3-metyl-2-2-fenylimino-4-tiazolin.

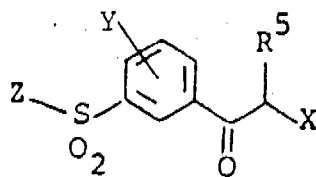
8. 4-(3-klor-5-dimetylsulfamoylfenyl)-3-metyl-2-fenylimino-4-tiazolin.

9. 4-(4-klor-3-dimetylsulfamoylfenyl)-2-(4-metoxifenylimino)-3-metyl-4-tiazolin.

10. 4-(4-klor-3-sulfamoylfenyl)-3-metyl-2-fenylimino-4-tiazolin.

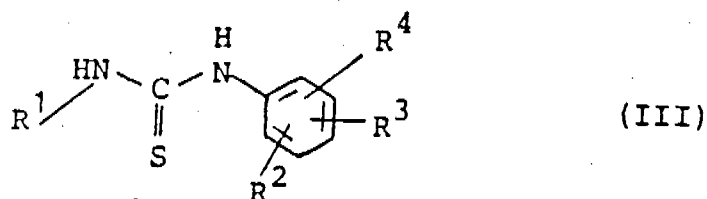
11. Förfarande för framställning av föreningarna enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

a) omsätter föreningar med den allmänna formeln II

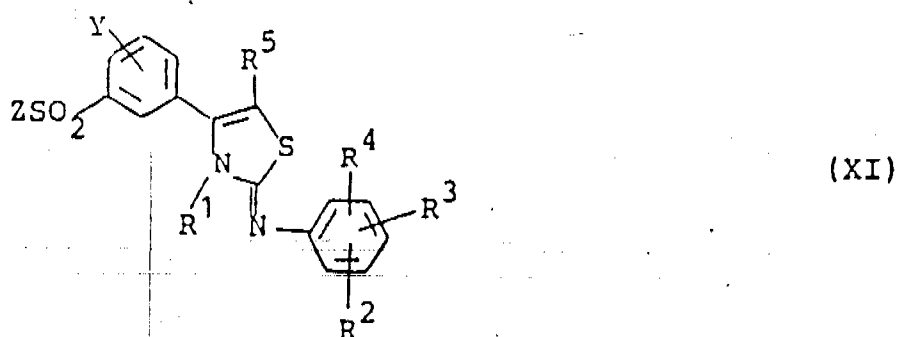


(II)

vari R^5 och Y har angiven betydelse, Z står för halogen eller R^6R^7N - med den för R^6 och R^7 angivna betydelsen och X är en avgående grupp, under kondenserande reaktionsförhållanden med ett tiourinämne med den allmänna formeln III

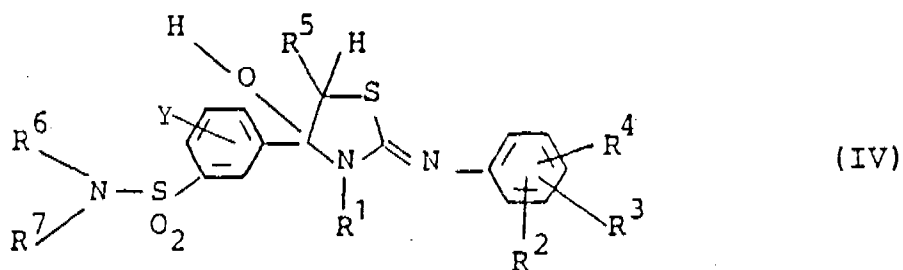


vari R^1 till R^4 har angivna betydelse, och ifall Z står för halogen, bringar en erhållen förening med formeln XI



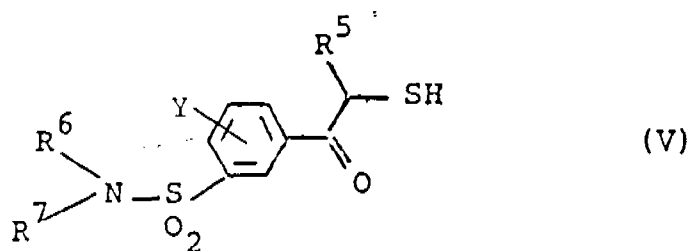
vari R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 och Y har de för formel I angivna betydelserna och Z betecknar halogen, till omsättning med en amin med den allmänna formeln HNR^6R^7 , vari R^6 och R^7 har angiven betydelse, eller

b) avsjälker vatten ur föreningar med den allmänna formeln IV

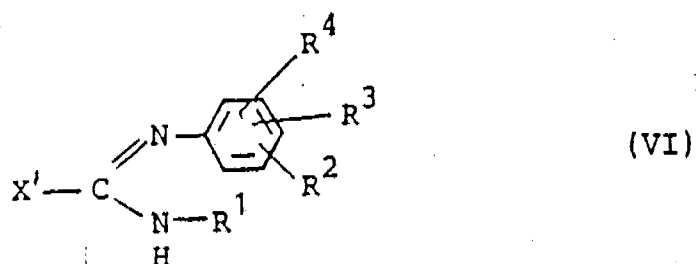


vari R^1 till R^7 och Y har angivna betydelse, eller

c) bringar föreningar med den allmänna formeln V

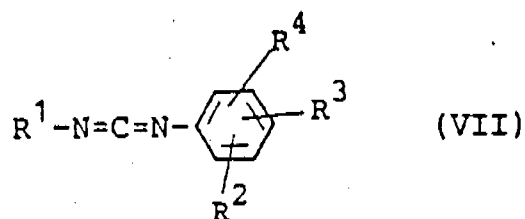


till reaktion med föreningar med den allmänna formeln VI



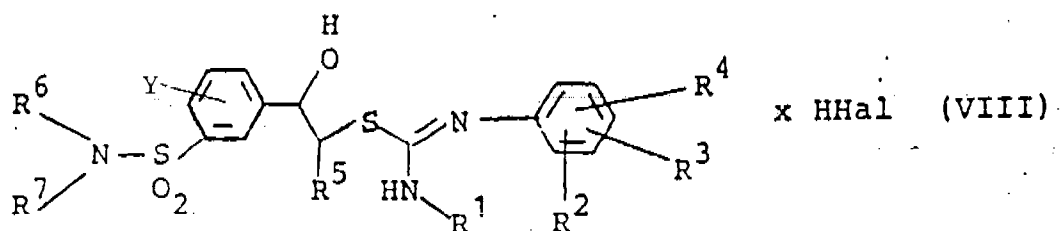
varvid R^1 till R^7 har angiven betydelse och X' är en avgående grupp, eller

d) omsätter föreningar med formeln V med krabodiimider VII



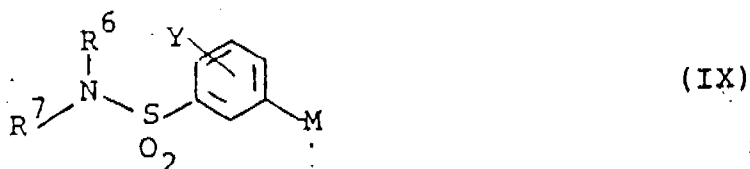
varvid R^1 till R^4 har angiven betydelse, eller

e) behandlar föreningar med den allmänna formeln VIII

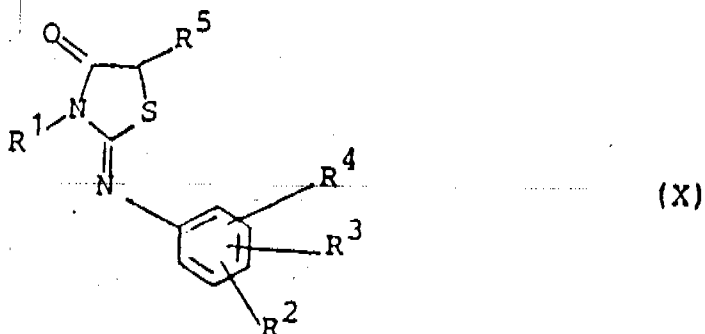


vari R^1 till R^7 och Y har angiven betydelse och Hal står för klor eller brom, med ett oxidationsmedel, eller

f) omsätter föreningar med den allmänna formeln IX

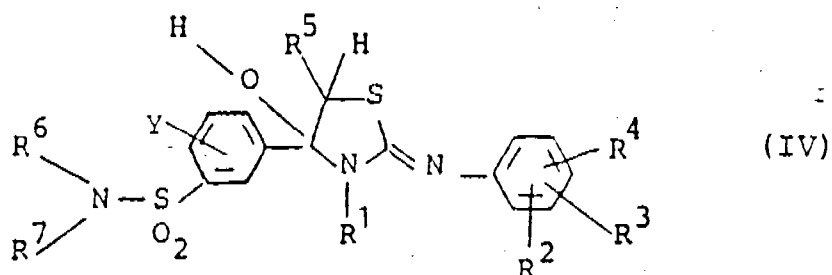


vari R^6 och R^7 ej står för väte och Y ej står för brom och jod men i övrigt har ovannämnda betydelse och M står för litium eller en MgBr-grupp, med föreningar med den allmänna formeln X



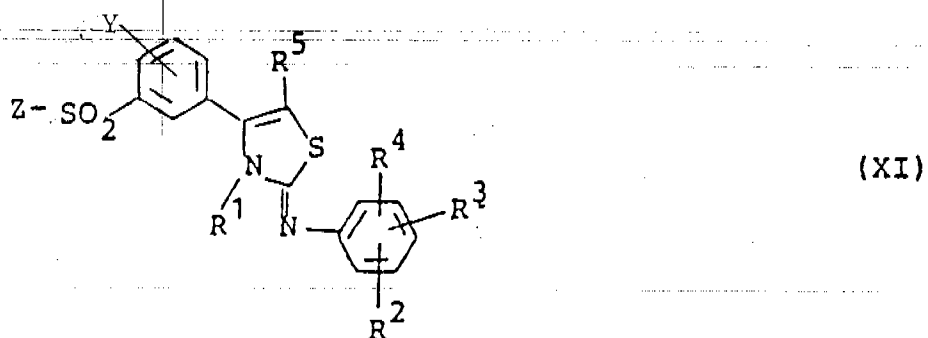
vari R^1 till R^5 har angivna betydelse, och underkastar den erhållna reaktionsprodukten hydrolys och dehydratisering, och eventuellt överför de enligt stegen a) till f) erhållna föreningarna med den allmänna formeln I, vari R^6 och/eller R^7 betyder väte, genom vanlig alkylering i föreningar, varo R^6 och/eller R^7 har en annan av ovan angivna betydelser, och eventuellt överför en erhållen förening med formeln I med organiska eller oorganiska syror med den allmänna formeln H-A i deras syraadditionssalt eller erhållna salt av föreningar med den allmänna formeln I med baser i de fria basiska föreningarna med formeln I.

12. Föreningar med formeln IV



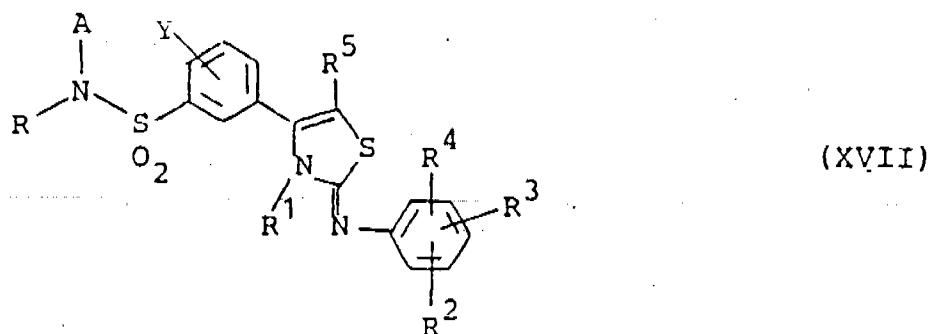
vari R^1 till R^7 och Y har de för formel I nämnda betydelserna, jämte deras syraadditionssalter.

13. Föreningar med den allmänna formeln XI



vari R^1 till R^5 och Y har de för formeln I angivna betydelserna och Z står för halogen, samt deras syraadditionssalt.

14. Föreningar med den allmänna formeln XVII



vari R^1 till R^5 och Y har den för formeln I nämnda betydelsen, R betecknar samma som R^6 eller R^7 och A är katjonen av en alkali- eller jordalkalimetall.

15. Farmaceutiska preparat med serumlipoproteinspektret påverkande aktivitet, k ä n n e t e c k n a t därav, att det består respektive innehåller en förening enligt patentkravet 1.

16. Förfarande för framställning av farmaceutiska preparat med en serumlipoproteinspektret påverkande aktivitet, k ä n n e t e c k n a t därav, att man bringar en förening enligt patentkravet 1, eventuellt med farmaceutiska bärare och/eller stabilisatorer, i en för terapeutiska ändamål lämplig användningsform.

17. Användning av föreningar enligt patentkravet 1 för påverkning av serumlipoproteinspektret.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

762140 (1070 277/14)
 762920 (- - -)

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

FI P-61487 (1070 277/18)

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

Merkittäse hakemusjulkaisun (esim. suksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastausjulkaisun kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

RP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

16/2-88 Rein Tihoonen

Allekirjoitus