[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 60394
C Patentti myönnetty 11 01 1982
(45) Patent meddelat
(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 D 233/64, 231/12, 237/08, 239/26, 241/12, 249/02, 261/08, 263/32, 275/02, 277/26, 285/04

SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus — Patentansökning 763443
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 30.11.76
(23) Alkupäivä — Giltighetsdag 03.03.72
(41) Tulut julkiseksi — Blivit offentlig 30.11.76
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 30.09.81
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 09.03.71
22.07.71 Iso-Britannia-Storbritannien(GB)
6352/71, 34334/71

(71) Smith Kline & French Laboratories Limited, Mundells, Welwyn Garden City, Hertfordshire, Englanti-England(GB)

(72) Graham John Durant, Welwyn Garden City, Herts., John Colin Emmett, Kimpton, Herts., Charon Robin Ganellin, Welwyn Garden City, Herts., Englanti-England(GB)

(74) Berggren Oy Ab

(54) Heterosykliset aminoalkyylitioeetterivälituotteet - Heterocykliska aminoalkyltioetermellanprodukter

(62) Jakamalla erotettu hakemuksesta 580/72 (kuulutusjulkaisu 60393) - Avdelad från ansökan 580/72 (utläggningsskrift 60393)

Tämä keksintö kohdistuu uusiin heterosyklisiin aminoalkyylitioeettereihin, joita käytetään välituotteina valmistettaessa histamiini-H_2-reseptoriantagonisteina toimivia urea-, tiourea- ja guanidiiniyhdisteitä.

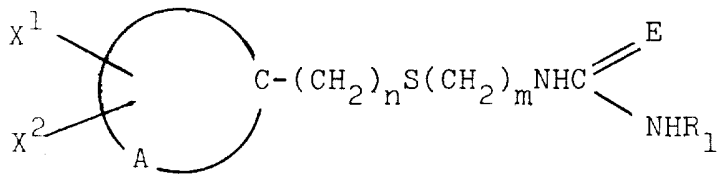
Histamiinia vastaan vaikuttavia aineita on tunnettu jo vuodesta 1937, esim. D. Bovet, A.M. Staub, C.R. Séanc, Soc.Biol., 124(1937)547. Nämä histamiini-antagonistit eli antihistamiinit estävät useita histamiinin vaikutuksia, kuten esim. keuhkoputken kuroutumaa, verisuonten läpäisevyyttä lisäävää vaikutusta ja vaikutusta eristettyyn merisian sykkyräsuoleen. Antihistamiineja käytetään terapeuttisesti pääasiassa estämään allergisten reaktioiden tai esim. nokkosten tai hyönteisten pistosten vuoksi kehoon vapautuneen histamiinin vaikutusta. Joissakin tapauksissa ei kuitenkaan ole voitu terapeuttisesti käyttää hyväksi tätä histamiinia estävää vaikutusta, kuten esim. matkapahoinvoinnissa.

Bovetin ja Staubin löytämät histamiinivaikutuksen aikaansaavat ja antihistamiinilla estyvät reseptorit sijaitsevat pääasiallisesti sileissä lihaksissa. Näitä reseptoreita kutsutaan H_1-reseptoreiksi, Ash, Schild, Brit.J.Pharmac.Chemother, 27(1966)427, ja näillä on myös histamiinivaikutuksia, joihin tavanomaiset antihis-

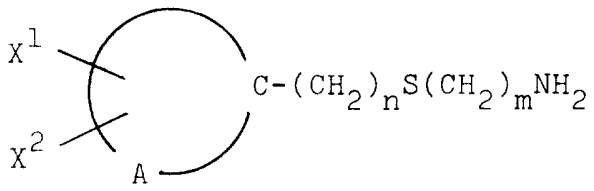
tamiinit eivät vaikuta, esim. sydämen stimuloiva vaikutus, mahanesteen erityksen stimuloiva vaikutus ja rotan kohdun sähköisesti stimuloidun supistuksen estävä vaikutus. Histamiinin tällaisia vaikutuksia estäviä yhdisteitä kutsutaan histamiini-H_2-reseptoriantagonisteiksi, J.W. Black, W.A.M. Duncan, G.J. Durant, C.R., Ganellin, E.M. Parsons, Nature, 236(1972)385-390.

FI-patenttihakemusten 2901/70 ja 1187/71 mukaan tietyt heterosykliset isotiourea- ja guanidiiniyhdisteet omaavat histamiini-H_2-reseptroiantagonisti-aktiivisuutta. Näille yhdisteille on tunnusomaista se, että metyleeniryhmistä koostuva ketju yhdistää heterosyklisen renkaan isotiourea- tai guanidiiniryhmään. Tämä keksintö koskee välituotteita, joita käytetään samankaltaisten urea-, tiourea- ja guanidiiniyhdisteiden valmistamiseksi, joissa lopputuotteissa rikkiatomi on sitoutunut heterosykliin liittyneeseen metyleeniryhmäketjuun. Tämä rakenteen muutos saa aikaan muunnetun histamiini-H_2-reseptoriantagonisti-aktiivisuuden.

Tämän keksinnön kohteena on heterosykliset aminoalkyylitioeetterit tai näiden happoadditiosuolat, joita käytetään välituotteina valmistettaessa histamiini-H_2-antagonisteina toimivia urea-, tiourea- ja guanidiiniyhdisteitä, ja joilla on yleinnen kaava



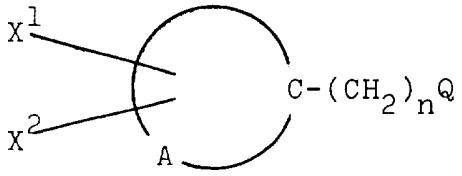
jossa A muodostaa rengashiiliatomin kanssa imidatsoli-, tiatsoli-, isotiatsoli-, oksatsoli-, isoksatsoli-, pyratsoli-, triatsoli-, tiadiatsoli-, pyrimidiini-, pyratsiini- tai pyridatsiinirenkaan, tähteen A hiiliatomiin sitoutunut X^1 on vety tai halogeeniatomi, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, tai aminoryhmä, tähteen A sekundääriseen typpiatomiin sitoutunut X^2 on vetyatomi tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, n on 1 tai 2, m on 2 tai 3 ja n + m on 3 tai 4, E on happi- tai rikkiatomi tai NR_2-ryhmä, R_1 on vetyatomi, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä tai dimetyyliaminoetyyliryhmä ja R_2 tarkoittaa vetyatomia, nitro- tai syanoryhmää, tai näiden happoadditiosuoloja, ja keksinnön mukaiselle välituotteelle on tunnusomaista kaava



jossa A, X^1, X^2, n ja m tarkoittavat samaa kuin yllä.

Sopivasti A on sellainen, että heterosyklin typpiatomi on lähinnä esitettyä hiiliatomia, ja sopivimmin sellainen, että yhdessä tämän hiiliatomin kanssa muodostaa imidatsoli- tai tiatsolirenkaan. Sopivimmin X_1 on vety, metyyli, bromi tai amino, ja X^2 on vety; ja edullisesti n on 1 ja m on 2. Erityisen arvokas välituote on 5-metyyli-4/2-aminoetyylitiometyyli/imidatsoli ja sen happoadditiosuolat.

Tämän keksinnön mukainen välituote voidaan valmistaa menetelmällä, jossa seuraavan yleisen kaavan mukainen yhdiste



jossa Q on hydroksyyli, halogeeni tai metoksi, saatetaan reagoimaan sopivan aminomerkaptaanin $HS-(CH_2)_m-NH_2$ kanssa.

Kun Q on halogeeni, tämä reaktio voidaan suorittaa voimakkaasti emäksisissä olosuhteissa, esim. natriummetoksidin tai natriumhydroksidin läsnäollessa. Koska aminomerkaptaani on primäärinen amiini, voi olla tarpeellista suojata aminoryhmä esim. ftaali-imidoryhmällä, joka myöhemmin voidaan poistaa happaman hydrolyysin tai hydratsinolyysin avulla. Kun Q on hydroksyyli tai halogeeni, reaktio tapahtuu happamissa olosuhteissa, esim. halogeenihapon kuten 48-prosenttisen bromivetyliuoksen tai jääetikkaa sisältävän halogeenihapon läsnäollessa. Kun Q on metoksi, reaktio tapahtuu myös 48-prosenttisen bromivetyliuoksen läsnäollessa.

Näitä menetelmiä käyttäen valmistettu aminoalkyylitioeetteri voi olla myös happoadditiosuolan muodossa, ja vapaa emäs voidaan saada happoadditiosuolasta käsittelemällä sitä sopivalla emäksellä, esim. alkalimetallialkoksidilla kuten natriumetoksidilla tai epäorgaanisella emäksellä kuten kaliumkarbonaatilla.

Keksinnön mukaisten välituotteiden käyttöä histamiini-H_2-reseptoriantagonisteina toimivien urea-, tiourea- ja guanidiiniyhdisteiden valmistamiseksi on kuvattu oheisissa esimerkeissä, ja

kuvataan tarkemmin FI-patenttihakemuksissa 580/72 ja 791116, joissa esitetään myös tällaisten antagonistien käyttöä.

Keksintöä selostetaan alla lähemmin esimerkkien avulla, joissa lämpötilat on ilmaistu °C-asteina.

Esimerkki 1

4-/(2-aminoetyyli)tiometyyli/imidatsoli

(a) Liuosta, joka sisälsi 67 g 4-hydroksimetyyli-imidatsolihydrokloridia ja 56,8 g kysteamiinihydrokloridia bromivedyn vesiliuoksessa (1 litra, 48 %), kuumennettiin paluuvirtausta käyttäen yön yli. Jäähdytyksen jälkeen liuos haihdutettiin kuiviin, jäljelle jäänyt kiinteä aine pestiin etanoli/eetteri-seoksella ja saatiin 156 g yhdistettä 4-/(2-aminoetyyli)tiometyyli/imidatsoli-dihydrobromidi, sulamispiste 178-179°.

(b) 2 g ftaali-imidoetaanitiolia lisättiin annoksittain samalla hämmentäen natriumetoksidin liuokseen (valmistettu 0,23 g:sta natriumia) 20 ml:ssa etanolia lämpötilassa 0° ja typpiatmosfäärissä. Kun seosta oli edelleen hämmentty 2 1/2 tuntia lämpötilassa 0°, muodostunut keltainen liuos jäähdytettiin jääsuolakylvyssä, ja 0,76 g 4-kloorimetyyli-imidatsolihydrokloridia 5 ml:ssa metanolia sisältävä liuos lisättiin siihen tipottain 10 minuutin aikana. Tämän lisäyksen jälkeen seosta hämmennettiin huoneenlämpötilassa yön yli, jonka jälkeen seos tehtiin happamaksi etanolisella kloorivedyllä ja haihdutettiin kuiviin. Veden lisääminen saosti reagoimattoman ftaali-imidoetaanitiolin (0,6 g), joka poistettiin suodattamalla. Suodos väkevöitiin ja tehtiin emäksiseksi natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella, jolloin muodostuneesta valkoisesta sakasta, kiteyt-

tämällä uudelleen vesipitoisesta etanolista, saatiin 0,75 g yhdistettä 4-/(2-ftaali-imidoetyyli)tiometyyli/imidatsoli, sulamispiste 136-137°C. Seosta, joka sisälsi 0,62 g tätä ftaali-imidojohdannaista bromivedyn vesiliuoksessa (40 ml, 18 %), kuumennettiin hämmentäen ja paluuvirtausta käyttäen yön yli. Kun seos oli jäähdytetty lämpötilaan 0°, muodostunut kirkas liuos suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännöksen kiteyttäminen uudelleen etanolista tuotti 0,52 g yhdistettä 4-/(2-aminoetyyli)tiometyyli/imidatsolidihydrobromidi, sulamispiste 178-179°.

(c) Kysteamiinihydrokloridin (118,8 g) suspensio etanolissa (200 ml, kuivattuna molekyyliseulojen yllä) lisättiin annoksittain lämpötilassa 0° natriumetoksidin (valmistettuna 48 g:sta natriumia) liuokseen 1 litrassa etanolia typpiatmosfäärin alaisena. Kun seosta oli hämmennetty edelleen 2 tuntia lämpötilassa 0°, siihen lisättiin tipottain 45 minuutin aikana liuos, joka sisälsi 80 g 4-kloorimetyyli-imidatsolihydrokloridia 400 ml:ssa etanolia,pitäen lämpötila arvossa -1° ± 2°. Lisäyksen jälkeen seosta hämmennettiin huoneenlämpötilassa yön yli, seos suodatettiin, ja suodos tehtiin happamaksi väkevällä kloorivetyhapolla. Sitten liuos haihdutettiin kuiviin, jäännös liuotettiin 1 litraan etanolia, ja liuokseen lisättiin ylimäärä pikriinihappoa kuumassa etanolissa. Muodostunut raaka pikraatti liuotettiin veteen (2,7 litraan) ja liukenemattomasta öljystä dekantoimisen jälkeen liuoksen annettiin jäähtyä, jolloin muodostui yhdistettä 4-/(2-aminoetyyli)tiometyyli/imidatsolidipikraatti, sulamispiste 194-195°. Tämän pikraatin käsittely bromivetyhapolla ja sen jälkeen suoritettu uutos tolueenilla tuotti, kun seos oli haihdutettu kuiviin ja raaka jäännös oli kiteytetty uudelleen etanolista, dihydrobromidia, sulamispiste 178-179°.

Esimerkki 2

N-metyyli-N'-/2 -4-imidatsolyylimetyylitioetyyli/tiovirtsa-aine

Liuos, joka sisälsi 10 g 4(5)-/(2-aminoetyyli)tiometyyli/imidatsolidihydrobromidia 25 ml:ssa vettä, tehtiin emäksiseksi pH-arvoon 11 saakka lisäämällä siihen liuos, joka sisälsi 8,7 g kaliumkarbonaattia 25 ml:ssa vettä. Saatu liuos haihdutettiin kuiviin, jäännös uutettiin isopropyylialkoholilla, ja viimeisetkin vesijätteet poistettiin atseotroppisella tislauksella isopropyylialkoholia käyttäen. Jäljelle jäänyt amiini uutettiin erilleen epäorgaanisesta aineesta isopropyylialkoholilla, uutteet väkevöitiin tilavuuteen n. 70 ml ja lisättiin liuos, joka sisälsi 2,3 g metyyli-isotiosyanaattia 5 ml:ssa

isopropyylialkoholia. Reaktioseosta kuumennettiin sitten 1 1/2 tunnin ajan paluuvirtausta käyttäen ja seos haihdutettiin jäähdytyksen jälkeen kuiviin. Jäljelle jäänyt öljy liuotettiin asetoniin, liuos suodatettiin epäorgaanisen aineen tähteiden poistamiseksi, ja suodos väkevöitiin, jolloin saatiin 4,1 g N-metyyli-N'-/2-(4-imidatsolyylimetyylitio)etyyli/tiovirtsa-ainetta, sulamispiste 96-98°. Asetonista uudelleenkiteytetyn koetteen sulamispiste oli 98-99°. (Analyysitulokseksi saatiin C 41,8; H 6,4; N 24,4; S 27,6. $C_8H_{14}N_4S_2$ edellyttää: C 41,7; H 6,1; N 24,3; S 27,8).

Esimerkki 3

5-metyyli-4-(2-aminoetyylitiometyyli)imidatsoli

(a) Liuosta, joka sisälsi 30,0 g 4-hydroksimetyyli-5-metyyli-imidatsolihydrokloridia ja 23,0 g kysteamiinihydrokloridia 200 ml:ssa etikkahappoa, kuumennettiin 10 tunnin ajan paluuvirtausta käyttäen. Lämpötilaan 15-20° suoritetun jäähdytyksen jälkeen kiteytynyt kiinteä aine erotettiin ja pestiin isopropyylialkoholilla, jolloin saatiin 45,5 g 5-metyyli-4-(2-aminoetyylitiometyyli)imidatsolidihydrokloridia, sulamispiste 189-192°.

(b) Liuosta, joka sisälsi 30,0 g 4-hydroksimetyyli-5-metyyli-imidatsolihydrokloridia ja 23,0 g systeamiinihydrokloridia 450 ml:ssa väkevää suolahappoa, kuumennettiin 17 tunnin ajan paluuvirtausta käyttäen. Veden kanssa suoritettua uudelleen haihdutusta seuraava väkevöiminen aikaansai jäännöksen, joka liuotettiin isopropyylialkoholiin, väkevöitiin pieneen tilavuuteen ja jäähdytettiin, jolloin saatiin 40,6 g 5-metyyli-4-(2-aminoetyylitiometyyli)imidatsolidihydrokloridia, sulamispiste 185-191°.

(c) Seosta, joka sisälsi 15,0 g 4-hydroksimetyyli-5-metyyli-imidatsolihydrokloridia, 11,5 g kysteamiinihydrokloridia ja bromivedyn liuoksen etikkahapossa (48 %, 225 ml), kuumennettiin 7 tunnin ajan paluuvirtausta käyttäen. Jäähdytyksen jälkeen saatiin 21,6 g 5-metyyli-4-(2-aminoetyylitiometyyli)imidatsolidihydrobromidia, sulamispiste 208-211°.

Esimerkki 4

N-metyyli-N'-/2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyylitio)etyyli/tiovirtsa-aine

7,75 g kaliumkarbonaattia lisättiin liuokseen, joka sisälsi 14,6 g 4-metyyli-5-/(2-aminoetyyli)tiometyyli/imidatsolidihydrokloridia 120 ml:ssa vettä. Liuosta hämmennettiin 15 minuuttia huoneenlämpötilassa, ja siihen lisättiin 5,15 g metyyli-isotiosyanaattia. Kun

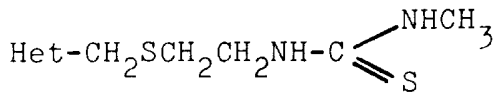
liuosta oli kuumennettu 30 minuutin ajan paluuvirtausta käyttäen, se jäähdytettiin hitaasti lämpötilaan 5°.

Tuote (13,1 g) erotettiin ja kiteytettiin uudelleen vedestä, jolloin saatiin yhdiste N-metyyli-N'-/2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)-metyylitio)etyyli/tiovirtsa-aine, sulamispiste 150-152°C.

(Analyysitulos: C 44,5; H 6,7; N 23,0; S 26,2. $C_9H_{16}N_4S_2$ edellyttää: C 44,2; H 6,6; N 22,9; S 26,2).

Esimerkit 5-20

Kaksivaiheisilla menetelmillä, jotka ovat olennaisesti samanlaiset kuin esimerkeissä 1 ja 2 esitetyt, valmistettiin seuraavan kaavan mukaisia tiovirtsa-aineyhdisteitä:



jossa Het merkitsee seuraavassa taulukossa 1 ilmoitettua ryhmää. Liuotin, josta tuote kiteytettiin, tuotteen sulamispiste ja alkuaineanalyysiarvot on myös ilmoitettu taulukossa samoin kuin sen välituotteena olleen amiinisuolan sulamispiste, jolla on kaava

$$Het\text{-}CH_2SCH_2CH_2NH_2 \cdot 2HW$$

jossa W on pikraattianioni tai bromidianioni sen mukaan kuin taulukossa on mainittu.

Lähtöaineet, joilla on kaava

$$Het\text{-}CH_2Q$$

jossa Q on hydroksyyli tai halogeeni, ovat kaikki tunnettuja yhdisteitä paitsi ne, joita on käytetty esimerkeissä 5, 6 ja 15, ja joiden valmistus on selostettu taulukon 1 jälkeen. Kussakin tapauksessa lähtöaine saatettiin reagoimaan systeamiinihydrokloridin kanssa bromivetyhapossa kuten on esitetty esimerkissä 1 (a). Milloin oli tarpeellista, saatu amiini puhdistettiin muuttamalla pikraatiksi, jota muutosta seurasi käsittely suolahapolla tai bromivetyhapolla sekä pikriinihapon poisto, jolloin tuloksena oli vastaava hydrokloridi tai hydrobromidi (kuten on esitetty esimerkissä 1 (c)).

Tämän hydrokloridin tai hydrobromidin muuttaminen vapaaksi emäkseksi lisäämällä kaliumkarbonaattia ja sen jälkeen tapahtunut väkevöiminen sekä uuttaminen isopropanolilla tai seoksella eetteri/etanoli (3:1) antoi tulokseksi uutteen, joka saatettiin reagoimaan metyyli-isotiosyanaatin kanssa sopivassa liuottimessa samoissa olosuhteissa kuin on esitetty esimerkissä 2. Saadut tiovirtsa-ainetuotteet, jotka olivat kiteytettävissä, kiteytettiin uudelleen liuotti-

mesta, joka on mainittu taulukossa 1.

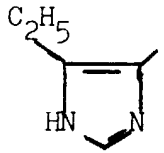
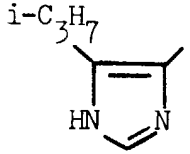
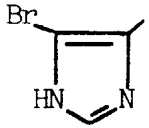
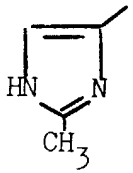
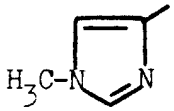
Esimerkkien 5, 6 ja 15 lähtöaineiden valmistus:

(a) 4-etyyli-5-hydroksimetyyli-imidatsolihydrokloridi (esimerkki 5)

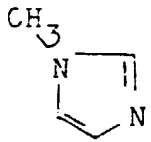
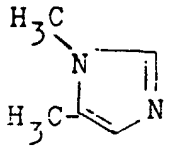
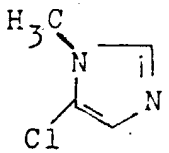
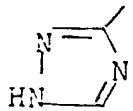
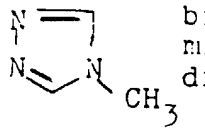
286 g sulfuryylikloridia lisättiin lämpötilassa 10-15°C tipottain liuokseen, joka sisälsi 300 g etyyli-3-okso-pentanoaattia 250 ml:ssa kloroformia. Lisäyksen jälkeen seosta hämmennettiin yön yli huoneen lämpötilassa, kuumennettiin paluuvirtausta käyttäen 1/2 tunnin ajan ja jäähdytettiin. Vedellä, natriumvetykarbonaattiliuoksella ja vedellä suoritetun pesun jälkeen liuos kuivattiin (natriumsulfaatti), väkevöitiin ja jakotislattiin, jolloin saatiin yhdistettä etyyli-2-kloori-3-oksopentanoaatti, kiehumapiste 94-96° paineessa 14 mm Hg.

Seosta, joka sisälsi 178 g etyyli-2-kloori-3-okso-pentanoaattia, 450 g vasta tislattua formamidia ja 38 ml vettä, kuumennettiin lämpötilassa 140-148°C, jonka jälkeen seos jäähdytettiin ja lisättiin laimeaan suolahappoon. Liukenemattomasta aineesta suoritetun dekantoimisen jälkeen liuos tehtiin emäksiseksi ammoniumhydroksidilla, jolloin muodostui kiinteä aine, joka etanolin vesiliuoksesta ja etanoli-etyyliasetaatista suoritetun uudelleenkiteyttämisen jälkeen tuotti 29 g 5-etyyli-4-karbetoksi-imidatsolia, sulamispiste 170-172°. 14,0 g tätä esteriä pelkistettiin 4,6 g:lla litiumalumiinihydridiä tetrahydrofuraanissa, ja tuotetta käsiteltiin kloorivedyllä, jolloin saatiin 10,6 g 4-etyyli-5-hydroksimetyyli-imidatsolihydrokloridia, sulamispiste 141-143° (isopropyylialkoholi-eetteristä).

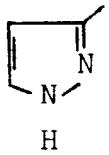
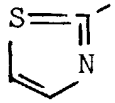
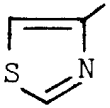
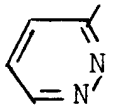
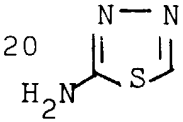
Taulukko 1

Esim. n:o	Het	Amiinisuola-välituote W	Sp. (°C)	Kiteytetty liuottimesta	Tuote: N-metyyli-N'-/2-(***)metyylitio)etyyli/tiovirtsa-aine Sp. (°C)	Molekyylikaava	Alkuaineanalyysi Saatu C	H	N	S	Edellytetty C	H	N	S	***
5		bromidi	-	etanolin vesiliuos	187-189	$C_{10}H_{18}N_4S_2$ 2 pikrolonaatti	46,3	5,0	21,2	12,1	46,0	5,1	21,4	12,3	5-etyyli-4-imidatsolyyli
6		pikraatti	170-172,5	isopropyyliasetaatti/eetteri	86-87	$C_{11}H_{20}N_4S_2$	48,5	7,6	20,8	23,6	48,5	7,4	20,6	23,5	5-isopropyyli-4-imidatsolyyli
7		bromidi	180-181	asetonitriili	152-153	$C_8H_{13}BrN_4S_2$	31,1	4,4	18,1	20,4	31,1	4,2	18,1	20,7	5-bromi-4-imidatsolyyli
8		bromidi	181-2	vesi	119-122	$C_9H_{16}N_4S_2$	44,0	6,6	22,7	25,9	44,2	6,6	22,9	26,2	2-metyyli-4-imidatsolyyli
9		bromidi	196-8	metyylietyyliketoni	114-115	$C_9H_{16}N_4S_2$	44,5	6,7	22,8	25,7	44,2	6,6	22,9	26,2	1-metyyli-4-imidatsolyyli

Taulukko 1 (jatkoa)

Esim. n:o	Het	Amiinisuola-välituote W	Sp. (°C)	Tuote: N-metyyli-N'-/2-(x x x)metyylitio)etyyli/tiovirtsa-aine Kiteytetty liuottimesta	Sp. (°C)	Molekyylikaava	Alkuaineanalyysi Saatu C	H	N	S	Edellytetty C	H	N	S	x x x
10		bromidi	195-197	etyyliasetaatti/petrooliieetteri	76-78	$C_8H_{14}N_4S_2$	41,8	6,1	24,3	27,9	41,7	6,1	24,3	27,8	2-imidatsolyyli
11		pikraatti	172-174	isopropyyliasetaatti/etanoli	114-116	$C_9H_{16}N_4S_2$	44,5	6,8	23,0	26,2	44,2	6,6	23,0	26,2	1-metyyli-2-imidatsolyyli
12		bromidi	-	isopropyyliasetaatti	105-107	$C_{10}H_{18}N_4S_2$	46,4	6,8	21,6	24,8	46,5	7,0	21,7	24,8	1,5-dimetyyli-2-imidatsolyyli
13		bromidi	-	vesi	96-98	$C_9H_{15}ClN_4S_2$	38,6	5,3	19,9	22,6	38,8	5,4	20,1	23,0	5-kloori-1-metyyli-2-imidatsolyyli
14		bromidi	177-179	etanoli/eetteri	97-99	$C_7H_{13}N_5S_2$	36,1	5,7	30,1	28,0	36,3	5,7	30,3	27,7	3-(1,2,4-triatsolyyli)
15		bromidi	175-177	vesi	154-155	$C_8H_{15}N_5S_2$	39,3	6,0	28,7	26,2	39,2	6,2	28,5	26,1	4-metyyli-3-(1,2,4-triatsolyyli

Taulukko 1 (jatkoa)

Esim. n:o	Amiinisuola välituote: Het	W	Sp. (°C)	Kiteytetty liuottimesta	Sp. (°C)	Tuote: N-metyyli-N'-/2-(x x x)metyylitio)etyyli/tiovirtsa-aine: Molekyylikaava	Alkuaineanalyysi, Saatu: C	H	N	S	Edellytetty: C	H	N	S	x x x
16		bromidi	153-4	-	-	$C_8H_{14}N_4S_2$	41,9	6,1	23,7		41,7	6,1	24,3		3-pyratsolyyli
17		bromidi	144-147,5	isopropyyliasetaatti	114-116	$C_8H_{13}N_3S_3$	38,8	5,4	17,0	38,9	38,8	5,3	17,0	38,9	2-tiatsolyyli
18		bromidi	197-203	isopropyyliasetaatti/isopropanoli	78-80,5	$C_8H_{13}N_3S_3$	38,8	5,3	17,2	38,7	38,8	5,3	17,0	38,9	4-tiatsolyyli
19		pikraatti	145-8	asetonieetteri	110-111	$C_9H_{14}N_4S_2$	44,5	5,9	23,0	26,3	44,6	5,8	23,1	26,5	3-pyridatsinyyli
20		bromidi	229-232	etanolin vesiliuos	143-145	$C_7H_{13}N_5S_3$	32,0	5,0	26,7	36,2	32,0	5,0	26,6	36,5	5-(2-amino-1,3,4-tiadiatsolyyli)

(b) 4-isopropyyli-5-hydroksimetyyli-imidatsolihydrokloridi (esimerkki 6)

Liuos, joka sisälsi 43,8 g natriumnitriittiä 92 ml:ssa vettä, lisättiin lämpötilassa 0° tipoittain liuokseen, joka sisälsi 100,3 g etyyli-isobutyryyliasetaattia 80 ml:ssa etikkahappoa, samalla hämmentäen. Kun seosta oli hämmennetty lämpötilassa 0° 30 minuuttia ja sen jälkeen huoneenlämpötilassa 3 tuntia, siihen lisättiin 100 ml vettä, ja seos uutettiin eetterillä. Uutteet pestiin vedellä, kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella ja vedellä. Kuivauksen ($CaSO_4$) jälkeen liuos haihdutettiin ja saatiin 112 g yhdistettä etyyli-2-oksimino-4-metyyli-3-oksopentanoaatti raakaöljyn muodossa.

Liuos, joka sisälsi 219 g tätä oksiminoketonia 280 ml:ssa etanolia, lisättiin suspensioon, joks sisälsi ennakolta pelkistettyä palladioitua puuhiiltä (10 g, 10 %) 1 litrassa etanolia ja 512 ml kyllästettyä etanolista kloorivetyä, ja seosta hydrattiin huoneenlämpötilassa ja -paineessa, kunnes teoreettinen määrä vetyä oli sitoutunut. Seos suodatettiin, suodos väkevöitiin ja siihen lisättiin etyyliasetaattia, jolloin saatiin 230,6 g 2-amino-4-metyyli-3-oksopentanoaatti-hydrokloridia, sulamispiste 129-131°. 50,5 g tästä aminoketonista liuotettiin 180 ml:aan uudelleentislattua formamidia, ja liuosta kuumennettiin lämpötilassa 120° kaksi tuntia, lämpötilassa 130° yksi tunti ja lopuksi lämpötilassa 140° kaksi tuntia. Jäähdytyksen jälkeen seos suodatettiin, ja kiteinen tuote pestiin vedellä, jolloin saatiin 22 g yhdistettä etyyli-4-isopropyyli-5-karbetoksiimidatsoli, sulamispiste 177-178°.

108 g tätä esteriä vietiin soxhlet-laitteeseen ja pelkistettiin käyttäen 34,5 g litiumalumiinihydridiä tetrahydrofuraanissa, jolloin saatiin 62,3 g yhdistettä 4-hydroksimetyyli-5-isopropyyli-imidatsoli, sulamispiste 121-123°.

(c) 4-metyyli-3-hydroksimetyyli-1,2,4-triatsoli (esimerkki 15)

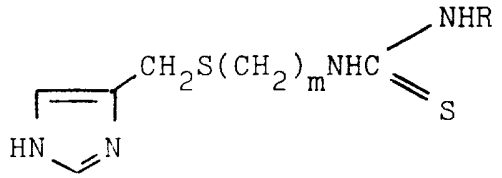
57 g etoksiasetyylikloridia lisättiin hitaasti lämpötilassa 0-5° liuokseen, joka sisälsi 53,5 g 4-metyylitiosemikarbatsidia 500 ml:ssa kuivaa pyridiiniä. Seoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan ja hämmennystä jatkettiin 18 tunnin ajan. Alennetussa paineessa suoritetun väkevöinnin jälkeen jäännöstä käsiteltiin liuoksella, joka sisälsi 21,4 g natriumia 500 ml:ssa etanolia, ja seosta kuumennettiin 24 tunnin ajan paluuvirtausta käyttäen. Väkevöinnin ja suolahapolla suoritetun happamaksi tekemisen jälkeen muodostui kiinteä aine. Osittaisen väkevöinnin jälkeen kiinteä aine erotettiin ja kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista, jolloin saatiin 53 g yhdistettä 3-etok-

simetyyli-4-metyyli-(1,2-4)-triatsoliini-5-tioni, sulamispiste 137-138°.

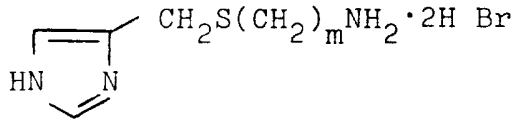
44 g:sta tionia poistettiin rikki lisäämällä siihen lämpötilassa 15-20° hitaasti liuos, joka oli valmistettu 75 ml:sta suolahappoa, 150 ml:sta vettä ja 1,5 g:sta natriumnitriittiä. Kun seos oli tehty emäksiseksi natriumkarbonaatilla ja väkevöity, jäännös uutettiin etanoli-eetteriseoksella (1:1) ja tislattiin, jolloin saatiin 30 g yhdistettä 3-etoksimetyyli-4-metyyli-1,2,4-triatsoli, kiehumapiste 154-156° paineessa 0,05 mm Hg. Liuosta, joka sisälsi 15 g yllämainittua yhdistettä 48 %:sessa kloorivedyn vesiliuoksessa (150 ml), kuumennettiin 24 tunnin ajan paluuvirtausta käyttäen, liuos väkevöitiin ja haihdutettiin kuiviin, ja jäännös käytettiin välittömästi reaktioon systeamiinihydrokloridin ja bromivetyhapon kanssa.

Esimerkit 21-23

Kaksivaiheisia menetelmiä, joita on kuvattu esimerkeissä 5-20, käytettiin seuraavan kaavan



jossa R:llä on taulukossa 2 ilmoitettu merkitys, mukaisten yhdisteiden valmistamiseen. Jokaisessa tapauksessa välituotteena olevan amiinin kaava oli muotoa



Taulukossa 2 on esitetty symbolien m ja R^1 arvot sekä kunkin tuotteen uudelleenkiteyttämisliuotin, sulamispiste ja alkuaineanalyysi.

Amiinivälituotteen valmistus:

Yllä mainittua amiinia 4-[3-aminopropyylitiometyyli]imidatsolia valmistettiin lisäämällä ftaali - imidipropaanitiolia (8,0 g) bromivetyhapon (48 %, 150 ml) vesiliuoksena 4-hydroksimetyyli-imidatsolihydrokloridiin (4,85 g) ja keittämällä palautusjäähdyttäen 18 tunnin ajan. Liuos jäähdytettiin, ftaalihappo suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 4-[3-aminopropyylitiometyyli]imidatsoli dihydrobromidi öljyn muodossa, joka sitten muutettiin dipikraatiksi nitrometaanista, sulamispiste 199-203°C.

Taulukko 2

Tuote: N-(x x x)-N'-(ω-(4-imidatsolyylimetyylitio) x x)tiovirtsa-aine

Esim. n:o	m	R_1	Kiteytetty liuottimesta	Sp. (°C)	Molekyylikaava	Alkuaineanalyysi Saatu C	H	N	S	Edellytetty C	H	N	S	Nimistö x x x	ω	x x
21	3	CH_3	vesi	118-120	$C_9H_{16}N_4S_2$	44,0	6,7	22,9	25,7	44,2	6,6	22,9	26,2	metyyli	3	propyyli
22	2	C_2H_5	vesi	128-129	$C_9H_{16}N_4S_2$	44,2	6,9	23,2	26,4	44,2	6,6	22,9	26,2	etyyli	2	etyyli
23	2	$CH_2CH_2N(CH_3)_2$	isopropyyliasetaatti/eetteri	97-99,5	$C_{11}H_{21}N_5S_2$	46,2	7,6	24,7	22,2	46,0	7,4	24,4	22,3	2-dimetyyliaminoetyyli	2	etyyli

Esimerkki 24

N-metyyli-N'-(2-[2-(4-imidatsolyyli)etyyli]tioetyyli)tiovirtsa-aine-dihydrojodidi

(1) Liuos, joka sisälsi 13,6 g 4-(2-kloorietyyli)imidatsoli-hydrokloridia ja 9,3 g kysteamiinihydrokloridia 100 ml:ssa tislattua vettä, lisättiin 30 minuutin aikana hämmentäen liuokseen, joka sisälsi kaliumhydroksidia (15,8 g, 85%) 40 ml:ssa vettä, huoneenlämpötilassa ja typpiatmosfäärissä. Lisäyksen jälkeen liuosta kuumennettiin 4 tuntia lämpötilassa 50°C. Ajoittain oli tarpeen lisätä muutamia tippoja kaliumhydroksidiliuosta tarkoituksena estää reaktioseoksen pH pienenemästä alle arvon 11. Sitten reaktioseos tehtiin happamaksi 2n-suolahapolla, haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa ja viimeiset vesijätteet poistettiin atseotrooppisen tislauksen avulla n-propanolia käyttäen. Jäännös uutettiin useita kertoja isopropyylialkoholilla, ja yhdistetyt uutteet lisättiin pikriinihapon kuumaan liuokseen isopropyylialkoholissa. Jäähdytyksen jälkeen saatiin 42,3 g yhdistettä 4-[2-(2-aminoetyyli)tioetyyli]imidatsolidipikraatti, sulamispiste 225-226°.

(2) Tämä dipikraatti muutettiin dihydrokloridiksi lisäämällä 200 ml väkevää suolahappoa ja sen jälkeen uuttamalla tolueenilla (5 x 50 ml). Vesiliuos haihdutettiin kuiviin, jäännös liuotettiin veteen ja liuos tehtiin emäksiseksi lisäämällä kaliumkarbonaatin vesiliuosta. Seos haihdutettiin kuiviin, ja jäännös uutettiin n-propanolilla, jolloin saatiin 4-[2-(2-aminoetyyli)tioetyyli]imidatsolin raaka emäs n-propanolin poistamisen jälkeen. Liuosta, joka sisälsi 3,3 g tätä emästä ja 1,9 g metyyli-isotiosyanaattia 15 ml:ssa etanolia, kuumennettiin 30 minuutin ajan paluuvirtausta käyttäen. Jäähdytyksen jälkeen liuos haihdutettiin kuiviin, ja jäännös kromatografoitiin silikageeliä käyttäen. Eluutio etyyliasetaatti/metanoli-seoksella (3:2) ja tiettyjen värifraktioitten haihdutus aikaansaivat öljymäisen jäännöksen, joka tehtiin happamaksi jodivetyhapon vesiliuoksella (64%). Useaan kertaan suoritettu dekantoiminen eetterillä antoi tulokseksi keltaisen sakan, josta asetonitriilillä ja sen jälkeen eetterillä suoritetun pesun jälkeen saatiin yhdiste N-metyyli-N'-(2-[2-(4-imidatsolyyli)etyyli]tioetyyli)tiovirtsa-aine-dihydrojodidi, sulamispiste 143-145°, likaisen valkoisena kiinteänä aineena. (Analyysitulokseksi saatiin: C 21,6; H 3,7; N 11,1; S 12,9; J 50,7. $C_9H_{16}N_4S_2 \cdot 2HJ$ edellyttää: C 21,6; H 3,6; N 11,2; S 12,8; J 50,7).

Esimerkki 25

N-/2-(4-imidatsolyylimetyylitio/etyyli)tiovirtsa-aine

(1) Liuosta, joka sisälsi 6,0 g 4(5)-(2-aminoetyyli)tiometyyli)-imidatsolia ja 6,0 g bentsoyyli-isotiosyanaattia 150 ml:ssa kloroformia, kuumennettiin 1 tunnin ajan paluuvirtausta käyttäen. Väkevöinnin ja etyyliasetaatti-isopropyyliasetaatista suoritetun uudelleenkiteyttämisen jälkeen saatiin 7,5 g N-bentsoyyli-N'-(2-(4-imidatsolyylimetyylitio)etyyli)tiovirtsa-ainetta. Analyyttisesti puhtaan koetteen (vesipitoisesta isopropyylialkoholista) sulamispiste oli 126-128°C.

(2) 6,0 g bentsoyylitiovirtsa-ainetta lisättiin liuokseen, joka sisälsi 1,4 g kaliumkarbonaattia 80 ml:ssa vettä, lämpötilan ollessa 60°. Liuos pidettiin tässä lämpötilassa 1 tunnin ajan, väkevöitiin pieneen tilavuuteen ja tehtiin happamaksi suolahapolla. Bentsoehappo poistettiin suodattamalla, ja suodos tehtiin emäksiseksi kaliumkarbonaatilla sekä väkevöitiin alennetussa paineessa. Isopropyylialkoholilla suoritetun uuttamisen ja väkevöinnin jälkeen tuote kiteytettiin isopropyyliasetaatista. Uudelleenkiteytys vedestä tuotti 2,5 g N-/2-(4-imidatsolyylimetyylitio/etyyli)tiovirtsa-ainetta, sulamispiste 135-137°. Analyysitulokseksi saatiin: C 38,9; H 5,5; N 26,1; S 29,6. $C_7H_{12}N_4S_2$ edellyttää: C 38,9; H 5,6; N 25,9; S 29,6.

Esimerkki 26

N-/(2-(5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyylitio)etyyli/tiovirtsa-aine

(a) Reaktio, jossa 5,0 g 5-metyyli-4-((2-aminoetyyli)tiometyyli)-imidatsolia ja 23,8 g bentsoyyli-isotiosyanaattia saatettiin reagoimaan keskenään esimerkissä 24 (1) esitettyä menetelmää käyttäen, antoi tulokseksi 24 g N-bentsoyyli-N'-/(2-(5-metyyli-4-imidatsolyyli)-metyylitio)etyyli/tiovirtsa-ainetta, sulamispiste 138-140°C (seoksesta isopropyylialkoholi-etyyliasetaatti-eetteri). Vesipitoisesta isopropyylialkoholista suoritetun uudelleenkiteyttämisen jälkeen saadun analyyttisesti puhtaan koetteen sulamispiste oli 165-166°.

(b) 22 g raakaa bentsoyylitiovirtsa-ainetta hydrolysoitiin kaliumkarbonaatilla käyttäen menetelmää, joka on esitetty esimerkissä 24 (1), jolloin saatiin 7,5 g N-/(2-(5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyylitio)etyyli/tiovirtsa-ainetta. Edelleen suoritettu uudelleenkiteyttäminen vedestä ja sen jälkeen seoksesta isopropyylialkoholi-eetteri antoi tulokseksi puhtaan tuotteen (3,8 g), sulamispiste 110-112°. Analyysitulokseksi saatiin C 41,9; H 6,3; N 24,5; S 28,0. $C_8H_{14}N_4S_2$ edellyttää: C 41,7; H 6,1; N 24,3; S 27,8.

Esimerkki 27

N-metyyli-N'-/2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyylitio)etyyli/virtsa-aine

Seosta, joka sisälsi 5,1 g 5-metyyli-4-((2-aminoetyyli)tiometyyli)imidatsolia ja 2,0 g metyyli-isosyanaattia setonitriilissä, kuumennettiin 18 tuntia paineastiassa lämpötilan ollessa 100°. Jäähdytyksen jälkeen mudostunut kiinteä aine erotettiin ja kiteytettiin uudelleen isopropyylialkoholi-asetonitriilistä, jolloin saatiin 4,0 g N-metyyli-N'-/2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyylitio)etyyli/virtsa-ainetta, sulamispiste 158-159°. Analyysitulokseksi saatiin: C 47,4; H 7,1; N 24,5; S 14,1. $C_9H_{16}N_4OS$ edellyttää: C 47,3; N 24,5; S 14,0.

Esimerkki 28

2-/(4-imidatsolyyli)metyylitio/etyyliguanidiinisulfaatti

Liuosta, joka sisälsi 5,8 g 4-((2-aminoetyyli)tiometyyli)imidatsolia ja 4,8 g S-metyyli-isotiouroniumsulfaattia 50 ml:ssa vettä, kuumennettiin 3 tunnin ajan paluuvirtausta käyttäen. Kun liuos oli väkevöity pieneen tilaan ja tehty happamaksi laimella rikkihapolla, siihen lisättiin etanolia. Muodostunut tuote kiteytettiin uudelleen vesipitoisesta metanolista, jolloin saatiin 5,2 g yhdistettä 2-(4-imidatsolyylimetyylitio)etyyliguanidiinisulfaatti, sulamispiste 211-213°. Analyysitulokseksi saatiin: C 28,1; H 5,1; N 23,3; S 21,3. $C_7H_{13}N_5S \cdot H_2SO_4$ edellyttää: C 28,3; H 5,1; N 23,6; S 21,6.

Esimerkki 29

N-(2-/(5-metyyli-4-imidatoslyyli)metyylitio/etyyli)-N'-nitroguanidiini

Liuosta, joka sisälsi 1,7 g 4-metyyli-5-(2-aminoetyylitiometyyli)-imidatsolia ja 1,45 g S-metyyli-N-nitroisotiovirtsa-ainetta 35 ml:ssa metanolia, kuumennettiin lämpötilassa 50-60° 2 1/2 tunnin ajan, jonka jälkeen liuos jätettiin seisomaan huoneenlämpötilaan 48 tunniksi. Kiteinen tuote suodatettiin erilleen ja kiteytettiin uudelleen metanolista, jolloin saatiin yhdistettä N-(2-/(5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyylitio/etyyli)-N'-nitroguanidiini, sulamispiste 184-186°. Analyysitulokseksi saatiin: C 37,5; H 5,7; N 32,5; S 12,5. $C_8H_{14}N_6O_2S$ edellyttää: C 37,2; H 5,5; N 32,5; S 12,4.

Esimerkki 30

N-metyyli-N'-/(2-(5-tiatsolyyli)metyylitio)etyyli/tiovirtsa-aine

(1) Reaktio, jossa 2,01 g 5-hydroksimetyylitiatsolia ja 1,99 g kysteamiinihydrokloridia saatettiin reagoimaan keskenään bromivedyn

vesiliuoksessa käyttäen esimerkissä 1 (a) esitettyä menetelmää, antoi tulokseksi 4,85 g yhdistettä 5-[(2-aminoetyyli)tiometyyli]-tiatsolidihydrobromidi, sulamispiste 191-194° (metanolista).

(2) Reaktio, jossa 2,24 g 5-(2-aminoetyylitiometyyli)tiatsolia ja 0,94 g metyyli-isotiosyanaattia saatettiin reagoimaan keskenään 10 ml:ssa etanolia, antoi tulokseksi tiovirtsa-aineen, joka puhdistettiin kromatografian avulla silikageelipylväässä etyyliasetaatin ollessa eluenttina. Uudelleenkiteytys seoksesta isopropyyliasetaatti-metyylietyyliketoni-eetteri tuotti 2,1 g yhdistettä N-metyyli-N'-[(2-(5-tiatsolyyli)metyylitio)etyyli]tiovirtsa-aine, sulamispiste 86-88°C. Analyysitulokseksi saatiin: C 38,6; H 5,4; N 16,9; S 38,6. $C_8H_{13}N_3S_3$ edellyttää: C 38,8; H 5,3; N 17,0; S 38,9.

Esimerkki 31

N-syano-N'-metyyli-N"-[2-((4-metyyli-5-imidatsolyyli)metyylitio)-etyyli]guanidiini

Liuosta, jossa oli 17,0 g 4-metyyli-5-[(2-aminoetyyli)tiometyyli]imidatsolia ja 11,2 g N-syano-N',S-dimetyyli-isotiovirtsa-ainetta 500 ml:ssa asetonitriiliä kuumennettiin palautusjäähdyttäen 24 tuntia. Väkevöimisen jälkeen kromatografoitiin jäännös piigeelikolonnilla käyttäen asetonitriiliä eluointiaineena ja lopuksi saatu tuote uudelleenkiteytettiin asetonitriili-eetteristä, jolloin saatiin N-syano-N'-metyyli-N"-[2-((metyyli-5-imidatsolyyli)metyylitio)-etyyli]guanidiinia, sp. 141-142°C.

Analyysitulokseksi saatiin: C 47,2; H 6,4; N 33,4; S 12,4.
$C_{10}H_{16}N_6S$ edellyttää: C 47,6; H 6,4; N 33,3; S 12,7.

Esimerkki 32

N-syano-N'-etyyli-N"-[2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyylitio)-etyyli]guanidiini

Saattamalla 5-metyyli-4-[(2-aminoetyyli)tiometyyli]imidatsoli reagoimaan N-syano-N'-etyyli-S-metyyli-isotiovirtsa-aineen kanssa esimerkin 31 mukaisesti ja uudelleenkiteyttämällä tuote isopropyylialkoholi-eetteristä antoi N-syano-N'-etyyli-N"-[2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyylitio)etyyli]guanidiinia, sp. 118-120°C.

Analyysitulokseksi saatiin: C 49,6; H 6,8; N 31,2; S 11,7.
$C_{11}H_{18}N_6S$ edellyttää: C 49,6; H 6,8; N 31,6; S 12,0.

Esimerkki 33

N-syano-N'-[2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyylitio)etyyli]guanidiini

Saattamalla 4-metyyli-5-[(2-aminoetyyli)tiometyyli]imidatsoli reagoimaan N-syano-S-metyyli-isotiovirtsa-aineen kanssa esimerkin 31

mukaisesti ja uudelleenkiteyttämällä tuote asetonitriilistä antoi N-syano-N'-[2((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyylitio)etyyli]guanidiiniä, sp. 125-127°C.

Analyysitulokseksi saatiin: C 45,2; H 5,9; N 35,1; S 13,3.

$C_9H_{14}N_6S$ edellyttää: C 45,4; H 5,9; N 35,3; S 13,5.

Esimerkki 34

N-syano-N'-[2-((5-bromi-4-imidatsolyyli)metyylitio)etyyli]-N"-metyyliguanidiini

Saattamalla N-syano-N',S-dimetyyli-isotiovirtsa-aine reagoimaan 4-bromi-5-[(2-aminoetyyli)tiometyyli]imidatsolin kanssa esimerkin 31 mukaisesti saatiin N-syano-N'-[2-((5-bromi-4-imidatsolyyli)-metyylitio)etyyli]-N"-metyyliguanidiinia, sp. 144-146°C (nitrometaanista).

Analyysitulokseksi saatiin: C 34,3; H 4,2; N 26,7; S 10,1.

$C_9H_{13}BrN_6S$ edellyttää: C 34,1; H 4,1; N 26,5; S 10,2.

Esimerkki 35

N-syano-N'-metyyli-N"-[2-tiatsolyylimetyylitio)etyyli]gunidiini

Saattamalla 2-[(2-aminoetyyli)tiometyyli]tiatsoli (dihydrobromidista 20,2 g) reagoimaan 7,75 g:n kanssa N-syano-N',S-dimetyyli-isotiovirtsa-ainetta esimerkin 31 mukaisesti saatiin N-syano-N'-metyyli-N'-[2-((2-tiatsolyyli)metyylitio)etyyli]guanidiinia, sp. 120-122,5°C, minkä jälkeen kromatografoitiin piigeelillä käyttäen asetonitriiliä eluointiaineena ja uudelleenkiteytettiin isopropyylialkoholista.

Analyysitulokseksi saatiin: C 42,3; H 5,1; N 27,2; S 25,3.

$C_9H_{13}N_5S_3$ edellyttää: C 42,3; H 5,1; N 27,4; S 25,1.

Esimerkki 36

N-syano-N'-metyyli-N"-[3-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyylitio)-propyyli]guanidiini

(i) Liuosta, jossa oli 22,0 g homokysteamiinihydrokloridia ja 25,6 g 4-hydroksimetyyli-5-metyyli-imidatsolihydrokloridia vesipitoisessa bromivetyhapossa (500 ml) kuumennettiin palautusjäähdyttäen tunnin ajan. Väkevöimällä alennetussa paineessa ja uudelleenkiteyttämällä sen jälkeen metanoli-isopropyylialkoholista saatiin 24,5 g 5-metyyli-4-[(3-aminopropyyli)tiometyyli]imidatsolidihydrobromidia, sp. 200,5-202,5°C.

(ii) Saattamalla 5-metyyli-4-[(3-aminopropyyli)tiometyyli]imidatsoli (dihydrobromidista 20,0 g) reagoimaan N-syano-N',S-dimetyy-

li-isotiovirtsa-aineen kanssa esimerkin 51 mukaisesti saatiin 0,91 g N-syano-N'-metyyli-N"-/3-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyylitio)propyyli/guanidiinia, sp. 156-158°C, uudelleenkiteyttämisen jälkeen isopropyylialkoholi-eetteristä.

Analyysitulokseksi saatiin: C 49,5; H 7,0; S 12,0

$C_{11}H_{18}N_6S$ edellyttää: C 49,6; H 6,8; S 12,0.

Esimerkki 37

N-syano-N'-metyyli-N"-/2-(4-imidatsolyylimetyylitio)etyyli/guanidiini

Saattamalla 5-/(2-aminoetyyli)tiometyyli/imidatsoli reagoimaan N-syano-N',S-dimetyyli-isotiovirtsa-aineen kanssa esimerkin 31 mukaisesti saatiin 3,7 g N-syano-N'-metyyli-N"-/2-(4-imidatsolyylimetyylitio)etyyli/guanidiinia, sp. 138-140°C (asetonitriilistä).

Analyysitulokseksi saaatiin: C 45,7; H 5,9; N 35,5; S 13,5;

$C_9H_{14}N_6S$ edellyttää: C 45,4; H 5,9; N 35,3; S 13,5.

Esimerkki 38

N-syano-N'-metyyli-N"-/2-(3-isotiatsolyylimetyylitio)etyyli/-guanidiini

Saattamalla N-syano-N',S-dimetyyli-isotiovirtsa-aine reagoimaan 3-/(2-aminoetyyli)tiometyyli/isotiatsolin kanssa esimerkin 31 mukaisesti ja uudelleenkiteyttämällä tuote isopropyyliasetaatista antoi 0,12 g N-syano-N'-metyyli-N"-/2-((3-isotiatsolyyli)metyylitio)-etyyli/guanidiinia, sp. 91-93°C.

Analyysitulokseksi saatiin: C 42,4; H 5,1; N 27,3; S 25,2.

$C_9H_{13}N_5S_2$ edellyttää: C 42,3; H 5,1; N 27,4; S 25,1.

Esimerkki 39

N-syano-N'-/2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyylitio)etyyli/-N"-propyyliguanidiini

N-cyano-N',S-dimetyyli-isotiovirtsa-ainetta ja 4-metyyli-5-/(2-aminoetyyli)tiometyyli/imidatsolia saatettiin reagoimaan esimerkin 31 mukaisesti ja uudelleenkiteytettiin isopropyylialkoholin vesiliuoksesta, jolloin saatiin 2,0 g N-syano-N'-/2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyylitio)etyyli/-N"-propyyliguanidiinia, sp. 108-110°C.

Analyysitulokseksi saatiin: C 51,4; H 7,4; N 30,3; S 11,4;

$C_{12}H_{20}N_6S$ edellyttää: C 51,4; H 7,2; N 30,0; S 11,4.

Esimerkki 40

Saattamalla 2-/(2-aminoetyyli)tiometyyli/tiatsoli reagoimaan N-syano-N'-etyyli-S-metyyli-isotiovirtsa-aineen kanssa, saatiin

uudelleenkiteyttämisen jälkeen isopropanoli/eetteristä N-syano-N'-etyyli-N"-/2-(2-tiatsolyylimetyylitio)etyyli/guanidiinia, sp. 85-87°C.

Esimerkki 41

a) 87 ml fosforyylikloridia lisättiin tipottain voimakkaasti sekoitettuun seokseen, jossa oli 100 g tiosemikarbatsidia, 100 g metoksietikkahappoa ja 200 ml lämpötilavälillä 80-100°C kiehuvaa petrolieeetteriä, jota pidettiin 60-70°C:ssa. Seoksen lämpötila nostettiin hitaasti 95°C:een ja pidettiin tässä lämpötilassa kunnes kaasun kehittyminen loppui. Liuotin haihdutettiin ja jäljelle jäänyt siirappi liuotettiin 200 ml:an vettä, jolloin saatiin keltainen liuos, jonka pH säädettiin arvoon 7 lisäämällä 10-n natriumhydroksidia. Seos suodatettiin, jolloin saatiin 111,25 g 5-amino-2-metoksimetyyli-(1,3,4)-tiadiatsolia. Uudelleenkiteyttämällä vedestä saatiin yhdistettä, jonka sp. oli 177-179°C.

Analyysitulokseksi saatiin: C 32,9; H 4,8; N 29,1; S 22,0

$C_4H_7N_3OS$ edellyttää: C 33,1: H 4,9; N 29,0; S 22,1 %.

b) Hyvin sekoitettua kuivaa seosta, jossa oli 34,8 g 5-amino-2-metoksimetyyli-(1,3,4)-tiadiatsolia ja 75,9 g natriumnitriittiä, lisättiin 1,5 tunnin sisällä sekoitettuun seokseen, jossa oli 270 ml 48 %:sta bromivetyhappoa ja 2 g kupari(I)-bromidia lämpötilassa -7°C. Seosta sekoitettiin -6°C:ssa tunnin ajan ja huoneen lämpötilassa 1,5 tuntia. Seos neutraloitiin 10M natriumhydroksidilla, käsiteltiin natriummetabisulfiitilla, lämmitettiin 60°C:een 20 minuutiksi, neutraloitiin uudestaan natriumhydroksidilla ja suodatettiin. Suodate uutettiin sykloheksaanilla 13 tuntia ja sykloheksaaniuute kuivattiin kalsiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 30,35 g 5-bromi-2-metoksimetyyli(1,3,4)tiadiatsolia öljyn muodossa.

Analyysitulokseksi saatiin: C 23,0; H 2,7; Br 38,0; N 13,5; S 15,1

$C_4H_5BrN_2OS$ edellyttää: C 23,0; H 2,4; Br 38,2; N 13,4; S 15,3%.

c) 32,69 g sinkkipölyä lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli 51 g 5-bromi-2-metoksimetyyli-(1,3,4)-tiadiatsolia 200 ml:ssa etikkahappoa huoneen lämpötilassa. Seosta lämmitettiin hellävaraisesti ja tällöin tapahtui voimaksta reaktiota ja seos keitettiin palautusjäähdyttäen 1,5 tuntia. Seos suodatettiin ja jäännös pestiin 200 ml:lla kiehuvaa vettä. Yhdistetty uute ja pesuvedet neutraloitiin ja uutettiin jatkuvasti eetterillä 8 tuntia. Eetteriuute kuivattiin

magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 17,6 g 2-metoksimetyyli-(1,3,4)-tiadiatsolia, sp. 30,5-32°C.
Analyysitulokseksi saatiin: C 36,5; H 4,5; N 21,4; S 24,3
$C_4H_6N_2OS$ edellyttää: C 36,9; H 4,6; N 21,5; S 24,6 %.

d) Ekvimolaarisia määriä 2-metoksimetyyli-(1,3,4)-tiadiatsolia ja kysteamiinihydrokloridia keitettiin palautusjäähdyttäen typpiatmosfäärissä 42 tuntia kolminkeritasessa ylimäärässä 48 %:sta bromivetyhappoa. Jäännös haihdutettiin kuiviin ja jäännös liuotettiin veteen. Liuoksen pH säädettiin arvoon 11 lisäämällä OH-muodossa olevaa kvarternääristä ammoniumioninvaihtohartsia ja kromatografoitiin kolonnissa, jossa oli H+-muodossa olevaa karboksyylihappoioninvaihtohartsia, joka eluoitiin laimealla etikkahapolla. Eluointiaine haihdutettiin, jolloin saatiin 2-(2-aminoetyylitiometyyli)-(1,3,4)-tiatiatsolia öljyn muodossa.

Tämä öljy tunnistettiin pikraattijohdannaiseksi, kun se uudelleenkiteytettiin etanolista ja sen sulamispiste oli 110-112°C. Pikraatin NMR-spektri $^2H_6$-dimetyylisulfoksidissa arvossa 100 ^mH_z:

-C<u>H</u>$_2$ C<u>H</u>$_2$-m arvossa δ 2,9 (4,1 protonia)
tiadiatsoli - C<u>H</u>$_2$-S-s arvossa δ 4,38 (2,0 protonia)
N<u>H</u>$_2$ s arvossa δ 7,8 (2,2 protonia)
5-<u>H</u>-1,3,4-tiadiatsoli s arvossa 9,50 (1,0 protonia)

e) Käsittelemällä 2-[2-(1,3,4)-tiadiatsolyylimetyylitio]etyyliamiinia N-syano-N'-S-dimetyyli-isotiovirtsa-aineella saatiin N-syano-N'-metyyli-N"-[2-(2-(1,3,4)-tiadiatsolyylimetyylitio)etyyli]guanidiinia, sp. 118-120°C (etanoli/eetteristä).

<u>Esimerkki 42</u>

N-syano-N'-metyyli-N"-[2-(3-(1,2,5)-tiadiatsol-3-yylimetyylitio) etyyli]-guanidiini

Seosta, jossa oli 18,0 g N-bromisukkinimidia, 10,0 g 4-metyyli-(1,2,5)-tiadiatsolia, 0,1 g bensoyyliperoksidia ja 250 ml hiilitetrakloridia valaistiin 350 watin lampulla ja keitettiin palautusjäähdyttäen 5 tuntia. Seos jätettiin yön yli huoneen lämpötilaan, suodatettiin 6,4 g 3-bromimetyyli-(1,2,5)-tiadiatsolia, kp. 98-115°C/16 mm. Tämä aine puhdistettiin preparatiivisella kaasu/nestekromatografialla.

1,1 g kysteamiinihydrokloridia lisättiin liuokseen, jossa oli 0,46 g natriumia 50 ml:ssa etanolia 0°C:ssa. Kahden tunnin sekoittamisen jälkeen lisättiin 1,81 g 3-bromimetyyli-(1,2,5)-tiadiatsolia

5 minuutin aikana ja sekoitusta jatkettiin huoneenlämpötilassa yön yli. Haihduttamalla kuiviin ja kiteyttämällä jäännös isopropyylialkoholista saatiin 1,0 g 3-(2-aminoetyylitiometyyli)-(1,2,5)-tiadiatsolin dihydrokloridia, sp. 88-90°C.

Liuosta, jossa oli 0,95 g yllä mainittua amiinia ja 0,84 g dimetyylisyanoditioimidokarbonaattia 17,5 ml:ssa isopropanoli/vettä (6:1), joka sisälsi 0,53 g kaliumkarbonaattia, sekoitettiin huoneen lämpötilassa 24 tuntia. Haihduttamalla kuiviin ja uudelleenkiteyttämällä jäännös dietyylieetteristä saatiin 0,80 g N-syano-S-metyyli-N'-[2-(3-(1,2,5)-tiadiatsolyylimetyylitio)etyyli]isotiovirtsa-ainetta, sp. 88-89°C.

Sekoittamalla 0,79 g isotiovirtsa-aineen liuosta 5 ml:ssa metyyliamiini/etanolia (1:2) huoneenlämpötilassa yön yli ja haihduttamalla kuiviin saatiin jäännös, joka etanolista kiteyttämällä antoi 0,50 g otsikon yhdistettä, sp. 92°C.

Esimerkki 43

N-metyyli-N'-[2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyylitio)etyyli]-N"-nitroguanidiini

10,8 g N,S-dimetyyli-isotiovirtsa-ainemetosulfaattia (N-metyylitiovirtsa-aineesta ja dimetyylisulfaatista) lisättiin 0,5 tunnin aikana sekoitettuun seokseen, jossa oli 15 ml savuavaa typpihappoa ja 45 ml väkevöityä rikkihappoa -20°C:ssa. Lisäyksen jälkeen sekoitettiin seosta 5 min ja kaadettiin 500 ml:lle murskattuja jäitä sekoittaen. Suodattamisen ja vedellä suoritetun pesun jälkeen uudelleenkiteytettiin tuote vedestä, jolloin saatiin N,S-dimetyyli-N'-nitroisotiovirtsa-ainetta, sp. 149,5-150°C.

Analyysitulokseksi saatiin: C 24,2; H 4,7; N 28,2; S 21,5 %.

$C_3H_7N_3O_2S$ edellyttää: C 24,2; H 5,1; N 28,0; S 21,1 %.

NMR (60 MHZ, DMSO-d_6): singeltti 2,47 (S-$\underline{CH_3}$): dubletti 2,94 δ (J = $5H_2$) (NH$\underline{CH_3}$): leveä singletti ~ 9δ (N$\underline{H}$)

Liuosta, jossa oli 1,6 g N,S-dimetyyli-N'-nitroisotiovirtsa-ainetta 20 ml:ssa lämmintä metanolia lisättiin liuokseen, jossa oli 1,72 g 5-metyyli-4-[(2-aminoetyyli)tiometyyli]imidatsolia 5 ml:ssa lämmintä metanolia. Reaktioseosta pidettiin 60°C:ssa 30 min ja 50° C:ssa 2 tuntia. Kuiviin haihduttamisen jälkeen kromatografoitiin saatu öljy piihappogeelillä käyttäen asetonia eluointiaineena. Tuote kiteytettiin eetteri-metyylietyyliketonista, jolloin saatiin 1,2 g otsikon yhdistettä, sp. 112-114°C.

Analyysitulokseksi saatiin: C 39,5; H 6,0; N 30,7; S 11,5 %.
$C_9H_{16}N_6O_2S$ edellyttää: C 39,7; H 5,9; N 30,9; S 11,8 %.

Esimerkki 44

N-metyyli-N'-/2-(2-tiatsolyylimetyylitio)etyyli/guanidiini

3,36 g 2-(2-tiatsolyylimetyylitio)etyyliamiinidihydrobromidia muutettiin vapaaksi emäkseksi liuottamalla sitä kaliumkarbonaatin vesiliuokseen ja uuttamalla kloroformilla ja tätä vapaata emästä keitettiin palautusjäähdyttäen 4 tuntia 25 ml:ssa vettä 1,53 g:n kanssa N,S-dimetyyli-isotiovirtsa-ainehemisulfaattia. Seos väkevöitiin ja käsiteltiin natriumpikraatilla ja kitetyvä kiintoaine uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin otsikon yhdisteen dipikraattia, sp. 137-138°C.
Analyysitulokseksi saatiin: C 34,8; H 2,9; N 20,2; S 9,3.
$C_8H_{14}N_4S_2 \cdot (C_6H_3N_3O_7)_2$ edellyttää: C 34,9; H 2,9; N 20,3; S 9,3 %.

Esimerkki 45

N-syano-N'-/2-(N,N-dimetyyliamino)etyyli/-N"-/2-(5-metyyli-4-imidatsolilyyli-metyylitio)etyyli/guanidiini

Seosta, jossa oli 5,4 g N-syano-N'-/2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyylitio)etyyli/-S-metyyli-isotiovirtsa-ainetta ja 25 ml N,N-dimetyylietyleenidiamiinia sekoitettiin huoneen lämpötilassa 5 tuntia ja tislattiin alennetussa paineessa. Öljymäinen jäännös trituroitiin asetonitriilillä ja kiteytyvä kiintoaine uudelleenkiteytettiin isopropanoli/asetonitriilistä, jolloin saatiin 3,7 g otsikon yhdistettä, sp. 112-114°C.
Analyysitulokseksi saatiin: C 50,8; H 7,5; N 32,1; S 10,1
$C_{13}H_{23}N_7S$ edellyttää: C 50,5; H 7,5; N 31,7; S 10,4 %.

Esimerkki 46

N-metyyli-N'-/2-(3-isoksatsolyylimetyylitio)etyyli/tiovirtsa-aine

a) Liuosta, jossa oli 3-kloorimetyyli-isoksatsolia (5,8 g) ja kysteamiinihydrokloridia (6,25 g) vesipitoisessa bromivetyhapossa (48 %, 100 ml) keitettiin palautusjäähdyttäen 6 tuntia. Väkevöimällä veden läsnäollessa ja sen jälkeen n-propanolin läsnäollessa ja uudelleenkiteyttämällä jäännös sen jälkeen isopropyylialkoholietanolista saatiin 3-/(2-aminoetyyli)tiometyyli/isoksatsolihydrobromidi, sp. 131-133°C.

Analyysitulokseksi saatiin: Br 33,6; S 13,7;

$C_6H_{10}N_2OSHBr$ edellyttää: Br 33,4; S 13,4.

b) Liuosta, jossa oli 3-/(2-aminoetyyli)tiometyyli/isoksatsolia (2,44 g, uutettiin hydrobromidista ja kaliumkarbonaatista eetterietanolilla 3:1) ja metyyli-isotiosyanaattia (1,36 g) absoluuttisessa etanolissa (40 ml) keitettiin palautusjäähdyttäen 1,5 tuntia. Väkevöimällä ja puhdistamalla sen jälkeen kromatograafisesti piigeelikolonnilla käyttäen eetteriä eluointiaineena saatiin N-metyyli-N'-/2-(3-isoksatsolyylimetyylitio)etyyli/tiovirtsa-ainetta värittömänä öljynä (2,5 g).

Analyysitulokseksi saatiin: C 41,3; H 6,2; N 18,2; S 27,3;

$C_8H_{13}N_2O_2S$ edellyttää: C 4,5; H 5,7; N 18,2; S 27,7.

Esimerkki 47

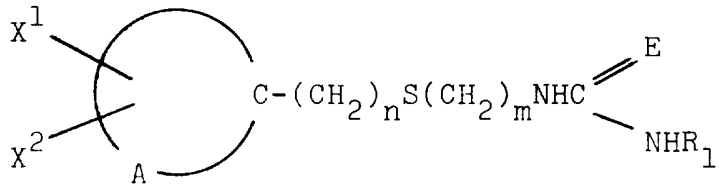
N-metyyli-N'-/2-(2-pyrimidyyli)metyylitio)etyyli/tiovirtsa-aine

Seosta, jossa oli 5,6 g 5-bromi-2-hydroksimetyylipyrimidiiniä ja 5,6 g magnesiumoksidia vesi/etanolissa (2:1) saatettiin alttiiksi hydrogenolyysille 10 % palladium-hiilellä yli 0,5 tunnin ajan. Suodattamalla, väkevöimällä ja uuttamalla eetterillä jäännöksen vesiliuoksesta saatiin 1,85 g 2-hydroksimetyylipyrimidiiniä juoksevan nesteen muodossa.

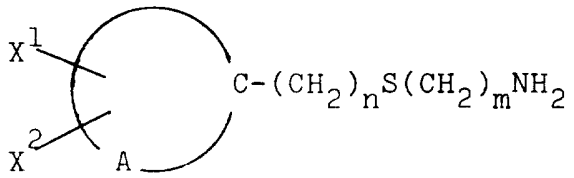
2-hydroksimetyylipyrimidiinin reaktio kysteamiinin kanssa, jota seurasi tuotteen lisäreaktio metyyli-isotiosyanaatin kanssa esimerkeissä 1 ja 2 selostettujen menetelmien mukaisesti, antoi N-metyyli-N'-/2-(2-pyrimidyyli)metyylitio)etyyli/tiovirtsa-ainetta.

Patenttivaatimukset

1. Heterosykliset aminoalkyylitioeetterit tai näiden happoadditiosuolat, joita käytetään välituotteina valmistettaessa histamiini-H_2-reseptoriantagonisteina toimivia urea-, tiourea- ja guanidiiniyhdisteitä, joilla on yleinen kaava



jossa A muodostaa rengashiiliatomin kanssa imidatsoli-, tiatsoli-, isotiatsoli-, oksatsoli-, isoksatsoli-, pyratsoli-, triatsoli-, tiadiatsoli-, pyrimidiini-, pyratsiini- tai pyridatsiinirenkaan, tähteen A hiiliatomiin sitoutunut X^1 on vety tai halogeeniatomi, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, tai aminoryhmä, tähteen A sekundääriseen typpiatomiin sitoutunut X^2 on vetyatomi tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, n on 1 tai 2, m on 2 tai 3 ja n + m on 3 tai 4, E on happi- tai rikkiatomi tai NR_2-ryhmä, R_1 on vetyatomi, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä tai dimetyyliaminoetyyliryhmä ja R_2 tarkoittaa vetyatomia, nitro- tai syanoryhmää, tai näiden happoadditiosuoloja, t u n n e t t u kaavasta

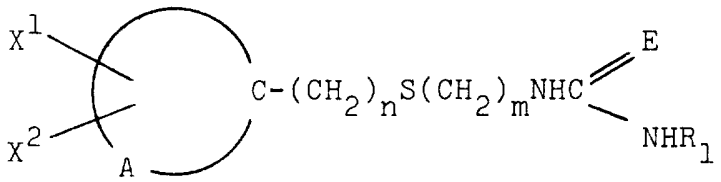


jossa A, X^1, X^2, n ja m tarkoittavat samaa kuin yllä.

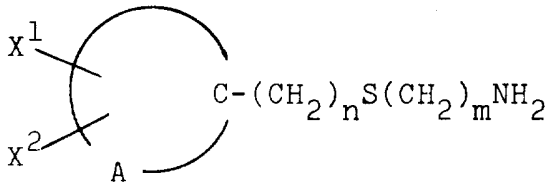
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen välituote, t u n n e t t u siitä, että se on 5-metyyli-4-/2-aminoetyylitiometyyli/imidatsoli tai sen happoadditiosuola.

Patentkrav

1. Heterocykliska aminoalkyltioetrar eller syraadditionsalter därav, vilka användes såsom mellanprodukter vid framställning av som histamin-H_2-receptorantagonister verkande urea-, tiourea- och guanidinföreningar, vilka har den allmänna formeln



där A tillsammans med kolatomen i ringen bildar en imidazol-, tiazol-, isotiazol-, oxazol-, isoxazol-, pyrazol-, triazol-, tiadiazol-, pyrimidin-, pyrazin- eller pyridazinring, X^1 som är bunden till kolatomen i resten A är en väte- eller halogenatom, en alkylgrupp med 1-4 kolatomer eller en aminogrupp, X^2 som är bunden till den sekundära kväveatomen i resten A är en väteatom eller en alkylgrupp med 1-4 kolatomer, n är 1 eller 2, m är 2 eller 3 och n + m är 3 eller 4, E är en syre- eller svavelatom eller en NR_2-grupp, R_1 är en väteatom, en alkylgrupp med 1-4 kolatomer eller en dimetylaminoetylgrupp och R_2 är en väteatom, en nitro- eller cyanogrupp, eller syraadditionssalter därav, k ä n n e t e c k n a d e av formeln



där A, X^1, X^2, n och m betecknar detsamma som ovan.

2. Mellanprodukt enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d av att den är 5-metyl-4-/2-aminoetyltiometyl/-imidazol eller ett syraadditionssalt därav.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

-