



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 134463

(51) Int. Cl.² C 07 D 233/64

(21) Patentsøknad nr. 741277

(22) Inngitt 05.04.74

(23) Løpedag 29.10.70

(62) Avdelt fra søknad nr. 4129/70
(Patent nr. 133197)

(41) Alment tilgjengelig fra 30.04.71

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 05.07.76

(30) Prioritet begjært 29.10.69, Storbritannia, nr. 52891/69

(54) Oppfinnelsens benevnelse Tiourinstoffer til anvendelse som mellomprodukter ved fremstillingen av de tilsvarende farmakologisk virksomme isotiourinstoffer.

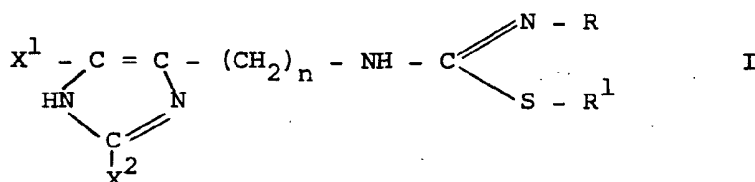
(71)(73) Søker/Patenthaver SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED,
Mundells, Welwyn Garden City,
Hertfordshire, England.

(72) Oppfinner JAMES WHYTE BLACK, Hemel Hempstead, Herts.,
GRAHAM JOHN DURANT, Welwyn Garden City, Herts.,
JOHN COLIN EMMETT, Kimpton, Herts.,
CHARON ROBIN GANELLIN, Welwyn Garden City, Herts.,
England.

(74) Fullmektig A/S Oslo Patentkontor Dr. ing. K. O. Berg, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Oppfinnelsen vedrører hittil ukjente tiourinstoffer til anvendelse som mellomprodukter ved fremstillingen av de tilsvarende terapeutisk virksomme isotiourinstoffer med den generelle formel:



og salter derav hvor

X^1 er hydrogen eller lavere alkyl,

X^2 er hydrogen eller lavere alkyltio,

n er fra 2 til 5

R er hydrogen, lavere alkyl, fenyl, benzyl, fenyletyl eller hydroksytenetyl, og

R^1 er lavere alkyl, allyl, propargyl eller

$(\text{CH}_2)_m \text{Z}$,

hvor m er fra 1 til 3 og Z er fenyl, eventuelt

substituert med hydroksy eller halogen,

hydroksy, dialkylamino, cyano, karboksy eller

fenoksy,

eller R kan sammen med R^1 og de tilstötende karbon-,

nitrogen- eller svovelatomene danne en tiazolin-

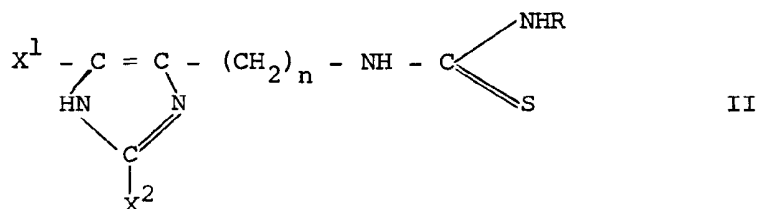
eller tiazolinonring.

De omhandlede forbindelser eksisterer normalt som addisjons-saltene, men i foreliggende beskrivelse vil det for enkelhets skyld bli referert til moderforbindelsene.

Det har i lang tid vært postulert at mange av de fysiologisk virksomme stoffer i det animalske legeme under deres virkning går i forbindelse med visse spesifikke steder kjent som reseptorer. Histamin er en forbindelse som antas å virke på denne måte, men da histamins virkninger faller innenfor mer enn én type, antas det at det er mer enn én histaminreseptor-type. Histamins virkningstype som blokkeres av legemidler, som vanligvis kalles "antihistaminer" (hvorpå mepyramin er et typisk eksempel), antas å omfatte en reseptor som er blitt angitt av Ash and Schild (Brit.J.Pharmac. Chemother. 1966, 27, 427) som H-1. Det kjennetegner isotiourinstoffene som kan fremstilles ut fra tiourinstoffene ifølge den foreliggende

Oppfinnelse at de virker på andre histaminreseptorer enn H-1-reseptoren. De anvendes således til å hemme visse histaminvirkninger som ikke hemmes av ovennevnte antihistaminer.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er karakterisert ved at de har formelen II

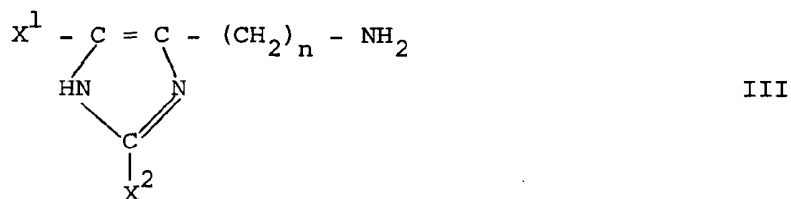


hvor X^1 er hydrogen eller lavere alkyl,
 X^2 er hydrogen eller lavere alkyltio,
 R er hydrogen, lavere alkyl, fenyl, benzyl, fenyl-etyl eller hydroksytenetyl, og
 n er fra 2 til 5.

Spesifikke tiourinstoffer som er nyttige, omfatter:

N-3-[4(5)-imidazolyl]-propyltiourinstoff,
 N-metyl-N'-3-[4(5)-imidazolyl]-propyltiourinstoff,
 N-metyl-N'-5-[4(5)-imidazolyl]-pentyltiourinstoff, og
 N-4[4(5)-imidazolyl]-butyltiourinstoff.

Passende utgangsmaterialer som kan anvendes til syntese av mange av tiourinstoffene med formel II er aminer med formel III



hvor x^1 , x^2 og n har samme betydning som i formel I.

Blant de foretrukne forbindelser, er histamin ($n = 2$) og $x^1 = x^2 = H$ naturligvis velkjent og lett tilgjengelig.

Forbindelsen, hvor $n = 3$, kan syntetiseres ut fra 4(5)-2-kloretylimidazol som beskrevet i eksempel 1. Syntesen av forbindelsen, hvor $n = 4$, er blitt beskrevet, og syntesen av forbindelsen, hvor $n = 5$, ut fra ϵ -aminokapronsyre, er angitt i eksempel 10.

Fremstillingen av tiourinstoffer ifølge oppfinnelsen skjer ved at et amin med formelen III omsettes med et isotiocyanat med formelen $R'NCS$, hvor R' har samme betydning som R , med unntagelse av hydrogen.

Forbindelsene med formelen II kan likeledes i visse tilfeller fremstilles ut fra aminene med formel III ved behandling av sistnevnte med karbondisulfid til dannelsen av ditiokarbaminsyre, hvis alkylester derpå behandles med RNH_2 .

I det tilfelle for R' er benzoyl, fører hydrolyse til de tilsvarende forbindelser hvor R er hydrogen, hvilke forbindelser alternativt kan dannes direkte ut fra aminene med formel III ved omsetning ved en forhøyet temperatur med ammonium- eller et alkalimetalltiocyanat.

Som anført tidligere forholder det seg slik at de omhandlede tiourinstoffer ifølge oppfinnelsen normalt eksisterer og fremstilles som addisjonssalter med syrer. Slike addisjonssalter omfatter de med saltsyre, hydrogenbromidsyre, hydrogenjodidsyre, svovelsyre, pikrinsyre og maleinsyre, og som beskrevet i en rekke av de følgende eksempler kan addisjonssaltet med en av disse syrer lett omdannes til addisjonssaltet med en annen. En slik omdannelse kan skje ved hjelp av ionutvekslingsmetoder. En særlig gunstig metode omfatter dannelsen av pikratsaltet og omdannelse fra dette til kloridsaltet.

De omhandlede forbindelsers fremstilling illustreres av følgende eksempler.

EKSEMPEL 1Fremstilling av N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoff-hydrojodid

(i) 4(5)-2-kloretylimidazolhydroklorid (200 g) ble oppløst i dimetylformamid (600 ml) og oppløsningen behandlet med trekull og filtrert. Filtratet ble litt etter litt tilsatt til en omrørt suspensjon av natriumcyanid (176 g) i dimetylformamid (2,25 liter) holdt ved 130-135°C. Tilsetningen tok 35. min., og deretter ble temperaturen holdt på 135°C i 5 minutter. Etter avkjøling i et isbad til 10°C ble suspendert fast stoff filtrert fra og vasket med dimetylformamid. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk, og restspor av dimetylformamid ble fjernet med p-xylene (2 x 200 ml). Den tørre rest ble løst opp i destillert vann (500 ml) og overført til et 1 liters ekstraksjonsapparat (volum inklusive vaskevæsker nå 750 ml) og ekstrahert kontinuerlig med isopropylacetat. Ekstraktene ble tørret over magnesiumsulfat, behandlet med trekull og konsentrert til lite volum. Avkjøling ga 4(5)-(2-cyanoetyl)-imidazol (106 g), smeltepunkt 71-74°C.

Alternative betingelser til syntese av 4(5)-(2-cyanoetyl)-imidazol er følgende:

En oppløsning av 4(5)-(2-kloretyl)-imidazolhydroklorid (136 g) i vann (500 ml) ble tilsatt under omrøring til en oppløsning av natriumcyanid (420 g) i vann (1,65 l). Den resulterende blanding ble oppvarmet til 60-65°C i 20 timer. Etter avkjøling ble oppløsningen behandlet med trekull, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Den tørre rest ble ekstrahert med varm etylacetat (5 liter), og ekstraktene ble behandlet med trekull og konsentrert under redusert trykk, hvilket ga 4(5)-(2-cyanoetyl)-imidazol (61 g), smeltepunkt 70-71°C. En ren prøve av basen, smeltepunkt 71-73°C, ble fremstilt ved omkrystallisasjon fra isopropylacetat. En prøve av hydrokloridet, smeltepunkt 118-120°C, ble fremstilt ved syrning med tørr hydrogenklorid i eter.

134463

6

(Funnet: C 45,5%, H 5,1%, N 26,7%
 $C_6H_7N_3HCl$ beregnet: C 45,7%, H 5,1%, N 26,7%).

(ii) En oppløsning av 4(5)-(2-cyanoetyl)-imidazol (61 g) i absolutt alkohol (600 ml) ble mettet med ammoniakk-gass ved $-20^{\circ}C$. Den resulterende oppløsning ble hydrogenert over Raney-nikkel-katalysator (ca. 4 g) ved et trykk på 100 atmosfærer i 4 timer ved en temperatur på $135-145^{\circ}C$. Etter avkjøling, filtrering og behandling med trekull ble oppløsningen konsentrert under redusert trykk, hvilket ga 4(5)-3-aminopropylimidazol (74 g) som et lavtsmeltende fast stoff. Til rensning ble aminen (61 g) oppløst i en oppløsning av natriumhydrogenkarbonat (82 g) i vann (1,6 liter) og N-karbet-oksyftalimid (122 g) tilsatt i løpet av 1/2 time. Etter omrøring i 1 1/2 time ble det faste bunnfall isolert, vasket med vann og tørret. Omkrystallisasjon fra vandig etanol ga 4(5)-(3-ftalimidpropyl)-imidazol. En ren prøve fremstilt ved ytterligere omkrystallisasjon fra vandig etanol hadde smeltepunktet $160-162^{\circ}C$.

(Funnet: C 65,6%, H 5,2%, N 16,7%
 $C_{14}H_{13}N_3O_2$ beregnet: C 65,9%, H 5,1%, N 16,5%).

Hydrolyse med 5N saltsyre i 16 timer etterfulgt av fjerning av ftalsyre ga 4(5)-(3-aminopropyl)-imidazoldihydroklorid, smeltepunkt $156-158^{\circ}C$ (fra etanol/eter).

(Funnet: C 36,6%, H 6,8%, N 21,1%, Cl 35,7%
 $C_6H_{11}N_3_2HCl$ beregnet: C 36,4%, H 6,6%, N 21,2%, Cl 35,8%).

Behandling med natriumetoksyd i etanol ga ren 4(5)-(3-aminopropyl)-imidazol (42 g).

(iii) En oppløsning av benzoylisotiocyanat (65,2 g) i kloroform ble langsomt tilsatt til en oppløsning av 4(5)-(3-aminopropyl)-imidazol (50,0 g) i kloroform (1,5 liter). Den resulterende oppløsning ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 2 timer og konsentrert under redusert trykk. Resten ble

oppløst i etanol og tilsatt til et overskudd av destillert vann, hvilket bevirket utfelling av et hvitt fast stoff. Omkrystallisasjon fra etylacetat ga N-benzoyl-N'-[3-4(5)-imidazolyl]-propyl]-tiourinstoff (44 g), smeltepunkt 145-148°C.

(Funnet: C 58,5%, H 5,6%, N 19,5%, S 10,9%
C₁₄H₁₆N₄OS beregnet: C 58,3%, H 5,6%, N 19,4%, S 11,1%).

Ytterligere stoff (13,5 g), smeltepunkt 138-142°C, ble fremstilt ut fra moderluten.

(iv) Benzoyltiourinstoffet (47 g) ble under omrøring tilsatt til en oppløsning av kaliumkarbonat (13,8 g) i vann (800 ml) ved 60-70°C. Etterfølgende oppvarming ved denne temperatur i 1 time ga en klar oppløsning, som ble behandlet med trekull og konsentrert til lite volum. Avkjøling ga N-[3-(5(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoff (23 g), smeltepunkt 149-150°C, som et fargeløst fast stoff. Analytisk rent stoff med samme smeltepunkt ble fremstilt ved omkrystallisasjon fra vann.

(Funnet C 45,9%, H 6,7%, N 30,6%, S 17,6%
C₇H₁₂N₄S beregnet: C 45,6%, H 6,6%, N 30,4%, S 17,4%).

(v) Vandig hydrogenjodidsyre (64/66%, 12 ml) ble tildryppet under omrøring til en avkjølt suspensjon av N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoff (20,0 g) i absolutt etanol (200 ml). Tilsetningen av et overskudd av vannfri eter bevirket utfelling av et fast stoff, som ble filtrert fra og vasket med eter, hvilket ga hydrogenjodidsaltet (29,2 g), smeltepunkt 135-136°C i form av et gult fast stoff.

(Funnet: C 27,2%, H 4,0%, N 17,8%, S 10,2%
C₇H₁₂N₄S.HI beregnet: C 26,9%, H 4,2%, N 17,9%, S 10,3%).

134463

8

EKSEMPEL 2

Fremstilling av N-metyl-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tio-
urinstoff

Metylisotiocyanat (3,5 g) ble langsomt tilsatt til en oppløsning av 4(5)-(3-aminopropyl)-imidazol (6,0 g) i kloroform (50 ml). Den resulterende oppløsning ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 1 time og konsentrert under redusert trykk, hvilket ga N-metyl-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tio-urinstoff som et halvfast stoff.

En analytisk ren prøve ble fremstilt ved behandling med hydrogenklorid, omkrystallisasjon av saltet fra etanol/eter etterfulgt av behandling med vandig kaliumkarbonat. Omkrystallisasjon fra vann ga den rene base med smeltepunkt 135-137°C.

(Funnet: C 48,4%, H 7,1%, N 28,0%, S 15,9%
C₈H₁₄N₄S beregnet: C 48,5%, H 7,1%, N 28,3%, S 16,2%).

EKSEMPEL 3

Fremstilling av N-etyl-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoff.

Etylisotiocyanat (4,2 g) ble tilsatt langsomt til en oppløsning av 4(5)-(3-aminopropyl)-imidazol (6,0 g) acetonitril (25 ml). Den resulterende oppløsning ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 2 timer, og i dette tidsrom ble det felt ut et hvitt fast stoff. Etter avkjøling ble det hvite faste stoff isolert og vasket med acetonitril, hvilket ga N-etyl-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoff (8,9 g), smeltepunkt 145-148°C.

(Funnet: C 51,2%, H 7,8%, N 26,6%, S 15,1%
C₉H₁₆N₄S beregnet: C 50,9%, H 7,6%, N 26,4%, S 15,1%).

EKSEMPEL 4Fremstilling av N-(n-butyl)-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoff

Reaksjonen av n-butyliisotiocyanat (9,2 g) med 4(5)-(3-amino-propyl)-imidazol (10,0 g) i acetonitril (50 ml) i overensstemmelse med den i eksempel 3 beskrevne metode ga N-(n-butyl)-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoff (19 g). En analytisk ren prøve, smeltepunkt 93-98°C, ble fremstilt ved omkrystallisasjon fra vandig isopropylalkohol.

(Funnet: C 54,7%, H 8,5%, N 23,5%, S 13,3%
C₁₁H₂₀N₄S beregnet: C 55,0%, H 8,4%, N 23,3%, S 13,3%).

EKSEMPEL 5Fremstilling av N-fenyl-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoffhydrogenjodid

(i) Reaksjonen av fenylisotiocyanat (3,25 g) med 4(5)-(3-amino-propyl)-imidazol (3,0 g) i acetonitril (10 ml) i overensstemmelse med den i eksempel 3 beskrevne metode ga N-fenyl-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoff.

(ii) Tiourinstoffet ble behandlet med 66% vandig hydrogenjodidsyre (2,4 ml) i metanol, og det fremstilte hydrogenjodidsalt ble isolert.

EKSEMPEL 6Fremstilling av N-[4-(4(5)-imidazolyl)-butyl]-tiourinstoff

(i) Benzoyliisotiocyanat (7,5 g) ble tilsatt dråpevis til en oppløsning av 4(5)-(4-aminobutyl)-imidazol (4,8 g) i kloroform (350 ml) inneholdende en liten mengde etanol (1,6 g), og blandingen ble kokt under tilbaketilbakeskjøling i 3 timer og derpå konsentrert under redusert trykk. Resten ble oppløst i varm etanol, og derpå ble destillert vann tilsatt, inntil utfelling av en olje startet. Blandingene inneholdt etter lagring ved 0°C i 16 timer et kornet fast stoff, som ble samlet opp og krystallisert fra 10% vandig etanol, hvilket ga

134463

10

tiocyanatsaltet av N-benzoyl-N'-[4-(4(5)-imidazolyl)-butyl]-tiourinstoff som fargeløse krystaller (5,0 g), smeltepunkt 139-140°C.

(Funnet: C 53,6%, H 5,4%, N 19,3%, S 17,2%
C₁₅H₁₈N₄OS, HCNS beregnet: C 53,2%, H 5,3%, N 19,4%, S 17,7%).

Ytterligere stoff (1,64 g), smeltepunkt 139-141°C, ble fremstilt av moderluten.

(ii) N-benzoyl-N'-[4-(4(5)-imidazolyl)-butyl]-tiourinstoffhydrotiocyanat (1,5 g) ble tilsatt under omrøring til 2,5N kaliumhydroksyd (30 ml) ved 65-70°C. Etter 15 minutters forløp ble blandingen avkjølet, syrnet med fortynnet saltsyre og etter 2 timers forløp ved 5°C filtrert fra utfelt benzosyre. Filtratet ble gjort basisk med vannfri kaliumkarbonat og konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket ga en rest som ble ekstrahert med varm etanol. Ekstrakten ble konsentrert til 5 ml og avkjølt, hvilket ga fargeløse krystaller. Sistnevnte utgjorde etter omkrystallisasjon fra vann (9 ml) N-[4-(4(5)-imidazolyl)-butyl]-tiourinstoff (0,7 g) med et smeltepunkt 166-167°C.

(Funnet: C 48,7%, H 7,1%, N 28,2%, S 16,0%
C₈H₁₄N₄S beregnet: C 48,5%, H 7,1%, N 28,3%, S 15,2%).

EKSEMPEL 7

Fremstilling av N-[2-(4(5)-imidazolyl)-etyl]-tiourinstoffhydrogenjodid

(i) En oppløsning av benzoylisotiocyanat (32,6 g) i kloroform ble tilsatt til en oppløsning av histamin (22,2 g) i kloroform (300 ml). Den resulterende oppløsning ble oppvarmet ved tilbakefølskjølingstemperaturen i 2 timer og konsentrert under redusert trykk. Resten ble oppløst i det minimale dimetylformamidvolum og tilsatt til et overskudd av destillert vann, hvilket ga N-benzoyl-N'-[2-(4(5)-imidazolyl)-etyl]-tiourinstoff (39 g), smeltepunkt 159-160°C. Den rene stoff med smeltepunkt 162-163,5°C ble fremstilt ved omkrystallisasjon fra etanol/

etylacetat. Monohydrokloridet hadde smeltepunktet $201-202^{\circ}\text{C}$.

(Funnet: C 49,8%, H 4,9%, N 17,8%, Cl 11,3%, S 10,3%
 $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}\cdot\text{HCl}$ beregnet: C 50,2%, H 4,9%, N 18,0%, Cl 11,4%, S 10,3%).

(ii) Benzoyltiourinstoffet (17,45 g) ble oppløst i 2,5 N kaliumhydroksyd (600 ml), og oppløsningen ble oppvarmet under tilbakekjøling i 1/2 time. Etter avkjøling og syrning med saltsyre etterfulgt av fjerning av benzosyre ved filtrering ble filtratet gjort basisk med fast kaliumkarbonat. Etter konsentrering under redusert trykk ble den tørre rest ekstrahert atskillige ganger med varm absolutt alkohol. De forenede alkoholekstrakter ble konsentrert og resten krystallisert fra den minimale vannmengde, hvilket ga N-[2-(4(5)-imidazolyl)-etyl]-tiourinstoff (7,5 g), smeltepunkt $170-173^{\circ}\text{C}$. Monohydrokloridet hadde smeltepunktet 100°C (ca.).

(Funnet: C 34,1%, H 5,6%, N 26,5%, S 14,8%
 $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_4\text{S}\cdot\text{HCl}\cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$
 beregnet: C 34,1%, H 5,5%, N 26,5%, S 15,2%).

(iii) Tiourinstoffet (10,0 g) ble omdannet til dets hydrogenjodidsalt (smeltepunkt $156-158^{\circ}\text{C}$).

EKSEMPEL 8

Fremstilling av N-metyl-N'-[2-(4(5)-imidazolyl)-etyl]-tiourinstoffhydrogenjodid

(i) Metylisotiocyanat (11 g) ble bragt til å reagere med histamin (16,7 g) i kloroform i overensstemmelse med den i eksempel 2 beskrevne fremgangsmåte. N-metyl-N'-[2-(4(5)-imidazolyl)-etyl]-tiourinstoff ble isolert som dets hydrokloridsalt (28,5 g), smeltepunkt $134-136^{\circ}\text{C}$.

(ii) Hydrogenjodidsaltet ble fremstilt ut fra hydrokloridet (4,7 g) via basemellomproduktet.

EKSEMPEL 9Fremstilling av N-benzyl-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tio-
urinstoff

(i) En oppløsning av 4(5)-(3-aminopropyl)-imidazol (1,25 g) i absolutt alkohol (10 ml) ble tilsatt langsomt under omrøring til karbondisulfid (20 ml). Det dannes en olje som litt etter litt krystalliserte. Etter filtrering og vaskning med eter ble det faste stoff (1,5 g, smeltepunkt 125-130°C) to ganger omkrystallisert fra vann, hvilket ga N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-ditiokarbaminsyre (0,43 g), smeltepunkt 130-134°C.

(Funnet: C 41,7%, H 5,5%, N 21,1%, S 31,3%
C₇H₁₁N₃S₂ beregnet: C 41,8%, H 5,5%, N 20,9%, S 31,9%).

(ii) En oppløsning av denne forbindelse (1,0 g) i metanol (5 ml) inneholdende metyljodid (0,71 g) ble rørt om ved romtemperatur i 1 time. Konsentrering under redusert trykk etterfulgt av tilsetning av eter ga en fast krem (1,43 g). Omkrystallisasjon fra etanol/eter ga S-metyl-N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-ditiokarbamathydrogenjodid (0,64 g), smeltepunkt 112,5-113,5°C.

(Funnet: C 28,0%, H 4,1%, N 12,3%, S 18,7%, I 36,9%
C₈H₁₃N₃S₂·2HI beregnet: C 28,0%, H 4,1%, N 12,2%, S 18,7%, I 37,0%).

(iii) Denne forbindelse (10,4 g) ble tilsatt til en omrørt blanding av benzylamin (3,2 g) og kaliumkarbonat (2,1 g) i vann (30 ml), og omrøringen ble fortsatt i 3 timer ved tilbakeløpskjølingstemperaturen. Etter avkjøling ble det tilsatt vann (50 ml), og blandingen ble ekstrahert med kloroform (4 x 200 ml). Konsentrering av de tørkede ekstrakter ga en olje som etter omkrystallisasjon fra etanol/eter ga fargeløse nåler (5,5 g, smeltepunkt 122-125°C). Omkrystallisasjon av en del (2,8 g) av dette faste stoff fra etanol/vann ga N-benzyl-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoff (2,3 g), smeltepunkt 126-127°C.

(Funnet: C 61,5%, H 6,7%, N 20,7%, S 11,7%
C₁₄H₁₈N₄S beregnet: C 61,3%, H 6,6%, N 20,4%, S 11,7%).

EKSEMPEL 10Fremstilling av N-metyl-5-[4(5)-imidazolyl]-pentyltiourinstoff

(i) En blanding av 1-brom-7-ftalimidoheptan-2-on (60,0 g) og formamid (360 ml) ble oppvarmet ved 180-185°C i 2 timer. Etter fjerning av overskudd av formamid ved destillasjon under redusert trykk ble resten hydrolysert ved oppvarming (under tilbaketilbakekjøling) med 5N saltsyre (1,8 liter) i 18 timer. Etter avkjøling til 0°C og filtrering til fjerning av ftalsyre ble filtratet konsentrert under redusert trykk og resten ekstrahert med varm etanol og konsentrert igjen. Aminhydrokloridresten ble omdannet til den fri base ved å bli ledet gjennom Amberlite ionutvekslerharpiks IRA 401 (OH⁻) og eluering med metanol. Den fremstilte base ble omdannet til pikratet med pikrinsyre (82,5 g) i vann. pikratet ble omkrystallisert flere ganger fra vann, hvilket ga 4(5)-(5-aminopentyl)-imidazol-dipikrat (55 g), smeltepunkt 209-211°C. En analytisk ren prøve hadde smeltepunktet 210-211°C (fra nitrometan).

(Funnet: C 39,2%, H 3,3%, N 20,3%
 $C_8H_{15}N_3 \cdot 2C_6H_3O_7$ beregnet: C 39,3%, H 3,5%, N 20,6%).

pikratet ble behandlet med saltsyre på vanlig måte, hvilket ga amindihydrokloridet (24,6 g), som til slutt ble omdannet til 4(5)-(5-aminopentyl)-imidazol (15,3 g), smeltepunkt 45-48°C, ved å bli ledet gjennom en ionutvekslerharpiks Amberlite IRA 401 (OH⁻).

(ii) En oppløsning av metylisotiocyanat (2,92 g) og 4(5)-(5-aminopentyl)-imidazol (6,13 g) i acetonitril (40 ml) ble oppvarmet under tilbaketilbakekjøling i 3 timer. Avkjøling etterfulgt av omkrystallisasjon fra acetonitril ga N-metyl-[5-(4(5)-imidazolyl)-pentyl]-tiourinstoff (5,3 g), smeltepunkt 108-109°C.

(Funnet: C 53,2%, H 8,1%, N 25,1%
 $C_{10}H_{18}N_4S$ beregnet: C 53,1%, H 8,0%, N 24,8%).

EKSEMPEL 11Fremstilling av N-benzoyl-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoff

En oppløsning av benzoylisotiocyanat (65,2 g) i kloroform ble langsomt tilsatt til en oppløsning av 4(5)-(3-aminopropyl)-imidazol (50,0 g) i kloroform (1,5 l). Den resulterende oppløsning ble derpå oppvarmet ved tilbakelempskjölings-temperaturen i to timer og konsentrert under redusert trykk. Resten ble oppløst i etanol og tilsatt til et overskudd av destillert vann, hvilket resulterte i utfellingen av et hvitt fast stoff. Omkrystallisasjon fra etylacetat ga N-benzoyl-N'-[3-4(5)-imidazolyl]-propyl]-tiourinstoff (44 g) smp. 145-148°C.

Funnet: C, 58,5%, H, 5,6%, N, 19,5%, S, 10,9%
C₁₄H₁₆N₄OS beregnet: C, 58,3%, H, 5,6%, N, 19,4%, S, 11,1%.

Ytterligere stoff (13,5 g) smp. 138-142°C ble isolert fra moderluten.

EKSEMPEL 12Fremstilling av N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoff.

(i) N-benzoyl-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoff (47 g) ble tilsatt under omrøring til en oppløsning av kaliumkarbonat (13,8 g) i vann (800 ml) ved 60-70°C. Etterfølgende oppvarming ved denne temperatur i en time ga en klar oppløsning, som ble behandlet med trekull og konsentrert til et lite volum. Avkjøling ga N-[3-4(5)-imidazolyl]-propyltiourinstoff (23 g) smp. 149-150°C som et fargeløst fast stoff. Analytisk rent stoff med det samme smeltepunkt ble oppnådd ved omkrystallisasjon fra vann.

Funnet: C, 45,9%, H, 6,7%, N, 30,6%, S, 17,6%
C₇H₁₂N₄S beregnet: C, 45,6%, H, 6,6%, N, 30,4%, S, 17,4%.

(ii) Mercuriacetat (25 g) ble oppløst i absolutt alkohol (500 ml) og oppløsningen avkjølt, filtrert og fortynnet med vann (16,5 ml). Denne oppløsning ble langsomt (2 timer)

tilsatt til karbondisulfid (310 ml) under tilbakeløpskjøling med samtidig tilsetning av en oppløsning av 4(5)-(3-amino-propyl)-imidazol (13,65 g) i absolutt alkohol (1 l) inneholdende vann (50 ml). Etter endt tilsetning ble blandingen rørt om og oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 3 timer og derpå filtrert og konsentrert under redusert trykk. Resten ble behandlet med vandig ammoniakk/absolutt etanol (1:1) og oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 1 time. Konsentrering etterfulgt av kromatografi av resten på silikagel med eluering ved hjelp av etylacetat/etanol (4:1) ga N-(3-(4(5)-imidazolyl)-propyl)-tiourinstoff (12,3 g) smp. 140-142°C.

EKSEMPEL 13

Fremstilling av N-metyl-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoff.

Metylisotiocyanat (2,92 g) ble tilsatt til en oppløsning av 4(5)-(3-aminopropyl)-imidazol (5,0 g) i kloroform (100 ml) og dimetylformamid (10 ml). Den resulterende oppløsning ble varmet opp under tilbakeløpskjøling i 2 1/2 time og dampet inn til tørrhet. Resten ble behandlet med etanolisk hydrogenklorid som ga et hygroskopisk hydroklorid. Dette ble omkrystalliset fra etanol/eter og omdannet til basen med vandig kaliumkarbonat. Inndampning etterfulgt av ekstraksjon med etanol ga den rå base (5 g) som etter omkrystallisasjon fra vann ga rent N-metyl-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoff (2,6 g) smp. 135-137°C.

(Funnet: C 48,4%, H 7,1%, N, 28,0%, S, 15,9%
C₈H₁₄N₄S beregnet: C, 48,5%, H 7,1%, N, 28,3%, S, 16,2%)

EKSEMPEL 14

Fremstilling av N-etyl-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoff

Etylisotiocyanat (4,2 g) ble langsomt tilsatt til en oppløsning av 4(5)-(3-aminopropyl)-imidazol (6,0 g) i acetonitril (25 ml). Den resulterende oppløsning ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 2 timer, i løpet av hvilket tidsrom det

ble avleiret et hvitt fast stoff. Etter avkjøling ble det hvite faste stoff isolert og vasket med acetonitril, hvilket ga N-etyl-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoff (8,9 g) smp. 145-148°C.

(Funnet: C, 51,2%, H, 7,8%, N, 26,6%, S, 15,1%
C₉H₁₆N₄S beregnet: C, 50,9%, H, 7,6%, N, 26,4%, S, 15,1%).

EKSEMPEL 15

Fremstilling av N-benzoyl-N'-[4-(4(5)-imidazolyl)-butyl]-tiourinstoff

Benzoylisotiocyanat (7,5 g) ble tildryppet til en oppløsning av 4(5)-(4-aminobutyl)-imidazol (4,8 g) i kloroform (350 ml) som inneholder en liten etanolmengde (1,6 g) og blandingen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 3 timer og derpå konsentrert under redusert trykk. Resten ble oppløst i varm etanol og derpå ble destillert vann tilsatt, inntil en olje begynte å felle ut. Blandingen inneholdt etter lagring ved 0°C i 16 timer et granulært fast stoff som ble isolert og krystallisert fra 10% vandig etanol, hvilket ga tiocyanatsaltet av N-benzoyl-N'-[4-(4(5)-imidazolyl)-butyl]-tiourinstoff som fargeløse krystaller (5,0 g) smp. 139-140°C.

(Funnet: C, 53,6%, H, 5,4%, N 19,3%, S, 17,2%
C₁₅H₁₈N₄OS, HCNS beregnet: C, 53,2%, H, 5,3%, N 19,4%, S, 17,7%).

Ytterligere stoff (1,64 g) smp. 139-141°C, ble isolert fra moderluten.

EKSEMPEL 16

Fremstilling av N-[4-(4(5)-imidazolyl)-butyl]-tiourinstoff

N-benzoyl-N'-[4-(4(5)-imidazolyl)-butyl]-tiourinstoff, hydrotiocyanat (1,5 g) ble tilsatt under omrøring til 10% kaliumhydroksyd (30 ml) ved 65-70°C. Etter 15 minutters forløp ble blandingen avkjølt, syrnet med fortynnet saltsyre og etter 2 timers forløp ved 5°C filtrert fra benzosyren som var felt ut. Filtratet ble gjort basisk med vannfri kaliumkarbonat og

konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket ga en rest som ble ekstrahert med varm etanol. Ekstrakten ble konsentrert til 5 ml og avkjølt, hvilket ga fargeløse krystaller. Sistnevnte ga etter at de var blitt krystallisert fra vann (9 ml) N-[4-(4(5)-imidazolyl)-butyl]-tiourinstoff (0,7 g) smp. 166-167°C.

(Funnet: C 48,7%, H, 7,1%, N, 28,2%, S, 16,0%
C₈H₁₄N₄S beregnet: C 48,5%, H, 7,1%, N, 28,3%, S, 16,2%).

EKSEMPEL 17

Fremstilling av N-metyl-N'-[4-(4(5)-imidazolyl)-butyl]-tiourinstoff

(i) 4(5)-(4-aminobutyl)-imidazol (15,0 g inneholdende ca. 12% vekt/vekt etanol) ble oppløst i varm acetonitril (100 ml). Oppløsningen ble filtrert, metylisotiocyanat (7,3 g) ble tilsatt og den resulterende oppløsning ble oppvarmet under tilbakekjøling i 1 1/2 time. Etter konsentrering ble oljeresten findelt adskillige ganger med varm isopropylacetat, hvilket ga tiourinstoffet i krystallinsk form.

OmkrySTALLisasjon fra acetonitril/isopropylacetat ga N-metyl-N'-[4-(4(5)-imidazolyl)-butyl]-tiourinstoff i to porsjoner: 14 g, smp. 125-126°C og 2,5 g, smp. 123-124°C. Analytisk rent stoff, smp. 127-128°C ble oppnådd ved ytterligere omkrySTALLisasjon fra acetonitril etterfulgt av omkrySTALLisasjon fra vann.

(Funnet: C, 51,2%, H, 7,8%, N, 26,6%, S, 14,9%
C₉H₁₆N₄S beregnet: C, 50,9%, H, 7,6%, N 26,4%, S, 15,1%).

(ii) En oppløsning av 4(5)-(4-aminobutyl)-imidazol (32,0 g som inneholder ca. 4% vekt/vekt etanol) og metylisotiocyanat (17,5 g) i etanol (300 ml) ble varmet opp under tilbakekjøling i 1/2 time. Konsentrering til det halve volum og tilsetning til isopropylacetat (400 ml) ga produktet i to porsjoner (32 g, smp. 128-129°C, 10 g, smp. 125-128°C).

OmkrySTALLisasjon fra vann ga det analytisk rene produkt, med smp. 129-130°C.

EKSEMPEL 18

Fremstilling av N-etyl-N'-[4-(4(5)-imidazolyl)-butyl]-tiourinstoff

4(5)-(4-aminobutyl)-imidazol (2,0 g inneholdende 8% vekt/vekt etanol) ble bragt til å reagere med etylisotiocyanat (1,15 g) i acetonitril ved hjelp av en tilsvarende metode som den i eksempel 17 (i) beskrevne. Omkrystallisasjon fra acetonitril/isopropylacetat ga til slutt N-etyl-N'-[4-(4(5)-imidazolyl)-butyl]-tiourinstoff (1,74 g) smp. 114-116°C.

(Funnet: C, 53,1%, H, 8,1%, N, 25,1%, S, 14,0%.
C₁₀H₁₈N₄S beregnet: C, 53,1%, H, 8,0%, N, 24,8%, S, 14,2%).

EKSEMPEL 19

Fremstilling av N-isopropyl-N'-(4-(4(5)-imidazolyl)-butyl)-tiourinstoff

4(5)-(4-aminobutyl)-imidazol (1,3 g) ble bragt til å reagere med isopropylisotiocyanat (1,0 g) ved hjelp av en tilsvarende fremgangsmåte som den i eksempel 17 (i) beskrevne. Omkrystallisasjon fra vandig isopropylalkohol ga til slutt N-isopropyl-N'-(4-(4(5)-imidazolyl)-butyl)-tiourinstoff (1,4 g), smp. 138-139°C.

(Funnet: C, 55,1%, H, 8,5%, N, 23,8%, S, 13,7%.
C₁₁H₂₀N₄S beregnet: C, 55,0%, H, 8,4%, N, 23,3%, S, 13,3%).

EKSEMPEL 20

Fremstilling av N-(n-butyl)-N'-[4-(4(5)-imidazolyl)-butyl]-tiourinstoff

4(5)-(4-aminobutyl)-imidazol (2,0 g, inneholdende 8% vekt/vekt etanol) ble bragt til å reagere med n-butylisotiocyanat (1,7 g) ved hjelp av en tilsvarende fremgangsmåte som den i eksempel 17 (i) beskrevne. Det oppnådde produkt ble omdannet til dets

maleatsalt med maleinsyre i etanol. Omkrystallisasjon fra isopropylalkohol/eter ga N-(n-butyl)-N'-[4-(4(5)-imidazolyl)-butyl]-tiourinstoffmaleat (3,0 g), smp. 137-139°C.

(Funnet: C, 52,2%, H, 7,4%, N, 15,1%, S, 8,5%.
 $C_{12}H_{22}N_4S$, $C_4H_4O_4$ beregnet: C, 51,9%, H, 7,1%, N, 15,1%, S, 8,7%).

EKSEMPEL 21

Fremstilling av N-(2-fenyletyl)-N'-[4-(4(5)-imidazolyl)-butyl]-tiourinstoff

4(5)-(4-aminobutyl)-imidazol (2,5 g inneholdende 8% vekt/vekt etanol) ble bragt til å reagere med 2-fenyletylisotiocyanat (2,71 g) ved hjelp av en tilsvarende fremgangsmåte som den i eksempel 17 beskrevne. Det oppnådde produkt ble omdannet til dets maleatsalt med maleinsyre i etylacetat. Omkrystallisasjon fra isopropylalkohol/eter ga N-(2-fenyletyl)-N'-[4-(4(5)-imidazolyl)-butyl]-tiourinstoffmaleat (2,8 g) smp. 124-126°C.

(Funnet: C, 57,5%, H, 6,4%, N, 13,5%, S, 7,5%
 $C_{16}H_{22}N_4S$, $C_4H_4O_4$ beregnet: C, 57,4%, H, 6,3%, N, 13,4%, S, 7,7%)

EKSEMPEL 22

Fremstilling av N-(2(p-hydroksyfenyl)-etyl)-N'-(4-(4(5)-imidazolyl)-butyl)-tiourinstoff

Tyraminhydroklorid (4,4 g) ble omdannet til dets base med natrium (0,6 g) i etanol. En oppløsning fremstilt ut fra mercuri-acetat (5,7 g) i etanol (100 ml) inneholdende vann (3,3 ml). Den resulterende oppløsning ble fortynnet med en liten mengde vann (3,5 ml) og langsomt tilsatt til karbondi-sulfid (65 ml) under tilbakeløpskjøling. Etter tilsetning ble oppvarmingen fortsatt i 3 timer, blandingen ble filtrert fra mercurisulfid og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Resten ble ekstrahert med acetonitril, filtrert og filtratet konsentrert, hvilket ga p-hydroksyfenyletylisotiocyanat som en lysegul olje.

Denne ble straks oppløst i etanol og 4-4(5)-aminobutylimidazol (2,2 g) ble tilsatt. Oppløsningen ble oppvarmet i 4 timer under tilbakeløpskjøling og konsentrert under redusert trykk. Resten ble kromatografert på en silikagelsøyle under anvendelse av etylacetat som elueringsmiddel. Det oppnådde produkt ble omkrystallisert to ganger fra isopropylalkohol, hvilket ga N-(2-(p-hydroksyfenyl)-etyl)-N'-(4-(4(5)-imidazolylbutyl)-tiourinstoff (2,1 g), smp. 170-172°C.

(Funnet: C, 60,5%, H, 7,1%, N, 17,5%, S, 10,1%.
 $C_{16}H_{22}N_4OS$ beregnet C, 60,4%, H, 7,0%, N, 17,6%, S, 10,1%).

EKSEMPEL 23

Fremstilling av N-metyl-N'-[5-(4(5)-imidazolyl)-pentyl]-tiourinstoff

(i) En blanding av 1-brom-7-ftalimidoheptan-2-on (som kan fås fra ϵ -aminokapronsyre) (60,0 g) og formamid (360 ml) ble oppvarmet til 180-185°C i 2 timer. Etter fjerning av formamid-overskudd ved destillasjon under redusert trykk ble resten hydrolysert ved oppvarming under tilbakeløpskjøling med 6N saltsyre (1,8 l) i 18 timer. Etter avkjøling til 0°C og filtrering til fjerning av ftalsyre ble filtratet konsentrert under redusert trykk og resten ekstrahert med varm etanol og konsentrert igjen. Aminhydrokloridresten ble omdannet til den fri base ved passasje gjennom Amberlite ionutvekslerharpiks IRA401 (OH-) og eluering med metanol. Den oppnådde base ble omdannet til dets pikrat med pikrinsyre (82,5 g) i vann. Pikratet ble omkrystallisert flere ganger fra vann, hvilket ga 4(5)-(5-aminopentyl)-imidazoldipikrat (55 g), smp. 209-211°C. En analytisk ren prøve hadde smeltepunktet 210-211°C (fra nitrometan).

(Funnet: C, 39,2%, H, 3,3%, N, 20,3%.
 $C_{18}H_{15}N_3 \cdot 2C_6H_5O_7$ beregnet: C, 39,3%, H, 3,5%, N, 20,6%).

134463

Pikratet ble behandlet med saltsyre på vanlig måte, hvilket ga amindihydrokloridet (24,6 g), som derpå ble omdannet til 4(5)-(5-aminopentyl)-imidazol (15,3 g), smp. 45-48°C ved passasje gjennom ionutvekslerharpiks Amberlite IRA-401 (OH-).

(ii) En oppløsning av metylisotiocyanat (2,92 g) og 4(5)-(5-aminopentyl)-imidazol (5,13 g) i acetonitril (40 ml) ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 3 timer. Avkjøling etterfulgt av omkrystallisasjon av produktet fra acetonitril ga N-metyl-N'-(5-(4(5)-imidazolyl)-pentyl)-tiourinstoff (5,3 g), smp. 108-109°C.

(Funnet: C, 53,2%, H, 8,1%, N, 25,1%
C₁₀H₁₈N₄S beregnet: C, 53,1%, H, 8,0%, N, 24,8%).

EKSEMPEL 24

Fremstilling av N-metyl-N'-(4-(4(5)-brom-5(4)-imidazolyl)-butyl)-tiourinstoff

(i) Til en omrørt blanding av 4(5)-(4-aminobutyl)-imidazol (15,8 g inneholdende 8% vekt/vekt etanol) i konsentrert svovelsyre (250 ml) ble tilsatt sølvsulfat (31,2 g). Lys ble utelukket fra reaksjonsblandingen og brom (10,75 ml) ble tilsatt etterfulgt av svovelsyre vaskevæsker (25 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i mørke i 2-5 dager, filtrert og filtratet vasket med svovelsyre (50 ml). De forente filtrater ble tilsatt til vann (1 l) og nøytralisert til pH-verdi 6-7 med natriumkarbonat under avkjøling. Etter filtrering ble filtratet konsentrert under redusert trykk. Resten ble omdannet til hydrokloridet under anvendelse av hydrogenklorid i isopropylalkohol. Hydrokloridet ble ledet gjennom Amberlite ionutvekslerharpiks IRA-401 (SO₄²⁻) og eluert med vann. Eluatet ble konsentrert under redusert trykk og resten ekstrahert med metanol og fortynnet med etanol, hvilket ga 4(5)-brom-5(4)-aminobutylimidazolsulfat (15,8 g). Omkrystallisasjon fra vann/metanol/etanol ga det analytisk rene produkt (11,2 g, smp. 92-95°C).

134463

22

(Funnet: C, 26,4%, H, 4,4%, N, 13,1%, S, 10,1%, Br, 25,0%.

$C_7H_{12}BrN_3H_2SO_4$ beregnet:

C, 26,6%, H, 4,5%, N, 13,3%, S, 10,1%, Br, 25,3%).

(ii) En oppløsning av 4(5)-brom-5(4)-aminobutylimidazol

- (2,39 g fremstilt ut fra hydrokloridet og kaliumkarbonat) og metylisotiocyanat (0,73 g) i etanol (10 ml) ble varmet opp under tilbakeløpskjøling i 2 timer. Konsentrering etterfulgt av omkrystallisasjon av resten to ganger fra etanol/eter ga N-metyl-N'-(4-(4(5)-brom-5(4)-imidazolyl)-butyl)-tiourinstoff (0,90 g smp. 154–156°C (dekomponering) og 0,77 g, smp. 153–155°C).

(Funnet: C, 37,0%, H, 5,3%, N, 19,1%, Br, 27,2%, S, 10,8%

$C_9H_{15}BrN_4S$ beregnet:

C, 37,1%, H, 5,2%, N, 19,2%, Br, 27,4%, S, 11,0%).

EKSEMPEL 25

Fremstilling av N-metyl-N'-(4-(2-metyltio-4(5)-imidazolyl)-butyl)-tiourinstoff

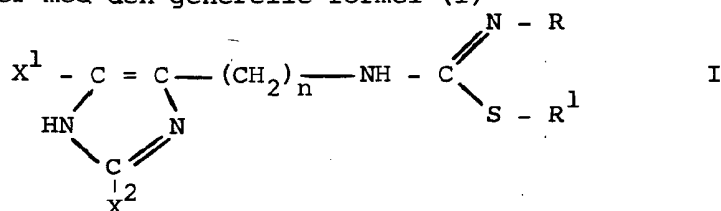
En oppløsning av 4(5)-(4-aminobutyl)-imidazol-2-tion (6 g) i metanol (200 ml) mettet med hydrogenklorid ble kokt under tilbakeløpskjøling i 3 timer og derpå konsentrert i vakuum. Det resulterende faste stoff ble omkrystallisert fra etanol, hvilket ga 2-metyltio-4(5)-(4-aminobutyl)-imidazol, dihydroklorid (5,6 g) smp. 181–182°C. Sistnevnte (4,5 g) ble nøytralisert med natriumhydroksyd (1,4 g) i etanol (100 ml) ved 0°C. Blandingen ble derpå filtrert fra natriumklorid, kokt under tilbakeløpskjøling i 2 timer med metylisotiocyanat (1,46 g) og til slutt konsentrert under redusert trykk. Det resulterende faste stoff ble ekstrahert med isopropanol (3 x 100 ml) ved 50°C og de forenede ekstrakter ble avkjølt til 0°C. Det utkrystalliserte stoff ble isolert og omkrystallisert fra 85% etanol, hvilket ga analytisk rent produkt, smp. 185–186°C.

(Funnet: C, 46,6%, H, 7,2%, N, 21,5%, S, 24,6%.

$C_{10}H_{18}N_4S_2$ beregnet: C, 46,5%, H, 7,0%, N, 21,7%, S, 24,8%).

P a t e n t k r a v

Tiourinstoffer til anvendelse som mellemprodukter ved fremstilling av de tilsvarende terapeutiske virksomme isotiourinstoffer med den generelle formel (I)



og salter derav hvor

X^1 er hydrogen eller lavere alkyl,

X^2 er hydrogen eller lavere alkyltio,

n er fra 2 til 5,

R er hydrogen, lavere alkyl, fenyl, benzyl, fenyletyl eller hydroksytenetyl, og

R^1 er lavere alkyl, allyl, propargyl eller $(\text{CH}_2)_m \text{Z}$,

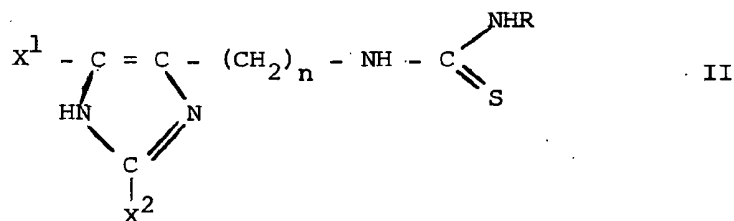
hvor m er fra 1 til 3 og Z er fenyl, eventuelt substituert med hydroksy eller halogen,

hydroksy, dialkylamino, cyano, karboksy eller fenoksy,

eller R kan sammen med R^1 og de tilstötende karbon-,

nitrogen- eller svovelatomene danne en tiazolin- eller tiazolinonring,

k a r a k t e r i s e r t v e d at de har den generelle formel (II)



hvor X^1 , X^2 , R og n har de ovenfor angitte betydninger.