

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 884454 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **884454**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D339/06
C07D333/20

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **28.09.1988**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **28.09.1988**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **03.04.1989**

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

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

02.10.1987 US 104195

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., 2110 East Galbraith Road, Cincinnati, OH 45215-6300, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Bargar, Thomas M., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Creemer, Lawrence C., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • Broersma, Robert J., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

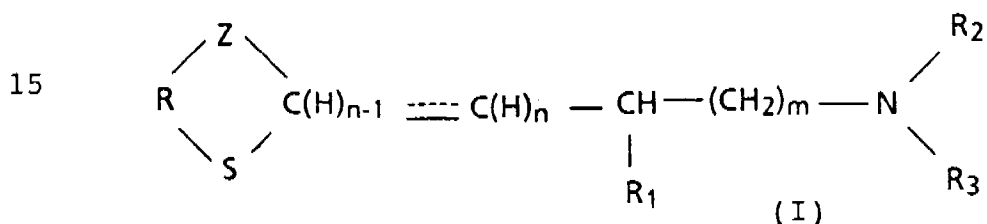
Uusia aminoalkyylisubstituoituja heterosyklisiä rikkiyhdisteitä.

Nya aminoalkylsubstituerade heterocykliska svavelföreningar.

Uusia aminoalkyyli­substitu­oituja heterosyklisiä
rikkiyhdisteitä

Tämä keksintö koskee uusia aminoalkyyli­substituoi-
5 tuja, syklisiä, heterosyklisiä rikkiyhdisteitä, niiden
valmistusmenetelmiä ja valmistuksessa käyttökelpoisia
välituotteita, ja mainittuja yhdisteitä sisältäviä farma-
seuttisia koostumuksia, samoin kuin kohoneen verenpaineen
hoitomenetelmiä mainituilla yhdisteillä.

10 Tämä keksintö koskee aivan erityisesti aminoalkyy-
li­substitu­oituja heterosyklisiä rikkiyhdisteitä, joiden
yleinen kaava on



jossa pisteviiva ilmaisee kaksoissidoksen mahdollista läs-
20 näoloa,

m on kokonaisluku 0-4,

n on kokonaisluku 1 tai 2 siitä riippuen, onko
kaksoissidos olemassa,

Z on metyleeni tai rikki,

25 R on etyleeni, vinyleeni tai orto-fenyleeni, sillä
ehdolla, että kun Z on metyleeni, R:n täytyy olla etylee-
ni,

R₁ on vety tai alempi alkyylili,

30 R₂ on vety, alempi alkyylili, hydroksi, amino tai
amidino, ja

R₃ on vety tai alempi alkyylili,

ja niiden terapeutisesti hyväksyttäviä happoadditiosuolo-
ja. Näillä yhdisteillä on dopamiini-β-hydroksylaasia es-
täviä ominaisuuksia tai muita ominaisuuksia, jotka tekevät
35 ne hyödyllisiksi kohoneen verenpaineen hoidossa.

Termi "metyleeni" merkitsee kussakin tapauksessa kaavaa $-\text{CH}_2-$. Termi "alempi alkyyli" tarkoittaa kussakin tapauksessa suoraketjuisia tai haaroittuneita alkyyliryhmiä, joissa on yhdestä kuuteen hiiliatomia, ja joihin kuuluvat metyyli-, etyyli-, propyyli-, butyyli-, pentyyli- ja heksyyli-ryhmät. Kun R_2 on amino ja R_3 on vety, $-\text{NR}_2\text{R}_3$ -osa on hydratsinoradikaali, ja kun R_2 on amidino ja R_3 on vety, $-\text{NR}_2\text{R}_3$ -osa on guanidinoradikaali.

Kun R_1 on alempi alkyyli, m on edullisesti nolla, ja R_1 -asemassa käytetään yhdestä kolmeen hiiliatomia sisältäviä suoraketjuisia alempia alkyyliryhmiä. Toisessa edullisessa suoritusmuodossa R_1 on edullisesti vety, ja R_2 on yhdestä kolmeen hiiliatomia sisältävä suoraketjuinen alkyyliryhmä. Vielä toisessa edullisessa suoritusmuodossa R_2 ja R_3 ovat edullisesti vetyjä.

Eräs edullinen ryhmä yhdisteitä ovat ne yhdisteet, joissa Z on metyleeni. Toinen edullinen ryhmä ovat yhdisteet, joissa Z on rikki. Kun Z on rikki, R on edullisesti etyleeni tai vinyleeni. Kaikki sopivien yhdisteiden mahdolliset stereoisomeerit ja geometriset isomeerit ovat tämän keksinnön piirissä.

Kuvaavia esimerkkejä tämän keksinnön yhdisteistä ovat:

2- $\overline{[1,3-(\text{bentsoditiolan-2-ylideeni})]}$ etanamiini,
 2-(1,3-ditiolan-2-ylideeni)etanamiini,
 $\overline{[2-(1,3-ditiolan-2-ylideeni)etyyli]}$ hydratsiini,
 2-(1,3-ditiol-2-ylideeni)etanamiini,
 $\overline{[2-(1,3-ditiolan-2-ylideeni)etyyli]}$ guanidiini,
 1,3-ditiolaani-2-etanamiini,
 1,3-ditiolaani-2-propanamiini,
 1-(1,3-ditiolan-2-ylideeni)-2-propanamiini,
 1-(1,3-ditiolan-2-ylideeni)-2-butanamiini,
 ($\underline{\text{E}}$)-2-(dihydro-2-($\underline{3\text{H}}$)-tienylideeni)etanamiini,
 2-(4-metyyli-1,3-ditiolan-2-ylideeni)etanamiini.

Tyypillisiä esimerkkejä suoloista ovat ne suolat, jotka muodostuvat myrkyttömien orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa, kuten esimerkiksi suolat, jotka

muodostuvat seuraavien happojen kanssa; vetykloridihappo, vetybromidihappo, sulfonihappo, rikkihappo, fosforihappo, typpihappo, maleiinihappo, fumaarihappo, bentsoehappo, askorbiinihappo, meripihkahappo, metaanisulfonihappo, 5 etikkahappo, propionihappo, viinihappo, sitruunahappo, maitohappo, omenahappo, mantelihappo, kanelihappo, palmitiinihappo, itakonihappo, bentseenisulfonihappo ja tolueenisulfonihappo.

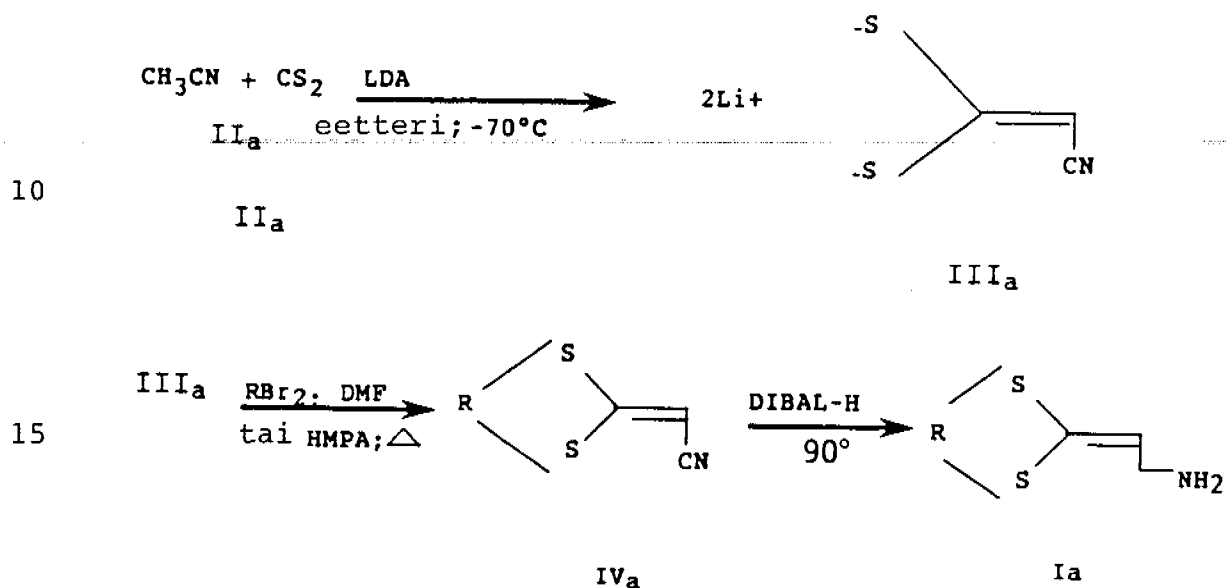
Tämän keksinnön yhdisteiden valmistuksessa käytettävä 10 vä määrätty menetelmätie riippuu nimenomaisesta halutusta yhdisteestä. Sellaisilla tekijöillä kuten heterosyklisen osan tyydyttyneisyydellä tai tyydyttymättömyydellä, yhden tai kahden rikkiatomin läsnäololla heterosyklisessä osassa ja nimenomaisilla substituenteilla R_1 ja R_2 , on kaikilla 15 merkitystä siihen tiehen, jota on noudatettava tämän keksinnön tarkoin määrättyjen yhdisteiden valmistamisessa. Alan varsinainen asiantuntija ymmärtää ilman muuta näiden tekijöiden merkityksen. Tämän keksinnön yhdisteet voidaan kuitenkin yleensä valmistaa analogisesti alan piirissä 20 tunnetuin perustekniikoin ja -menetelmin.

Niissä tapauksissa, jolloin halutut kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat amiineja, joissa Z on rikki, R_1 on vety, R_2 on amidino tai vety ja m on nolla, ja kun R ei ole vinyleeni, (ryhmä I_a alla), sopivat nitriilit, kuten esi- 25 merkiksi 1,3-ditian- tai 1,3-ditio-2-ylideeniasetonitriili (IV_a), pelkistetään ylimäärällä di-isobutyryylialuminiumhydridiä (DIBAL-H) orgaanisessa liuottimessa, kuten esimerkiksi tolueenissa, lämpötilassa, joka on noin 70°C - noin 110°C , edullisesti 90°C :ssa, inertissä atmosfäärissä, ryhmän I_a yhdisteiden valmistamiseksi. Nitriilit (IV_a) valmis- 30 tetaan antamalla hiilidisulfidin (CS_2) reagoida asetonitriiliin (II_a) kanssa litiumdi-isopropyylimidin (LDA) läsnä ollessa eetterissä noin -70°C :ssa ditioanionin (III_a) valmistamiseksi. IV_a :n valmistamiseksi III_a voi sitten alkyloida 35 sopivan alfa, omega-dibromatun yhdisteen tai orto-dibromibentseenin (RBr_2) orgaanisessa liuottimessa, kuten

esimerkiksi dimetyyliformamidissa (DMF) tai heksametyyli-
fosforamidissa (HMPA), kohotetuissa lämpötiloissa. Tämä
synteesimenetelmä kuvataan reaktiokaaviossa A:

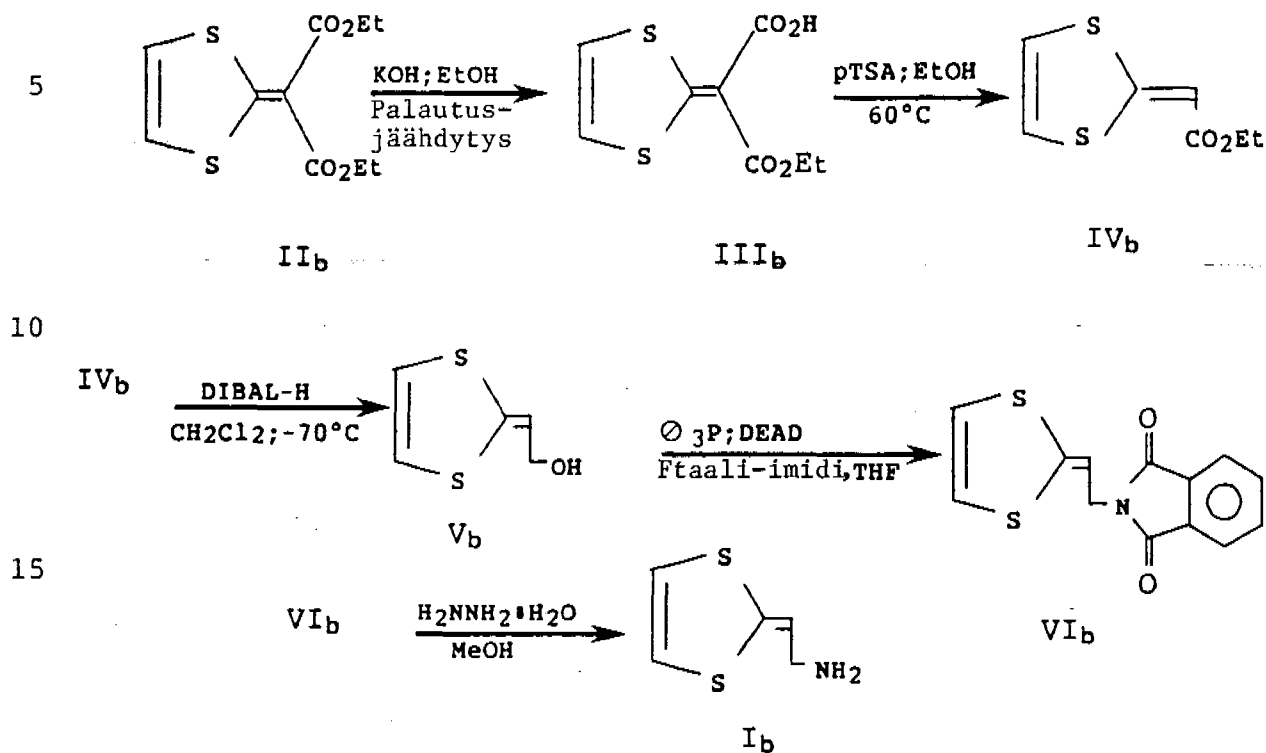
REAKTIOKAAVIO A

5



20 Yhdisteet (I_b), joissa R on vinyleeni ja Z on rikki,
voidaan valmistaa antamalla ditiolylideenietyyli-
ftaaliimidin (VI_b) reagoida hydratsiinin kanssa erittäin polaa-
risessa orgaanisessa liuottimessa, kuten esimerkiksi me-
tanolissa (MeOH), lämpötilassa, joka on noin 25°C - noin
25 65°C . VI_b valmistetaan hydrolysoimalla osittian diesteri,
1,3-ditio-2-ylideenimalonihapon dietyyliesteri (II_b), di-
hapon monoesteriksi (III_b) kaliumhydroksidilla (KOH)
etanolissa (EtOH) palautusjäähdytysolosuhteissa, ja de-
karboksyloimalla sitten (III_b) monohappoesterikseen (IV_b)
30 p-tolueenisulfonihapolla (pTSA) etanolissa lämpötilassa,
joka on noin 40°C - noin 80°C , edullisesti noin 60°C :ssa.
Esteri pelkistetään DIBAL-H:llä lämpötilassa, joka on
noin -100°C - noin 40°C , edullisesti -70°C :ssa, ja muute-
taan sitten VI_b :ksi antamalla alkoholin (V_b) reagoida tri-
35 fenyyli- P (P), dietyyliatsodikarboksylaatin
(DEAD) ja ftaaliimidin kanssa tetrahydrofuraanissa (THF)
noin 25°C :ssa. Tämä synteesitapa kuvataan reaktiokaavios-
sa B:

REAKTIOKAAVIO B

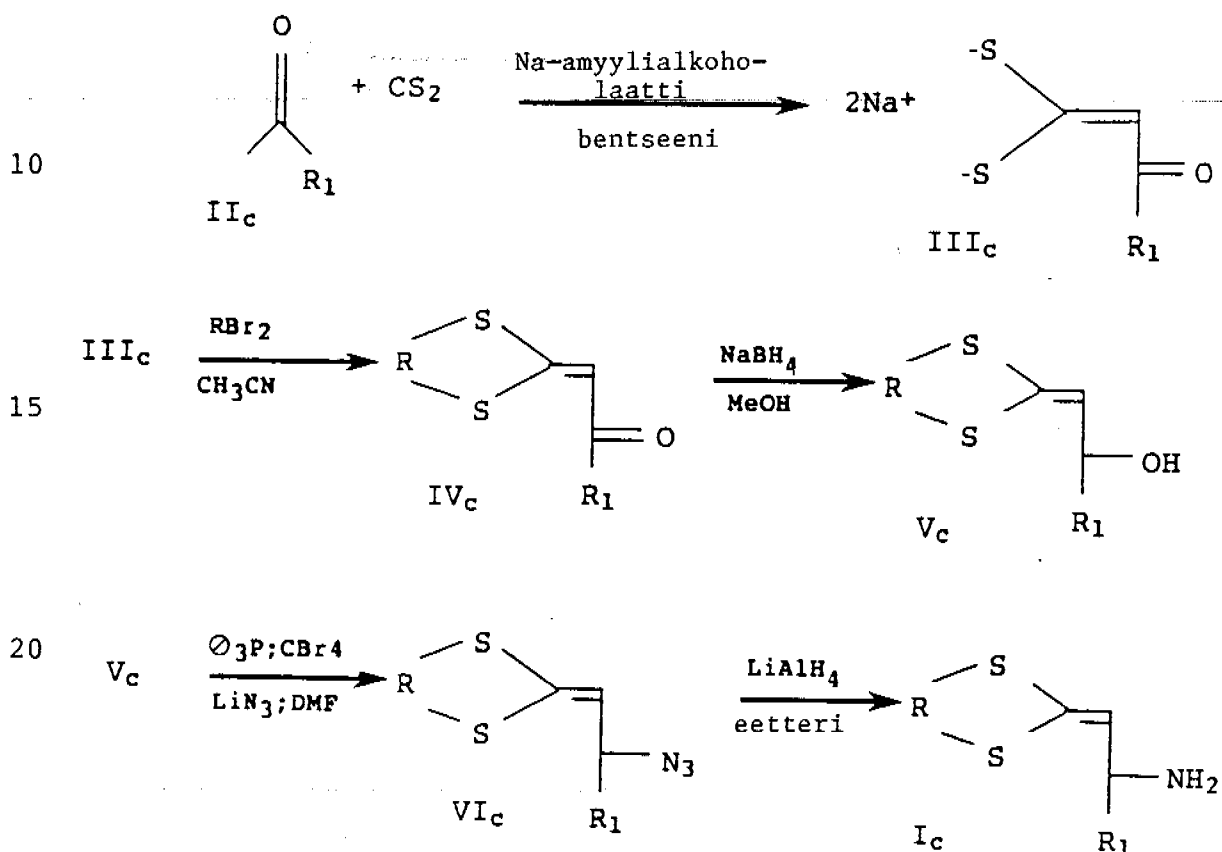


Yhdisteet (I_c), joissa Z on rikki, R on muu kuin vinyleeni, R_1 on alempi alkyyli, saadan pelkistämällä sopiva atsiidi, kuten esimerkiksi 1-(1,3-ditiolan-2-ylideeni)-2-propyyliatsidi (VI_c), litiumaluminiumhydridillä ($LiAlH_4$) eetterissä lämpötilassa, joka on noin -40°C - noin 0°C , edullisesti -5°C - -10°C . Sopivat atsidit valmistetaan antamalla metyyliketonin, kuten esimerkiksi asetonin (II_c), reagoida hiilidisulfidin (CS_2) kanssa bentseenissä, jossa on natrium-t-amyylialkoholaattia (Na-amyylialkoholaatti), jotta valmistetaan III_c , jonka annetaan sitten reagoida sopivan alfa,omega-dibromatun aineen (RBr_2) kanssa asetonitriilissä (CH_3CN), jolloin saadaan ketonia IV_c , joka sitten pelkistetään natriumborohydridillä ($NaBH_4$) metanolissa lämpötilassa, joka on noin 25°C - noin 60°C , edullisesti 40°C - 50°C , alkoholikseen (V_c), joka sitten

muutetaan dimetyyliformamidissa (DMF) O_3P :llä, hiili-tetrabromidilla (CBr_4) ja litiumatsidilla (LiN_3) halutuksi VI_c :ksi lämpötilassa, joka on noin -10°C - 60°C . Tämä synteesitapa kuvataan reaktiokaaviossa C:

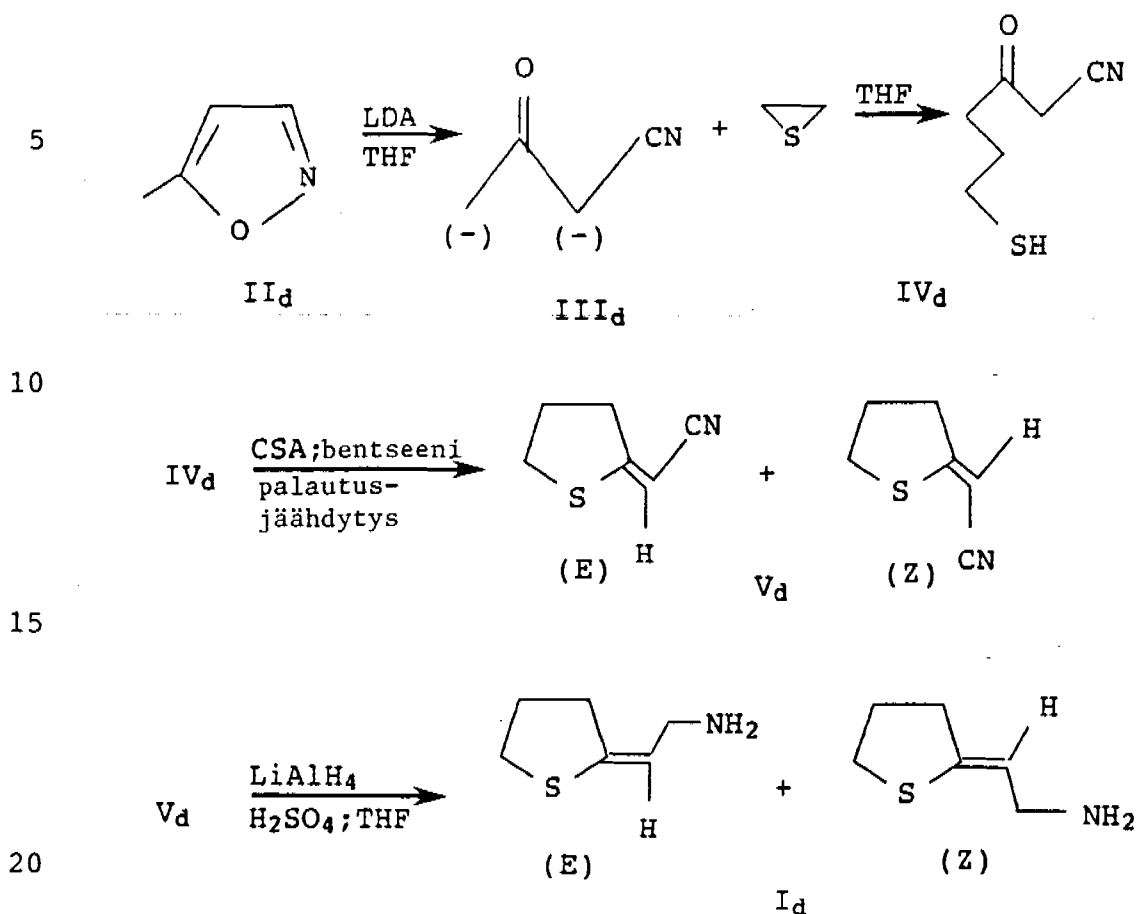
5

REAKTIOKAAVIO C



Ryhmän (I_d) yhdisteiden, joissa Z on metyleeni ja R on etyleeni, edullisen synteesimenetelmän kulku esitetään reaktiokaaviossa D. Nitriilit (V_d) lisätään LiAlH_4 :stä ja rikkihaposta (H_2SO_4) liuottimeen, kuten esimerkiksi THF:iin, valmistettuun pelkistävään aineeseen lämpötilassa, joka on noin 0°C - noin 50°C , edullisesti 25°C :ssa, jolloin saadaan ryhmän (I_d) yhdisteiden E- ja Z-konfiguraatioiden seosta. Nitriilit saadaan II_d :n ja LDA:n reaktiosta THF:ssa, joka tuottaa III_d :tä, jonka annetaan edelleen reagoida etyleenisulfidin ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SCH}_3$) kanssa THF:ssa, jolloin saadaan IV_d :tä. IV_d syklisoidaan ja siitä poistetaan vesi kamferisulfonihapolla (CSA) bentseenissä palautusjäähdytysolosuhteissa, jolloin saadaan V_d :tä.

REAKTIOKAAVIO D



Vaihtoehtoinen menetelmä kuvataan esimerkissä 6, jossa käytetään karboksyylihappoestereitä, jotka vastaavat edellä mainittuja nitriilejä. Ne pelkistetään vastaaviksi alkoholeiksi, jotka sitten muutetaan halutuiksi amiineiksi esimerkissä 6 kuvatulla menetelmällä.

Guanidinoyhdisteet, (joissa R_2 on amidino ja R_3 on vety) voidaan lisäksi valmistaa antamalla jonkin ryhmän I yhdisteen (ts. I_a , I_b , jne.) reagoida syanamidin kanssa kohotetuissa lämpötiloissa. Yhdisteet, joissa n on kaksi, voidaan valmistaa pelkistämällä jokin ryhmän I yhdiste happokatalyyttisesti trifluorietikkahapolla ja trietyylisilaanilla lämpötilassa, joka on noin -20°C - noin 40°C , edullisesti 20°C :ssa. Hydroksyyliamiiniyhdisteet, (joissa R_2 on hydroksi ja R_3 on vety) voidaan valmistaa pelkistämällä sopiva nitriili IV_a DIBAL-H:lla lämpötilassa, joka

on noin -40°C - noin -100°C , edullisesti -70°C :ssa, lisäämällä sitten H_2O :ta, jotta muodostetaan aldehydi, joka muutetaan hydroksyyliamiinin läsnä ollessa vastaavaksi oksiimiksi. Oksiimi voidaan pelkistää natriumsyanoboori-
 5 hydridillä pH:ssa, joka on noin 4-6, jotta muodostetaan sopiva hydroksyyliamiini. Hydratsinoyhdisteet, (joissa R_2 on amiini ja R_3 on vety) voidaan saada edellä kuvatus-
 ta sopivasta aldehydistä pelkistämällä se DIBAL-H:llä lämpötilassa, joka on noin -40°C - noin -100°C , edullises-
 10 ti -70°C :ssa, jolloin muodostetaan alkoholi, joka voi reagoida hiilitetrabromidin kanssa trifenyylifosfiinin läsnä ollessa lämpötilassa, joka on noin 0°C - noin 40°C ,
 edullisesti 25°C :ssa, jotta saadaan sopiva bromattu yhdiste, joka muutetaan sopivaksi hydratsino-yhdisteeksi,
 15 kun se yhdistetään hydratsiiniin metanolissa. Tämän keksinnön sisältämiä eri yhdisteitä voidaan saada tässä yleisesti kuvatuista lähtöaineista tavanomaista ja tunnettua menetelmäoppia käyttäen.

Tämän keksinnön yhdisteiden happoadditiosuolat voidaan myös valmistaa helposti tavanomaisilla kemiallisilla menetelmillä.

Edellä esitettyjä reaktiokaavioita havainnollistetaan vielä seuraavilla erityisillä esimerkeillä:

Esimerkki 1

25 2-(1,3-ditiolan-2-ylideeni)etanamiini

N,N-di-isopropyliamiini (28,0 ml, 0,2 mol) liuotettiin 125 ml:aan eetteriä typpiatmosfäärissä mekaanisella sekoittimella, lämpömittarilla ja typen kuplittajalla varustetussa kolmikaulakolvissa. Liuos jäähdytettiin
 30 -10°C :seen ja n-butyylilitium (3, M heksaanissa, 64,5 ml, 0,2 mol) lisättiin tipoittain samalla sekoittaen. 10 minuutin kuluttua liuos jäähdytettiin -70°C :seen ja siihen lisättiin tipoittain CH_3CN :ä (5,2 ml, 0,1 M) 15 ml:ssa eetteriä pitäen lämpötila -65°C :een alapuolella. Kun li-
 35 sääminen lopetettiin, lisättiin tipoittain CS_2 :a (6,0 ml, 0,1 mol) 15 ml:ssa eetteriä pitäen lämpötila edelleen

-65°C:een alapuolella. Kun lisääminen lopetettiin, liuos lämmitettiin 0°C:seen ja sen annettiin sekoittua yhden tunnin ajan. Raaka suola suodatettiin ja pestiin useita kertoja eetterillä ja liuotin haihdutettiin vakuumissa; 5 saatiin 13,43 g suolaa III_a .

Liuos, jossa oli 0,769 M suolaa III_a 780 ml:ssa (0,6 mol) DMF:a, jäähdytettiin 0°C:seen ja siihen lisättiin tipoittain 1,2-dibromietaania (70 ml, 0,81 mol) 100 ml:ssa DMF:a. Kun lisääminen lopetettiin, liuosta 10 sekoitettiin 25°C:ssa 1 tunti, sitten se laimennettiin vedellä ja uutettiin eetterillä. Eetteriä pestiin vedellä, sitten suolavedellä, kuivatettiin K_2CO_3 :lla ja haihdutettiin. Nitriilituote tislattiin (kolvista kolviin) 110°C:ssa 0,05 torrin paineessa, jolloin saatiin keltaista öljyä 15 40 %:n saantona. Tämä nitriili (10,95 g, 0,077 mol) lisättiin 25 ml:ssa tolueenia tipoittain DIBAL-H-liuokseen (1,5 M tolueenissa, 153,8 ml, 0,23 mol), joka oli kuumentettu 90°C:ksi typpiatmosfäärissä. Tätä seosta sekoitettiin 5 minuuttia 90°C:ssa, sitten se jäähdytettiin 20 0°C:seen ja sammutettiin lisäämällä tipoittain 5 N natriumhydroksidia. Saatu geeli laimennettiin vedellä ja uutettiin eetterillä. Eetteriuutetta pestiin suolavedellä, kuivatettiin K_2CO_3 :lla ja haihdutettiin, jolloin saannoksi tuli keltaista öljyä. Öljy tislattiin (kolvista kolviin) 25 100°C:ssa 0,1 torrin paineessa, jolloin saannoksi tuli 3,95 g (35 %) tuotetta. Tosylaattisuola saostettiin eetteristä lisäämällä 1 M pTSA:a etanolissa ja kiteyttämällä uudelleen etyyliasetaatin ja etanolin seoksesta, jolloin saannoksi tuli 4,7 g (19 %) otsikon yhdistettä tosylaattisuolana. Sp. 155-156°C (hajoaa) 30

Laskettu analyysi $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}_3$:lle:

C 45,12; H 5,36; N 4,38

Saatu: C 45,31; H 5,43; N 4,50

Esimerkki 21,3-ditiolaani-2-etanamiini

Esimerkissä 1 kuvattu tuote (200 mg, 0,626 mmol),
 trifluorietikkahappo (0,35 ml, 4,72 mmol) ja trietyyli-
 5 silaani (0,18 ml, 1,14 mmol) yhdistettiin 2 ml:aan mety-
 leenikloridi ja sekoitettiin 25°C:ssa 10 minuuttia. Liuos
 laimennettiin 1 N natriumhydroksidilla ja uutettiin eet-
 terillä. Eetteriuutosta pestiin suolavedellä, kuivattiin
 (K₂CO₃) ja haihdutettiin, mistä jäi jäljelle raakaa ot-
 10 sikon amiinia. Otsikon yhdisteen tosylaattisuola saostet-
 tiin eetteristä lisäämällä 0,6 ml 1 M pTSA:ta etanolissa,
 jolloin saannoksi tuli 110 mg (55 %). Sp. 119-121°C
 (sublimoituu)

Laskettu analyysi C₁₂H₁₉NO₃S₂:lle:

15 C 44,83; H 5,96; N 4,36

Saatu: C 44,82; H 6,11; N 4,39

Esimerkki 32-(1,3-ditiol-2-ylideeni)etanamiini

1,3-ditio-2-ylideenimalonihapon dietyyliesteri
 20 (II_b) valmistettiin US-patentissa 4 327 223 julkaistujen
 menetelmien mukaisesti. Diesteri (7,8 g, 30 mmol) yhdistet-
 tiin kaliumhydroksidiin (3,37 g, 60 mM) 100 ml:ssa etano-
 lia ja kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 4 tuntia. Reak-
 tioseos jäähdytettiin ja kaadettiin 1 N vetykloridihappoon.
 25 Saatu saostuma suodatettiin ja kuivattiin, jolloin saannok-
 si saatiin 4,67 g dihapon monoesteriä (67 %). Monoesteri
 (16,79 g, 72,4 mmol) suspensioitiin 250 ml:aan absoluut-
 tista etanolia, jossa oli pTSA:ta (0,5 g, 2,63 mmol), ja
 kuumennettiin 60°C:ssa 1,5 tuntia. Reaktioseos jäähdytet-
 30 tiin ja liukenemattomat kiinteät aineet poistettiin suodat-
 tamalla. Suodos laimennettiin vedellä ja uutettiin eette-
 rillä, jälkimmäistä pestiin suolavedellä, kuivattiin (K₂CO₃)
 ja haihdutettiin. Tuote tislattiin (kolvista kolviin)
 150°C:ssa 1,0 torrin paineessa, jolloin saannoksi tuli
 35 10,24 g puhdasta monohapon esterä (75 %). Monohapon este-
 ri (1,41 g, 7,5 mmol) liuotettiin 10 ml:aan CH₂Cl₂:a,

jäähdytettiin -70°C :seen typpiatmosfäärissä, ja liuokseen lisättiin tipoittain DIBAL-H:ta (1,5 M tolueenissa, 15,5 ml, 23,3 mmol) pitäen reaktiolämpötila -60°C :een alapuolella. Sitten reaktio sammutettiin lisäämällä 7,2 ml
 5 5 N natriumhydroksidia -70°C :ssa, laimennettiin vedellä ja uutettiin eetterillä. Eetteriuutos pestiin suolavedellä, kuivattiin (K_2CO_3) ja haihdutettiin 25°C :ssa liuokseksi, jossa oli raakaa pysymätöntä alkoholia tolueenissa.

Trifenyylifosfiini (4,2 g, 15 mmol) ja ftaali-imidi
 10 (4,72 g, 32 mmol) liuotettiin 10 ml:aan THF:a, ja dietyyliatsodikarboksyylaattia (2,95 g, 16 mmol) lisättiin tipoittain 5 ml:ssa THF:a. Tämän liuoksen annettiin sekoittua 30 minuuttia ja sitten lisättiin 25°C :ssa tipoittain edellisessä kappaleessa kuvatulla tavalla saatua raakaa alkoholia 1 ml:ssa THF:a. Reaktioseoksen annettiin sekoittua 10 minuuttia, sitten se laimennettiin 300 ml:lla 1 N natriumhydroksidia ja uutettiin eetterillä. Eetteriliuos kuivattiin K_2CO_3 :lla ja haihdutettiin ja tuote erotettiin "flash" -kromatografisesti (silikageeli, 20 % dietyylieetteri : 20 % etyyliasetaatti heksaanissa) ja kiteytettiin uudelleen heksaanin ja etyyliasetaatin seoksesta, jolloin saatiin 510 mg ftaali-imidiä. Tämä tuote (340 mg, 1,23 mmol) suspensoitiin 26 ml:aan metanolia ja siihen lisättiin hydratsiinimonohydraattia (0,67 ml, 13,8 mmol), ja
 15 seoksen annettiin sekoittua 25°C :ssa 20 minuuttia. Seos väkevöitiin korkeavakuumissa, laimennettiin sitten 1 N natriumhydroksidilla ja uutettiin eetterillä. Eetteri pestiin suolavedellä, kuivattiin (K_2CO_3) ja haihdutettiin 25°C :ssa, jolloin saannoksi tuli 130 mg keltaista öljyä.
 20 Öljy liuotettiin eetteriin ja siihen lisättiin 0,5 ml 1 N pTSA:a etanolissa, jolloin saatiin 130 mg (33 %) otikon yhdistettä tosylaattisuolanaan. Sp. $95-125^{\circ}\text{C}$ (hajoaa)

Laskettu analyysi $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}_3$:lle:

35 C 45,40; H 4,76; N 4,41

Saatu: C 45,82; H 4,88; N 4,71

Esimerkki 41-(1,3-ditiolan-2-ylideeni)-2-propanamiini

- Ketoni IV_C (reaktiokaavio C), jossa R on etyleeni ja R₁ on metyleeni, valmistettiin menetelmällä, jonka
- 5 Thullier, A. ja Vialle, J. ovat esittäneet julkaisussa Bull. Soc. Chem. Fr. 1962, 2182. Ketoni (3,0 g, 18,75 mmol) liuotettiin 45 ml:aan absoluuttista metanolia, ja NaBH₄:ä (3,6 g, 93,75 mmol) lisättiin kiinteänä aineena pienissä osissa pitäen lämpötila 50°C:een alapuolella.
- 10 Reaktioseoksen annettiin sekoittua 30 minuuttia 25°C:ssa. Sitten se laimennettiin vedellä ja uutettiin dikloorimetanilla (CH₂Cl₂). Uute kuivattiin (K₂CO₃) ja haihdutettiin, jolloin saannoksi tuli 3,0 g (99 %) raakaa alkoholia. Alkoholi (10,37 g, 63,97 mmol) ja trifenyylifosfiini
- 15 (50,35 g, 191,4 mmol) liuotettiin 250 ml:aan DMF:a ja jäähdytettiin 0°C:ksi. Hiilitetrabromidi (50,76 g, 210,4 mmol) lisättiin kahdessa osassa antaen liuoksen lämmitä 45°C:seen.
- Sen jälkeen, kun reaktioseoksen lämpötila oli laskettu 10°C:seen lisättiin litiumatsidia (15,18 g, 312 mmol),
- 20 ja reaktioseoksen annettiin sekoittua 4 tuntia pimeässä. Sitten se laimennettiin vedellä ja uutettiin eetterillä. Eetteriuutos pestiin vedellä, sitten suolavedellä ja kuivattiin K₂CO₃:lla. Liuotin haihdutettiin 25°C:ssa ja saatu raaka atsidi puhdistettiin "flash" -kromatografisesti (silikageeli, 5 % eetteriä pentaanissa). Lisähaihduttamisesta
- 25 haalealla vesihauteella vakuumi-imussa tuli saannoksi 7,12 g (60 %) atsidia. Atsidi (7,13 g, 38,07 mmol) lisättiin pimeässä 50 ml:ssa eetteriä tipoittain litiumalumiiniumhydridiin (2,1 g, 55,4 mmol), joka oli suspensoitu
- 30 eetteriin typpiatmosfäärissä ja jäähdytetty -7°C:seen. Reaktioseoksen annettiin sekoittua -7°C:ssa 30 minuuttia. Sitten se lämmitettiin 0°C:ksi ja reaktio sammutettiin lisäämällä 2,1 ml vettä, sen jälkeen 2,1 ml 15 %:sta natriumhydroksidia ja lopuksi 6,3 ml vettä. Saatu kiinteä
- 35 aine suodatettiin piimaan läpi ja pestiin eetterillä. Suodos kerättiin ja liuotin haihdutettiin. Raakatuote

tislattiin (kolvista kolviin) 125°C:ssa 0,5 torrin paineessa, jolloin saannoksi tuli 2,27 g (37 %) puhdasta tuotetta. Otsikon yhdisteen tosylaatisuus muodostettiin liuottamalla puhdasta amiinia eetteriin typpi-atmosfäärissä ja lisäämällä hitaasti 0,95 ekvivalenttia 1 M:sta pTSA:a etanolissa. Sp. 165-170°C (hajoaa)

Laskettu analyysi $C_{13}H_{19}NO_3S_3$:lle:

C 46,82; H 5,74; N 4,20

Saatu: C 47,02; H 5,91; N 4,18

10 Esimerkki 5

(E)-2-(dihydro-2(3H)-tienylideeni)etanamiini

Syanoasetonin dilitioanioni valmistettiin (noudattaen menetelmää, joka on julkaisussa Vinick, F.J., Pay, Y., Gschwend, H. W., Tetrahedron Letters 44 (1978) 4221)

15 49,3 ml:sta (0,6 mmol) 5-metyyli-isoksatsolia 800 ml:ssa THF:a. Anioni jäähdytettiin -16°C:seen ja etyleenisulfidia (32,2 ml, 9,54 mol) lisättiin tipoittain 45 minuutin aikana. Reaktioseoksen annettiin sitten lämmetä 25°C:seen, ja sitä sekoitettiin 18 tuntia. Reaktio sammutettiin lisäämällä 1

20 litra vettä samalla jäähdyttäen, ja seos neutraloitiin jääetikalla. Orgaaninen kerros erotettiin ja vesikerrosta uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaniset kerrokset yhdistettiin, pestiin suolavedellä, kuivattiin $MgSO_4$:lla ja haihdutettiin. Saatu öljy tislattiin (kolvista kolviin)

25 160°C:ssa 0,4 torrin paineessa, jolloin saannoksi tuli 22,8 g välituotetta (IV_d), joka liuotettiin 500 ml:aan dikloorimetaania, jossa oli kamferisulfonihappoa (22 g, 0,095 mol), ja seosta sekoitettiin 25°C:ssa 15 minuuttia. Reaktioseosta pestiin 1 N natriumhydroksidilla, ja vesikerros

30 kyllästettiin natriumkloridilla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaniset kerrokset yhdistettiin, kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin. Tuotteet puhdistettiin neste-kromatografisesti (10 % etyyliasetaattia heksaanissa), jolloin saatiin yksittäiset puhtaat nitriilin Z- ja E-isomeerit.

35

Litiumaluminiumhydridi (0,31 g, 8,06 mmol) suspensoitiin 10 ml:aan THF:a tyypiatmosfäärissä ja siihen lisättiin hitaasti väkevää rikkihappoa (0,22 ml, 4,06 mmol) ja liuosta sekoitettiin 1 tunti. Nitriilin E-isomeeri
 5 (0,5 g, 4,06 mmol) lisättiin hitaasti 6 ml:ssa THF:a, ja tämän reaktioseoksen annettiin sekoittua kolme tuntia 25°C:ssa. Reaktioseos sammutettiin lisäämällä peräkkäin 280 mikrolittraa vettä, 509 mikrolittraa 15 %:sta natriumhydroksidia ja 765 mikrolittraa vettä. Saatu kiinteä aine
 10 suodatettiin piimaan läpi ja pestiin THF:lla. Suodokset yhdistettiin ja haihdutettiin, ja tuote puhdistettiin "flash" -kromatografisesti (silikageeli, 2 %:nen ammoniumhydroksidi : 18 %:nen metanoli kloroformissa), jolloin saannoksi saatiin 200 mg (38 %) puhdasta tuotetta. Otsi-
 15 kon yhdisteen tosylaattisuola muodostettiin liuottamalla tuote veteen ja saostamalla suola ulos lisäämällä 1 M:sta p-TSA:a etanolissa ja kiteyttämällä uudelleen etyyliasettiin ja etanolin seoksesta. Sp. 135-137°C

Laskettu analyysi $C_{13}H_{19}NO_3S_2$:lle:

20 C 51,80; H 6,35; N 4,65

Saatu: C 51,64; H 6,46; N 4,67

Esimerkki 6

(Z)-2-(dihydro-2(3H)-tienylideeni)etanamiini

Etyyliasetoasetonin mononatriummonolitiumdianioni
 25 muodostettiin menetelmällä, joka esitetään julkaisussa Weiler, I., J. Amer. Chem. Soc. 92 (1970) 6702. Suspensio, jossa oli 0,1 moolia dianionia 200 ml:ssa THF:a, jäädytettiin 5°C:ksi N_2 -atmosfäärissä, ja siihen lisättiin hitaasti tipoittain etyleenisulfidia (5,65 ml, 0,095 mol).
 30 Sitten reaktioseos laimennettiin 100 ml:lla vettä ja sen pH tehtiin lieväksi emäksiseksi 5 N HCl:lla. Orgaaninen kerros erotettiin ja vesikerrosta uutettiin eetterillä. Orgaaniset kerrokset yhdistettiin, pestiin kyllästetyllä $NaHCO_3$:lla, suolavedellä ja kuivattiin (Na_2SO_4). Liuotin
 35 haihdutettiin, jolloin saatiin 16,55 g keltaista öljyä. Öljy liuotettiin 800 ml:aan CH_2Cl_2 :a ja palautusjäädytettiin 3 tuntia 16,55 g:n kanssa oksaalihappoa. Sitten

seos jäädytettiin ja kiinteät aineet suodatettiin. Suodosta pestiin 1 N NaOH:lla, kuivattiin (K_2CO_3) ja liuotin haihdutettiin. Saatua tuoteseos tislattiin (kolvista kolviin) $150^{\circ}C$:ssa 0,6 mmHg:n (0,6 torr) paineessa, jolloin
 5 saatiin vaaleankeltaista öljyä (4,81 g, 30 %).

Edellisessä kappaleessa tuotteena saatua Z/E-esterien seos (3,95 g, 22,97 mmol) sekoitettiin 20 ml:aan CH_2Cl_2 :a, ja tämä seos lisättiin tipoitain DIBAL-H:iin (1,5 M toluenissa, 45,92 ml, 68,76 mmol) $-70^{\circ}C$:ssa N_2 -atmosfäärissä. Reaktiolämpötila pidettiin $-55^{\circ}C$:een alapuolella. Kun lisääminen oli lopetettu, reaktioseosta sekoitettiin $-70^{\circ}C$:ssa 15 minuuttia, reaktio sammutettiin 5 N NaOH:lla ($-70^{\circ}C$:ssa), ja seoksen annettiin lämmetä $25^{\circ}C$:seen. Liuos laimennettiin vedellä ja uutettiin CH_2Cl_2 :lla.
 15 CH_2Cl_2 kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin vähän kuumentuen. Z/E-alkoholit erotettiin "flash" -kromatografisesti (silika, 40 % EtOAc:ia heksaanissa), jolloin Z/E-suhteeksi saatiin 20:1 ja saannoksi 72 %, Z-alkoholi (0,2 g, 1,5 mmol) liuotettiin 24 ml:aan THF:a, jossa oli trifenyylifosfiinia
 20 (0,8 g, 3,07 mmol) ja 0,95 M typpivetyhappoa (hydrazoic acid) bentseenissä (6,45 ml, 6,13 mmol). Di-isopropyyliatsodikarboksylaatti (0,62 g, 3,07 mmol) 2,4 ml:ssa THF:a lisättiin tipoitain $0^{\circ}C$:ssa (pimeässä). Kun lisääminen oli lopetettu, reaktioseosta sekoitettiin $0^{\circ}C$:ssa 45 minuuttia, laimennettiin sitten vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaatiiuute pestiin suolavedellä, kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin. Tuote puhdistettiin "flash" -kromatografisesti (silikageeli, 3 % eetteriä pentaanissa), jolloin saatiin Z/E-atsideita erottamattomana
 25 seoksena (0,17 g, 73 %).

Z/E-atsidien seos (1,15 g, 7,42 mmol) liuotettiin 16 ml:aan eetteriä ja lisättiin tipoitain suspensioon, jossa oli litiumaluminiumhydridiä (0,41 g, 10,72 mmol) eetterissä N_2 -atmosfäärissä $-5^{\circ}C$:ssa (pimeässä). Kun lisääminen oli lopetettu, reaktioseosta sekoitettiin
 35 $-10^{\circ}C$:ssa 30 minuuttia ja sitten reaktio sammutettiin

lisäämällä 0,41 ml vettä, sen jälkeen 0,41 ml 15 %:sta NaOH:a ja sitten 1,23 ml vettä. Saatu kiinteä aine suodattettiin piimaan läpi ja pestiin eetterillä. Suodos haihdutettiin 25°C:ssa, jolloin saatiin sameaa öljyä. Z-amiini
 5 erotettiin "flash" -kromatografisesti (silika, 20 % MeOH/5 % NH₄OH eetterissä), ja sen tosylaattisuola saostettiin eetteristä lisäämällä 1 M:sta pTSA:a etanolissa, jolloin saatiin otsikon amiinisuolaa valkoisena, kiinteänä aineena (1,08 g, 48 %). Sp. 134-136°C

10 Laskettu analyysi C₁₃H₁₉NO₃S₂:lle:

C 51,80; H 6,35; N 4,65

Saatu: C 51,79; H 6,36; N 4,61

Tämän keksinnön yhdisteet ovat dopamiini-β-hydroksylaasin (DBH) estäjiä tai ne alentavat verenpainetta
 15 muilla mekanismeilla, minkä vuoksi niiden oletetaan olevan arvokkaita terapeuttisista aineista, jotka ovat hyödyllisiä kohoneen verenpaineen hoidossa. Tämän keksinnön eräs suoritusmuoto käsittää näin nisäkkään kohoneen verenpaineen hoitomenetelmän, jossa mainitulle nisäkkäälle
 20 annetaan sisäisesti koostumusta, jossa on tehokas verenpainetta alentava määrä kaavan I mukaista yhdistettä.

Näiden yhdisteiden käyttökelpoisuus verenpainetta alentavina aineina voidaan osoittaa seuraavilla menetelmillä.

25 Koska DBH on noradrenaliinin (NA) synteesitien pääentsyymi, DBH-estäjän läsnäolo vaikuttaisi alentavasti tuotettuun NA:n määrään ja sitä kautta sillä olisi verenpainetta alentava vaikutus. Tämän keksinnön yhdisteiden DBH:ta estävät ominaisuudet voidaan määrittää helposti
 30 tunnetuilla perusmenetelmillä. Esimerkiksi DBH-eston määrittäminen ajan suhteen osoittaa DBH-estäjän ajasta riippuvan kinetiikan, ja siitä on esimerkkinä menetelmä, jossa DBH:n substraatin entsyymaattinen hapettuminen määritetään vesiliuoksessa molekylaarisen hapen, elektronin luovuttajan, kuten esimerkiksi askorbaatin, ja entsyymille välttämättömien kofaktoreiden läsnä ollessa pH:ssa, joka on
 35

4,5 - 5,5, edullisesti pH:ssa 5,0 ja lämpötilassa 20^o-40^oC, edullisesti 37^oC:ssa. Tutkittavat yhdisteet lisätään haluttuna pitoisuutena, ja systeemiä inkuboidaan. Näytteet otetaan erilaisin aikaväleihin, ja DBH-aktiivisuus mitataan tyramiinia substraattina käyttäen. Reaktiota seurataan mittaamalla hapen otto polarografista elektrodia ja happi-monitoria käyttäen menetelmällä, jonka ovat esittäneet S. May et al., J. Biol. Chem. 256 (1981) 2258. Kokeissa, joissa käytettiin hyväksi edellä esitettyä menetelmää, tutkittavien yhdisteiden DBH:ta estävän vaikutuksen todettiin lisääntyvän inkubointiajan funktiona, kuten taulukossa I esitetystä yhteenvedosta ilmenee.

Taulukko

Ajasta riippuva DBH:ta estävä vaikutus - in vitro

Yhdiste	Pitoisuus	
	tosylaatti-	t 1/2
	suola	+/- keskiarvon keskivirhe
1	100 µm	5,5 min +/- 0,54
2	100 µm	32,7 min +/- 1,4
20 3	100 µm	48,1 min +/- 1,5
4	100 µm	35,6 min +/- 4,3

t 1/2: aika, joka tarvitaan, että 50 % log-aktiivisuudesta on jäljellä

Yhdiste 1: 2-(1,3-ditiolan-2-ylideeni)etanamiini

25 Yhdiste 2: 2-(1,3-ditiol-2-ylideeni)etanamiini

Yhdiste 3: 1-(1,3-ditiolan-2-ylideeni)-2-propanamiini

Yhdiste 4: (E)-2-(dihydro-2(3H)-tienylideeni)etanamiini

Taulukossa I olevat tulokset osoittavat, että yhdiste 1 on aktiivisin tutkituista yhdisteistä, minkä osoittaa lyhyt ajanjakso, jonka se tarvitsee DBH:n inaktivoimiseen. Vaikka (Z)-2-(dihydro-2(3H)-tienylideeni)etanamiini ei vaikuttanut ajasta riippuvassa kokeessa, se vaikuttaa kuitenkin verenpainetta alentavana aineena in vivo, kuten tässä myöhemmin esitetään.

35 Tämän keksinnön yhdisteiden DBH:ta estävät ominaisuudet voidaan määrittää myös helposti in vitro tunnetuilla

- perusmenetelmillä, joissa määritetään tyramiinin muuttuminen oktapeeniksi DBH:n läsnä ollessa, kuten esimerkiksi menetelmällä, jonka Feilchenfeld, N.B., Richter, H. W. ja Wadell, W. H. ovat esittäneet julkaisussa "Time-Resolved
- 5 Assay of Dopamine Beta Hydroxylase Activity Utilizing High-Pressure Liquid Chromatography", *Analyt. Biochem.* 122 (1982) 124-128. DBH-eston kinetiikan määrittämistä valaisee esimerkiksi menetelmä, jossa tyramiinin muuttuminen entsyymien avulla oktapamiiniksi määritetään inkuboimalla optimaalisessa lämpötilassa ja pH:ssa eri pitoisuuksia tutkittavaa yhdistettä vakio pitoisuuksien kanssa substraattia, entsyymiä (DBH), molekylaarista happea, elektronin luovuttajaa, kuten askorbaattia ja entsyymille välttämättömiä kofaktoreita. Inkuboinnin jälkeen tuote erotetaan korkean
- 10 suorituskyvyn nestekromatografian avulla ja kvantitoidaan fluorometrisesti, mistä estovakio (k_i) voidaan helposti laskea. Tällä tavalla tutkittiin 1,3-ditiolaani-2-etanamiini ja k_i :ksi saatiin 11 mikromoolia/litra, mikä osoittaa voimakasta aktiivisuutta DBH-estäjänä.
- 20 Tämän keksinnön yhdisteiden kyky alentaa verenpainetta voidaan määrittää in vivo tunnettuja perusmenetelmiä käyttäen, kuten esimerkiksi menetelmiä, joissa käytetään tajuissaan olevien eläinten valtimoverenpaineen jatkuvaa rekisteröintiä. Tutkittavat yhdisteet annetaan esimerkiksi intraperitoneaalisesti (ip) nukuttamattomille, spontaanisti hypertensiivisille rotille ja valtimoverenpainetta tarkkaillaan keskeytyksettä. Kokeissa, joissa
- 25 käytettiin edellä kuvattua menetelmää, tutkittavien yhdisteiden verenpainetta alentavat vaikutukset ovat helposti nähtävissä, kuten taulukkoon II merkitty keskimääräisen verenpaineen (MBP) alenemisaste osoittaa.
- 30

Taulukko III

Verenpainetta alentava vaikutus - in vivo

5	Yhdisteen		Maksimimuutos	Alenemis-%
	annos			
	<u>Yhdiste</u>	<u>mg/kg*</u>	<u>MBP</u>	<u>MBP</u>
	1	100 ip	-55 +/-22	30,0 %
	2	100 ip	-54 +/-21	28,6 %
	3	200 ip	-39 +/-13	21,7 %
10	4	200 ip	-30 +/-13	17,3 %

Yhdiste 1: (E)-2-(dihydro-2(3H)-tienylideeni)etanamiini

Yhdiste 2: (Z)-2-(dihydro-2(3H)-tienylideeni)etanamiini

Yhdiste 3: 2-(1,3-ditiolan-2-ylideeni)etanamiini

15 Yhdiste 4: 1-(1,3-ditiolan-2-ylideeni)-2-propanamiini

* Annos annettiin tosylaatisuolana mg/kg.

Tämän keksinnön yhdisteiden tehokas verenpainetta alentava annos voidaan näin ollen määrittää helposti menetelmillä, jotka perustuvat näihin ja muihin peruslaboratorioteknikoihin, joiden tiedetään arvioivan DBH-estäjiä, sekä toksisuuden perustesteillä ja farmakologisilla perusmäärityksillä, joita käytetään verenpainetta alentavan vaikutuksen määrittämiseen nisäkkäillä, ja vertaamalla näitä tuloksia tunnetuilla verenpainetta alentavilla aineilla saatuihin tuloksiin. Tehokkaita verenpainetta alentavia tuloksia voidaan yleensä saavuttaa annoksella, joka on noin 5:stä noin 100 mg:aan kehon painokiloa kohti päivässä. Kunkin potilaan nimenomaiset alku- ja jatkoannokseen liittyvät hoito-ohjeet vaihtelevat tietysti hoitavan lääkärin määrittämän kohonneen verenpaineen luonteen ja vaikeuden mukaan.

Kun yhdisteet toimivat terapeuttisesti hyödyllisinä yhdisteinä, ne on edullista antaa isäntäeläimelle sekoitettuna antamiseen soveltuvaan, hyväksyttävään farmaseuttiseen kantaja-aineeseen. Tällaiset valmisteet voivat olla sellaisissa muodoissa kuten esimerkiksi tabletit,

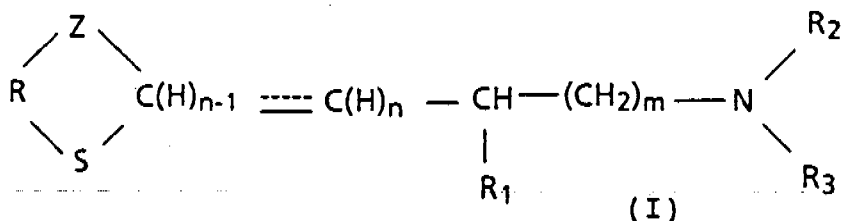
kapselit ja peräpuikot tai nestemäisinä muotoina kuten esimerkiksi eliksiirit, emulsiot, sumutteet ja injektio-
nesteet. Farmaseuttisten valmisteiden formulaatioon voi-
daan käyttää aineita, jotka eivät reagoi vaikuttavan aine-
5 osan kanssa, kuten esimerkiksi vettä, liivatetta, laktoosia, tärkkelyksiä, magnesiumstearaattia, talkkia, kasviöljyjä, bentsyylialkoholeja, kumeja, polyalkyleeniglykoleja, vaseliinia ja näiden kaltaisia aineita. Tällaisten farma-
seuttisten valmisteiden vaikuttavaa aineosaa on valmistees-
10 sa edullisesti sellaisissa painosuhteissa, että annettavan vaikuttavan aineosan painosuhte on 0,1 %:n ja 50 %:n välillä.

Alan varsinaiselle asiantuntijalle pitäisi olla selvää, että tätä keksintöä voidaan muuttaa ja muunnella
15 poikkeamatta tässä esitetystä keksinnön hengestä tai ulottuvuudesta.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen
terapeuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi,

5



10

jossa pisteviiva ilmaisee kaksoissidoksen mahdollista
läsnäoloa,

m on kokonaisluku 0:sta 4:ään,

n on kokonaisluku 1 tai 2 siitä riippuen onko

15

kaksoissidos olemassa,

Z on metyleeni tai rikki,

R on etyleeni, vinyleeni tai orto-fenyleeni sillä
edellytyksellä, että, kun Z on metyleeni, R:n täytyy olla
etyleeni,

20

R₁ on vety tai 1:stä 6:een hiiliatomia sisältävä
alempi alkyyli,

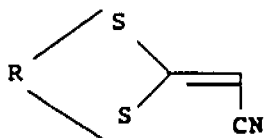
R₂ on vety, 1:stä 6:een hiiliatomia sisältävä alem-
pi alkyyli, hydroksi, amino tai amidino ja

25

R₃ on vety tai 1:stä 6:een hiiliatomia sisältävä
alempi alkyyli, t u n n e t t u siitä, että se valitaan
ryhmästä, jossa

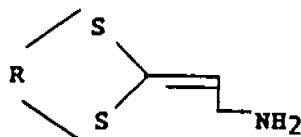
A) yhdisteet, joiden kaava on

30

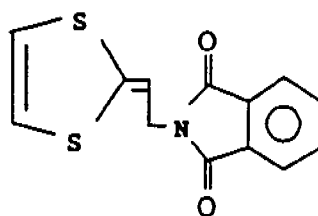
(IV_a)35

jossa R on muu kuin vinyleeni, pelkistetään ylimäärällä
di-isobutyylialuminiumhydridiä (DIBAL-H) orgaanisessa liuot-
timessa lämpötilassa, joka on noin 70°C - noin 110°C,

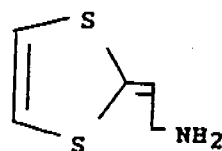
inertissä atmosfäärissä, kaavan (I_a) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi

(I_a)

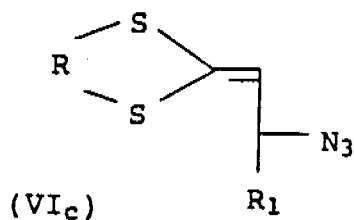
B) yhdisteen, jonka kaava on

(VI_b)

annetaan reagoida hydratsiinin kanssa erittäin polaarises-
sa orgaanisessa liuottimessa lämpötilassa, joka on noin
20 25°C - noin 65°C, kaavan (I_b) mukaisen yhdisteen valmis-
tamiseksi

(I_b)

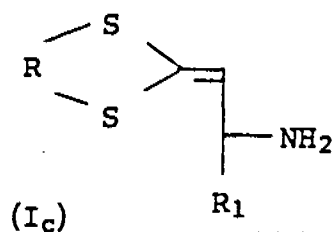
C) yhdiste, jonka kaava on

(VI_c)

35 jossa R on muu kuin vinyleeni ja R₁ on yhdestä kuuteen
hiiliatomia sisältävä alempi alkyyli, pelkistetään

litiumaluminiumhydridillä eetterissä lämpötilassa, joka on noin -40°C - noin 0°C , kaavan (I_c) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi

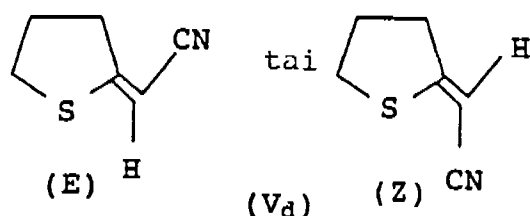
5



10

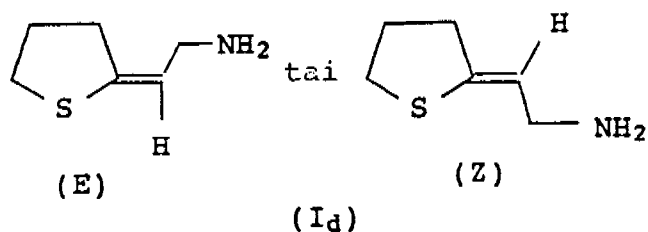
ja D) yhdiste, jonka kaava on

15



pelkistetään lisäämällä V_d litiumaluminiumhydridiin ja rikkihappoon tetrahydrofuraanissa, lämpötilassa, joka on noin 0°C - noin 50°C , kaavan (I_d) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi

25



ja sitten menetelmä valitaan vaihtoehtoisesti ryhmästä, jossa

E) yhdisteen, joka on valittu I_a :sta, I_b :stä, I_c :stä tai I_d :stä koostuvasta ryhmästä, annetaan vielä reagoida syanamidin kanssa kohotetuissa lämpötiloissa, jotta valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_2 on amidino;

F) yhdiste, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu I_a :sta, I_b :stä, I_c :stä tai I_d :stä, pelkistetään vielä trifluorietikkahapolla ja trietyylisilaanilla lämpötilassa, joka on noin -20°C - noin 40°C , jotta valmistetaan

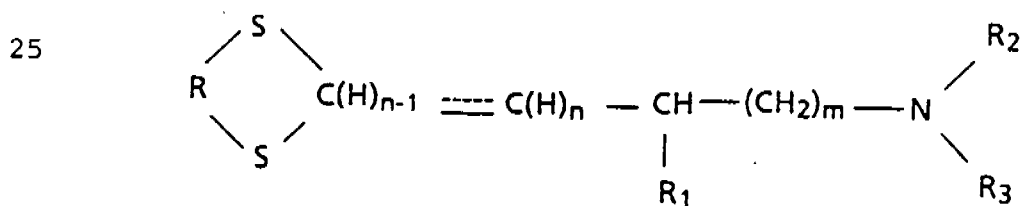
5 kaavan I mukainen yhdiste, jossa n on 2;

G) kaavan VI_a mukainen yhdiste pelkistetään vielä DIBAL-H:llä lämpötilassa, joka on noin -40°C - noin -100°C , sitten lisätään vettä, jotta muodostetaan aldehydi (VII), joka muutetaan hydroksyyliamiinin läsnä ollessa vastaavaksi oksimiksi, joka sitten pelkistetään natriumsyanoborohydridillä pH:ssa 4-6, jotta valmistetaan kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_2 on hydroksi; ja

H) aldehydi (VIII) pelkistetään vielä DIBAL-H:lla lämpötilassa, joka on noin -40°C - noin -100°C , jotta muodostetaan alkoholi, jonka annetaan reagoida hiilitetrabromidin kanssa trifenyylifosfiinin läsnä ollessa lämpötilassa, joka on noin 0°C - noin 40°C , jotta muodostetaan bromattu yhdiste, jonka sitten annetaan yhtyä hydratsiiniin metanolissa, jotta valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste,

20 jossa R_2 on amiini.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jonka kaava on



30 jossa pisteviiva ilmaisee kaksoissidoksen mahdollista läsnäoloa,

m on kokonaisluku 0:sta 4:ään,

n on kokonaisluku 1 tai 2 siitä riippuen, onko kaksoissidos olemassa,

35 R on etyleeni, vinyleeni tai orto-fenyleeni,

R_1 on vety tai 1:stä 6:een hiiliatomia sisältävä

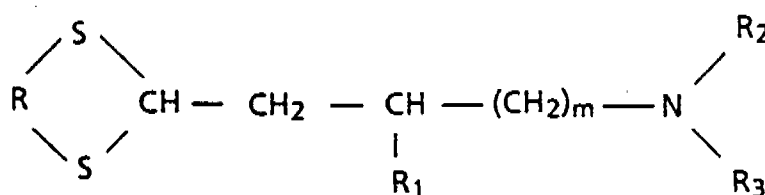
alempi alkyyli,

R_2 on vety, 1:stä 6:een hiiliatomia sisältävä
alempi alkyyli, hydroksi, amino tai amidino, ja

R_3 on vety tai 1:stä 6:een hiiliatomia sisältävä
5 alempi alkyyli, tai sen terapeuttisesti hyväksyttävä happo-
additiosuola.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jonka
kaava on

10



15 jossa m on kokonaisluku 0:sta 4:ään,

R on etyleeni tai vinyleeni,

R_1 on vety tai 1:stä 6:een hiiliatomia sisältävä
alempi alkyyli,

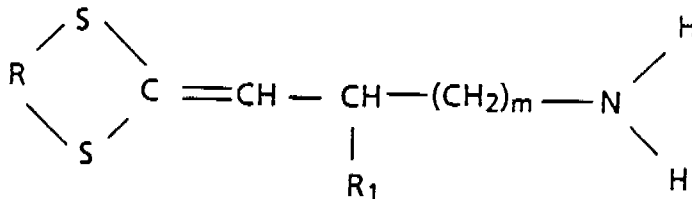
R_2 on vety tai 1:stä 6:een hiiliatomia sisältävä
20 alempi alkyyli, ja

R_3 on vety tai 1:stä 6:een hiiliatomia sisältävä
alempi alkyyli, tai sen terapeuttisesti hyväksyttävä hap-
poadditiosuola.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä,
25 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, joka on
1,3-ditiolaani-2-etanamiini.

5. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jonka
kaava on

30



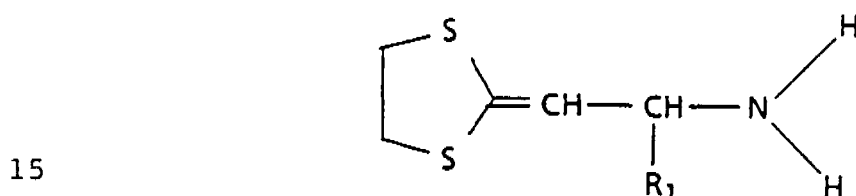
jossa m on kokonaisluku 0:sta 4:ään,

R on etyleeni tai vinyleeni ja

R_1 on vety tai 1:stä 6:een hiiliatomia sisältävä
alempi alkyyli, ja tai sen terapeuttisesti hyväksyttävä
5 happoadditiosuola.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, joka
on 2-(1,3-ditiol-2-ylideeni)etanamiini.

7. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä,
10 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jonka
kaava on

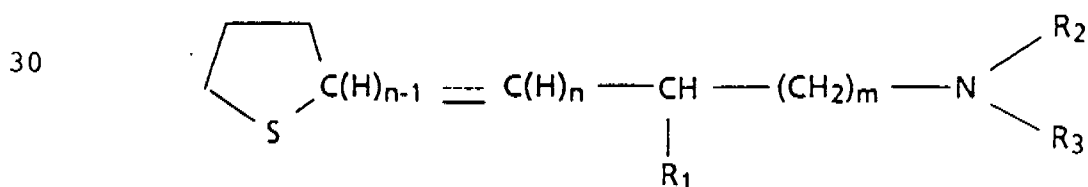


jossa R_1 on vety tai 1:stä 6:een hiiliatomia sisältävä
alempi alkyyli, tai sen terapeuttisesti hyväksyttävä happo-
additiosuola.

20 8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, joka
on 2-(1,3-ditiolan-2-ylideeni)etanamiini.

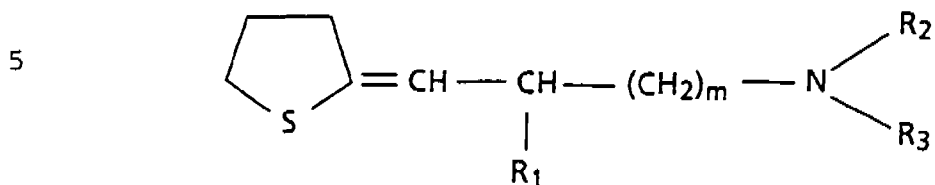
9. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, joka
25 on 1-(1,3-ditiolan-2-ylideeni)-2-propanamiini.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jonka
kaava on



jossa R_1 , R_2 , R_3 , m , n ja pisteviiva määritellään niin
35 kuin patenttivaatimuksessa 1 on esitetty.

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jonka
kaava on



jossa R_2 on vety tai 1:stä 6:een hiiliatomia sisältävä
10 alempi alkyyli ja

R_1 , R_3 ja m määritellään samoin kuin patenttivaati-
muksessa 1.

12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, joka
15 on 2-(dihydro-2(3H)-tienylideeni)etanamiini; sen sekä E-
että Z-isomeeri.