



SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 61487

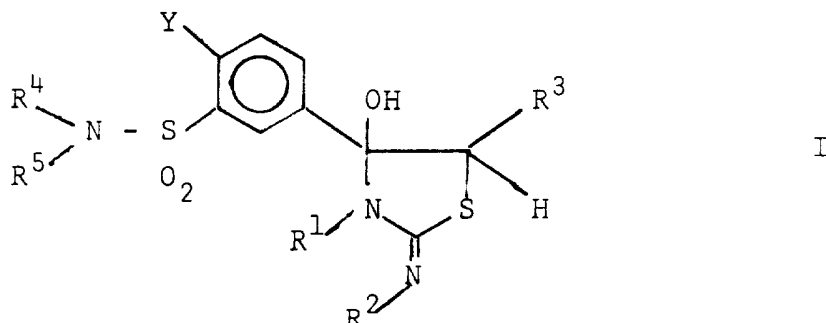
C (45) Patentti myönnetty 10.08.1982
Patent beviljad

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 D 277/18, 417/12, 513/06

(21) Patentihakemus — Patentansökn. 752131
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 24.07.75
(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag 24.07.75
(41) Tullut julkaisuksi — Blivit offentlig 28.01.76
(44) Nähtävölkäslpanon ja kuul.julkalsun pvm. —
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 30.04.82
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 27.07.74
Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken
Tyskland(DE) P 2436263.8

- (71) Hoechst Aktiengesellschaft, 6230 Frankfurt/Main 80, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
(72) Hans-Jochen Lang, Altenhain/Taunus, Roman Muschaweck, Frankfurt/Main, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
(74) Oy Kolster Ab
(54) Menetelmä terapeutisesti käyttökelpoisten 4-(3-sulfamoyylifenyyli)-4-hydroksi-1,3-tiatsolidiini-johdannaisien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 4-(3-sulfamoylphenyl)-4-hydroxi-1,3-tiatzolidin-derivat

Esillä olevan keksinnön kohteena on menetelmä diureettisesti aktiivisen 4-(3-sulfamoyylifenyyli)-4-hydroksi-1,3-tiatsolidiini-johdannaisen valmistamiseksi, jolla on kaava

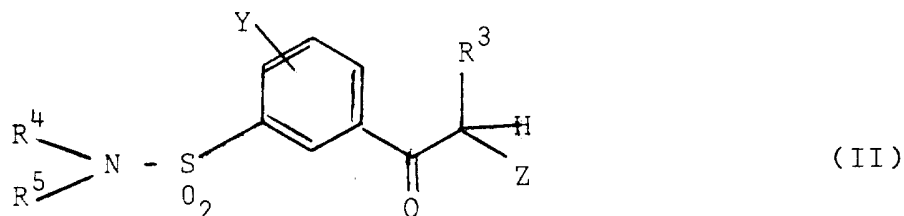


ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa R¹ on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyylili tai alkenyyli, 3-6 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli tai yhteensä korkeintaan 7 hiiliatomia sisältävä dialkyyliamino, R² on 1-8 hiili-

atomia sisältävä alkyyli-, alkenyyli- tai alkynyyli-ryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkoksilla, tai R^2 on 3-8 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli tai fenyylialkyyli, jonka alkyyli sisältää 1-2 hiiliatomia ja jonka fenyylirengas voi olla substituoitu halogeenilla, alemmalla alkyylillä, alkoksilla tai alkyleenidioksilla, tai R^2 on 1-2 hiiliatomia sisältävä alkyyli, joka on substituoitu 3-6 hiiliatomia sisältävällä sykloalkyyllillä, tai R^2 on yhteensä korkeintaan 7 hiiliatomia sisältävä dialkyyliamino, tai R^1 ja R^2 merkitsevät yhdessä 2-4 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä, R^3 on vety tai 1-2 hiiliatomia sisältävä alkyyli, R^4 ja R^5 ovat samoja tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, tai 1-6 hiiliatomia sisältävää alkyyli- tai alkenyyli-ryhmää, joka voi olla substituoitu 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkoksilla, tai R^4 ja R^5 ovat 3-9 hiiliatomia sisältäviä sykloalkyyli- tai sykloalkyyli-alkyyli-ryhmiä, fenyyl- tai fenyylialkyyliryhmiä, jonka alkyyli sisältää 1-3 hiiliatomia ja jonka fenyylirengas voi olla substituoitu halogeenilla, alemmalla alkyylillä, alkoksilla tai alkyleenidioksilla, ja Y on vety, halogeeni, metyyli tai trifluorimetyyli.

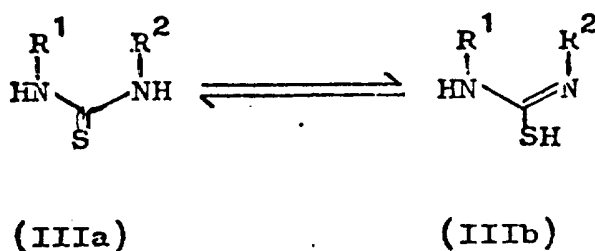
Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että

a) yleisen kaavan II

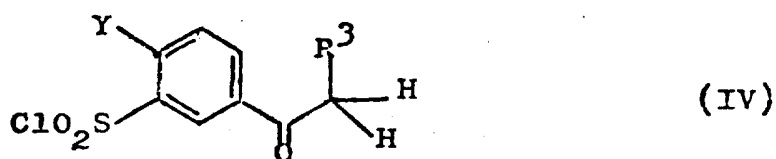


61487

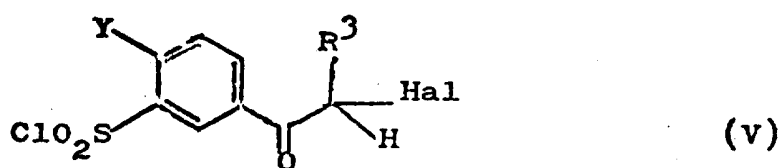
mukaiset yhdisteet, jossa kaavassa R^3 , R^4 , R^5 ja Y merkitsevät edellä esitettyä, ja Z on epäorgaanisen tai orgaanisen hapon aktivoitu esteritähde, saatetaan reaktioon yleisen kaavan III mukaisten tio-
virtsa-aineiden kanssa, jotka voivat esiintyä muodossa IIIa ja IIIb



joissa R^1 ja R^2 merkitsee edellä esitettyä, tai
b) yleisen kaavan IV

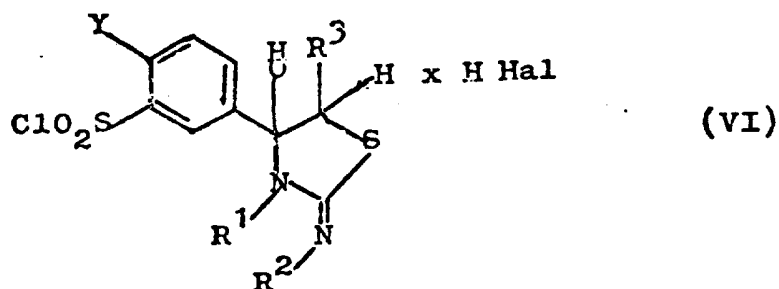


mukaisia yhdisteitä, jossa kaavassa R^3 ja Y merkitsevät edellä esitettyä, käsitellään halogenointiaineella, ja saadut yleisen kaavan V

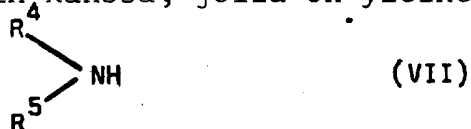


mukaiset α -halogeeniketonit, jossa kaavassa R^3 ja Y merkitsevät edellä esitettyä, ja Hal on Cl tai Br, mahdollisesti ilman eristämistä ja puhdistamista saatetaan reaktioon kaavan III mukaisten tio-
virtsa-aineiden kanssa, ja saadut yleisen kaavan VI

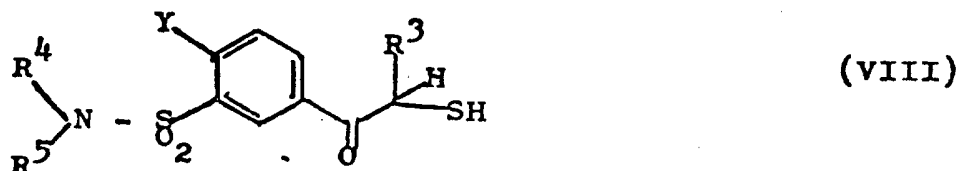
61487



mukaiset tiatsolidiini johdannaiset, jossa kaavassa R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin yllä, saatetaan reaktioon ammoniakin, primäärisen tai sekundäärisen amiinin kanssa, jolla on yleinen kaava VII



jossa R^4 ja R^5 merkitsevät samaa kuin yllä, tai
c) yleisen kaavan VIII

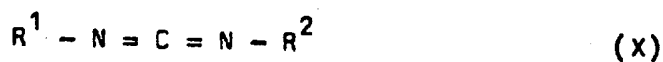


mukaiset yhdisteet saatetaan reaktioon kaavan IX



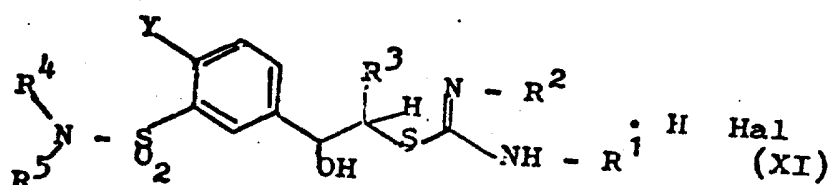
mukaisten yhdisteiden kanssa, jolloin R^1 , R^2 , R^3 ja Y merkitsevät edellä esitettyä, Hal on kloori tai bromi, tai

d) kaavan VIII mukaiset yhdisteet saatetaan reaktioon kaavan X



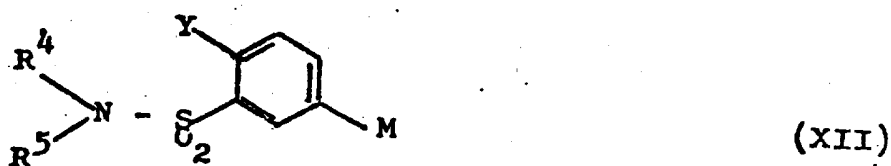
mukaisten karbodi-imidiien kanssa, jossa kaavassa R^1 ja R^2 merkitsevät edellä esitettyä, tai

e) yleisen kaavan XI



mukaisia yhdisteitä, jossa kaavassa R^1 - R^5 ja Y merkitsevät edellä esitettyä, ja Hal on kloori tai bromi, käsitellään hapetusaineella, tai

f) yleisen kaavan XII



mukaiset yhdisteet, jossa kaavassa R^4 ja R^5 eivät ole vetyjä, vaan kuten Y merkitsevät edellä esitettyä, jolloin Y ei ole bromi tai jodi, ja M on litium tai MgBr-ryhmä, saatetaan reaktioon yleisen kaavan XIII



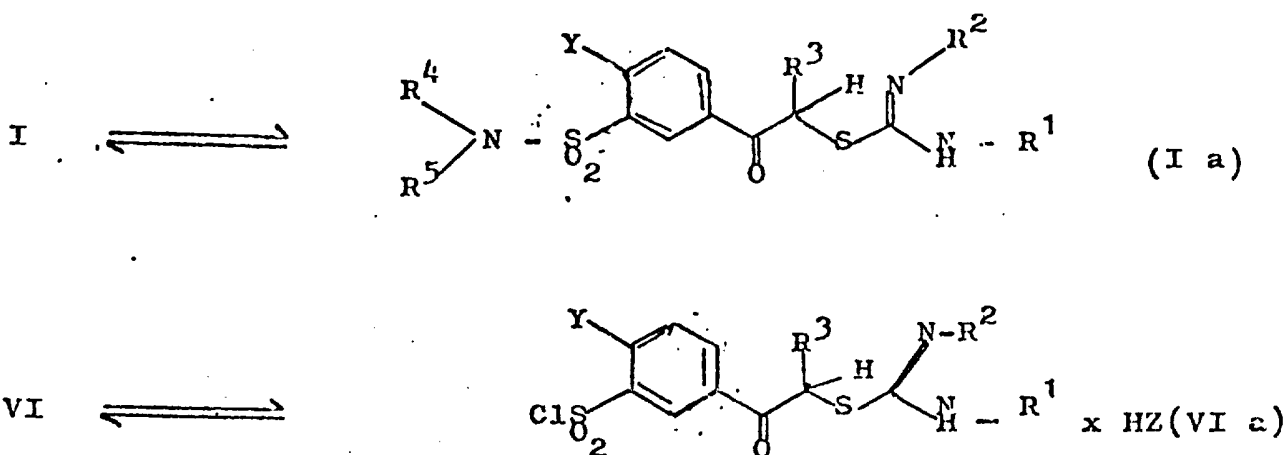
mukaisten yhdisteiden kanssa, jossa kaavassa R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin yllä, ja saatu reaktiotuote hydrolysoidaan, ja mahdollisesti sellaiset menetelmillä a) - f) saadut yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^4 ja/tai R^5 on vety, muutetaan tavanomaisella alkyloinnilla yhdisteiksi, joissa R^4 ja/tai R^5 merkitsee jotakin muuta ilmoitetuista merkityksistä, ja/tai menetelmillä

a) - f) valmistetut kaavan I mukaiset yhdisteet muutetaan orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa happoadditiosuoloihin tai saadut yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden suolat muutetaan emästen avulla kaavan I mukaisiksi vapaiksi emäksiksi yhdisteiksi.

Epäorgaanisina happoina tulevat kysymykseen esimerkiksi: halogeenivetyhapot, kuten kloorivetyhappo ja bromivetyhappo, sekä rikkihappo, fosforihappo ja amidosulfonihappo.

Orgaanisina happoina tulevat kysymykseen esimerkiksi: muurahaishappo, etikkahappo, bentsoehappo, meripihkahappo, fumaarihappo, maleiinihappo, maitohappo, viinihappo, sitruunahappo, salisyylihappo, oksetaanisulfonihappo, etyleenidiamiinitetraetikkahappo, metaanisulfonihappo, p-tolueenisulfonihappo.

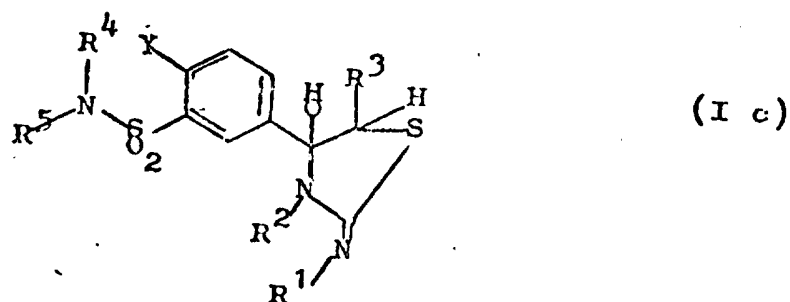
Yhdisteet I ja VI voivat esiintyä myös tautomeerisina muotoina:



Kaavan I mukaiset keksinnön mukaiset yhdisteet voivat lisäksi esiintyä mahdollisina geometrisina isomeereinaan.

Alkyyli- ja vastaavasti alkenyyliähteet substituenttien R^1 - R^5 voivat olla suoraketjuisia tai haarautuneita.

Avoketjuisen tautomeerimuodon Ia välityksellä ovat sykliset kaavan I mukaiset yhdisteet R^1 :n ja R^2 ollessa erilaisia tasapainossa paikkaisomeeristen kaavan Ic mukaisten yhdisteiden



ja niiden happoadditiosuolojen kanssa. Kumpi molemmista syklistä isomeereista I ja I c tai niiden happoadditiosuoloista on pääasiallisena muotona riippuu varsinkin substituenttien R^1 tai R^2 erilaisesta tilantarpeesta siten, että vähemmän tilaavievä substituentti on edullisemmin tiatsolidiinirengassysteemin 3-asemassa. Yksinkertaisuuden vuoksi esitetään keksinnön mukaisista yhdisteistä kulloinkin vain yksi mahdollisista isomeereista tai vastaavasti tautomeereista.

Kohdassa a) kuvattu menetelmä suoritetaan edullisesti siten, että kaavan II mukaiset yhdisteet saatetaan reaktioon tiovirtsa-aineiden III kanssa moolisuhteessa 1:1-1:1,5. Suuremmilla tiovirtsa-aineen mooliylimäärillä ei yleensä saada mitään mainittavampia etuja. Reaktio suoritetaan edullisesti inertissä liuottimessa, kuten esim. polaarissa orgaanisessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa, dimetyyliasetamidissa, dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa, asetonitriilissä, nitrometaanissa, dietyleeniglykolidimetyylieetterissä ym. Erityisen edullisiksi reaktioväliaineiksi ovat osoittautuneet kuitenkin etikkahapon alemmat alkyyliesterit, kuten etikkahappometyyliesteri ja etikkahappoetyyliesteri, 1-4 C-atomia sisältävät alemmat alkoholit, varsinkin metanoli, etanoli, isopropanoli, sekä alemmat dialkyyliketoni, kuten esim. asetoni, metyylietyylketoni. Voidaan käyttää myös esitettyjen liuottimien seoksia sekä myös esitettyjen liuottimien seoksia sellaisenaan vähemmän sopivien liuottimien kanssa, kuten esim. metanoli/bentseeni, etanoli/tolueeni, metanoli/dietyylieetteri, etanoli/hiilitetrakloridi, asetoni/kloroformi, jolloin polaarista liuotinta on seoksessa tarkoituksenmukaisesti ylimäärin. Reaktion osanottajat voivat tällöin olla suspendoituina tai liuotettuina jompaankumpaan liuottimeen. Periaatteessa reaktion osanottajat voidaan saattaa reaktioon keskenään myös ilman liuotinta varsinkin silloin, kun käytetty tiovirtsa-aine omaa mahdollisimman alhaisen sulamispisteen, jolloin kuitenkin eksotermisen reaktionkulun johdosta voi tapahtua sivureaktioita, joten tällä menetelmämuunnoksella ei ole mitään etuja liuottimessa suoritettuun reaktioon verrattuna. Reaktionkulku on kohtalaisen eksotermisen, ja reaktio voidaan suorittaa lämpötilavälillä $0 - 100^{\circ}\text{C}$, edullisesti $10-70^{\circ}\text{C}$. Erityisen edulliseksi on osoittautunut lämpötila-alue $20-55^{\circ}\text{C}$.

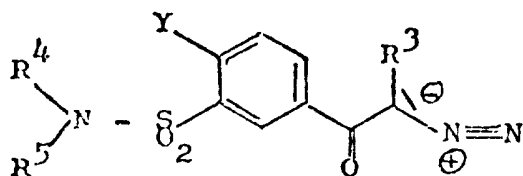
Reaktioaika on suuresti riippuvainen reaktiolämpötilasta, ja se on kahdesta minuutista (korkeat lämpötilat) 60 tuntiin (matalammat lämpötilat). Edullisimmalla lämpötila-alueella reaktioaika on yleensä 5 minuutista 40 tuntiin.

Kaavan I mukaiset yhdisteet erottuvat usein reaktion aikana vaikealiukoisina happoadditiosuoloinaan, jolloin voidaan mahdollisesti reaktion päätyttyä parantaa saantoa lisäämällä jälkeenpäin sopivaa saostusainetta. Saostusaineena käytetään esimerkiksi hiilivetyjä, kuten bentseeniä, tolueenia, sykloheksaania, petrolieetteriä, ligroiinia, hiilitetrakloridia; varsinkin etikkahapon alemmat alkyyliesterit, joiden alkyylisosassa on 1-4 hiiliatomia, kuten etikkahappoetyyliesteri ja etikkahappo-n-butyyliesteri, 4-8 hiiliatomia sisältävät dialkyylieetterit, kuten esim. dietyylieetteri, di-isopropyylieetteri ja di-n-butyylieetteri, ovat osoittautuneet erityisen sopiviksi. Jos reaktion suorituksen jälkeen on saatu liuos, niin on tarkoituksenmukaista saostaa kaavan I mukaisten yhdisteiden suolat, kun reaktioliuos mahdollisesti ensin on väkevöity, jollakin esitetyistä saostusaineista tai edullisesti reaktioliuos suodatetaan epähomogeenisten epäpuhtauksien johonkin esitetyistä saostusaineista samalla sekoittaen. Koska kaavan II mukaisten yhdisteiden reaktio kaavan III mukaisten tiovirtsa-aineiden kanssa optimiolosuhteissa menee käytännöllisesti katsoen täydellisesti, saadut haluttujen yhdisteiden raakatuotteet ovat yleensä jo analyysipuhtaita.

Käytetyt kaavan III mukaiset tiovirtsa-aineet ovat enimmäkseen kirjallisuudessa kuvattuja aineita. Ne valmistetaan tunnetulla tavalla saattamalla amiinit reaktioon isotiosyanaattien, rikkihiilen tai tiofosgeenin kanssa (vrt. Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie", osa 9, sivu 384, 4. painos, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, 1955).

Kaavan II mukaisissa yhdisteissä tulee aktivoituna esteritähteenä Z kysymykseen esim. Cl, Br, J, -O-CO-C₆H₅-NO₂, CH₃-SO₂-O-, C₂H₅-SO₂-O-, CH₃C₆H₄-SO₂-O-. Niitä voidaan saada monin eri menetelmin.

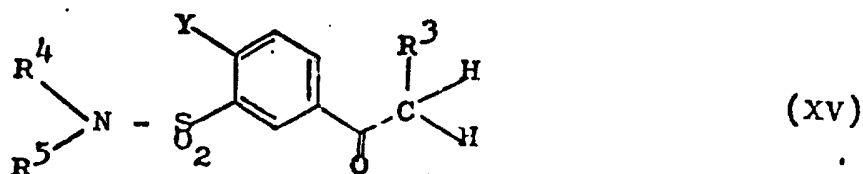
Niinpä yleisen kaavan XIV



(XIV)

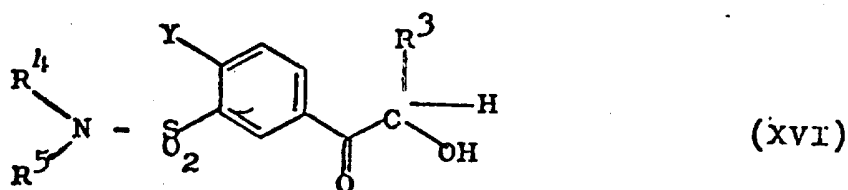
mukaiset diatsoketonit voidaan muuttaa hapoilla kaavan II mukaisiksi ketoneiksi. Tämä menetelmä sekä joukko kaavan II ja XIV mukaisia yhdisteitä ovat tunnettuja kirjallisuudesta (sveitsil. pat. n:o 389 591 ja belg. pat. n:o 610 633), muut kaavojen II ja XIV mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa ja saattaa reaktioon vastaavasti.

Koska diatsoalkaanit ovat erittäin myrkyllisiä, räjähtäviä ja vaikeita käsitellä, valmistetaan kaavan II mukaiset yhdisteet, jossa kaavassa R^3 , R^4 , R^5 ja Y merkitsevät edellä esitettyä, ja Z on kloori tai bromi, edullisemmin saattamalla yleisen kaavan XV



mukaiset yhdisteet reaktioon sopivan halogenointiaineen, kuten esim. alkuaine kloorin tai bromin, sulfuryylikloridin, monokloorivirtsai-
 aineen, kupari-II-bromidin, bromidioksaanin, N-bromisukkinimidin
 kanssa kirjallisuudesta tunnetuissa olosuhteissa. Helposti saatavat
 sellaiset yhdisteet XV, joissa Y on kloori, R^3 on vety, metyyli tai
 etyyli, ja $R^4 = R^5$ on vety, ovat tunnettuja kirjallisuudesta (E.
 Jucker, A. Lindemann, E. Schenker, E. Flückinger ja M. Taeschler,
 Arzneimittel-Forsch. 13, 269 (1963)), muut keksinnön mukaisessa mene-
 telmässä tarvittavat kaavan XV mukaiset yhdisteet valmistetaan joko
 analogisella tavalla, tai R^4 :n ja R^5 :n ollessa kaavassa XV vetyjä,
 muuttamalla tällainen kaavan XV mukainen yhdiste tavallisella tavalla
 alkylointiaineiden avulla muiksi kaavan XV mukaisiksi yhdisteiksi.

Lopuksi kaavan II mukaisia yhdisteitä voidaan saada myös
 sveitsiläisestä patentista 389 591 tunnetuista yleisen kaavan XVI



mukaisista α -hydroksiketoneista tai vastaavasti substituoiduista yhdisteistä, jotka voidaan valmistaa analogisella tavalla, saattamalla nämä kirjallisuudesta tunnetuissa olosuhteissa reaktioon orgaanisten tai epäorgaanisten happojen aktivoitujen johdannaisten kanssa, kuten metaanisulfonihappokloridin, etaanisulfonihappokloridin, bentseenisulfonihappokloridin, p-tolueenisulfonihappokloridin, tioonyylibromidin, fosforitrikloridin, fosforitribromidin, fosforioksidikloridin, p-nitrobentsoylikloridin kanssa.

Hydroksiketonit, joissa $R^4 = H$, R^3 ja R^5 ovat vety tai alempi alkyyli, Y on vety, halogeeni, trifluorimetyyli, alempi alkyyli tai alkoksi, ovat tunnettuja kirjallisuudesta (sveits. patentti n:o 389 591).

Kohdassa b) esitettyssä menetelmässä yleisen kaavan IV mukaiset sulfokloridit saatetaan reaktioon halogenointiaineen, kuten alkuaine kloorin, sulfuryylikloridin, monokloorivirtsa-aineen, bromidioksaanin, N-bromisukkinimidin, erityisesti kuitenkin alkuaine bromin tai kupari-II-bromidin kanssa. Halogenoitaessa yhdiste IV bromilla menetellään edullisesti siten, että bromia tiputetaan laimentamattomana tai laimennettuna ekvimolaariseen määrään yhdistettä IV, joka on liuoksena tai suspensiona inertissä liuottimessa, kuten esim. halogeenihiilivedyissä, kuten kloroformissa tai metyleenikloridissa, jäätetikassa, edullisimmin kuitenkin etikkahapon alemmassa alkyyliesterissä, kuten etikkahappometyyliesterissä, etikkahappoetyyliesterissä, etikkahappo-n-butyyliesterissä tai mainittujen liuottimien seoksessa, lämpötila-alueella $0 - 50^{\circ}\text{C}$, edullisesti $10 - 35^{\circ}\text{C}$. Koska hapot katalysoivat ketonihalogenointia, ympäteen reaktioseos joko etukäteen katalyyttisellä määrällä happoa, edullisesti bromivetyhappoa, tai reaktiossa tarvittavat protonit tuotetaan tiputtamalla seokseen hieman bromia, ja reaktioseosta kuumennetaan sitten

halogeenin värin häviämiseen asti, jolloin esitetty lämpötila-alue voidaan lyhytaikaisesti myös ylittää. Tiputettavan bromin laimennusaineiksi sopivat esitetyt liuottimet tai näiden seokset. Yhdisteet IV, joissa R^3 merkitsee esitettyä ja Y on kloori, ovat tunnettuja kirjallisuudesta.

Bromattaessa kaavan IV mukaisia yhdisteitä kupari-II-bromidilla työskennellään analogisesti julkaisussa J. Org. Chem. 29, 3459 (1964) kuvatun menetelmän mukaan, jolloin ketoneja IV keitetään jauhemaisen kupari-II-bromidin (2 moolia) kanssa vesi- ja alkoholipaassa etikkaesterissä tai etikkaesteri/kloroformiseoksessa niin kauan, että kupari-II-bromidin tumma väri katoaa, ja sen sijaan on erottunut väritöntä kupari-I-bromidia, joka voidaan tämän jälkeen suodattaa pois.

Kloorausaineeksi sopii erityisesti sulfuryylikloridi, joka saatetaan reaktioon kaavan IV mukaisen yhdisteen liuoksen tai suspension kanssa sopivassa liuottimessa, edullisesti halogenoidussa hiilivedyissä, kuten esim. kloroformissa tai hiilitetrakloridissa. Reaktio suoritetaan edullisesti 5-30 tunnin aikana lämpötila-alueella $10-100^{\circ}\text{C}$, edullisesti $20-80^{\circ}\text{C}$, ja reaktiotuote hydrolysoidaan jäävedellä, kun reaktioseos sitä ennen on mahdollisesti väkevöity, ja tuote eristetään orgaanisesta faasista saadaan.

Kulloinkin käytetyllä menetelmällä saatu liuos tai suspensio haihdutetaan tarkoituksenmukaisesti alennetussa paineessa, ja jäännöksenä saatu yhdiste V puhdistetaan kiteyttämällä inertistä liuottimesta, kuten esim. bentseenistä, tolueenista, hiilitetrakloridista, sykloheksaanista, petrolieetteristä jne. On kuitenkin edullisempaa saattaa näin saadut yhdisteet V ilman enempää puhdistustoimenpiteitä reaktioon sopivassa inertissä liuottimessa ekvimolaarisen määrän kanssa tiovirtsa-ainetta III yleisen kaavan VI mukaisiksi yhdisteiksi. Kun halogeeniketoni V saatetaan ilman edelläkävää eristämistä reaktioon tiovirtsa-aineiden III kanssa, niin käytetyn tiovirtsa-aineen määrä lasketaan kulloinkin käytetyn ketoni IV:n suhteen. Käyttämällä tällöin 1,5 moolia tiovirtsa-ainetta voidaan saada suurempia VI:n saantoja, kun taas suuremmat III:n ylimäärät eivät saa aikaan mainittavampia etuja. Inertteinä liuottimina voidaan käyttää esim. puhdasta dimetyyliformamidia ja dimetyyliasetamidia, dioksaania,

tetrahydrofuraania, asetonitriiliä, nitrometaania, dietyleeniglykolidimetyylietteriä jne. Erityisen sopiviksi liuottimiksi osoittautuivat etikkahapon alemmat alkyyliesterit, kuten esim. etikkahappometyyliesteri, etikkahappoetyyliesteri, etikkahappo-n-butyyliesteri, sekä alemmat dialkyyliketoni, kuten esim. asetoni ja metyylietyyliketoni. Voidaan myös käyttää esitettyjen liuottimien seoksia. Reaktio on kohtalaisen eksoterminen, ja se suoritetaan lämpötilavälillä $0-60^{\circ}\text{C}$, edullisesti $20-40^{\circ}\text{C}$. Reaktioajat ovat riippuvaisia varsinkin käytetystä reaktiolämpötilasta, ja ne ovat 5 minuutista 40 tuntiin.

Kaavan VI mukaiset tiatsolidiinit saostuvat yleensä vaikealiukoisina reaktion aikana ja reaktionkulun päätyttyä voidaan lisäämällä sopivaa saostusainetta parantaa VI:n saantoa, kun mahdollisesti sitä ennen reaktioseos on väkevöity. Saostusaineiksi sopivat menetelmätavassa a) samassa mielessä käytetyt liuottimet. Jos reaktion päätyttyä saadaan liuos, niin kaavan VI mukaiset yhdisteet saostetaan, mahdollisen reaktioseoksen väkevöinnin jälkeen, jollakin mainituista saostusaineista tai edullisesti reaktioseos suodatetaan sekoittaen käytettyyn saostusaineeseen. Näin saadut kaavan VI mukaiset yhdisteet ovat yleensä erittäin puhtaita. Jos tästä huolimatta on tarpeen puhdistaa kaavan VI mukaiset yhdisteet, niin nämä voidaan kiteyttää sopivasta inertistä, mahdollisimman vesi- ja alkoholivapaasta liuottimesta, kuten esim. asetonista, metyylietyyliketonista, asetonitriilistä, nitrometaanista. Erityisen edullista on kuitenkin suorittaa uudelleensaostus, jotta vältettäisiin yhdisteiden VI vahva lämpörasitus. Tällöin kyseinen kaavan VI mukainen raakatuote liuotetaan puhtaaseen inerttiin liuottimeen, kuten esim. dimetyyliformamiidiin, dimetyyliasetamidiin, asetoniin, asetonitriiliin, nitrometaaniin, lämpötiloissa $0-30^{\circ}\text{C}$, liuosta käsitellään mahdollisesti aktiivihielellä, ja suodatuksen jälkeen yhdisteet saostetaan jollakin esitetyistä saostusaineista.

Se, että halogeeniketonien V reaktio tiovirtsa-aineiden III kanssa tiatsolidiineiksi VI on niin selvä, on sikäli ylättävää, kun ensinnäkin tiovirtsa-aineet III reagoivat spesifisesti V:n bromiketonitähteen kanssa ilman, että kloorisulfonyyliryhmittymä reagoi, ja toisaalta, kun yhdisteiden V ja VI sulfokloridifunktio ei reagoi yhdisteen VI hydroksifunktion kanssa huolimatta heikkona emäksenä reagoivan tiovirtsa-aineen III läsnäolosta.

Näin saadut yleisen kaavan VI mukaiset sulfonihappokloridit saatetaan nyt reaktioon ammoniakkin tai kaavan VII mukaisen amiinin kanssa kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi. Tällöin voidaan käyttää ammoniakkin ja amiinien VII vesiliuoksia tai nestemäistä ammoniakkia tai puhdasta amiinia ylimäärin, jolloin ylimääräinen ammoniakki tai vastaavasti amiini toimii samalla liuottimena. Reaktio voidaan suorittaa myös orgaanisessa liuottimessa, kuten esim. dimetyyliformamidissa, dimetyyliasetamidissa, dimetyylisulfoksidissa, dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa, dietyleeniglykolidimetyylieetterissä, jolloin kuitenkin erityisen sopivia ovat 1-4 hiiliatomia sisältävät alemmat alkoholit, kuten esim. metanoli, etanoli tai isopropanoli. Teoreettisesti tarvitaan sulfokloridien VI reaktioon sulfonamideiksi I yksi moolia ammoniakkia tai kaavan VII mukaista amiinia ja kaksi moolia apuemästä. Tämän mukaan voidaan reaktiossa menetellä siten, että yhtä sulfokloridin VI moolia kohti käytetään vähintään 3 moolia ammoniakkia tai amiinia VII. Edullisesti tässä reaktiossa käytetään yhtä sulfokloridin moolia kohti 3-7 moolia ammoniakkia tai amiinia VII, kuitenkin voidaan VII:ää käyttää myös suurempina ylimäärinä. Voidaan myös työskennellä käyttäen ammoniakkia tai amiinia VII 1 tai 2 moolia, kun mukana käytetään apuemästä, jonka määrä on noin 1-6 mooliekvivalenttia. Apuemäksiksi sopivat epäorgaaniset ja orgaaniset hydroksidit, karbonaatit ja vetykarbonaatit, sekä heikkojen epäorgaanisten tai orgaanisten happojen suolaliuokset, tällöin erityisen edullisia ovat kuitenkin tertiääriset amiinit, kuten esim. trietyyliamiini, tri-n-butyyliamiini, metyyliidisykloheksyyliamiini, etyyliidisykloheksyyliamiini. Reaktioväliaineena voidaan myös käyttää ylimäärin tertiääristä amiinia ilman muun liuottimen lisäystä. Reaktio on eksoterminen, joten on edullista jäähdyttää reaktioseos ja pitää lämpötila $-35 - +60^{\circ}\text{C}$:ssä, edullisesti $+10 - +35^{\circ}\text{C}$:ssä. Reaktioajan tulisi olla vähintään 30 minuuttia, ja reaktio päätetään viimeistään 2 vuorokauden kuluttua, koska pitemmillä reaktioajoilla ei saavuteta mitään mainittavia etuja. Reaktioaika on edullisesti 6-20 tuntia. Reaktioseoksen jatkokäsittelyssä mahdollisen amiinin poistamiseksi ja reaktioseoksen väkevöinnin jälkeen reaktioseos laimennetaan vedellä, jolloin siitä erottuu vaikealiukoisena yhdiste I. Kun R^4 tai R^5 on näin valmistetussa yhdisteessä I vetyatomi, on mah-

dollisuuksien mukaan pH säädettävä 7,5 - 8,5:een. Kaavan I mukaiset yhdisteet erottuvat välittömästi vedellä saostamisen jälkeen enimmäkseen paksujen öljyjen muodossa, joista varsinkin ne, joissa R^1 ja R^2 ovat pieniä substituentteja, kiteytyvät ennen pitkää. Kiteytymistä voidaan edistää käsittelemällä moneen kertaan sopivalla liuottimella, kuten esim. vedellä, eetterillä, di-isopropyylieetterillä, hiilitetrakloridilla, petrolieetterillä, etikkahappo-n-butyyliesterillä jne.

Vedellä saostamisen jälkeen yhdisteet I voidaan myös uuttaa sopivalla liuottimella, edullisesti etikkahapon alemmalla alkyyliesterillä, kuten esim. etikkahappometyyliesterillä tai etikkahappoetyyliesterillä. Uutoksen kuivaamisen jälkeen sopivalla kuivausaineella, kuten esim. natrium- tai magnesiumsulfaatilla, yhdisteet I saadaan edullisesti haihduttamalla liuos alennetussa paineessa.

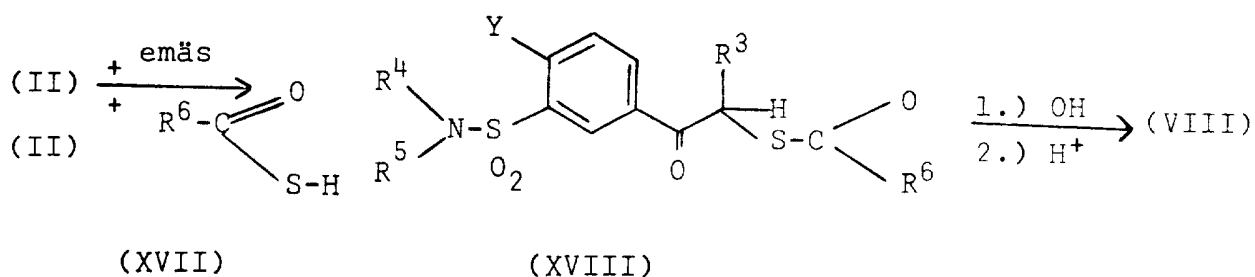
Yhdisteet I voidaan myös ilman enempää eristämistä ja puhdistusta muuttaa vastaaviksi happoadditiotuotteiksi käsittelemällä protonihapolla H-Z.

Menetelmämuunnoksessa c) kaavan VIII mukaiset yhdisteet saatetaan reaktioon liuottimessa tunnettujen kaavan IX mukaisten yhdisteiden kanssa. Liuottimiksi ovat erityisen sopivia alemmat 1-4 hiiliatomia sisältävät alkoholit, sekä etikkahapon alemmat alkyyliesterit, joiden alkyylisosassa on 1-4 hiiliatomia, esim. etikkahappometyyliesteri ja etikkahappoetyyliesteri.

Reaktio suoritetaan yleensä lämpötiloissa 0-60°C, edullisesti 15-35°C, ja reaktioaika on 5-60 tuntia. Erityisen sopiviksi tähän reaktioon ovat osoittautuneet sellaiset yhdisteet VIII, joissa on sulfa-moyyliryhmässä R^4 = vety ja sen ohella tilaavievä orgaaninen tähde R^5 , kuten esim. syklo-oktyyli tai tert.-butyyli, tai sellaiset yhdisteet VIII, joissa R^4 :ssä ja R^5 :ssä on kummassakin substituenttina orgaaninen tähde.

Menetelmätavan d) suorituksessa kaavan VIII mukaiset merkaptopetonit saatetaan reaktioon vedettömässä, polaarisessa, inertissä liuottimessa, kuten esim. dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa, etikkahappometyyliesterissä, etikkahappoetyyliesterissä, kaavan X mukaisen karbodiimidien kanssa moolisuhteessa 1:1. R^4 :n ja R^5 :n substitutio kaavassa VIII on edullisesti vastaava kuin menetelmätavassa c). Reaktio voidaan suorittaa lämpötila-alueella 0-40°C, edullisesti 10-30°C, reaktioajan ollessa 1-20 tuntia.

Menetelmissä c) ja d) käytetyt kaavan VIII mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa erilaisin menetelmin. Esim. kaavan II mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa kaavan XVII mukaisten tiokarboksyylihappojen avulla

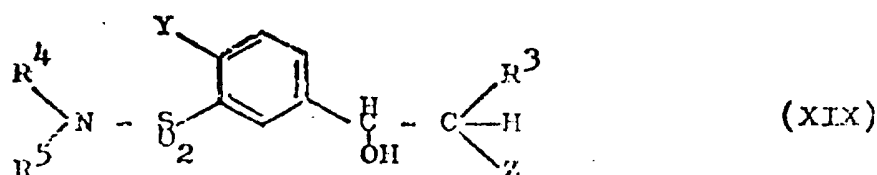


edullisesti tioetikkahapon ($\text{R}^6 = \text{CH}_3$) avulla, emäksen, esim. KOH:n (1 ekvivalentti) läsnäollessa vesi- tai alkoholiväliaineessa yleisen kaavan XVIII mukaisiksi tioestereiksi, jotka hydrolysoidaan heikosti emäksisessä väliaineessa kaavan VIII mukaisiksi yhdisteiksi.

Eräänä toisena mahdollisuutena on kaavan II mukaisten yhdisteiden saattaminen reaktioon alkalimetallivetysulfidien kanssa inertissä liuottimessa, kuten esim. natrium- tai kaliumvetysulfidin reaktio dimetyyliformamidissa, lämpötilavälillä $0-40^\circ\text{C}$. Kaavan VIII muodostamiseen johtavat menetelmät ovat kirjallisuudesta tunnettuja.

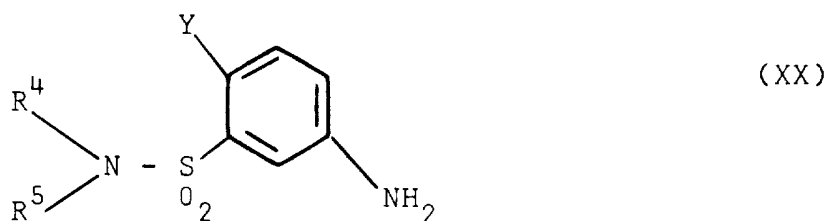
Menetelmätavalla e) yleisen kaavan XI mukaiset yhdisteet muutetaan sopivan hapetusaineen avulla, edullisesti aktiivisella mangaani-IV-oksidilla, kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi tai näiden happoadditiuosuoloina. Liuottimena käytetään edullisesti halogenoituja hiilivetyjä, kuten esim. metyleenikloridia, kloroformia, tetrakloorietäania, ja reaktio suoritetaan lämpötilavälillä $0-40^\circ\text{C}$, edullisesti $20-30^\circ\text{C}$, 10 - 60 tunnin aikana.

Kaavan XI mukaisia yhdisteitä saadaan muuttamalla sellaiset kaavan II mukaiset yhdisteet, joissa Z on edullisesti kloori tai bromi, esim. Arzneimittel-Forsch. 22, 2095 (1972) mukaisesti, sopivan pelkistysaineen avulla, edullisesti natriumboorihydridillä metanolissa, lämpötiloissa $0-25^\circ\text{C}$ kaavan XIX

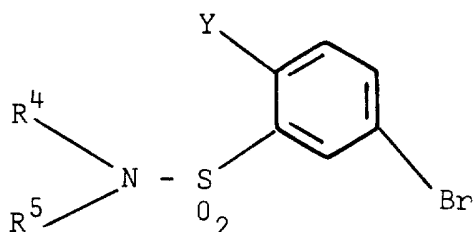


mukaisiksi yhdisteiksi. Kaavan XIX mukaiset yhdisteet reagoivat alkyylihalogenideina kaavan III mukaisten tiovirtsa-aineiden kanssa kaavan XI mukaisiksi isotiouroniumsuoloiksi. Reaktio-olosuhteet vastaavat menetelmätavassa a) käytettyjä.

Menetelmätavassa f) saatetaan sellaiset kaavan XII mukaiset yhdisteet, joissa Y ei ole bromi tai jodi, ja R^4 ja R^5 eivät ole vettyjä, vaan merkitsevät kumpikin edellä esitettyä inerttiä, ei protoniaktiivista orgaanista tähdettä, reaktioon kirjallisuudesta tunnettujen kaavan XIII mukaisten yhdisteiden kanssa. Yhdisteet XII ja XIII saatetaan reaktioon edullisesti moolisuhteessa 1:1 - 1:1,5 metalliorgaanisessa reaktiossa tavallisesti käytetyssä inertissä ja vedettömässä liuottimessa, edullisesti eetterissä tai tetrahydrofuraanissa. Lämpötila-alueeksi valitaan tällöin 0-60°C, ja edullisesti työskennellään lämpötilavälillä 15-35°C, reaktioajan ollessa 1-30 tuntia. Tällöin voidaan menetellä siten, että yhdisteen XII liuokseen tiputetaan yhdisteen XIII liuosta, päinvastainen menettely on kuitenkin erityisen edullinen, jolloin 1 mooli metalliorgaanisen yhdisteen XII liuosta tiputetaan 1-1,5 mooliin yhdisteen XIII liuosta jossakin esitetyistä liuottimista. Reaktion päätyttyä reaktiotuotteet hydrolysoidaan siten kuin metalliorgaanisissa reaktioissa yleensä, jolloin esim. reaktioseokseen viedään lämpötiloissa -5-+20°C pitäen pH alueella 6-8 kyllästetty ammoniumkloridin vesiliuos. Näin saatujen kaavan I mukaisten yhdisteiden käsittely tämän jälkeen on analoginen menetelmätavassa b) suoritettun kanssa. Menetelmätavassa f) käytetyt kaavan XII mukaiset yhdisteet valmistetaan esim. siten, että kaavan XX

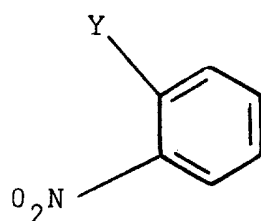


mukaiset yhdisteet sinänsä tunnetulla tavalla diatsotointivaiheen jälkeen muutetaan Sandmeyer-reaktiossa tai jossakin sen muunnoksessa kaavan XXI



(XXI)

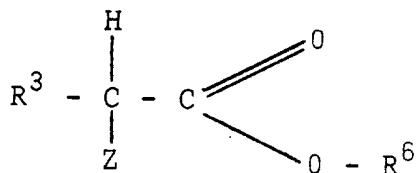
mukaiseksi bromijohdannaiseksi, tai että bromataan kaavan XXII



(XXII)

mukaiset yhdisteet nitroryhmän suhteen m-asemaan, pelkistetään nitro-ryhmä, diatsotoidaan saatu aminoryhmä, sulfokloorataan Meerweinin mukaan ja saatetaan lopuksi reaktioon kaavan VII mukaisen amiinin kanssa.

Yhdisteitä XXI voidaan lopuksi muuttaa kirjallisuudesta tunnetuin menetelmin inertissä, vedettömässä liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa tai dietyylieetterissä, kaavan XXII mukaisiksi yhdisteiksi. Menetelmätavassa f) käytetyt yhdisteet ovat enimäkseen tunnettuja kirjallisuudesta, ja niitä saadaan saattamalla kaavan III mukaiset tiiovirtsa-aineet reaktioon α -halogeenikarboksyylihappojen tai niiden esterien kanssa, joilla on yleinen kaava XXIII



(XXIII)

jossa R^3 merkitsee edellä esitettyä, R^6 on edullisesti vety, metyyli tai etyyli, ja Z on kloori tai bromi (R.C. Elderfield, "Heterocyclic Compounds", osa 5, siv. 616, John-Wiley & Sons, Inc. 1957). Kaavan XIII mukaiset yhdisteet, joita ei aikaisemmin ole kuvattu, valmistetaan analogisesti.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan saattaa reaktioon sopivassa liuottimessa kaavan H-Z mukaisen hapon kanssa palautuvasti. Tällöin yhdisteet I voidaan viedä puhtaisiin happoihin lämpötiloissa 0-40°C, jos nämä ovat nestemäisiä tai niiden sulamispiste ei ole olennaisesti yli 40°C, edellyttäen, että ne eivät aiheuta mitään sivureaktioita. Edullisesti reaktio suoritetaan kuitenkin liuottimessa, kuten esim. vedessä tai orgaanisessa liuottimessa, kuten esim. dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa, eetterissä, etikkahapon alemmassa alkyyliesterissä, jonka alkyylisosassa on 1-4 hiiliatomia, asetonitriilissä, nitrometaanissa, asetonissa, metyylietyyliketonissa jne. Näistä ovat osoittautuneet erityisen sopiviksi alemmat 1-4 hiiliatomia sisältävät alkoholit. Tällöin käytetään yhdisteen I moolia kohti 1-1,5 moolia happoa H-Z, kuitenkin voidaan käyttää myös suurempia määriä happoa. Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti lämpötiloissa 0-40°C, edullisesti 10-25°C. Reaktio on kohtalaisen eksoterminen.

Työskenneltäessä vesiliuoksessa yhdiste I yleensä liukenee heti hapon H-Z lisäyksen jälkeen, ja vain harvoissa tapauksissa erkanee vastaava happoadditioyhdiste. Keksinnön mukaiset suolat eristetään saadusta liuoksesta sopivimmin varovaisesti haihduttamalla vesi, edullisesti pakastekuivaamalla. Työskenneltäessä orgaanisissa liuottimissa happoadditiosuolat erkanevat usein vaikealiukoisina lisättäessä happoa H-Z. Jos saadaan liuos, niin happoadditioyhdiste saatetaan erottumaan mahdollisen väkevöinnin jälkeen lisäämällä sopivaa saostusainetta. Saostusaineiksi sopivat samaan tarkoitukseen menetelmässä a) käytetyt liuottimet.

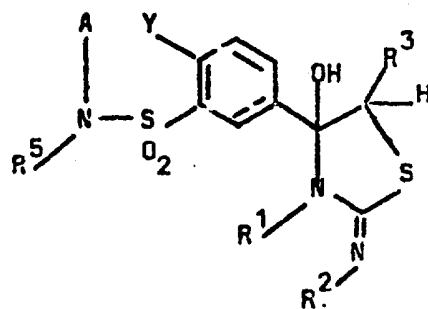
Happoadditiotuotteet saostuvat myös erittäin puhdasasteisina usein paksujen öljyjen tai amorfisten lasimaisten tuotteiden muodossa. Nämä amorfiset tuotteet saadaan usein kiteytymään, mahdollisesti kuumentaan 40-80°C:hen, käsittelemällä orgaanisella liuottimella. Kiteytymistä edistääviksi liuottimiksi sopivat varsinkin etikkahapon alemmat alkyyliesterit, joiden alkyylisosassa on 1-4 hiiliatomia, kuten etikkahappometyyliesteri, etikkahappoetyyliesteri, etikkahappo-n-butyyliesteri, sekä alemmat dialkyyliektonit, kuten asetonitriili, metyylietyyliketonit, alemmat dialkyylieetterit, kuten dietyylieetteri, di-isopropyylieetteri tai di-n-butyylieetteri, sekä asetonitriili, nitrometaani ja myös joissakin tapauksissa alemmat alkoholit, kuten metanoli, etanoli, isopropanoli tai n-butanoli.

Happoadditiotuotteet voidaan deprotonoida yleisen kaavan I

mukaisiksi yhdisteiksi käsittelemällä emäksillä. Emäksinä tulevat kysymykseen esim. epäorgaanisten hydroksidien, kuten litium-, natrium-, kalium-, kalsium- tai bariumhydroksidin, karbonaattien tai vetykarbonaattien, kuten natriumkarbonaatin, kaliumkarbonaatin, natrium- tai kaliumvetykarbonaatin, ammoniakkin ja amiinien, kuten trietyyliamiinin, disykloheksyyliamiinin, piperidiinin, metyyliidisykloheksyyliamiinin liuokset.

Työskenneltäessä vesipitoisissa väliaineissa vapaat emäksiset yhdisteet I erottuvat vaikealiukoisina, ja ne voidaan erottaa ja eristää suodattamalla tai uuttamalla orgaanisella liuottimella, edullisesti etikkahappoetyyliesterillä. Orgaanisiksi reaktioväliaineiksi sopivat erityisen hyvin alemmat, 1-4 hiiliatomia sisältävät alkohtolit, edullisesti metanoli ja etanoli, voidaan kuitenkin käyttää myös etikkaesteriä, dietyylieetteriä, tetrahydrofuraania, dioksaania, dietyleeniglykolidimetyylieetteriä, dimetyyliformamidia ym. Reaktio yhdisteiksi I tapahtuu välittömästi. Reaktio suoritetaan lämpötiloissa $-35 - 100^{\circ}\text{C}$, edullisesti $0-25^{\circ}\text{C}$. Käytettäessä veden kanssa sekoitettavaa orgaanista liuotinta kaavan I mukaiset vapaat emäkset saostetaan reaktioseoksen mahdollisen väkevöinnin jälkeen lisäämällä vettä. Käytettäessä veden kanssa sekoittumatonta liuotinta menetellään edullisesti siten, että reaktion jälkeen reaktioseos pestään vedellä ja mahdollisen kuivaamisen jälkeen orgaaninen liuotin haihdutetaan kuiviin.

Jos kaavan I mukaisiin yhdisteisiin, joissa R^4 ja/tai R^5 merkitsee vetyä, annetaan vaikuttaa vähintään 1 moolin riittävän vahvaa emästä, niin saadaan sulfonamidiryhmän deprotonoitua yleisen kaavan XXIV



(XXIV)

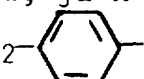
mukaisia suoloja, jossa kaavassa A on alkali- tai maa-alkalimetallikationi, ja $R^1 - R^5$ ja Y merkitsevät edellä esitettyä.

Emäksinä voidaan käyttää alkali- ja maa-alkalimetallihydroksideja, edullisesti NaOH ja KOH, alkali- ja maa-alkalimetallialkoholilaahteja, edullisesti NaOCH_3 ja NaOC_2H_5 , NaH, natriummetyylisulfinyyliimididiä jne.

Liuottimena käytetään vettä tai polaarisia orgaanista liuotinta, kuten metanolia, etanolia, isopropanolia, n-butanolia, dimetyyli-formamidia, dimetyylisulfoksidia, dietyleeniglykolidimetyylieetteriä, asetonitriiliä.

Erityisesti kaavan XXIV mukaiset kaliumsuolat ovat hyvin veteen liukenevia. Lisäämällä 1 mooli sopivaa happoa saadaan jälleen keksinnön mukaisia yhdisteitä I, jolloin edullisiksi hapoiksi ovat osoittautuneet varsinkin ammoniumsuolat.

Tätä palautuvaa happo-emäsreaktiota voidaan käyttää yhdisteiden I puhdistukseen. Lisäksi suoloja XXIV voidaan käyttää sulfonamidiryhmän alkylointireaktioiden välityksellä vastaavasti muutettujen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistukseen.

Alkylointireaktiot voidaan suorittaa vedessä, edullisesti ne suoritetaan kuitenkin jossakin esitetyistä polaarisisista liuottimista lämpötiloissa $-20 - +50^\circ\text{C}$, edullisesti $+15^\circ - +35^\circ\text{C}$, reaktioajan ollessa 5-72 tuntia. Alkylointireaktioon käytetään tavallisia alkylointiaineita, joilla on kaava R^4-X , jossa R^4 merkitsee edellä esitettyä, ja X on esimerkiksi bromi, jodi, kloori, $-O-SO_2-CH_3$, $-OSO_2OR^4$, $-O-SO_2-$  $-CH_3$.

Tärkeimpiä keksinnön mukaisista yhdisteistä ovat sellaiset yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa substituentteilla on seuraavat merkitykset:

R^1 : metyyli, etyyli, allyyli,

R^2 : metyyli, etyyli, allyyli, metoksiopropyli,

ja R^1 ja R^2 yhdessä alkyleeni,

R^3, R^4, R^5 : vety,

Y: kloori, bromi.

Lisäksi edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa substituentit merkitsevät seuraavaa:

R^1 : propyyli, isopropyyli,

R^2 : propyyli, butyyli sykloheksyyli sykloheksyylimetyyli, bentsyyli,

R^3, R^4 : vety

R^5 : vety, alempi alkyyli, bentsyyli,

Y: kloori, bromi.

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat arvokkaita lääkeaineita, joilla on erittäin hyvä diureettinen ja salureettinen teho.

Joissakin patenteissa on esitetty anoraktista, keskushermostoa kiihottavaa ja diureettista vaikutusta omaavia 4-aryyli-1,3-tiatsoolidin-4-oli-johdannaisia (vrt. DOS 1 938 674, US pat. 3 671 534). Tällöin on kyseessä yhdisteet, joiden aromaattisessa renkaassa ei ole sulfonamidiryhmiä, ja joiden diureettinen vaikutus on suuressa määrin riippuvainen tiatsolidiinirenkaan määrätystä substituutiosta. On yllättävää, että uusilla keksinnön mukaisilla tuotteilla riippumatta tästä määrätystä rengassubstituutiosta saadaan viemällä sulfonamidiryhmä bentseenirenkaan 3-asemaan erittäin vahva salidiureettinen teho, joka selvästi ylittää näiden tunnettujen tiatsolidiini-johdannaisten tehon sekä kvalitatiivisesti että kvantitatiivisesti. Tämän lisäksi vähemmän toivottu anoraktinen ja keskushermostoa kiihottava vaikutuskomponentti on suuresti väistynyt.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden salidiureettinen vaikutus määritettiin rotilla yksikköannoksella 50 mg/kg per os. Tällöin ne voitavat tunnettujen kaupassa olevien tiatsidiryhmän valmisteiden, kuten esimerkiksi hydroklooritiatsidin, ja klooritalidonin salidiureettisen aktiviteetin. Tämän lisäksi uusille keksinnön mukaisille tuotteille on ominaista kauan kestävä vaikutus, joka vastaa suunnilleen klooritalidonin kestovaikutusta. Tämän vuoksi uudet keksinnön mukaiset tuotteet ovat erityisen sopivia ihmisen hypertonian käsittelyyn, jolloin ne, kuten nykyisin on tavallista, mahdollisesti yhdistetään antihypertonsien aineen kanssa.

Uusien yhdisteiden terapeuttisina valmisteina tulevat kysymykseen ennen kaikkea tabletit, rakeet, kapselit, suppositorit sekä myös parenteraaliin lääkeantoon (i.v., s.c. ja i.m.) ampullit. Keksinnön mukaiset tuotteet ovat näissä valmisteissa edullisimmin happoadditiosuoloinaan. Terapeuttinen yksikköannos on 5-500 mg, edullisesti 10-100 mg tablettia kohti.

Nämä valmisteet voivat sisältää varsinkin käsiteltäessä kohonnutta verenpainetta tavallisten täyte- ja kantoaineiden lisäksi vielä antihypertensiiviä, kuten esimerkiksi reserpiiniä, hydraalatsiinia, guanetidiinia, metyyliidopaa tai klonidiinia.

Lisäksi mielenkiintoisia ovat yhdistelmävalmisteet, jotka si-

sältävät kaliumia pidättäviä yhdisteitä, kuten aldosteroniantagonisteja, esim. spironolaktonia, tai pseudoaldosteroniantagonisteja, kuten triamtereenia tai amiloridia. Lisäksi tulee kysymykseen K^+ -substituutio erilaisina käyttömuotoina, esim. rakeina, tabletteina, kuohutabletteina, mehuissa ym.

Seuraavissa esimerkeissä yhdisteiden sulamispisteet ja hajoamispisteet eivät ole korjattuja. IR-spektrit otettiin KBr:ssä, ilmoitetut IR-spektriluvut on saatu rutiinispektreistä, eikä myöskään niitä ole korjattu.

Esimerkki 1

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidi

a) 4,7 g 4'-kloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia suspendoidaan 50 ml:aan etikkahappoetyyliesteriä, ja suspensioon lisätään joitakin tippoja bromin (3,2 g) liuosta, kunnes seos on selvästi ruskea. Nyt kuumennetaan noin 60-70°C:ssä, kunnes väri muuttuu (mahdollisesti lisätään 1 tippa 48 %:sta bromivetyhappoa), jäädytetään ja seokseen tiputetaan huoneen lämpötilassa sekoittaen loput bromiliuoksesta. Liuottimen poistislaamisen jälkeen saadaan 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia, sulamispiste 169°C (n-butanolista).

b) Haihdutusjäännös liuotetaan ilman enempää 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyliasetofenonin eristämistä 70 ml:aan asetonia, ja liuokseen lisätään 2,1 g 1,3-dimetyylitiovirtsa-ainetta. Lyhyen ajan kuluttua seoksesta erottuu öljymäisenä 4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidi, joka kiteytyy kuumennettaessa reaktioseos 40°C:hen. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 218-219°C (haj.).

Esimerkki 2

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-oli

a) 4-(4-kloori-3-kloorisulfonyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidi

5,1 g 4'-kloori-3'-kloorisulfonyyliasetofenonia saatetaan reaktioon analogisesti esimerkin 1 a) mukaan bromin (3,2 g) kanssa etikkaesterissä 2-bromi-4'-kloorisulfonyyliasetofenoksi (sulamispiste 111°C kloroformista, $\nu_{\text{C}} = 1700 \text{ cm}^{-1}$) ja tämä saatetaan reaktioon ilman enempää eristämistä analogisesti esimerkin 1 b) kanssa

1,3-dimetyylitiovirtsa-aineen (2,1 g) kanssa 50 ml:ssa asetonia. Sekoitetaan 30 minuuttia 30-35°C:ssä, jäädytetään 10°C:hen ja 4-(4-kloori-3-kloorisulfonyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidi suodatetaan. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 162°C (haj.).

b) 4,4 g 4-(4-kloori-3-kloorisulfonyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidia lisätään annoksittain sekoittaen 30 ml:aan 8 %:sta ammoniakkin metanoliliuosta. Seos saa seistä huoneen lämpötilassa yli yön, saostunut 4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-oli suodatetaan ja pestään useampaan kertaan vedellä. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 188°C (haj.) $\tilde{\nu}_{C=N}$ 1620 cm⁻¹.

c) 10 g jauhattua 4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidia liuotetaan sekoittaen 50°C:ssä 500 ml:aan vettä, liuokseen lisätään 100 ml kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja sekoitetaan voimakkaasti 2 tuntia 5-10°C:ssä, 4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-oli suodatetaan ja pestään useampaan kertaan vedellä. Sulamispiste 187-188°C (haj.).

Esimerkki 3

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

a) 20 g 4'-kloori-3'-sulfamoyylidiatsoasetofenonia viedään jäädyttään ja sekoittaen annoksittain dietyleeniglykolidimetyylieetterin (200 ml) ja väkevän kloorivetyhapon (20 ml) seokseen. 2,4'-dikloori-3'-sulfamoyyliasetofenoni (sp. 179°C) saostetaan 1 litralla jäävettä.

5,3 g 2,4'-dikloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia suspendoidaan 35 ml:aan metanolia, ja seokseen lisätään 2,1 g 1,3-dimetyylitiovirtsa-ainetta. Sekoitetaan 30 minuuttia 40°C:ssä, jäädytetään 5°C:hen ja 4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi suodatetaan.

b) 3 g 4'-kloori-3'-sulfamoyyli-2-hydroksiasetofenonia 30 ml:ssa tionyylikloridia keitetään palauttaen 2 tuntia, sitten tionyylikloridi tislataan pois. Jäännöstä käsitellään jäädyttään 20 ml:lla 80 %:sta metanolia (kiivas reaktio), liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös saatetaan reaktioon eristämättä 2,4'-dikloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia 20 ml:ssa asetonia 1,3-dimetyylitiovirtsa-

aineen (1,7 g) kanssa analogisesti esimerkin 3 a) kanssa. 4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi saostuu ja suodatetaan.

c) 10 g 4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olia lietetään 50 ml:aan etanolia, ja seokseen tiputetaan 15 %:sta HCl:n etanoliliuosta sekoittaen ja jäällä jäähdyttään indikaattoripaperilla vahvasti happameen reaktioon asti, jolloin reaktiolämpötila ei saa kohota yli 30°C. Seoksen annetaan kirkastua jonkin aikaa, minkä jälkeen siitä erottuu 4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi. Sekoitusta jatketaan vielä 10 minuuttia, lisätään 30 ml etikkaesteriä, sekoitetaan vielä 15 minuuttia huoneen lämpötilassa ja kiteet suodatetaan. Saadaan värittömiä kiteitä, sulamispiste 210°C (haj.).

Esimerkki 4

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-oli-p-sulfonaatti

1,5 g:aan 4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olia lietetynä 10 ml:aan etanolia lisätään 1 g p-tolueenisulfonihappoa. Kirkas liuos kaadetaan 60 ml:aan di-isopropyylieetteriä ja saatu öljy saadaan kiteytymään dietyylieetteristä. Väritön tuote, hajoaa 94°C:stä lähtien.

Esimerkki 5

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olimetaanisulfonaatti

1,5 g 4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olia saatetaan 10 ml:ssa etanolia reaktioon metaanisulfonihapon (0,5 g) kanssa. 3 tunnin sekoittamisen jälkeen värittömät kiteet suodatetaan. Sulamispiste 168°C (haj.).

Esimerkki 6

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-oliamidosulfonaatti

4,5 g:sta 4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olia ja 1,5 g:sta jauhettua amidosulfonihappoa 70 ml:ssa etanolia saadaan tunnin kuumennuksen jälkeen 50°C:ssä

ja 10 tunnin sekoittamisen jälkeen huoneen lämpötilassa haluttu suola värittöminä kiteinä, sulamispiste 171°C .

Esimerkki 7

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-oliformiaatti

Esimerkin 5 mukaisella menetelmällä saadaan 1,5 g:sta 4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olia ja 0,25 g:sta muurahaishappoa haluttu tuote värittöminä kiteinä, sulamispiste 154°C (haj.).

Esimerkki 8

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olilaktaatti

1,5 g:aan 4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiasolidin-4-olia 10 ml:ssa etanolia lisätään 0,7 g maitohappoa, sekoitetaan 3 tuntia huoneen lämpötilassa ja saostetaan di-isopropyylieetterillä. Liuottimen dekantoimisen jälkeen öljy liuotetaan veteen ja liuos pakastekuivataan. Väritön, amorfinen kiinteä aine, joka alkaa hajota 120°C :stä, $\bar{\nu}_{\text{C}=\text{N}}$ 1630 cm^{-1} .

Esimerkki 9

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olimaleinaatti

1,5 g 4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olia 10 ml:ssa etanolia sekoitetaan tunnin ajan huoneen lämpötilassa maleiinihapon (0,7 g) kanssa, haluttu suola saostetaan 50 ml:lla di-isopropyylieetteriä ja saadaan kiteytymään uudella annoksella di-isopropyylieetteri/etikkaesteriä. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 167°C (haj.).

Esimerkki 10

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olisitraatti

1,5 g 4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olia saatetaan reaktioon analogisesti esimerkin 8 kanssa jauhetun sitruunahapon (1 g) kanssa, ja reaktioseoksen jatkokäsittely suoritetaan samoin analogisesti esimerkin 8 mukaan.

Väritön amorfinen kiinteä aine, alkaa hajota 130°C:stä lähtien,
 $\tilde{\nu}_{\text{C=N}}$ 1620 cm^{-1} .

Esimerkki 11

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olisisyalaatti

Analogisesti esimerkin 8 kanssa saatetaan 1,5 g 4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olia reaktioon salisyylihapon (0,7 g) kanssa, ja reaktioseoksen jatkokäsittely suoritetaan samoin esimerkin 8 mukaan. Väritön amorfinen kiinteä aine, alkaa hajota 131°C:stä lähtien, $\tilde{\nu}_{\text{C=N}}$ 1620 cm^{-1} .

Esimerkki 12

3-etyyli-2-etyyli-imino-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidi

6,2 g:aan 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia 40 ml:ssa metanolia lisätään 2,2 g jauhattua 1,3-dietyylitiovirtsa-ainetta, sekoitetaan 10 minuuttia 40°C:ssä ja 3 tuntia huoneen lämpötilassa ja suola saostetaan lisäämällä dietyylieetteriä. Liuottimen dekantomisen jälkeen öljymäinen tuote saadaan kiteytymään 30-40°C:ssä diisopropyylieetteristä. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 203°C (haj.).

Esimerkki 13

3-etyyli-2-etyyli-imino-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

a) 5,2 g 2,4'-dikloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia saatetaan reaktioon analogisesti esimerkin 12 kanssa, lopputuote saostetaan dietyylieetterillä ja saadaan kiteytymään etikkahappoetyyliesteristä. Uudelleensaostamalla 1 osasta metanolia (aktiivihiili) ja 3 osasta etikkahappoetyyliesteriä saadaan värittömiä kiteitä, sulamispiste 177°C (haj.).

b) 17 g 3-etyyli-2-etyyli-imino-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidia lietetään 100 ml:aan metanolia, lisätään 10 ml trietyyliamiinia, ja seosta kuumennetaan lyhyen aikaa kiehuvana. Liuotin tislataan pois alennetussa paineessa, jäännökseen lisätään 150 ml vettä ja se uutetaan 200 ml:lla etikkahappoetyyliesteriä. Orgaanisen faasin kuivaamisen jälkeen natriumsulfaattilla liuotin tislataan pois alennetussa paineessa. Jäännös liuo-

tetaan 100 ml:aan asetonia, liuos tehdään happameksi 15 %:lla HCl:n etanoliliuoksella ja öljymäisenä saostunut lopputuote saadaan kiteytymään 40°C:ssä asetonista. Sulamispiste 177°C (haj.).

Esimerkki 14

3-etyyli-2-etyyli-imino-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-5-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidi

4,6 g 4'-kloori-3'-sulfamoyylipropiofenonia saatetaan reaktioon esimerkin 1 a) mukaisesti bromin (1 ml) kanssa, ja liuotin tislataan pois alennetussa paineessa, öljymäisenä jäännöksenä saatu 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyylipropiofenoni liuotetaan ilman enempää puhdistusta 50 ml:aan etanolia, lisätään 2,6 g 1,3-dietyylitiovirtsa-ainetta, sekoitetaan 2 tuntia huoneen lämpötilassa, ja seoksen annetaan seistä yli yön. Sitten lopputuote saostetaan eetterillä, liuotin dekantoidaan, öljymäinen jäännös liuotetaan veteen ja pakastekuivataan. Väritön amorfinen kiinteä aine, joka alkaa hajota 140°C:stä lähtien, $\tilde{\nu}_{C=N}$ 1610 cm⁻¹.

Esimerkki 15

5-etyyli-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidi

a) 6,1 g 4'-kloori-3'-sulfamoyylibutyrofenonia 100 ml:ssa etikkahappoetyyliesteriä saatetaan reaktioon bromin (3,85 g) kanssa esimerkin 1 a) mukaisesti, liuotin tislataan pois alennetussa paineessa, ja öljymäisenä jäännöksenä saatu 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyylibutyrofenoni saatetaan kiteytymään pienestä määrästä di-isopropyylieetteriä, sulamispiste 59°C.

b) 5,6 g 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyylibutyrofenonia ja 1,7 g 1,3-dimetyylitiovirtsa-ainetta 50 ml:ssa metanolia kuumentaan 40°C:ssä 10 minuuttia, sitten sekoitetaan 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Saostus suoritetaan lisäämällä di-isopropyylieetteriä, öljymäisenä saatu lopputuote saadaan kiteytymään dietyylieetteristä. Väritön kiinteä aine, joka alkaa hajota 98°C:stä lähtien, $\tilde{\nu}_{C=N}$ 1620 cm⁻¹.

Esimerkki 16

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-propyyli-2-propyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

5,3 g 2,4'-dikloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja 3,2 g jauhattua 1,3-dipropyylitiovirtsa-ainetta 45 ml:ssa metanolia kuumentaan

taan 50°C:ssä 5 minuuttia, sitten sekoitetaan 30 minuuttia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadetaan 120 ml:aan dietyylieetteriä, jolloin lopputuote saadaan sitkeänä massana, joka kiteytyy sitä lievästi lämmitettäessä eetterin kanssa. Väritön kiinteä aine, sulamispiste 175°C (haj.).

Esimerkki 17

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-isopropyyli-imino-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidi

6,1 g 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia kuumentetaan 40°C:ssä 10 minuuttia 1-metyyli-3-isopropyyli-tiovirtsa-aineen (2,4 g) kanssa 50 ml:ssa asetonia, erottunut öljy kiteytyy sitä hie-rottaessa, kidesuspensiota sekoitetaan sitten tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 195°C (haj.).

Esimerkki 18

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-isopropyyli-imino-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-oli

7 g jauhattua 4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-isopropyyli-imino-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidia liuotetaan 80 ml:aan 40°C lämpöistä vettä, liuos lisätään kyllästetyn natriumbikarbonaattiliuoksen (60 ml) ja veden (100 ml) seokseen ja sitä sekoitetaan 30 minuuttia 40°C:ssä. Jäähdyttämisen jälkeen huoneen lämpötilaan uutetaan 200 ml:lla dietyylieetteriä, orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla, ja liuotin tislataan alennetussa paineessa. Jäännös liuotetaan 40 ml:aan di-isopropyylieetteriä, ja lopputuote saostetaan kaatamalla liuos sekoittaen 200 ml:aan petrolieetteriä. Väritön kiinteä aine, alkaa hajota 110°C:stä lähtien, $\bar{\nu}_{C=N}$ 1610 cm⁻¹.

Esimerkki 19

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-isopropyyli-imino-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

Liuos, jossa on 6 g 4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-isopropyyli-imino-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-olia 30 ml:ssa etikkahappoetyyliesteriä, tehdään happameksi tiputtamalla siihen 15 %:sta suolahappoa etanolissa. Hierotaan kiteytymisen aikaansaamiseksi, kiteet suodatetaan. Väritön kiinteä aine, sulamispiste 186°C (haj.).

Esimerkki 204-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-isopropyyli-2-isopropyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

5,2 g 2,4'-dikloori-3-sulfamoyyliasetofenonia saatetaan reaktioon 1,3-di-isopropyyllitiovirtsa-aineen (3,2 g) kanssa analogisesti esimerkin 12 kanssa. Jatkokäsittely suoritetaan myös esimerkin 12 mukaisesti. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 191°C (haj.).

Esimerkki 213-n-butylyli-2-n-butylyli-imino-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidi

6,2 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia saatetaan reaktioon 1,3-di-n-butyylitiovirtsa-aineen (3,8 g) kanssa esimerkin 12 mukaisesti, lopputuote saostetaan di-isopropylieetterillä. Väritön, amorfinen kiinteä aine, alkaa hajota 100°C:stä lähtien, $\tilde{\nu}_{C=N}$ 1615 cm⁻¹

Esimerkki 223-n-butylyli-2-n-butylyli-imino-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

5,2 g 2,4'-dikloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia saatetaan reaktioon 1,3-di-n-butyylitiovirtsa-aineen (3,8 g) kanssa esimerkin 12 mukaisesti, lopputuote saostetaan di-isopropylieetterillä. Väritön, kiteinen kiinteä aine, sulamispiste 164°C (haj.).

Esimerkki 233-etyyli-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-isopropyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidi

6,2 g 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja 2,92 g 1-etyyli-3-isopropyyllitiovirtsa-ainetta kuumennetaan 40 ml:ssa asetonia 40°C:ssä 15 minuuttia, sitten sekoitetaan 3 tuntia huoneen lämpötilassa ja suodatetaan kiteet. Väritön, kiteinen kiinteä aine, sulamispiste 188°C (haj.).

Esimerkki 243-etyyli-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-isopropyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

5,5 g 3-etyyli-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-isopropyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidia liuotetaan 30 ml:aan kuumaa vettä, ja liuos lisätään sekoittaen seokseen, jossa on 50 ml etikkahappoetyyliesteriä ja 20 ml kyllästettyä natriumbikarbonaatin

61487

vesiliuosta. Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan natriumsulfaatilla ja liuotin tislataan pois alennetussa paineessa. Öljymäisenä jäänöksenä saatu 3-etyyli-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-isopropyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-oli liuotetaan tämän jälkeen 15 ml:aan etanolia, liuokseen lisätään tipottain jäähdyttäen 15 %:sta suolahapon etanoliliuosta, ja lopputuote saostetaan lisäämällä di-isopropyylietteriä. Väritön, kiteinen kiinteä aine, sulamispiste 175°C (haj.).

Esimerkki 25

3-sek-butyli-2-sek-butyli-imino-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

5,3 g 2,4'-dikloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja 3,8 g 1,3-di-sek.-butyylitiovirtsa-ainetta saatetaan reaktioon keskenään esimerkin 16 esittämällä tavalla, reaktioseos kaadetaan dietyylieetterin (40 ml) ja etikkahappoetyyliesterin (120 ml) liuokseen, ja väritön kiteinen lopputuote suodatetaan 4 tunnin sekoittamisen jälkeen huoneen lämpötilassa. Sulamispiste 186°C (haj.).

Esimerkki 26

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-isobutyli-2-isobutyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

5,3 g 2,4'-dikloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja 3,8 g 1,3-di-isobutyylitiovirtsa-ainetta saatetaan reaktioon esimerkissä 16 esitetyllä tavalla, ja reaktioseoksen jatkokäsittely suoritetaan analogisesti esimerkin 25 mukaan. Väritön, kiteinen lopputuote, sulamispiste 176°C (haj.).

Esimerkki 27

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-isobutyli-imino-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidi

6,2 g 4'-kloori-3'-sulfamoyyli-2-bromiasetofenonia ja 3,0 g 1-isobutyli-3-metyylitiovirtsa-ainetta saatetaan reaktioon esimerkissä 23 esitetyllä tavalla, ja väritön lopputuote saostetaan 200 ml:lla dietyylieetteriä. Yhdiste alkaa hajota 122°C :stä lähtien, $\bar{\nu}_{\text{C}=\text{N}}$ 1620 cm^{-1} .

Esimerkki 284-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-isobutyryli-imino-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-oli

8 g 4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-isobutyryli-imino-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-oli hydrobromidia liuotetaan 30 ml:aan vettä, ja lopputuote saostetaan kaatamalla liuos 20 ml:aan sekoitettua, kyllästettyä natriumkarbonaattiliuosta. Väritön, amorfinen kiinteä aine, $\tilde{\nu}_{\text{C=N}}$ 1615 cm^{-1} .

Esimerkki 292-sek.-butyryli-imino-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-oli hydrobromidi

4,7 g 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja 2,19 g 1-sek.-butyryli-3-metyylitiovirtsa-ainetta saatetaan reaktioon esimerkin 23 mukaisesti. Saadut kiteet suodatetaan, sulamispiste 163°C, (haj.).

Esimerkki 302-sek.-butyryli-imino-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-oli

6 g (4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-sek.-butyryli-imino-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-oli hydrobromidia saatetaan reaktioon esimerkissä 28 esitetyllä tavalla. Värittömiä kiteitä, jotka alkavat hajota 99°C:stä lähtien, $\tilde{\nu}_{\text{C=N}}$ 1610 cm^{-1} .

Esimerkki 314-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-n-heksyyli-2-n-heksyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-oli hydrokloridi

5,2 g 2,4'-dikloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja 4,8 g 1,3-di-n-heksyyliitiovirtsa-ainetta saatetaan reaktioon keskenään esimerkissä 12 esitetyllä tavalla, lopputuote saostetaan dietyylieetterillä, ja saatua öljyä käsitellään sykloheksaanilla. Väritön, amorfinen kiinteä aine, joka alkaa hajota 75°C:stä lähtien, $\tilde{\nu}_{\text{C=N}}$ 1615 cm^{-1} .

Esimerkki 323-allyyli-2-allyyli-imino-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-oli hydrokloridi

5,2 g 2,4'-dikloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja 2,5 g 1,3-diallyyliitiovirtsa-ainetta saatetaan reaktioon esimerkissä 12 esi-

tetyllä tavalla, lopputuote saostetaan di-isopropyylietterillä, ja saatu öljy saadaan kiteytymään dietyylieetteri/etikkahappoetyyliesteristä (1:1). Väritön, kiinteä aine, sulamispiste 158°C (haj.).

Esimerkki 33

3-allyyli-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-isopropyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidi

6,2 g 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyliaasetofenonia ja 3,16 g 1-allyyli-3-isopropyyli-tiovirtsa-ainetta saatetaan reaktioon esimerkissä 23 esitetyllä tavalla, ja saatu väritön kiteinen lopputuote suodatetaan. Sulamispiste 180°C (haj.).

Esimerkki 34

3-allyyli-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-syklopropyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidi

6,2 g 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyliaasetofenonia ja 3,1 g 1-allyyli-3-syklopropyyli-tiovirtsa-ainetta saatetaan reaktioon esimerkissä 12 esitetyllä tavalla. Reaktioseoksen jatkokäsittely suoritetaan samoin esimerkin 12 mukaan. Väritön, amorfinen kiinteä aine, joka alkaa hajota 90°C:stä lähtien, $\nu_{C=N}$ 1600 cm⁻¹.

Esimerkki 35

3-allyyli-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-syklopropyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-oli

6,2 g 3-allyyli-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-syklopropyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidia saatetaan reaktioon esimerkin 28 esittämällä tavalla. Väritön, kiteinen kiinteä aine, sulamispiste 140°C (haj.).

Esimerkki 36

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-syklopropyyli-imino-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidi

4,15 g 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyliaasetofenonia saatetaan reaktioon 1-syklopropyyli-3-metyyli-tiovirtsa-aineen (1,95 g) kanssa esimerkissä 23 esitetyllä tavalla, ja öljymäinen sakka saadaan kiteytymään di-isopropyylietteristä. Väritön, kiteinen kiinteä aine, sulamispiste 204°C (haj.).

Esimerkki 374-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-syklopentyyylimetyyli-imino-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidi

4,7 g 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia saatetaan reaktioon 1-syklopentyyylimetyyli-3-metyylitiovirtsa-aineen (2,6 g) kanssa esimerkissä 23 esitetyllä tavalla, väritön, kiteinen lopputuote suodatetaan. Sulamispiste 189°C (haj.).

Esimerkki 384-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-syklopentyyylimetyyli-imino-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-oli

6 g 4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-syklopentyyylimetyyli-imino-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidia saatetaan reaktioon esimerkissä 2 c) esitetyllä tavalla natriumbikarbonaatin kanssa. Väritön, kiinteä aine, joka alkaa hajota 115°C:stä lähtien, $\bar{\nu}_{C=N}$ 1615 cm⁻¹.

Esimerkki 394-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-sykloheksyyli-imino-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidi

4,7 g 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia saatetaan reaktioon 1-sykloheksyyli-3-metyylitiovirtsa-aineen (2,6 g) kanssa esimerkissä 23 esitetyllä tavalla, ja saatu väritön, kiteinen lopputuote suodatetaan, sulamispiste 178°C (haj.).

Esimerkki 404-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-sykloheksyyli-imino-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-oli

6 g 4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-sykloheksyyli-imino-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidia saatetaan reaktioon esimerkissä 28 esitetyllä tavalla. Väritön, kiinteä aine, joka alkaa hajota 106°C:stä lähtien, $\bar{\nu}_{C=N}$ 1610 cm⁻¹.

Esimerkki 414-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-syklopropyyli-2-syklopropyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

5,2 g 2,4'-dikloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja 3,1 g 1,3-disyklopropyyliitiovirtsa-ainetta saatetaan reaktioon esimerkissä 12 esitetyllä tavalla, ja lopputuotteena saatu väritön, kiteinen sakka suodatetaan. Sulamispiste 208°C (haj.).

Esimerkki 42

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-sykloheksyyli-2-sykloheksyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

5,2 g 2,4'-dikloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja 4,8 g 1,3-disykloheksyyli-tiovirtsa-ainetta saatetaan reaktioon esimerkissä 12 esitetyllä tavalla, lopputuote saostetaan 200 ml:lla dietyylieetteriä, ja liuottimen dekantoimisen jälkeen saatu öljy kiteytetään dietyylieetteristä. Väritön, kiteinen kiinteä aine, sulamispiste 177°C (asetonitriilistä).

Esimerkki 43

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-syklo-oktyyli-2-syklo-oktyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

5,2 g 2,4'-dikloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja 5,8 g 1,3-disyklo-oktyyli-tiovirtsa-ainetta saatetaan reaktioon esimerkissä 12 kuvatulla tavalla, reaktioseoksen jatkokäsittely suoritetaan esimerkin 42 mukaan. Väritön kiinteä aine, joka alkaa hajota 118°C :stä lähtien, $\tilde{\nu}_{\text{C=N}}$ 1600 cm^{-1} .

Esimerkki 44

3-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-hydroksi-2,3,5,6-tetrahydroimidatso[2,1-b]tiatsolihydrobromidi

6,2 g 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja 2 g jauhettua 2-imidatsolidiinitiaa saatetaan reaktioon esimerkissä 12 esitetyllä tavalla, ja lopputuotteen kiteinen sakka suodatetaan. Väritön kiinteä aine, joka alkaa hajota 100°C :stä lähtien, $\tilde{\nu}_{\text{C=N}}$ 1590 cm^{-1} .

Esimerkki 45

3-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-hydroksi-2,3,6,7-tetrahydro-5H-tiatsolo[3,2-a]pyrimidiinihydrobromidi

6,2 g 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja 2,4 jauhettua 3,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidiini-tioliä saatetaan reaktioon esimerkin 12 osoittamalla tavalla, reaktioseos kaadetaan 400 ml:aan etikkaesteriä ja saostunut öljymäinen lopputuote saadaan kiteytymään kuumentamalla $50-60^{\circ}\text{C}$:hen. Väritön, kiteinen kiinteä aine, sulamispiste $330-333^{\circ}\text{C}$ ($210-220^{\circ}\text{C}$:ssä lohkeaa vettä).

Esimerkki 46

3-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-hydroksi-2,3,6,7-tetrahydro-5H-tiatsolo[3,2-a]-pyrimidiinihydrokloridi

5,2 g 2,4'-dikloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja 2,4 g jauhattua 3,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidiinitiolia saatetaan reaktioon esimerkissä 12 esitetyllä tavalla, reaktiotuote saostetaan 200 ml:lla dietyylieetteriä, liuotin dekantoidaan, ja öljymäinen lopputuote saadaan kiteytymään lämpimästä etikkahappoetyyliesteristä. Väritön, kiteinen kiinteä aine, sulamispiste 180°C (haj.).

Esimerkki 47

3-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-6,6-dimetyyli-3-hydroksi-2,3,5,6-tetrahydroimidatso[2,1-b]tiatsolihydrobromidi

3,1 g 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja 1,3 4,4-dimetyyli-2-imidatsolidiinitia saatetaan reaktioon 15 ml:ssä metanolia esimerkissä 12 esitetyllä tavalla. Saostus suoritetaan 70 ml:lla dietyylieetteriä ja öljymäinen lopputuote saadaan kiteytymään etikkahappoetyyliesteristä 40-50°C:ssa. Väritön, kiteinen kiinteä aine, sulamispiste 164°C (haj.).

Esimerkki 48

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-(2-klooribentsyyli-imino)-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidi

4,7 g 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja 3,1 g 1-(2-klooribentsyyli)-3-metyylitiovirtsa-ainetta saatetaan reaktioon esimerkissä 23 esitetyllä tavalla, kiteinen lopputuote suodatetaan. Väritön, kiteinen kiinteä aine, sulamispiste 182°C (haj.).

Esimerkki 49

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-(2-klooribentsyyli-imino)-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-oli

6 g 4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-(2-klooribentsyyli-imino)-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidia saatetaan reaktioon esimerkissä 2c) kuvatulla tavalla. Väritön, kiinteä aine, joka alkaa sulaa 114°C:stä lähtien, $\nu_{C=N}$ 1615 cm⁻¹.

Esimerkki 50

2-bentsyyli-imino-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-oli

4,7 g 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja 2,7 g 1-bentsyyli-3-metyylitiovirtsa-ainetta saatetaan reaktioon esimer-

kissä 23 esitetyllä tavalla, ja reaktioseos viedään sekoittaen 200 ml:aan dietyylieetteriä. 2-bentsyyli-imino-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidin hygroskooppiset kiteet suodatetaan nopeasti, ne liuotetaan 70 ml:aan vettä, ja lopputuote saadaan esimerkissä 28 kuvatulla tavalla. Väritön, kiinteä aine, joka alkaa hajota 110°C:stä lähtien, $\nu_{C=N}$ 1610 cm⁻¹.

Esimerkki 51

4-(4-kloori-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(3,4-metyleenidioksibentsyyli)-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidi

4,7 g 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja 3,36 g 1-metyyli-3-(3,4-metyleenidioksibentsyyli)-tiovirtsa-ainetta saatetaan reaktioon esimerkissä 23 kuvatulla tavalla, ja lopputuote suodatetaan. Sulamispiste 145°C (haj.).

Esimerkki 52

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-dimetyyliamino-4-hydroksi-1,3-tiatsolidiini-2-N,N-dimetyylihydratsonihydrokloridi

5,2 g 2,4'-dikloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja 3,2 g 1,1,5,5-tetrametyylitiokarbohydratsidia saatetaan reaktioon esimerkissä 12 esitetyllä tavalla, ja reaktioseos kaadetaan dietylieetteriin. Liuottimen dekantoimisen jälkeen öljymäinen lopputuote saadaan kiteytymään di-isopropyylieetteristä. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 117°C (haj.).

Esimerkki 53

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-sykloheksyyli-4-hydroksi-1,3-tiatsolidiini-2-N,N-dimetyylihydratsoni

4,7 g 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja 3 g 4-sykloheksyyli-1,1-dimetyylitiosemikarbatsidia saatetaan reaktioon esimerkissä 23 esitetyllä tavalla. 4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-sykloheksyyli-4-hydroksi-1,3-tiatsolidiini-2-N,N-dimetyylihydratsonihydrobromidi saostetaan sitten 200 ml:lla dietylieetteriä, hygroskooppiset kiteet suodatetaan nopeasti ja liuotetaan 30 ml:aan lämmintä vettä. Lopputuote saadaan esimerkissä 2 c) esitetyllä tavalla käsittelemällä kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella. Väritön, kiteinen kiinteä aine, sulamispiste 119°C (haj.).

Esimerkki 54

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-dimetyyliamino-2-isopropyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidi

4,7 g 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja 2,4 g 1,1-dimetyyli-4-isopropyyli-tiosemikarbatsidia saatetaan reaktioon esimerkissä 23 esitetyllä tavalla, ja kiteinen lopputuote suodatetaan. Värittömiä kiteitä. Sulamispiste 189°C (haj.).

Esimerkki 55

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-4-hydroksi-3-metyyli-1,3-tiatsolidiini-2-N,N-dimetyylihydratsonihydrobromidi

4,7 g 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja 2 g 1,1,4-trimetyyli-tiosemikarbatsidia saatetaan reaktioon esimerkissä 23 esitetyllä tavalla, ja kiteinen lopputuote suodatetaan. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 145°C (haj.).

Esimerkki 56

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2-metoksi-propyyli-imino)-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidi

4,7 g 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja 2,19 g 1-metyyli-3-(2-metoksi-propyyli)-tiovirtsa-ainetta saatetaan reaktioon esimerkissä 23 esitetyllä tavalla, ja kiteinen lopputuote suodatetaan. Väritön, kiteinen kiinteä aine, sulamispiste 167°C (haj.).

Esimerkki 57

4-(4-kloori-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2-metoksi-propyyli-imino)-1,3-tiatsolidin-4-oli

5 g 4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-(2-metoksi-propyyli-imino)-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidia saatetaan reaktioon esimerkissä 18 esitetyllä tavalla, ja lopputuote uutetaan 150 ml:lla etikkahappoetyyliesteriä. Orgaanisen faasin kuivaamisen jälkeen natriumsulfaatilla liuotin tislataan alennetussa paineessa kiinteään jäännökseen lisätään 40 ml di-isopropyylietteriä, ja värittömät kiteet suodatetaan. Sulamispiste 149°C (haj.).

Esimerkki 58

3-allyyli-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-(3-pyridyylimetyyli-imino)-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidi

4,7 g 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja 3 g 1-allyyli-3-(3-pyridyylimetyyli)-tiovirtsa-ainetta saatetaan reakt-

tioon esimerkissä 23 esitetyllä tavalla, ja lopputuote suodatetaan. Väritön kiinteä aine, joka alkaa hajota 82°C:stä lähtien, $\nu_{C=N}$ 1605 cm⁻¹.

Esimerkki 59

4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-sykloheksyyli-2-(3-pyridyylimetyyli-imino)-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidi

4,7 g 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja 3,7 g 1-sykloheksyyli-3-(3-pyridyylimetyyli)-tiovirtsa-ainetta saatetaan reaktioon esimerkissä 23 esitetyllä tavalla. Lopputuote erottuu ensin öljynä ja kiteytyy useampituntisen sekoittamisen jälkeen huoneen lämpötilassa. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 140°C, alkaa hajota 165°C:stä lähtien, $\nu_{C=N}$ 1600 cm⁻¹.

Esimerkki 60

3-etyyli-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-(2-pyridyylimetyyli-imino)-1,3-tiatsolidin-4-oli

4,7 g 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja 3 g 1-etyyli-3-(2-pyridyylimetyyli)-tiovirtsa-ainetta saatetaan reaktioon esimerkissä 23 esitetyllä tavalla, ja reaktioseokseen lisätään 150 ml dietyylieetteriä. Kiteisenä erottuva hygroskooppinen 3-etyyli-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-(2-pyridyylimetyyli-imino)-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidi suodatetaan nopeasti, liuotetaan 50 ml:aan vettä ja muutetaan halutuksi lopputuotteeksi esimerkissä 28 esitetyllä tavalla. Väritön kiinteä aine, joka alkaa hajota 135°C:stä lähtien, $\nu_{C=N}$ 1615 cm⁻¹.

Esimerkki 61

3-etyyli-2-etyyli-imino-4-(4-bromi-3-sulfamoyylifenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

a) 4-bromi-3-sulfamoyylibentsoylikloridi

10 g 4-bromi-3-sulfamoyylibentsoehappoa keitetään palauttaen seoksen kanssa, jossa on 80 ml tionyylikloridia ja 50 ml dioksaania, kunnes HCl:n kehitys lakkaa. Sitten reaktioseos haihdutetaan alennetussa paineessa noin 40 ml:ksi, siihen lisätään 200 ml petrolieetteriä ja kiteet suodatetaan. Sulamispiste 138°C (haj.).

b) 4'-bromi-3'-sulfamoyyli-2-klooriasetofenoni

Seuraavassa kuvatussa työmenetelmässä on noudatettava niitä tunnettuja varotoimia, joita noudatetaan käsiteltäessä N-nitroso-N-metyylivirtsa-ainetta ja diatsometaanina.

26 g vasta valmistettua N-nitroso-N-metyylivirtsa-ainetta viedään annoksittain 0 - -5°C:ssä sekoitettuun 2-faasiseokseen, jossa

on 200 ml dietyylieetteriä (tai di-isopropyylieetteriä) ja 80 ml 40 %:sta kaliumhydroksidin vesiliuosta, jääkylmä eetteripitoinen diatsometaaniliuos erotetaan erotussuppilossa ja kuivataan pienellä määrällä kiinteätä kaliumhydroksidia -10°C :ssä 3 tunnin aikana. Diatsometaanin kuivattu dietyylieetteriliuos (tai di-isopropyylieetteriliuos) viedään 500 ml:n 3-kaulakolviin, joka on varustettu sekoittimella, sisälämpömittarilla ja KOH-kuivausputkella ja jäähdytetään $-5 - -10^{\circ}\text{C}$:hen. Sitten lisätään pieninä annoksina suspensiota, jossa on 16,8 g 4-bromi-3-sulfamoyylibentsoylikloridia 40 ml:ssa vedetöntä etikkahappoetyyliesteriä, tällöin ei reaktioseoksen lämpötila saa kohota yli $+5^{\circ}\text{C}$. 4-bromi-3-sulfamoyylibentsoylikloridin lisäyksen jälkeen sekoitetaan vielä 10 minuuttia $+5^{\circ}\text{C}$:ssä ja vaaleankeltainen kiteinen 4'-bromi-3'-sulfamoyylidiatsoasetofenonin sakka suodatetaan. Näin saatu 4'-bromi-3'-sulfamoyylidiatsoasetofenoni lisätään ilman enempää puhdistusta sekoitettuun 0°C :hen jäähdytettyyn dietyleeniglykolidimetyylieetterin (30 ml) ja väkevän (37 %) HCl:n (20 ml) seokseen. Typen kehityksen lakattua sekoitetaan vielä 10 minuuttia 0°C :ssä, sitten lisätään 150 ml vettä, ja tunnin seisotuksen jälkeen 0°C :ssä suodatetaan kiteinen 4'-bromi-3'-sulfamoyyli-2-klooriasetofenonin sakka. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 152°C .

c) 3-etyyli-2-etyyli-imino-4-(4-bromi-3-sulfamoyylifenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

4,6 g 4'-bromi-3'-sulfamoyyli-2-klooriasetofenonia ja 1,8 g jauhattua 1,3-dietyylitiovirtsa-ainetta saatetaan reaktioon esimerkiksi 12 esitetyllä tavalla. Reaktioseoksen jatkokäsittely suoritetaan myös esimerkin 12 mukaisesti. Väritön kiinteä aine, joka alkaa hajota 103°C :stä lähtien, $\sqrt{\nu_{\text{C=N}}}$ 1615 cm^{-1} .

Esimerkki 62

3-etyyli-2-etyyli-imino-4-(4-metyyli-3-sulfamoyylifenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

a) 4-metyyli-3-sulfamoyylibentsoylikloridi

10 g 4-metyyli-3-sulfamoyylibentsoehappoa keitetään palauttaen yli 8 tuntia tionyylikloridin (50 ml) kanssa, ja reaktioseos saa sitten seistä yli yön 0°C :ssä. Kiteet suodatetaan lasisintterisuodattimella ja pestään petrolieetterillä ja di-isopropyylieetterillä. Sulamispiste 180°C (haj.).

b) 4'-metyyli-3'-sulfamoyylidiatsoasetofenoni

12 g 4-metyyli-3-sulfamoyylibentsoylikloridia saatetaan reaktioon diatsometaanin kanssa dietyylieetterissä esimerkissä 61 b) esitetyllä tavalla, ja saastunut vaaleankeltainen substanssi suodattetaan. Sulamispiste 176°C (haj.).

c) 4'-metyyli-3'-sulfamoyyli-2-klooriasetofenoni

10 g 4'-metyyli-3'-sulfamoyylidiatsoasetofenonia saatetaan reaktioon dietyleeniglykolidimetyylieetterissä 37 %:sen HCl:n kanssa. Reaktio ja reaktioseoksen jatkokäsittely suoritetaan esimerkissä 61 b) esitetyllä tavalla. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 166°C (isopropanolista).

d) 3-etyyli-2-etyyli-imino-4-(4-metyyli-3-sulfamoyylifenyyli-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

5 g 2-kloori-4'-metyyli-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja 2,7 g 1,3-dietyylitiovirtsa-ainetta saatetaan reaktioon esimerkissä 12 kuvatulla tavalla. Lisätään 200 ml di-isopropyylieetteriä, liuotin dekantoidaan ja öljymäinen lopputuote saadaan kiteytymään $40-50^{\circ}\text{C}$:ssa etikkahappoetyyliesteristä. Väritön kiinteä aine, sulamispiste 160°C (haj.).

Esimerkki 633-hydroksi-3-(4-metyyli-3-sulfamoyylifenyyli)-2,3,6,7-tetrahydro-5H-tiatsolo[3,2-a]pyrimidiinihydrokloridi

5 g 2-kloori-4'-metyyli-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja 2,35 g jauhattua 3,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidiinitiolia saatetaan reaktioon esimerkissä 12 esitetyllä tavalla. Reaktioseoksen jatkokäsittely tapahtuu esimerkissä 62 d) esitetyllä tavalla. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 190°C (haj.).

Esimerkki 643-isopropyyli-2-isopropyyli-imino-4-(4-metyyli-3-sulfamoyylifenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

5 g 2-kloori-4'-metyyli-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja 3,2 g 1,3-di-isopropyylitiovirtsa-ainetta saatetaan reaktioon esimerkissä 12 esitetyllä tavalla. Reaktioseoksen jatkokäsittely suoritetaan esimerkissä 62 d) esitetyllä tavalla. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 152°C (haj.).

Esimerkki 653-metyyli-2-metyyli-imino-4-(3-sulfamoyylifenyyli)-1,3-tiatsoolidin-4-olihydrokloridia) 3-sulfamoyylibentsoylikloridi

10 g jauhettua 3-sulfamoyylibentsoehappoa keitetään palauttaen 100 ml:ssa tionyylikloridia, kunnes saadaan liuos, tionyylikloridi tislataan pois, ja jäännös saadaan kiteytymään petrolieetterin ja dietyylieetterin (1:1) seoksesta. Sulamispiste 123°C.

b) 3'-sulfamoyylidiatsoasetofenoni

11 g 3-sulfamoyylibentsoylikloridia saatetaan reaktioon diatsometaanin kanssa dietyylieetterissä esimerkissä 61 b) kuvatulla tavalla, ja kiteet suodatetaan. Sulamispiste 142°C.

c) 2-kloori-3'-sulfamoyyliasetofenoni

9,5 g 3'-sulfamoyylidiatsoasetofenonia saatetaan reaktioon 37 %:sen HCl:n kanssa dietyleeniglykolidimetyylieetterissä. Reaktio ja reaktioseoksen jatkokäsittely suoritetaan esimerkissä 61 b) esitetyllä tavalla. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 118°C (pienestä määrästä etanolia).

d) 3-metyyli-2-metyyli-imino-4-(3-sulfamoyylifenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

3,5 g 2-kloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja 1,56 g jauhettua 1,3-dimetyylitiovirtsa-ainetta saatetaan reaktioon esimerkissä 12 esitetyllä tavalla, ja lopputuote saostetaan seoksella, jossa on 1 osa dietyylieetteriä ja 2 osaa etikkahappoetyyliesteriä. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 184°C.

Esimerkki 663-etyyli-2-etyyli-imino-4-(3-sulfamoyylifenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

3,5 g 2-kloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja 2,1 g jauhettua 1,3-dietyylitiovirtsa-ainetta saatetaan reaktioon esimerkissä 12 esitetyllä tavalla. Reaktioseokseen lisätään sitten 150 ml di-isopropyylieetteriä, liuotin dekantoidaan ja amorfinen lopputuote saadaan kiteytymään etikkahappoetyyliesteristä. Väritön kiinteä aine, joka alkaa hajota 80°C:stä lähtien, $\nu_{C=N}$ 1615 cm⁻¹.

Esimerkki 673-etyyli-2-etyyli-imino-4-(4-kloori-3-metyylisulfamoyylifenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridia) 4'-kloori-3'-metyylisulfamoyylidiatsoasetofenoni

61487

14 g 4-kloori-3-sulfamoyylibentsoyylikloridia saatetaan reaktioon diatsometaanin kanssa dietyylieetterissä esimerkissä 61 b) esitetyllä tavalla, ja kiteinen sakka suodatetaan. Vaaleankeltaisia kiteitä, sulamispiste 174°C (haj.).

b) 2,4'-dikloori-3'-metyylisulfamoyyliasetofenoni

12 g 4'-kloori-3'-metyylisulfamoyylidiatsoasetofenonia saatetaan reaktioon väkevän HCl:n kanssa dietyleeniglykolidimetyylieetterissä. Reaktio ja reaktioseoksen jatkokäsittely suoritetaan esimerkissä 61 b) esitetyllä tavalla. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 153°C .

c) 3-etyyli-2-etyyli-imino-4-(4-kloori-3-metyylisulfamoyyli-fenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

5,6 g 2,4'-dikloori-3'-metyylisulfamoyyliasetofenonia ja 2,7 g 1,3-dietyylitiovirtsa-ainetta saatetaan reaktioon esimerkissä 12 esitetyllä tavalla. Lisätään 100 ml di-isopropyylieetteriä, seistetaan 0°C :ssä tunnin ajan, sitten liuotin dekantoidaan, ja öljymäinen lopputuote saadaan kiteytymään kiehuvesta dietyylieetteristä. Väritön kiinteä aine, sulamispiste 168°C (haj.).

Esimerkki 68.

3-etyyli-2-etyyli-imino-4-(3-n-butyylisulfamoyyli-4-kloori-fenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

a) 3-n-butyylisulfamoyyli-4-klooribentsoyylikloridi

29,4 g 3-n-butyylisulfamoyyli-4-klooribentsoehappoa keitetään palauttaen 140 ml:ssa tionyylikloridia, kunnes saadaan kirkas liuos ja HCl-kehitys lakkaa (noin 2 tuntia), tionyylikloridi tislataan pois alennetussa paineessa, ja jäännös saadaan kiteytymään di-isopropyylieetteristä. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 110°C .

b) 3'-n-butyylisulfamoyyli-2,4'-diklooriasetofenoni

17 g 3-n-butyylisulfamoyyli-4-klooribentsoyylikloridia saatetaan reaktioon diatsometaanin kanssa dietylieetterissä esimerkissä 61 b) esitetyllä tavalla, jolloin 3'-butyylisulfamoyyli-4'-klooridiatsoasetofenoni jää liuokseen eikä erotu. Reaktioseokseen lisätään väkevää HCl-dietyleeniglykolidimetyylieetteriä. Tämän jälkeen dietyylieetteri tislataan pois alennetussa paineessa, jäännöksestä saatu liuos kaadetaan 600 ml:aan vettä, ja värittömät kiteet suodatetaan. Sulamispiste 89°C .

c) 3-etyyli-2-etyyli-imino-4-(3-n-butyylisulfamoyyli-4-kloori-
rifenyli)-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

6,4 g 3'-n-butyylisulfamoyyli-2,4'-diklooriasetofenonia ja 2,7 g jauhettua 1,3-dietyylitiovirtsa-ainetta saatetaan reaktioon esimerkissä 12 esitetyllä tavalla. Öljymäinen lopputuote saostetaan lisäämällä 200 ml di-isopropyylieetteriä, liuotin dekantoidaan. Amorfinen jäännös liuotetaan 100 ml:aan vettä, liuos pakastekuivataan. Väritön kiinteä aine, joka alkaa hajota 130°C:stä lähtien, $\nu_{C=N}$ 1620 cm^{-1} .

Esimerkki 69

4-(3-tert.-butyylisulfamoyyli-4-kloorifenyli)-3-metyyli-2-
metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

a) 3-tert.-butyylisulfamoyyli-4-klooribentsoehappo

Seokseen, jossa on 36,5 g (0,5 moolia) tert.-butyyliamiinia ja 250 ml etanolia, lisätään sekoittaen ja jäähdyttäen pieninä annoksina 25,5 g (0,1 moolia) 4-kloori-3-kloorisulfonylibentsoehappoa, jolloin reaktioseoksen lämpötila pidetään noin 30°C:ssä. Seos saa seistä yli yön huoneen lämpötilassa, sitten liuotin tislataan pois, jäännös liuotetaan noin 200 ml:aan vettä, liuoksen pH säädetään väkevällä HCl:llä pH 1:een ja kiteet suodatetaan. Sulamispiste 250°C.

Suorittamalla reaktio ja reaktioseoksen jatkokäsittely vastaavalla tavalla saadaan 0,1 moolista 4-kloori-3-kloorisulfonylibentsoehappoa ja

- | | |
|---|--|
| a) 0,5 moolista n-butyliamiinia | 3-n-butyylisulfamoyyli-4-klooribentsoehappoa, sulamispiste 134°C (etanoli/vesiseoksesta) |
| b) 0,5 moolista sykloheksyyliamiinia | 4-kloori-3-sykloheksyyli-sulfamoylibentsoehappoa, sulamispiste 179-180°C, |
| c) 0,12 moolista o-klooribentsyyliamiinia ja 0,4 moolista trietyyliamiinia | 4-kloori-3-o-klooribentsyyli-sulfamoylibentsoehappoa, sulamispiste 195-197°C, |
| d) 0,12 moolista β -fenetyyliamiinia ja 0,4 moolista trietyyliamiinia | 4-kloori- β -fenetyylisulfamoylibentsoehappoa, sulamispiste 123°C (tolueeni/aktiivihiili), |

- | | |
|--|---|
| e) 75 ml:sta 40 %:sta dimetyyliamiinin vesiliuosta | 4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylibentsoehappoa, sulamispiste 242°C , |
| f) 0,5 moolista dietyyliamiinia | 4-kloori-3-dietyylisulfamoyylibentsoehappoa, sp. 162°C , |
| g) 0,5 moolista dipropyyliamiinia | 4-kloori-3-dipropyylisulfamoyylibentsoehappoa, sp. 145°C , |
| h) 0,5 moolia di-n-butyliamiinia | 4-kloori-3-di-n-butyylisulfamoyylibentsoehappoa, sp. $73-75^{\circ}\text{C}$ (metyylisykloheksaanista), |
| i) 0,4 moolista sykloheksyyli-N-metyyliamiinia | 4-kloori-3-N-sykloheksyyli-N-metyylisulfamoyylibentsoehappoa, sp. 157°C , |
| j) 0,5 moolista piperidiiniä | 4-kloori-3-N-piperidinosulfonylibentsoehappoa, sp. 213°C , |
| k) 0,4 moolista morfoliinia | 4-kloori-3-N-morfolinosulfonylibentsoehappoa, sp. 187°C (etanoli/vesiseoksesta). |

b) 3-tert.-butyylisulfamoyyli-4-klooribentsoylikloridi.

29 g tert.-butyylisulfamoyyli-4-klooribentsoehappoa saatetaan reaktioon esimerkissä 68 a) esitetyllä tavalla, ja tionyylikloridin poistislaamisen jälkeen jäännös saadaan kiteytymään petrolieetteristä. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 97°C .

c) 3'-tert.-butyylisulfamoyyli-2,4'-diklooriasetofenoni

16 g 3-tert.-butyylisulfamoyyli-4-klooribentsoylikloridia saatetaan reaktioon diatsometaanin kanssa di-isopropyylieetterissä esimerkissä 61 b) esitetyllä tavalla, jolloin 3'-tert.-butyylisulfamoyyli-4'-klooridiatsoasetofenoni erkanee vaikealiukoisena. Kiteet suodatetaan ja muutetaan esimerkissä 61 b) esitetyllä tavalla väkevällä HCl:llä dietyleeniglykolidimetyylieetterissä 3'-tert.-butyyli-2,4'-diklooriasetofenoniksi. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 159°C .

d) 4-(3-tert.-butyylisulfamoyyli-4-kloorifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

4,8 g 3'-tert.-butyylisulfamoyyli-2,4'-diklooriasetofenonia ja 1,5 g 1,3-dimetyylitiovirtsa-ainetta saatetaan reaktioon esimerkissä 23 esitetyllä tavalla. Reaktioseokseen lisätään 30 ml etikka-

happoetyyliesteriä, ja lopputuote suodatetaan. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 288°C (haj.).

Esimerkki 70

4-(4-kloori-3-syklopentyylimetyyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-oli

8,8 g 4-(4-kloori-3-kloorisulfonyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidia lisätään annoksittain 20°C:ssä sekoittaen syklopentyylimetyyliamiinin (4 g), trietyyliamiinin (8 g) ja etanolin (100 ml) seokseen, ja reaktioseoksen annetaan seistä yli yön. Liuotin tislataan alennetussa paineessa, ja amorfinen lopputuote saadaan kiteytymään 80 ml:sta vettä. Väritön kiinteä aine, joka alkaa hajota 80°C:stä lähtien, $C=N$ 1620 cm^{-1} .

Esimerkki 71

4-[4-kloori-3-(2-metoksi-propyyli)sulfamoyyli]-fenyyli]-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-oli

6,5 g 4-(4-kloori-3-kloorisulfonyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidia saatetaan reaktioon 2-metoksi-propyyliamiinin (5 g) kanssa 100 ml:ssa etanolia. Reaktio ja reaktioseoksen jatkokäsittely suoritetaan esimerkissä 70 esitetyllä tavalla. Väritön, kiteinen kiinteä aine, sulamispiste 148°C (asetonitriili/aktiivihiili).

Esimerkki 72

4-(3-allyylisulfamoyyli-4-kloorifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-oli

8,7 g 4-(4-kloori-3-kloorisulfonyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidia saatetaan reaktioon allyyliamiinin (1,5 g) ja trietyyliamiinin (4 g) kanssa 50 ml:ssa etanolia. Reaktio ja reaktioseoksen jatkokäsittely suoritetaan esimerkissä 70 esitetyllä tavalla. Vesi dekantoidaan, ja amorfinen lopputuote saadaan kiteytymään dietyylieetteristä. Väritön kiinteä aine, sulamispiste 146°C (haj.).

Esimerkki 73

4-(4-kloori-3-syklopropyyli)sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-oli

6,6 g 4-(4-kloori-3-kloorisulfonyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidia saatetaan reaktioon syklopropyyliamiinin (1,5 g) ja trietyyliamiinin (4 g) kanssa 50 ml:ssa etanolia. Reaktio ja reaktioseoksen jatkokäsittely suoritetaan esi-

merkissä 70 esitetyllä tavalla. Vaaleankeltaisia kiteitä, sulamispiste 180°C (haj.).

Esimerkki 74

4-(4-kloori-3-sykloheksyyilisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

a) 4-kloori-3-sykloheksyyilisulfamoyylibentsoyylikloridi

30 g 4-kloori-3-sykloheksyyilisulfamoyylibentsoehappoa saatetaan reaktioon tionyylikloridin kanssa. Reaktion suoritus ja HCl-kehityksen lakattua reaktioseoksen jatkokäsittely noudattaa esimerkissä 68 a) esitettyä ohjetta. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 119°C (di-isopropyylieetteristä).

b) 2,4'-dikloori-3'-sykloheksyyilisulfamoyyliasetofenoni

17 g 4-kloori-3-sykloheksyylibentsoyylikloridi saatetaan reaktioon esimerkissä 61 b) esitetyllä tavalla diatsometaanin di-isopropyylieetteriliuoksen kanssa, jolloin 4'-kloori-3'-sykloheksyyilisulfamoyylidiatsoasetofenoni erkanee vaikealiukoisena. Kiteet suodatetaan ja muutetaan esimerkissä 61 b) esitetyllä tavalla väkevällä HCl:llä dietyleeniglykolidimetyylieetterissä 2,4'-dikloori-3'-sykloheksyyilisulfamoyyliasetofenoniksi. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 117°C .

c) 4-(4-kloori-3-sykloheksyyilisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

5 g 2,4'-dikloori-3'-sykloheksyyilisulfamoyyliasetofenonia saatetaan reaktioon 1,3-dimetyylitiovirtsa-aineen (1,7 g) kanssa esimerkissä 23 esitetyllä tavalla. Reaktioseokseen lisätään 30 ml etikkahappoetyyliesteriä, ja lopputuote suodatetaan. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 261°C (haj.).

Esimerkki 75

4-(4-kloori-3-syklo-oktyyilisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

a) 4-kloori-3-syklo-oktyyilisulfamoyylibentsoyylikloridi

25,5 g 4-kloori-3-kloorisulfonylibentsoehappoa saatetaan reaktioon syklo-oktyyliamiinin (45 g) kanssa. Reaktio ja reaktioseoksen jatkokäsittely suoritetaan esimerkissä 69 a) esitetyllä tavalla. Näin saatu kiteinen 4-kloori-3-syklo-oktyyilisulfamoyylibentsoehappo kuivataan ja saatetaan reaktioon ilman enempää puhdistusta tionyylikloridin kanssa esimerkissä 68 a) esitetyllä tavalla. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 134°C .

b) 2,4'-dikloori-3'-syklo-oktyylisulfamoyyliasetofenoni

18 g 4-kloori-3-syklo-oktyylisulfamoyylibentsoylikloridia saatetaan reaktioon esimerkissä 61 b) esitetyllä tavalla diatso-metaanin di-isopropyylietteriliuoksen kanssa, jolloin saatu 4'-kloori-3'-syklo-oktyylisulfamoyylidiatsoasetofenoni jää liuokseen eikä erotu siitä. Koko reaktioseos saatetaan reaktioon dietyleeniglykolidimetyylietterissä väkevän HCl:n kanssa esimerkissä 68 b) esitetyllä tavalla. Reaktioseosta käsitellään sitten analogisesti esimerkin 68 b) mukaan, jolloin saadaan värittömänä tai vaaleankeltaisena viskoosisena öljynä 2,4'-dikloori-3'-syklo-oktyylisulfamoyyliasetofenonia.

c) 4-(4-kloori-3-syklo-oktyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

5,2 g 2,4'-dikloori-3'-syklo-oktyylisulfamoyyliasetofenonia ja 1,8 g 1,3-dimetyylitiovirtsa-ainetta saatetaan reaktioon esimerkissä 23 esitetyllä tavalla. Sitten reaktioseokseen lisätään 30 ml etikkahappoetyyliesteriä, ja lopputuote suodatetaan. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 192°C (haj.).

Esimerkki 764-(4-kloori-3-fenyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidia) 4'-kloori-3'-fenyylisulfamoyyliasetofenoni

12,6 g 4'-kloori-3'-kloorisulfonyyliasetofenonia lisätään sekoittaen seokseen, jossa on 5,6 g aniliinia, 7,5 g trietyyliamiinia ja 100 ml dioksaania. Seos saa seistä 20°C:ssä yli yön, sitten sitä sekoitetaan 30 minuuttia 60°C:ssa, se suodatetaan, ja erottu trietyyliamiinihydrokloridi suodatetaan pois. Suodos haihdutetaan alennetussa paineessa, jäännös saadaan kiteytymään vedestä. Värittömiä kiteitä (isopropanoli/aktiivihiili), sulamispiste 142°C.

b) 2-bromi-4'-kloori-3'-fenyylisulfamoyyliasetofenoni

8,8 g hienojakoista kupari-II-bromidia kuumennetaan 75 ml:ssa etikkahappoetyyliesteriä kiehuvaaksi, ja voimakkaasti sekoitettuun suspensioon lisätään liuos, jossa 6,3 g 4'-kloori-3'-fenyylisulfamoyyliasetofenonia 75 ml:ssa kloroformia. Seosta keitetään pystyjäähdyttäjän kanssa voimakkaasti sekoittaen niin kauan, että musta kupari-II-bromidi on hävinnyt ja muuttunut värittömäksi kupari-I-bromidiksi (noin 6 tuntia). Väritön CuBr suodatetaan, ja liuotin haih-

dutetaan alennetussa paineessa. Värittömiä kiteitä (isopropanoli/aktiivihiiili), sulamispiste 154°C .

c) 4-(4-kloori-3-fenyyლისulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidi

5,2 g 2-bromi-4'-kloori-3'-fenyyლისulfamoyyliasetofenonia ja 1,5 g 1,3-dimetyylitiovirtsa-ainetta saatetaan reaktioon esimerkissä 23 esitetyllä tavalla, ja lopputuotteen sakka suodatetaan. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 82°C (haj.).

Esimerkki 77

4-(4-kloori-3- β -fenetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

a) 4-kloori-3- β -fenetyylisulfamoyylibentsoylikloridi

30 g 4-kloori-3- β -fenetyylisulfamoyylibentsoehappoa saatetaan reaktioon 200 ml:ssa tionyylikloridia. Reaktio ja reaktioseoksen jatkokäsittely suoritetaan esimerkissä 68 a) kuvatulla tavalla. Sulamispiste 112°C .

b) 4'-kloori-3'- β -fenetyylisulfamoyylidiatsoasetofenoni

18 g 4-kloori-3- β -fenetyylisulfamoyylibentsoylikloridia saatetaan reaktioon diatsometaanin kanssa dietyylieetterissä esimerkissä 61 b) esitetyllä tavalla, ja kiteinen sakka suodatetaan. Sulamispiste 128°C (haj.).

c) 2,4'-dikloori-3'- β -fenetyylisulfamoyyliasetofenoni

15 g 4'-kloori-3'- β -fenetyylisulfamoyylidiatsoasetofenonia saatetaan reaktioon väkevän HCl:n (50 ml) kanssa 100 ml:ssa dietyleeniglykolidimetyylieetteriä. Reaktion suoritus ja jatkokäsittely tapahtuu esimerkissä 61 b) esitetyllä tavalla. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 127°C .

d) 4-(4-kloori-3- β -fenetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

5,5 g 2,4'-dikloori-3'- β -fenetyylisulfamoyyliasetofenonia saatetaan reaktioon esimerkissä 23 esitetyllä tavalla 1,3-dimetyylitiovirtsa-aineen (1,5 g) kanssa, ja kiteet suodatetaan. Sulamispiste 155°C .

Esimerkki 78

4-(4-kloori-3-o-klooribentsyyლისulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidi

a) 4'-kloori-3'-o-klooribentsyyლისulfamoyyliasetofenoni

25,5 g 4'-kloori-3'-kloorisulfonyyliasetofenonia saatetaan reaktioon o-klooribentsyyliamiinin (16 g) ja trietyyliamiinin

(25,5 g) kanssa. Reaktioseoksen jatkokäsittelyssä saadaan värittömiä kiteitä isopropanolista (aktiivihili), sulamispiste 102°C .

b) 4-(4-kloori-3-o-klooribentsyyliisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidi

7,2 g 4'-kloori-3'-o-klooribentsyyliisulfamoyyliasetofenonia saatetaan reaktioon bromin (3,2 g) kanssa esimerkin 1 a) esittämällä tavalla, ja liuotin tislataan pois. Saatu 2-bromi-4'-kloori-3'-o-klooribentsyyliasetofenoni saatetaan ilman enempää puhdistusta reaktioon esimerkissä 23 esitetyllä tavalla 1,3-dimetyylitiovirtsa-aineen (2,3 g) kanssa. Reaktioseosta käsitellään jatkossa esimerkissä 23 esitetyllä tavalla. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 165°C (haj.).

Esimerkki 79

4-(4-kloori-3-o-klooribentsyyliisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-oli

a) 8,2 g 4-(4-kloori-3-o-klooribentsyyliisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidia käsitellään esimerkissä 2 c) esitetyllä tavalla natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, ja lopputuote suodatetaan. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 169°C .

b) 6,6 g 4-(4-kloori-3-kloorisulfonyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidia saatetaan reaktioon o-klooribentsyyliamiinin (2,5 g) ja trietyyliamiinin (4 g) kanssa. Reaktio ja reaktioseoksen jatkokäsittely suoritetaan esimerkissä 76 esitetyllä tavalla. Vedessä saatu viskoosinen jäännös saadaan kiteytymään pienestä määrästä etanolia. Värittömiä kiteitä, sulamispiste $168-169^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 80

4-(4-kloori-3-o-klooribentsyyliisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

8 g 4-(4-kloori-3-o-klooribentsyyliisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olia saatetaan reaktioon esimerkissä 3 c) esitetyllä tavalla HCl:n etanoliliuoksen kanssa, ja lopputuote saostetaan lisäämällä etikkahappoetyyliesteriä. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 170°C (haj.).

Esimerkki 81

3-etyyli-2-etyyli-imino-4-(4-kloori-3-o-klooribentsyyliisulfamoyylifenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

a) 4-kloori-3-o-klooribentsyyliisulfamoyylibentsoylikloridi
30 g 4-kloori-3-o-klooribentsyyliisulfamoyylibentsoehappoa

61487

saatetaan reaktioon esimerkissä 68 a) esitetyllä tavalla, ja tionyylikloridin poistislaamisen jälkeen jäännös saadaan kiteytymään petrolieetteristä. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 125-127°C.

b) 2,4'-dikloori-3'-o-klooribentsyyilisulfamoyyliasetofenoni

19 g 4-kloori-3-o-klooribentsyyilisulfamoyylibentsoyylikloridia saatetaan reaktioon esimerkissä 61 b) esitetyllä tavalla diatsometaanin kanssa dietyylieetterissä, jolloin 4'-kloori-3'-o-klooribentsyyilisulfamoyylidiatsoasetofenoni ei erkane, vaan jää liuokseen. Koko reaktioseokseen lisätään esimerkin 68 b) esittämällä tavalla väkevää HCl:ää dietyleeniglykolidimetyylieetterissä, ja reaktioseosta käsitellään sitten esimerkin 68 b) esittämällä tavalla. Öljymäinen jäännös kiteytyy 1-3 päivän kuluessa. Tuotetta hierotaan di-isopropyylieetterissä, ja kiteet suodatetaan. Sulamispiste 94°C.

c) 3-etyyli-2-etyyli-imino-4-(4-kloori-3-o-klooribentsyyilisulfamoyylifenyyli-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

7,8 g 2,4'-dikloori-3'-o-klooribentsyyilisulfamoyyliasetofenonia saatetaan reaktioon 1,3-dietyylitiovirtsa-aineen (2,5 g) kanssa. Reaktio ja reaktioseoksen jatkokäsittely suoritetaan esimerkissä 12 esitetyllä tavalla. Värittömiä kiteitä, jotka alkavat hajota 94°C:stä lähtien, $\sqrt{C=N}$ 1615 cm^{-1} .

Esimerkki 82

4-(4-kloori-3-o-klooribentsyyilisulfamoyylifenyyli)-3-propyyli-2-propyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidi

7,2 g 4'-kloori-3'-o-klooribentsyyilisulfamoyyliasetofenonia saatetaan reaktioon bromin (3,2 g) kanssa esimerkissä 1 a) esitetyllä tavalla, sitten liuotin tislataan. Saatu 2-bromi-4'-kloori-3'-o-klooribentsyyliasetofenoni saatetaan ilman enempää puhdistusta reaktioon esimerkissä 23 esitetyllä tavalla 1,3-dipropyylitiovirtsa-aineen (3 g) kanssa, ja lopputuote suodatetaan. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 193-194°C (haj.).

Esimerkki 83

4-(4-kloori-3-o-klooribentsyyilisulfamoyylifenyyli)-3-propyyli-2-propyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

9 g 4-(4-kloori-3-o-klooribentsyyilisulfamoyylifenyyli)-3-propyyli-2-propyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidia saatetaan reaktioon trietyyliamiinin (4 g) kanssa 250 ml:ssa metanolia, seosta sekoitetaan tunnin ajan huoneenlämpötilassa, sitten liuotin tislataan alennetussa paineessa. Jäännös viedään 100 ml:aan vettä ja liuoksesta uutetaan 4-(4-kloori-3-o-klooribentsyyilisulfamoyylifenyyli-

li)-3-propyyli-2-propyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-oli 100 ml:lla etikkahappoetyyliesteriä. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla, liuotin tislataan alennetussa paineessa, ja jäännös-liuotetaan 30 ml:aan etanolia. Liuos tehdään happameksi 15 %:lla HCl:n etanoliliuoksella, sitten lopputuote saostetaan dietyylietterillä. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 167°C.

Esimerkki 84

4-[4-kloori-3-(2,4-dimetoksibentsyyli)sulfamoyyli]-fenyyli]-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

8,8 g 4-(4-kloori-3-kloorisulfonyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidia saatetaan reaktioon trietyyliamiinin (5 g) ja 2,4-dimetoksibentsyyliamiinin (3,5 g) kanssa. Reaktio ja reaktioseoksen jatkokäsittely suoritetaan esimerkissä 70 esitetyllä tavalla. Vedellä käsittelyn jälkeen amorfisen 4-[4-kloori-3-(2,4-dimetoksibentsyyli)sulfamoyyli]-fenyyli]-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-oli uutetaan 70 ml:lla etikkahappoetyyliesteriä, uutos kuivataan natriumsulfaatilla ja liuotin tehdään happameksi HCl:llä (15 %:nen). Amorfisena erottunut lopputuote saadaan kiteytymään isopropanolista. Sulamispiste 163°C (haj.).

Esimerkki 85

4-[4-kloori-3-(3,4-metyleenidioksibentsyyli)sulfamoyyli]-fenyyli]-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-oli

6,5 g 4-(4-kloori-3-kloorisulfonyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidia saatetaan reaktioon 3,4-metyleenidioksibentsyyliamiinin (2,4 g) ja trietyyliamiinin (3,5 g) kanssa. Reaktio ja reaktioseoksen jatkokäsittely suoritetaan esimerkissä 70 esitetyllä tavalla. Värittömiä kiteitä isopropanolista, sulamispiste 131-132°C (haj.).

Esimerkki 86

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidi

a) 4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyliasetofenoni

Sekoitettuun liuokseen, jossa on 10 ml 40 %:sta dimetyyliamiinia 60 ml:ssa metanolia, viedään annoksittain 5,1 g 4'-kloori-3'-kloorisulfonyliasetofenonia. Reaktiolämpötila ei tällöin sa nousta yli 30°C. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos kaadetaan 200 ml:aan vettä, ja kiteet suodatetaan. Sulamispiste 108°C.

b) 2-bromi-4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyyliafetofenoni

7,9 g 4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyyliafetofenonia saate-
taan reaktioon bromin (4,8 g) kanssa. Reaktio ja reaktioseoksen
jatkokäsittely suoritetaan esimerkin 1 a) mukaisesti. Värittömiä
kiteitä isopropanolista, sulamispiste 98°C.

c) 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-
metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidi

c1) 6,8 g 2-bromi-4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyyliafetofeno-
nia ja 2,2 g 1,3-dimetyyllitiovirtsa-ainetta saatetaan reaktioon esi-
merkin 23 mukaisesti, ja lopputuote saostetaan lisäämällä 20 ml etik-
kahappoetyyliesteriä. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 161°C.

c2) Liuokseen, jossa on 6,4 g 2-bromi-4'-kloori-3'-dimetyyli-
sulfamoyyliafetofenonia 28 ml:ssa metanolia, tiputetaan reaktio-
lämpötilassa 5°C liuos, jossa on 0,6 g natriumboorihydridiä 5 ml:ssa
metanolia, sitten sekoitetaan tunnin ajan huoneen lämpötilassa.
Reaktioseos tehdään happameksi 2-n HCl:llä samalla jäähdyttäen (+5°C),
ja liuotin tislataan pois alennetussa paineessa. Lisätään 70 ml vet-
tä ja uutetaan 200 ml:lla dietyylieetteriä, orgaaninen faasi kuiva-
taan natriumsulfaatilla, liuotin tislataan pois, jolloin saadaan
2-bromi-1-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-etanolia vaalean-
keltaisena tai värittömänä öljynä.

c3) 6,4 g 2-bromi-1-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-
etanolia saatetaan reaktioon esimerkissä 23 esitetyllä tavalla 1,3-
dimetyyllitiovirtsa-aineen (2,1 g) kanssa, ja 2-(4-kloori-3-dimetyyli-
sulfamoyylifenyyli)-2-hydroksietyyli-N,N'-dimetyyli-isotiuronium-
bromidi saostetaan 200 ml:lla di-isopropyylieetteriä. Erittäin hyg-
roskooppiset kiteet ($\nu_{C=N}$ 1620 cm^{-1} kloroformissa) suodatetaan no-
peasti, ja niitä säilytetään eksikaattorissa.

c4) 4,5 g 2-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-hydrok-
sietyyli-N,N'-dimetyyli-isotiuroniumbromidia liuotetaan 200 ml:aan
metyleenikloridia, lisätään 40 g aktiivista mangaanidioksidia ja
sekoitetaan 30 tuntia huoneen lämpötilassa. Epäorgaaninen sakka suo-
datetaan ja liuotin tislataan alennetussa paineessa. Amorfisena jään-
nöksenä saatu 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-
2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidi saadaan kiteyty-
mään 40°C lämpöisestä etikkahappoetyyliesteristä.

Esimerkki 87

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-oli

9,4 g 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidia saatetaan reaktioon esimerkissä 2 c) esitetyllä tavalla, ja amorfisena sakkana saatu lopputuote saadaan kiteytymään kiehuvaasta di-isopropyylieetteristä. Värittömiä kiteitä etikkahappobutyyliesteristä, sulamispiste 157-158°C.

Esimerkki 88

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

a) 12 g 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olia saatetaan reaktioon esimerkissä 3 c) esittämällä tavalla, ja reaktioseoksen jatkokäsittely tapahtuu esimerkin 3 c) mukaisesti. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 169°C (haj.).

b) 5,2 g 4-kloori-3-dimetyylisulfamoyyliasetofenonia sekoitetaan vedettömän hiilitetrakloridin (100 ml) ja sulfuryylikloridin (2,6 g) seoksessa 2 tuntia huoneen lämpötilassa samalla estäen ilman kosteuden vaikutuksen, sitten seosta keitetään 6 tuntia palauttaen. Liuotin tislataan pois, jäännös hajoitetaan jäävedellä, ja 2,4'-dikloori-3'-dimetyylisulfamoyyliasetofenoni uutetaan 100 ml:lla etikkahappoetyyliesteriä. Orgaanisen faasin kuivaamisen jälkeen natriumsulfaattilla liuotin tislataan, ja jäännös saatetaan reaktioon esimerkissä 23 esitetyllä tavalla 1,3-dimetyylitiovirtsa-aineen (2,0 g) kanssa, ja kiteinen 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi suodatetaan.

Esimerkki 89

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olimetyylisulfonaatti

a) 4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylibentsoyylidikloridi

26,4 g 4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylibentsoehappoa saatetaan reaktioon esimerkin 68 a) esittämällä tavalla. Reaktioseoksen jatkokäsittely suoritetaan esimerkin 68 a) mukaisesti. Sulamispiste 103-105°C.

b) 4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyylidiatsoasetofenoni

14,1 g 4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylibentsoyylidikloridia saatetaan reaktioon esimerkissä 61 b) esitetyllä tavalla diatsometaanin kanssa dietyylieetterissä, ja kiteinen tuote suodatetaan. Sulamis-

piste 136-137°C (haj.).

c) Metaanisulfonihappo-(4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyyli-asetofenon-2-yyli)-esteri.

5 g 4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyylidiatsoasetofenonia vie-
dään annoksittain 20 ml:aan sekoitettua metaanisulfonihappoa, sekoi-
tetaan 30 minuuttia huoneen lämpötilassa. Lisätään 100 ml vettä, ja
kiteet suodatetaan. Sulamispiste 116°C.

d) 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-
metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olimettyylisulfonaatti

2 g metaanisulfonihappo-(4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyyli-
asetofenon-2-yyli)-esteriä ja 0,7 g 1,3-dimetyylitiovirtsa-ainetta
saatetaan reaktioon esimerkin 23 esittämällä tavalla, ja kiteinen,
väritön lopputuote suodatetaan. Sulamispiste 166°C (haj.).

Esimerkki 90

3-etyyli-2-etyyli-imino-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyyli-
fenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidi

6,8 g 2-bromi-4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyyliasetofenonia
ja 2,7 g 1,3-dietyylitiovirtsa-ainetta saatetaan reaktioon esimerkis-
sä 23 esitetyllä tavalla. Liuotin dekantoidaan ja öljymäisenä saos-
tunut lopputuote saadaan kiteytymään uudesta annoksesta asetonia.
Väritön kiinteä aine, joka alkaa hajota 154°C:stä lähtien

$\bar{\nu}_{C=N} 1610 \text{ cm}^{-1}$.

Esimerkki 91

3-etyyli-2-etyyli-imino-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyyli-
fenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

10 g 3-etyyli-2-etyyli-imino-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamo-
yylifenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidia saatetaan reagoimaan
esimerkissä 2 c) esitetyllä tavalla, ja keltainen 3-etyyli-2-etyyli-
imino-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-
olin sakka suodatetaan nopeasti. Näin saatua yhdistettä käsitellään
suolahapon etanoliliuoksella esimerkissä 3 c) esitetyllä tavalla,
ja lopputuote saostetaan lisäämällä di-isopropyylieetteriä. Liuotin
dekantoidaan, amorfiseen jäännökseen lisätään 200 ml vettä, ja vesi-
liuos pakastekuivataan. Väritön, amorfinen kiinteä aine, joka alkaa
hajota 134°C:stä lähtien, $\bar{\nu}_{C=N} 1615 \text{ cm}^{-1}$.

Esimerkki 92

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-propyyli-2-pro-
pyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

6,8 g 2-bromi-4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyyliasetofenonia

saatetaan reaktioon esimerkissä 23 esitetyllä tavalla 1,3-dipropyylitiovirtsa-aineen (3,3 g) kanssa. Kun lisätään 200 ml dietyylieetteriä, erottuu 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-propyyli-2-propyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidi öljynä. Liuotin dekantoidaan, tuote liuotetaan 30 ml:aan vettä, liuokseen lisätään 30 ml kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta, ja se uutetaan 100 ml:lla etikkahappoetyyliesteriä. Kuivaamisen jälkeen natriumsulfaatilla liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa, amorfinen jäännös liuotetaan 30 ml:aan etanolia ja liuos tehdään happameksi HCl:n etanoliliuoksella. Liuotin tislataan pois, jäännös liuotetaan 40 ml:aan vettä ja lopputuote saadaan pakastekuivaamalla. Väritön, amorfinen kiinteä aine, joka alkaa hajota 128°C:stä lähtien, $\nu_{C=N}$ 1615 cm⁻¹.

Esimerkki 93

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-sykloheksyyli-2-sykloheksyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-oli

a) 4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyyliasetofenoni-2-tioli

1,34 g tioetikkahappoa liuotetaan typpi-atmosfäärissä 15 ml:aan etanolia, ja liuos neutraloidaan tarkasti tiputtamalla siihen 40 %:sta kaliumhydroksidin vesiliuosta. Sitten liuokseen lisätään liuos, jossa on 4,8 g 2-bromi-4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyyliasetofenonia ja sekoitetaan 30 minuuttia huoneen lämpötilassa. Sitten reaktioseos kaadetaan 100 ml:aan vettä, ja kiteinen 2-asetyyli-4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyyliasetofenoni suodatetaan. Sulamispiste 71°C.

Näin saatu yhdiste viedään 35 ml:aan 5 %:sta natriumhydroksidin vesiliuosta, ja sekoitetaan 45 minuuttia huoneen lämpötilassa typpi-atmosfäärissä. Sitten liuokseen lisätään 2-n suolahappoa pH 1:een, ja lopputuote suodatetaan. Vaaleankeltaisia kiteitä etanolistä, sulamispiste 93-95°C.

b) 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-sykloheksyyli-2-sykloheksyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-oli

Liuokseen, jossa on 2,9 g 4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyylifenyyliasetofenoni-2-tiolia 30 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania, tiputetaan estäen ilman kosteuden vaikutus 2 g disykloheksyylikarbo-di-imidiä liuotettuna 20 ml:aan vedetöntä tetrahydrofuraania, jolloin reaktiolämpötila pidetään 10-15°C:ssä. Sekoitetaan 20 tuntia huoneen lämpötilassa, sitten liuotin tislataan alennetussa paineessa, ja jäännös saadaan kiteytymään 40 ml:ssa vettä. Väritön kiinteä aine,

joka alkaa hajota 89°C:stä lähtien, $\bar{\nu}_{C=N}$ 1625 cm⁻¹.

Esimerkki 94

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-sykloheksyyli-2-sykloheksyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidi

2,5 g 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-sykloheksyyli-2-sykloheksyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olia liuotetaan 10 ml:aan metanolia, ja liuoksen pH säädetään 3:een lisäämällä 48 %:sta bromivetyhappoa. Liuotin tislataan alennetussa paineessa, ja amorfinen lopputuote saadaan kiteytymään dietyylieetteristä. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 131°C (haj.).

Esimerkki 95

3-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-hydroksi-2,3,5,6-tetrahydroimidatso[2,-b]tiatsolihydrobromidi

3 g:aan 2-bromi-1-imidatsoliinia 50 ml:ssa isopropanolia lisätään 5,9 g 4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyyliasetofenoni-2-tiolia, seosta sekoitetaan 10 tuntia huoneen lämpötilassa ja sitten vielä 2 tuntia 35°C:ssä. Seoksen jäädyttyä lopputuote saostetaan 100 ml:lla dietyylieetteriä, ja liuotin dekantoidaan. Jäännöstä sekoitetaan 4 tuntia 30 ml:ssa asetonia huoneen lämpötilassa, ja kiteinen sakka suodatetaan. Sulamispiste 155°C (haj.).

Esimerkki 96

3-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-hydroksi-2,3,5,6-tetrahydroimidatso[2,1-b]tiatsoli

7,3 g 3-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-hydroksi-2,3,5,6-tetrahydroimidatso[2,1-b]tiatsolihydrobromidia liuotetaan 100 ml:aan vettä 35-40°C:ssä. Kun on lisätty liuos, jossa on 6 g natriumbikarbonaattia 200 ml:ssa vettä, sekoitetaan huoneen lämpötilassa 15 minuuttia, sitten lopputuote suodatetaan. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 154°C (haj.).

Esimerkki 97

4-(4-kloori-3-dietyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

a) 4'-kloori-3'-dietyylisulfamoyylidiatsoasetofenoni

39 g 4-kloori-3-dietyylisulfamoyylibentsoehappoa keitetään palauttaen 200 ml:lla tionyylikloridia, kunnes HCl-kehitys lakkaa, sitten tionyylikloridi tislataan pois alennetussa paineessa. Saadaan 4-kloori-3-dietyylisulfamoyylibentsoyylikloridia vaaleankeltaisena öljynä. 16 g näin saatua 4-kloori-3-dietyylisulfamoyylibentsoyylikloridia saatetaan reaktioon esimerkissä 61 b) esitetyllä tavalla

diatsometaanin kanssa di-isopropyylieetterissä, ja kiteinen 4'-kloori-3'-dietyylisulfamoyylidiatsoasetofenoni suodatetaan. Vaaleankeltaisia kiteitä, sulamispiste 120°C (haj.).

b) 3'-dietyylisulfamoyyli-2,4'-diklooriasetofenoni

12 g 4'-kloori-3'-dietyylisulfamoyylidiatsoasetofenonia saatetaan reaktioon esimerkissä 61 b) esitetyllä tavalla väkevän HCl:n kanssa dietyleeniglykolidimetyylieetterissä. Reaktioseoksen jatkokäsittely suoritetaan samoin esimerkin 61 b) esittämällä tavalla. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 63-65°C.

c) 4-(4-kloori-3-dietyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

4,8 g 3'-dietyylisulfamoyyli-2,4'-diklooriasetofenonia ja 1,5 g 1,3-dimetyylitiovirtsa-ainetta saatetaan reaktioon keskenään esimerkissä 23 esitetyllä tavalla, ja kiteinen lopputuote suodatetaan. Sulamispiste 165°C (haj.).

Esimerkki 98

4-(4-kloori-3-dipropyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

a) 2,4'-dikloori-3'-dipropyylisulfamoyyliasetofenoni

43 g 4-kloori-3-dipropyylisulfamoyylibentsoehappoa saatetaan reaktioon tionyylikloridin kanssa. Reaktio ja reaktioseoksen jatkokäsittely suoritetaan esimerkissä 97 a) esitetyllä tavalla. 17 g näin saatua öljymäistä 4-kloori-3-di-isopropyylisulfamoyylibentsoyylikloridia saatetaan reaktioon esimerkissä 61 b) esitetyllä tavalla diatsometaanin kanssa di-isopropyylieetterissä, jolloin 4'-kloori-3'-dipropyylisulfamoyylidiatsoasetofenoni jää liuokseen eikä kiteydy. Eetteriliuosta käsitellään esimerkissä 68 b) esitetyllä tavalla HCl:llä. Jatkokäsittely suoritetaan esimerkin 68 b) mukaisesti, jolloin saadaan 2,4'-dikloori-3'-dipropyylisulfamoyyliasetofenonia värittömänä kiteisenä tuotteena (sulamispiste 76°C).

b) 4-(4-kloori-3-dipropyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

4,8 g 2,4'-dikloori-3'-dipropyylisulfamoyyliasetofenonia ja 1,5 g 1,3-dimetyylitiovirtsa-ainetta saatetaan reaktioon keskenään. Reaktio ja reaktioseoksen jatkokäsittely suoritetaan esimerkissä 23 esitetyllä tavalla. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 166°C (haj.).

Esimerkki 99

3-etyyli-2-etyyli-imino-4-(3-di-n-butyylisulfamoyyli-4-kloorifenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

a) 3'-di-n-butyylisulfamoyyli-2,4'-diklooriasetofenoni

15 g 3-di-n-butyylisulfamoyyli-4-klooribentsoehappoa käsitellään esimerkissä 108 a) esitetyllä tavalla tionyylikloridilla. 18 g näin öljymäisenä saatua 3-di-n-butyylisulfamoyyli-4-klooribentsoeyyli-kloridia saatetaan reaktioon esimerkissä 68 b) esitetyllä tavalla diatsometaanin kanssa dietyylieetterissä, ja reaktiotuote saatetaan sitten reaktioon väkevän HCl:n kanssa dietyleeniglykolidimetyylieetterissä, jolloin reaktioseoksen jatkokäsittelyssä saadaan 3'-di-n-butyylisulfamoyyli-2,4'-diklooriasetofenonia värittöminä kiteinä, sulamispiste 71°C.

b) 3-etyyli-2-etyyli-imino-4-(3-di-n-butyylisulfamoyyli-4-kloorifenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

7,0 g 3'-di-n-butyylisulfamoyyli-2,4'-diklooriasetofenonia saatetaan reaktioon 1,3-dietyylitiovirtsa-aineen (2,7 g) kanssa. Reaktio ja reaktioseoksen jatkokäsittely suoritetaan esimerkissä 12 esitetyllä tavalla. Väritön kiinteä aine, joka alkaa hajota 139°C:stä lähtien, $\sqrt{\nu_{C=N}}$ 1615 cm⁻¹.

Esimerkki 100

4-(4-kloori-3-N-sykloheksyyli-N-metyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi

a) 2,4'-dikloori-3'-N-sykloheksyyli-N-metyylisulfamoyyliasetofenoni

16 g 4-kloori-3-N-sykloheksyyli-N-metyylisulfamoyylibentsoehappoa saatetaan reagoimaan esimerkissä 97 a) esitetyllä tavalla, ja reaktioseoksen jatkokäsittely suoritetaan samoin esimerkin 97 a) mukaan. 18 g näin öljymäisenä saatua 4-kloori-3-N-sykloheksyyli-N-metyylisulfamoyylibentsoeyyli-kloridia saatetaan reaktioon esimerkissä 61 b) esitetyllä tavalla diatsometaanin kanssa di-isopropyyli-eetterissä, ja 4'-kloori-3'-sykloheksyyli-N-metyylisulfamoyylidiatsoasetofenoni (sulamispiste 118°C) muutetaan esimerkissä 61 b) esitetyllä tavalla 2,4'-dikloori-3'-N-sykloheksyyli-N-metyyli-sulfamoyyliasetofenoniksi. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 84-86°C.

b) 4-(4-kloori-3-N-sykloheksyyli-N-metyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiasolidin-4-olihydrokloridi

5,4 g 2,4'-dikloori-3'-N-sykloheksyyli-N-metyylisulfamoyyliasetofenonia ja 1,6 g 1,3-dimetyylitiovirtsa-ainetta saatetaan reakt-

tioon keskenään. Reaktio ja reaktioseoksen jatkokäsittely suoritetaan esimerkissä 23 esitetyllä tavalla. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 164°C (haj.).

Esimerkki 101

4-(3-N-bentsyyli-N-metyylisulfamoyyli-4-kloorifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-oli hydrokloridi

a) 3'-N-bentsyyli-N-metyylisulfamoyyli-2,4'-diklooriasetofenoni

25,5 g 4-kloori-3-kloorisulfonyylibentsoehappoa viedään sekottaen seokseen, jossa on 60 ml pyridiiniä ja 12,2 g N-metyyli-N-bentsyyliamiinia siten, että reaktiolämpötila ei kohoa yli 35°C . Sekoitetaan 20 tuntia huoneen lämpötilassa, sitten liuotin tislataan pois. Jäännös liuotetaan 200 ml:aan vettä, liuokseen lisätään 2-n HCl:ää pH 1:een, ja sakka uutetaan 200 ml:lla etikkahappoetyyliesteriä. Orgaanisen faasin kuivaamisen jälkeen natriumsulfaatilla liuotin tislataan, amorfisena jäännöksenä saatu 3-N-bentsyyli-N-metyylisulfamoyyli-4-klooribentsoehappo saatetaan reaktioon esimerkin 97 a) esittämällä tavalla tionyylikloridin kanssa, ja reaktioseoksen jatkokäsittely suoritetaan samoin esimerkin 97 a) mukaisesti. Öljymäisenä saatu 3-N-bentsyyli-N-metyylisulfamoyyli-4-klooribentsoetyyli-kloridi saatetaan reaktioon esimerkissä 61 b) esitetyllä tavalla diatsometaanin kanssa di-isopropyylieetterissä, ja kiteisenä saostunut 3'-N-bentsyyli-N-metyylisulfamoyyli-4'-klooridiatsoasetofenoni (sulamispiste 122° , haj.) muutetaan esimerkissä 61 b) esitetyllä tavalla 3'-N-bentsyyli-N-metyylisulfamoyyli-2,4'-diklooriasetofenoniksi. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 124°C .

b) 4-(3-N-bentsyyli-N-metyylisulfamoyyli-4-kloorifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-oli hydrokloridi

5,3 g 3'-N-bentsyyli-N-metyylisulfamoyyli-2,4'-diklooriasetofenonia saatetaan reaktioon esimerkissä 23 esitetyllä tavalla 1,3-dimetyylitiovirtsa-aineen kanssa, ja kiteinen sakka suodatetaan. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 160°C (haj.).

Esimerkki 102

4-[4-kloori-3-N-(2-furyylimetyyli)-N-metyylisulfamoyyli-fenyyli]-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-oli

4,4 g 4-(4-kloori-3-kloorisulfonylifenyli)-3-metyyli-2-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-oli hydrobromidia saatetaan reaktioon 2-furyylimetyyli-N-metyyliamiinin (1,6 g) ja trietyyliamiinin (4 g) kanssa. Reaktio ja reaktioseoksen jatkokäsittely suoritetaan esi-

merkissä 70 esitetyllä tavalla. Väritön kiinteä aine, joka alkaa hajota 158°C:stä lähtien, $\sqrt{\nu_{C=N}}$ 1625 cm⁻¹.

Esimerkki 103

3-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-hydroksi-2,3,5,6-tetrahydroimidatso[2,1-b]tiatsolihydrobromidi

a) 5-bromi-2-kloorianiliini

90 g 5-bromi-2-kloorinitrobensoä 500 ml:ssa metanolia hydrataan huoneen lämpötilassa ja normaalipaineessa vedyllä käyttäen katalyysaattorina Raney-nikkeliä. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 47°C.

b) 5-bromi-2-klooribentseenidimetyylisulfonihappoamidi

13,6 g 5-bromi-2-kloorianiliinia 50 ml:ssa väkevää suolahappoa diatsotoidaan 4,7 g:lla natriumnitriittiä 10 ml:ssa vettä 0-5°C:ssä. Saatu liuos lisätään liuokseen, jossa on 6,6 g natriumbisulfiittiä ja 1,5 g kupari-II-kloridihydraattia 40 ml:ssa vettä, sekoitetaan 30 minuuttia, laimennetaan 100 ml:lla vettä, ja kiteinen 5-bromi-2-klooribentseenisulfonihappokloridi suodatetaan ja viedään ilman enempää puhdistusta seokseen, jossa on 70 ml etanolia ja 50 ml väkevää dimetyyliamiinin vesiliuosta. Yli yön seisotuksen jälkeen laimennetaan vedellä, ja värittömät kiteet suodatetaan imulla. Sulamispiste 87°C (di-isopropyylieetteristä).

c) 3-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-hydroksi-2,3,5,6-tetrahydroimidatso[2,1-b]tiatsolihydrobromidi

Voimakkaasti sekoitettuun liuokseen, jossa on 0,05 moolia butyyllilitiumia 150 ml:ssa abs. tetrahydrofuraania, tiputetaan hitaasti ja ehkäisten hapen ja ilmankosteuden vaikutuksen -45°C:ssa 14,9 g 5-bromi-2-klooribentseenidimetyylisulfonihappoamidia 100 ml:ssa abs. tetrahydrofuraania, ja sekoitusta jatketaan vielä 20 minuuttia -40°C:ssa.

Näin saatuun 4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyllilitiumin liuokseen tiputetaan 60 minuutin kuluessa liuos, jossa on 7 g 5,6-dihydroimidatso[2,1-b]tiatsol-3-(2H)-onia 200 ml:ssa abs. tetrahydrofuraania, seosta sekoitetaan yli yön huoneen lämpötilassa ja sitten reaktioseosta käsitellään jäällä jäähdyttäen 25 ml:lla kylästettyä ammoniumkloridiliuosta. Sakka suodatetaan, suodos kuivataan magnesiumsulfaatilla, sitten sitä käsitellään kuivalla bromivetykaasulla. Värittömiä kiteitä, sulamispiste 153-155°C (haj.).

Analogisesti esimerkin 23 kanssa saadaan

Esimerkki 104

4,9 g:sta 2-bromi-4'-kloori-3'-metyylisulfamoyyliasetofenonia ja 1,8 g:sta 1-isopropyyli-3-metyylitiovirtsa-ainetta 4-(4-kloori-3-metyylisulfamoyylifenyyli)-2-isopropyyli-imino-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidia, sulamispiste 244°C (haj.).

Esimerkki 105

5,1 g:sta 2-bromi-4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyyliasetofenonia ja 1,8 g:sta 1-isopropyyli-3-metyylitiovirtsa-ainetta 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-2-isopropyyli-imino-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidia, sulamispiste 242°C (haj.).

Esimerkki 106

6 g:sta 2-bromi-3'-bentsyylisulfamoyyli-4'-klooriasetofenonia ja 2 g:sta 1,3-dietyylitiovirtsa-ainetta suorittamalla saostus di-isopropyylietterillä 3-etyyli-2-etyyli-imino-4-(3-bentsyylisulfamoyyli-4-kloorifenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidia, sulamispiste 114°C (haj.).

Esimerkki 107

6,3 g:sta 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja 3,2 g:sta 1-etyyli-3-isobutyylitiovirtsa-ainetta 3-etyyli-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-isobutyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidia, sulamispiste 187°C (haj.), joka muutetaan analogisesti esimerkin 28 kanssa natriumbikarbonaattiliuoksella 3-etyyli-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-isobutyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-oliksi (alkaa hajota 125°C :stä lähtien). Tästä saadaan eetterissä käsittelemällä suolahapon metanoliuoksella ja kiteyttämällä sen jälkeen asetonista vastaava 3-etyyli-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-isobutyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrokloridi, sulamispiste 175°C (haj.).

Esimerkki 108

6,3 g:sta 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja 2,6 g:sta 1-metyyli-3-propargyylitiovirtsa-ainetta (sulamispiste 65°C , valmistettu 2,8 g:sta propargyyliamiinia ja 3,4 g:sta metyyliisnappiöljyä 34 ml:ssa tolueenia) pienessä määrässä metanolia 4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-propargyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidia, sulamispiste 168°C (haj.).

Esimerkki 109

7,2 g:sta 2,4'-dibromi-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja 2,1 g:sta 1,3-dimetyylitiovritsa-ainetta 4-(4-bromi-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidia, sulamispiste 169°C (haj.), (2,4'-dibromi-3'-sulfamoyyliasetofenonin valmistus: 5,35 g 3'-amino-4'-bromiasetofenonia (sulamispiste 113°C) diatsotoidaan 50 ml:ssa puoliväkevää suolahappoa 1,75 ml:lla natriumnitriittiä $0-5^{\circ}\text{C}$:ssä, ja hajotetaan sitten Meerweinin mukaan 62 ml:lla rikkidioksidilla kyllästettyä jääetikkaliuosta ja 2 g:lla kupari-II-kloridia. Lisätään 62 ml vettä, jolloin saadaan 4'-bromi-3'-kloorisulfonyyliasetofenonia (sulampiste 107°C), joka viedään ilman enempää puhdistusta noin 50 ml:aan nestemäistä ammoniakkia. Ammoniakin haihduttamisen jälkeen käsitellään vedellä, jolloin saadaan 4'-bromi-3'-sulfamoyyliasetofenonia, sulamispiste 161°C . 4,8 g 4'-bromi-3'-sulfamoyyliasetofenonia saatetaan reaktioon bromin (2,8 g) kanssa analogisesti esimerkin 12 kanssa, ja 2,4'-dibromi-3'-sulfamoyyliasetofenoni kiteytetään isopropanolista (sulamispiste 179°C)).

Esimerkki 110

7,2 g:sta 2,4'-dibromi-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja 3,5 g:sta 1-sykloheksyyli-3-metyylitiovirtsa-ainetta 4-(4-bromi-3-sulfamoyylifenyyli)-2-sykloheksyyli-imino-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidia, sulamispiste 172°C (haj.).

Esimerkki 111

7,2 g:sta 2,4'-dibromi-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja 3 g:sta 1-etyyli-3-isopropyylitiovirtsa-ainetta suorittamalla saostus diisopropyylietterillä 3-etyyli-4-(4-bromi-3-sulfamoyylifenyyli)-2-isopropyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidia, (alkaa hajota 135°C :stä lähtien).

Esimerkki 112

7,2 g:sta 2,4'-dibromi-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja 3,2 g:sta 1,3-diallyylitiovirtsa-ainetta suorittamalla saostus diisopropyylietterillä 3-allyyli-2-allyyli-imino-4-(4-bromi-3-sulfamoyylifenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidia, sulamispiste 156°C (haj.).

Esimerkki 113

3 g:sta 2-bromi-4'-fluori-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja 1 g:sta 1,3-dimetyylitiovirtsa-ainetta 4-(4-fluori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidia, sulamispiste 164°C (haj.),

(2-bromi-4'-fluori-3'-sulfamoyyliasetofenonin valmistus:

a) 39 g 4'-fluori-3'-nitroasetofenonia (sulamispiste 44°C) hydrataan 390 ml:ssa metanolia 20 atm. paineessa 40°C :ssä Raney-nikkelin läsnäollessa 3'-amino-4'-fluoriasetofenoniksi (sulamispiste 70°C).

b) 4,9 g 3'-amino-4'-fluoriasetofenonia diatsotoidaan 25 ml:ssa väkevää suolahappoa 0 - $+5^{\circ}\text{C}$:ssä NaNO_2 :n (2,3 g) liuoksella 5 ml:ssa vettä ja käsitellään liuoksella, joka on valmistettu 2,7 g:sta natriumbisulfiittia 5 ml:ssa vettä ja 25 ml:ssa väkevää suolahappoa, ja öljynä saatu 3'-kloorisulfonyyli-4'-fluoriasetofenoni saatetaan reagoimaan nestemäisen ammoniakkin (20 ml) kanssa 4'-fluori-3'-sulfamoyyliasetofenoniksi (sulamispiste 135°C jääetikasta).

c) 12,5 g 4'-fluori-3'-sulfamoyyliasetofenonia saatetaan reagoimaan esimerkin 12 esittämällä tavalla bromin (9,2 g) kanssa 2-bromi-4'-fluori-3'-sulfamoyyliasetofenoniksi (sulamispiste 125°C).

Esimerkki 114

3 g:sta 2-bromi-4'-fluori-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja 1,2 g:sta 1,2-dietyylitiovirtsa-ainetta 3-etyyli-2-etyyli-imino-4-(4-fluori-3-sulfamoyylifenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidia (alkaa hajota 120°C :stä lähtien).

Esimerkki 115

3,6 g:sta 2-bromi-4'-kloori-3'-propyyliisulfamoyyliasetofenonia ja 1,1 g:sta 1,3-dimetyylitiovirtsa-ainetta 4-(4-kloori-3-propyyliisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidia, (alkaa hajota 120°C :stä lähtien).

(2-bromi-4'-kloori-3'-propyyliisulfamoyyliasetofenonin valmistus:

a) 12,5 g 4'-kloori-3'-kloorisulfonyliasetofenonia saatetaan reaktioon 150 ml:ssa etanolia n-propyyliamiinin (18 g) kanssa, ja 4'-kloori-3'-propyyliisulfamoyyliasetofenoni (sulamispiste 115°C , pienestä määrästä isopropanolia) suodatetaan.

b) 13,8 g 4'-kloori-3'-propyyllisulfamoyyliasetofenonia saate-
taan reagoimaan analogisesti esimerkin 1 a) mukaan bromin (8 g)
kanssa 2-bromi-4'-kloori-3'-propyyllisulfamoyyliasetofenoksi (sula-
mispiste 96°C isopropanolista).

Esimerkki 116

4,7 g:sta 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja
2,2 g:sta 1-etyyli-3-syklopropyyllitiovirtsa-ainetta (sulamispiste
106°C, valmistettu 9 g:sta etyyli-isotiosyanaattia ja 5,7 g:sta
syklopropyyliamiinia tolueenissa) 3-etyyli-4-(4-kloori-3-sulfamoyy-
lifenyyli)-2-syklopropyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olihydrobromidia,
joka liuotetaan veteen ja muutetaan natriumbikarbonaattiliuoksella
analogisesti esimerkin 2 c) mukaan 3-etyyli-4-(4-kloori-3-sulfamo-
yylifenyli)-2-syklopropyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olia (sulamis-
piste 125°C, haj.).

Esimerkki 117

4,7 g:sta 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja
2,8 g:sta 1-etyyli-3-sykloheksyyllitiovirtsa-ainetta 3-etyyli-4-(4-
kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-sykloheksyyli-imino-1,3-tiatsolidin-
4-olihydrobromidia, joka liuotetaan veteen ja muutetaan analogises-
ti esimerkin 2 c) mukaan 3-etyyli-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-
2-sykloheksyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-oliksi (alkaa hajota
125°C:stä lähtien).

Esimerkki 118

4,7 g:sta 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia ja
2,8 g:sta 1-etyyli-3-(2-metoksipropyyli)-tiovirtsa-ainetta 3-etyyli-
4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-2-(2-metoksipropyyli-imino)-1,3-
tiatsolidin-4-olihydrobromidia, joka liuotetaan veteen, ja lyofili-
soidaan, jolloin saadaan kiinteä aine (alkaa hajota 120°C:stä läh-
tien).

Esimerkki 119

4-(4-kloori-3-syklopentyylimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-me-
tyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-oli

6,7 g 4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-
imino-1,3-tiatsolidin-4-olia (esimerkki 2) viedään sekoittaen typpi-
suojakaasussa absoluuttisen dimetyylisulfoksidin (10 ml) ja jauhetun
kaliumhydroksidin (1,2 g) seokseen, jolloin lämpötila pidetään ul-
koisesti jäähdyttämällä +8°C:n ja +12°C:n välillä. Sitten seokseen
tiputetaan edelleen jäähdyttäen ja sekoittaen 3,3 g syklopentyyli-
metyylibromidia, ja sekoitetaan 10 tuntia huoneen lämpötilassa, sit-

ten saostetaan 100 ml:lla vettä. Liuos dekantoidaan, ja öljymäinen sakka saadaan muuttumaan kiinteäksi uudesta 100 ml:n vesimäärästä, sakka suodatetaan ja pestään moneen kertaan vedellä. Saadaan keltaisenruskea kiinteä aine, joka alkaa hajota 72°C:stä lähtien. IR-identtinen esimerkin 70 tuotteen kanssa.

Esimerkki 120

4-(4-kloori-3-o-klooribentsyyli-sulfamoyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-oli

6,7 g 4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-olia (esimerkki 2) lietetään sekoittaen 67 ml:aan abs. etanolia, ja tähän lisätään vastavalmistettu natriumin (0,5 g) liuos 15 ml:ssa abs. metanolia. Nyt tiputetaan seokseen sekoittaen 4,1 g o-klooribentsyylibromidia +10°C:ssa, ja reaktioseosta sekoitetaan edelleen 2 tuntia 38°C:ssa. Seos haihdutetaan puoleen tilavuuteen alennetussa paineessa, se kaadetaan 100 ml:aan vettä sekoittaen, suodatetaan, ja sakka pestään vedellä useita kertoja. Väritön substanssi, sulamispiste 161°C (haj.). IR-identtinen esimerkin 79 tuotteen kanssa.

Menetelmätavalla c) ja analogisesti esimerkin 95 kanssa saatiin taulukkoon 1 kootut keksinnön mukaiset kaavan I mukaiset yhdisteet:

Taulukko 1

Esimerkki n:o	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y	Suolanmuodostaja	Sulamispiste (haj.).
121	-(CH ₂) ₂ -		H	H	H	Cl	HBr	98-99°C
122	-(CH ₂) ₃ -		H	H	H	Cl	HBr	321-329°C
123	-(CH ₂) ₃ -		H	CH ₃	CH ₃	Cl	HBr	198°C
124	CH ₃	CH ₃	H	H	H	Cl	HCl	200-203°C
125	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	Cl	HCl	165-167°C
126	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	CH ₃	CH ₃	Cl	HCl	132°C:stä lähtien
127	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	H	Cl	HCl	167°C

Taulukon 1 esimerkissä tarvittavat merkaptoketonit, 4'-kloori-3'-sulfamoyyliasetofenoni-2-tio (sulamispiste 139°C) tai vastaavasti 2-asetyyli-4'-kloori-3'-sulfamoyyliasetofenoni (sulamispiste 137°C) saadaan esimerkissä 93 a) esitetyllä tavalla.

Menetelmätavalla f) ja analogisesti esimerkin 103 menetelmän kanssa saadaan.

Esimerkki 128

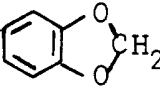
4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyllilitiumista N,N'-dimetyyli-bromiformamidiinin kanssa 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-3-metyyli-2-metyyli-imino-1,3-tiatsolidin-4-oli-hydrobromidia, sulamispiste 158-159°C (haj.).

Esimerkki 129

4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyllilitiumista N,N'-dietyyli-bromiformamidiinin kanssa 3-etyyli-2-etyyli-imino-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-oli-hydrobromidia, sulamispiste 154°C (haj.).

Edellä olevissa esimerkeissä lähtöaineina käytetyt kaavan III mukaiset uudet tiovirtsa-aineet valmistettiin kirjallisuudesta tunnetuilla menetelmillä (vrt. Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie", osa 9, sivu 884, 4. painos (1955)). Yksittäisten kaavan III mukaisten yhdisteiden sulamispisteet esitetään taulukossa 2:

Taulukko 2: Tievirtsä-aineet (III)

R^1	R^2	Sulamispiste
CH_3-		108°C
$(\text{CH}_3)_2\text{N}-$	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	168°C
$\text{CH}_3\text{O}_2\text{C}-$	$-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$	55°C
$\text{CH}_3-\underset{\text{O}-\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_3$	32°C
$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	134°C
$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$		106°C
		144°C
CH_3-	$-\text{CH}_2-$ 	95°C
CH_3-	$-\text{CH}_2-$ 	158°C
	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	152°C
CH_3-		192°C

Muiden yleisen kaavan I mukaisten keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi syntetisoitiin taulukkoon 3 kootut yleisen kaavan II mukaiset sulfamoyylihalogeeniketonit.

Taulukko 3: Sulfamoyylihalogeeniketonit (II), valmistettu analogisesti esimerkin 1 a) kanssa sulfamoyyliketoneista

R^3	R^4	R^5 (XV)	Y	Z	Sul.p. ($^{\circ}\text{C}$)
H	CH_3-	H	Cl	Br	148
H	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3-$	H	Cl	Br	104
H	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2-$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2-$	Cl	Br	57
H	H	$\text{CH}_3-\underset{ }{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	Cl	Br	108
H	H		Cl	Br	114
H	H	 $(\text{CH}_2)_2-$	Cl	Br	138
H	$-(\text{CH}_2)_4-$		Cl	Br	127
H	$-(\text{CH}_2)_5-$		Cl	Br	108
H	CH_3-	 CH_2-	Cl	Br	103
H	H		Cl	Br	108
H	H	 CH_2-	Cl	Br	99
H	H	C_2H_5-	Cl	Br	106
H	H	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{CH}-\text{CH}_2-$	Cl	Br	100
H	H	$\text{H}_3\text{C}-\langle \text{ring} \rangle-\text{CH}_2-$	Cl	Br	116
H	H	H	Br	Br	179
C_2H_5-	H	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-$	Cl	Br	111
CH_3-	H		Cl	Br	153

R^3	R^4	R^5	Y	Z	Sulamispiste ($^{\circ}\text{C}$)
CH_3-	H	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-$	Cl	Br	116
CH_3-	H	$\text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ CH_3-	Cl	Br	166
CH_3-	H	CH_3-	Cl	Br	91

Taulukon 3 sulfamoyylihalogeeniketonien (II) valmistukseen tarvittavat sulfamoyyliketonit (XV) valmistetaan antamalla amiinin (VII) vaikuttaa sulfokloridiin (IV), ja ne on koottu taulukkoon 4:

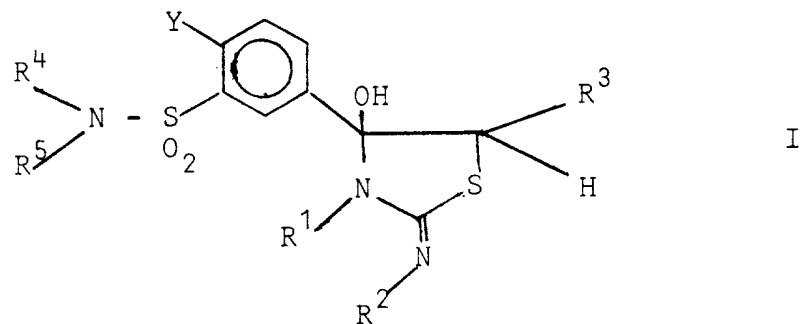
Taulukko 4: Sulfamoyyliketonit (XV)

R^3	R^4	R^5	Y	Sulamispiste ($^{\circ}\text{C}$)
H	CH_3	H	Cl	153
H	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3-$	H	Cl	55
H	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2-$	H	Cl	74
H	H	$\text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ CH_3-	Cl	89
H	H	 $(\text{CH}_2)_2-$	Cl	87
H	H		Cl	109
H	$-(\text{CH}_2)_5-$		Cl	112
H	$-(\text{CH}_2)_4-$		Cl	98
H	CH_3	 $-\text{CH}_2-$	Cl	97
H	H		Cl	82
H	H	C_2H_5-	Cl	116
H	H	 $-\text{CH}_2-$	Cl	114
H	H	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{CH}-\text{CH}_2-$	Cl	60

R^3	R^4	R^5	γ	Sulamispiste ($^{\circ}\text{C}$)
H	H	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$	Cl	85
H	H	H	Br	161
C_2H_5-	H	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-$	Cl	112
CH_3-	H		Cl	63
CH_3-	H	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-$	Cl	80
CH_3-	H	$\text{CH}_3-\underset{\text{I}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	Cl	65
CH_3-	H	CH_3-	Cl	124

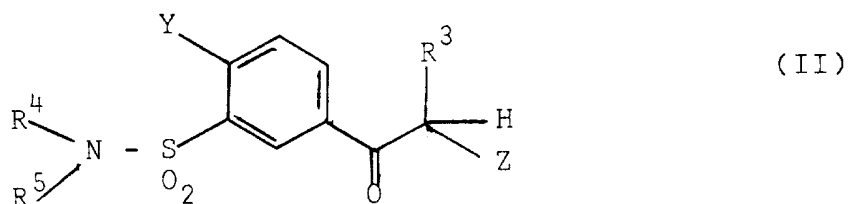
Patenttivaatimus:

Menetelmä diureettisesti aktiivisen 4-(3-sulfamoyylifenyyli)-4-hydroksi-1,3-tiatsolidiinijohdannaisen valmistamiseksi, jolla on kaava

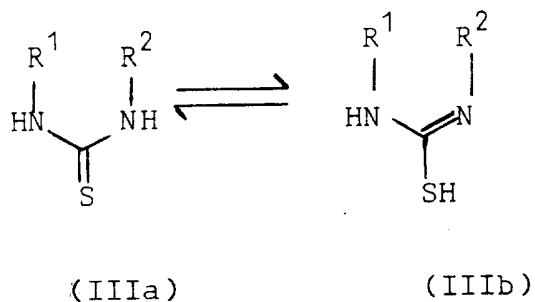


ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa R^1 on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyylili tai alkenyyli, 3-6 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli tai yhteensä korkeintaan 7 hiiliatomia sisältävä dialkyyliamino, R^2 on 1-8 hiiliatomia sisältävä alkyylili-, alkenyyli- tai alkynyyli-ryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkoksilla, tai R^2 on 3-8 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli tai fenyylialkyylili, jonka alkyylili sisältää 1-2 hiiliatomia ja jonka fenyylirengas voi olla substituoitu halogeenilla, alemmalla alkyylillä, alkoksilla tai alkyleenidioksilla, tai R^2 on 1-2 hiiliatomia sisältävä alkyylili, joka on substituoitu 3-6 hiiliatomia sisältävällä sykloalkyyllillä, tai R^2 on yhteensä korkeintaan 7 hiiliatomia sisältävä dialkyyliamino, tai R^1 ja R^2 merkitsevät yhdessä 2-4 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä, R^3 on vety tai 1-2 hiiliatomia sisältävä alkyylili, R^4 ja R^5 ovat samoja tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, tai 1-6 hiiliatomia sisältävää alkyylili- tai alkenyyli-ryhmää, joka voi olla substituoitu 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkoksilla, tai R^4 ja R^5 ovat 3-9 hiiliatomia sisältäviä sykloalkyyli- tai sykloalkyylialkyyli-ryhmiä, fenyylili- tai fenyylialkyyli-ryhmiä, jonka alkyylili sisältää 1-3 hiiliatomia ja jonka fenyylirengas voi olla substituoitu halogeenilla, alemmalla alkyylillä, alkoksilla tai alkyleenidioksidilla, ja Y on vety, halogeeni, metyyli tai trifluorimetyyli, t u n n e t t u siitä, että

a) yleisen kaavan II

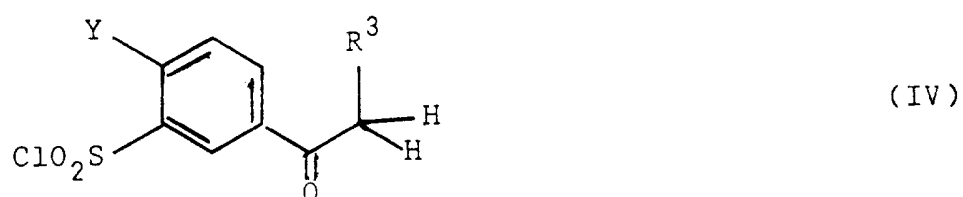


mukainen yhdiste, jossa kaavassa R^3 , R^4 , R^5 ja Y merkitsevät samaa kuin edellä, ja Z on epäorgaanisen tai orgaanisen hapon aktivoitu esteriryhmä, saatetaan reaktioon yleisen kaavan III mukaisen tiovirtsa-aineen kanssa, joka voi esiintyä sekä kaavan IIIa että IIIb esittämässä muodossa.

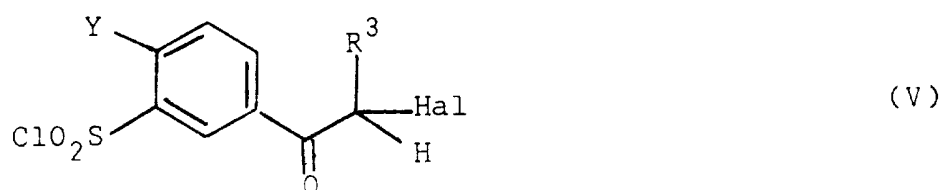


joissa kaavoissa R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin edellä, tai

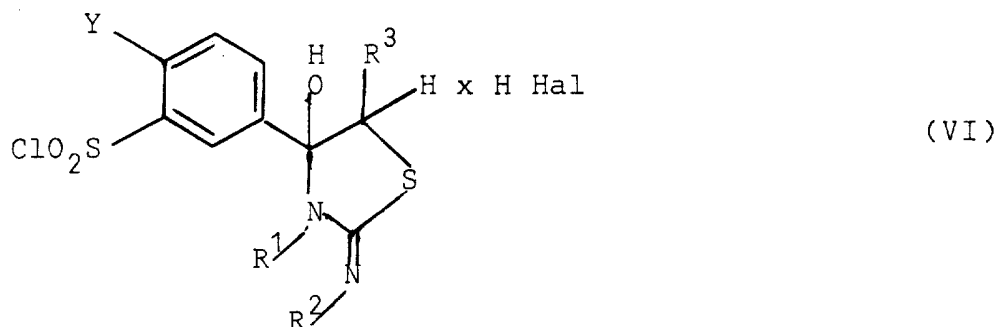
b) yleisen kaavan IV



mukaista yhdistettä, jossa kaavassa R^3 ja Y merkitsevät samaa kuin edellä, käsitellään halogenointiaineella, ja saatu yleisen kaavan V



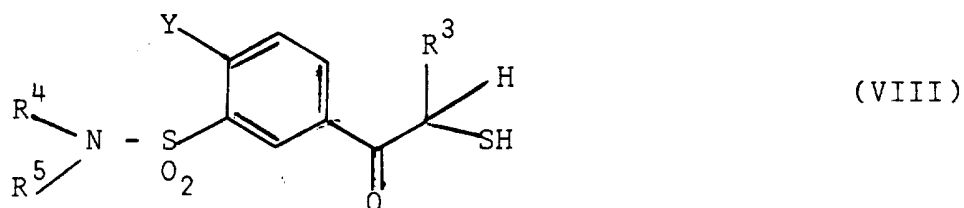
mukainen α -halogeeniketoni, jossa kaavassa R^3 ja Y merkitsevät samaa kuin edellä, ja Hal on Cl tai Br, saatetaan mahdollisesti ilman eristämistä ja puhdistamista reaktioon kaavan III mukaisen tiovirtsa-aineen kanssa, ja saatu yleisen kaavan VI



mukainen tiatsolidiinijohdannainen, jossa kaavassa R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reaktioon ammoniakin, primäärisen tai sekundaarisen amiinin kanssa, jolla on yleinen kaava VII



jossa R^4 ja R^5 merkitsevät samaa kuin edellä, tai
c) yleisen kaavan VIII

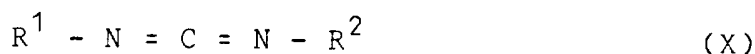


mukainen yhdiste saatetaan reaktioon kaavan IX



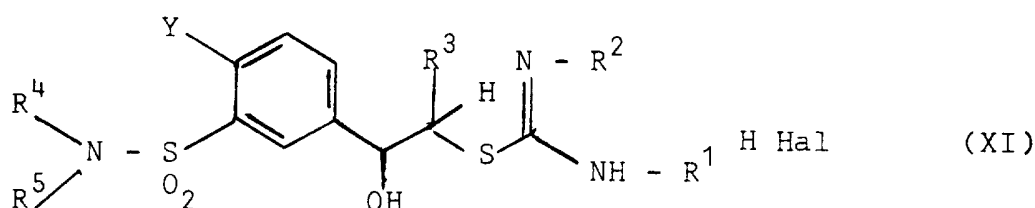
mukaisen yhdisteen kanssa, joissa kaavoissa R^1 - R^5 ja Y merkitsevät samaa kuin edellä, Hal on kloori tai bromi, tai

d) kaavan VIII mukainen yhdiste saatetaan reaktioon kaavan X



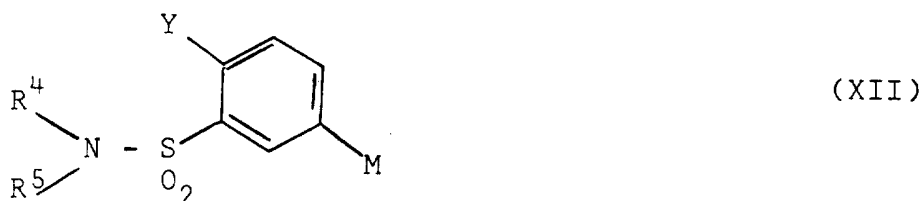
mukaisen karbodi-imidin kanssa, jossa kaavassa R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin edellä, tai

e) yleisen kaavan XI



mukaista yhdistettä, jossa kaavassa R^1 - R^5 ja Y merkitsevät samaa kuin edellä, ja Hal on kloori tai bromi, käsitellään hapetusaineella tai

f) yleisen kaavan XII



mukainen yhdiste, jossa kaavassa R^4 ja R^5 eivät ole vetyjä, ja Y merkitsee samaa kuin edellä, mutta ei ole bromi tai jodi, M on litium tai MgBr-ryhmä, saatetaan reaktioon yleisen kaavan XIII

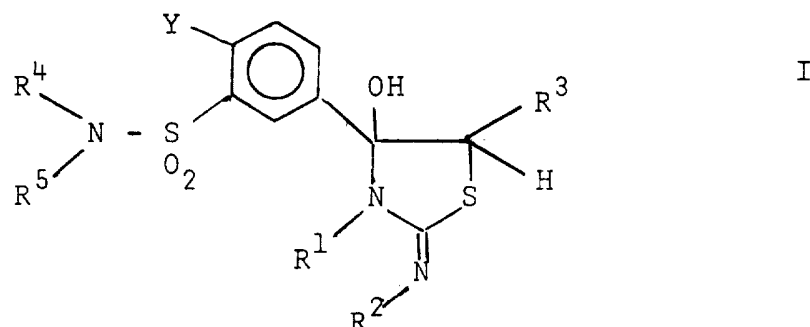


mukaisen yhdisteen kanssa, jossa kaavassa R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin edellä, ja saatu reaktiotuote hydrolysoidaan, ja mahdollisesti sellaiset menetelmillä a) - f) saadut yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^4 ja/tai R^5 on vety, muutetaan tavanomaisella alkyloinnilla yhdisteiksi, joissa R^4 :llä ja/tai R^5 :llä on

jokin muu edellä esitetyistä merkityksistä, ja/tai menetelmillä a) - f) valmistetut kaavan I mukaiset yhdisteet muutetaan orgaanisten tai epäorgaanisten happojen avulla happoadditiosuoloikseen, tai saatujen yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden suolat muutetaan emästen avulla vapaiksi kaavan I mukaisiksi emäksiksi.

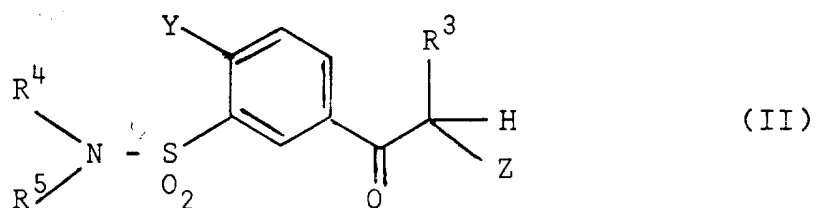
Patentkrav:

Förfarande för framställning av ett diuretiskt aktivt 4-(3-sulfamoylfenyl)-4-hydroxi-1,3-tiazolidinderivat med formeln

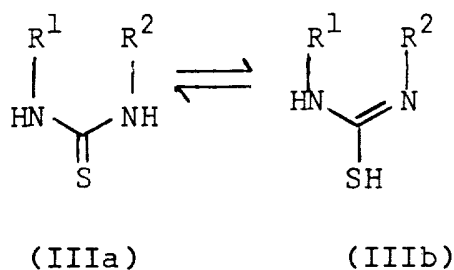


och farmaceutiskt godtagbara salter därav, i vilken formel R^1 är alkyl eller alkenyl med 1-4 kolatomer, cykloalkyl med 3-6 kolatomer eller dialkylamino med sammanräknat högst 7 kolatomer, R^2 är en alkyl-, alkenyl- eller alkynylgrupp med 1-8 kolatomer, som eventuellt är substituerad med alkoxi med 1-4 kolatomer, eller R^2 är cykloalkyl med 3-8 kolatomer eller fenylalkyl, som har 1-2 kolatomer i alkylen och i vilken fenylringen kan vara substituerad med halogen, lägre alkyl, alkoxi eller alkylendioxi, eller R^2 är alkyl med 1-2 kolatomer, som är substituerad med cykloalkyl med 3-6 kolatomer, eller är R^2 en dialkylamino med sammanräknat högst 7 kolatomer, eller R^1 och R^2 tillsammans betecknar alkylen med 2-4 kolatomer, R^3 är väte eller alkyl med 1-2 kolatomer, R^4 och R^5 är lika eller olika och betecknar väte, eller en alkyl- eller alkenylgrupp med 1-6 kolatomer, som kan vara substituerad med alkoxi med 1-4 kolatomer, eller R^4 och R^5 är cykloalkyl- eller cykloalkylalkylgrupper med 3-9 kolatomer, fenyl- eller fenylalkylgrupper, som har 1-3 kolatomer i alkylen och i vilken fenylringen kan vara substituerad med halogen, lägre alkyl, alkoxi eller alkylendioxi, och Y är väte, halogen, metyl eller trifluormetyl, k ä n n e t e c k n a t därav, att

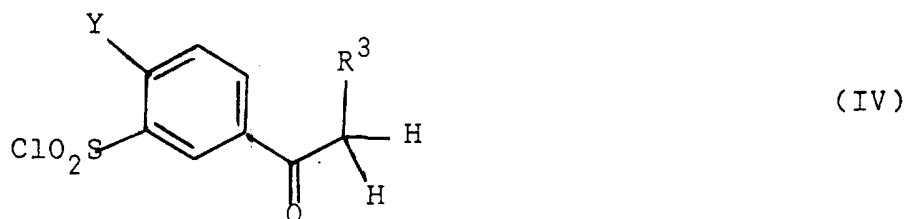
a) en förening med den allmänna formeln II



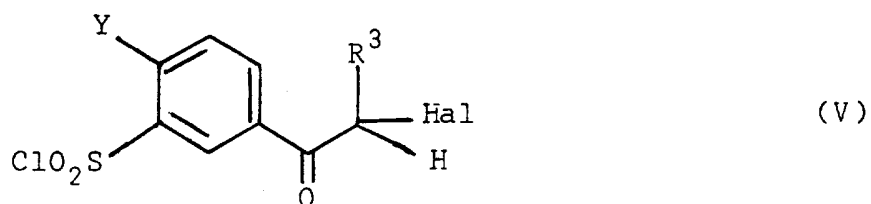
vari R^3 , R^4 , R^5 och Y betyder samma som ovan, och Z är en aktiverad estergrupp av en oorganisk eller organiskt syra, omsätts med tio-
 karbamid med den allmänna formeln III, som kan föreligga i bådaden av
 formeln IIIa och IIIb visade formeln



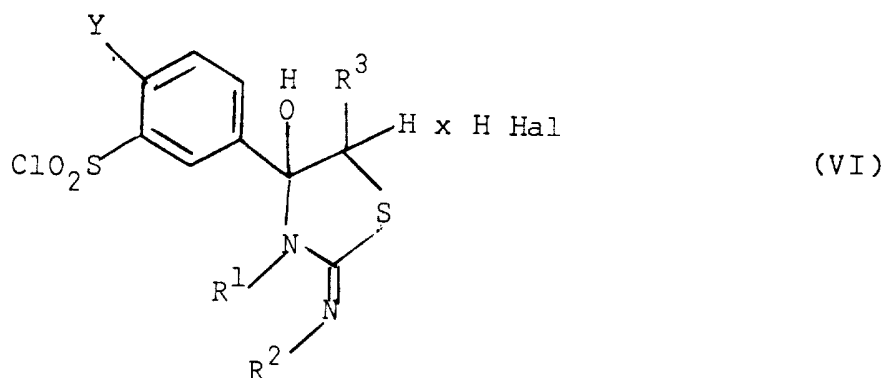
i vilka formler R^1 och R^2 betyder samma som ovan, eller
 b) en förening med den allmänna formeln IV



vari R^3 och Y betyder samma som ovan, behandlas med ett halogene-
 ringsmedel, och den erhållna α -halogenketonen med den allmänna
 formeln V



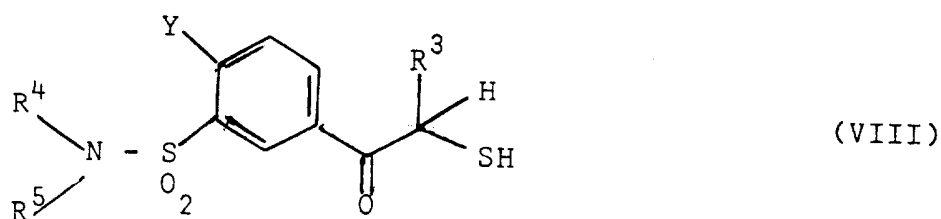
vari R^3 och Y betyder samma som ovan, och Hal är Cl eller Br, eventuellt utan isolering och rening omsätts med tiokarbamid med formeln III, och det erhållna tiazolidinderivatet med den allmänna formeln VI



vari R^1 , R^2 och R^3 betyder samma som ovan, omsätts med ammoniak, en primär eller sekundär amin med den allmänna formeln VII



vari R^4 och R^5 betyder samma som ovan, eller
c) en förening med den allmänna formeln VIII



omsätts med en förening med formeln IX



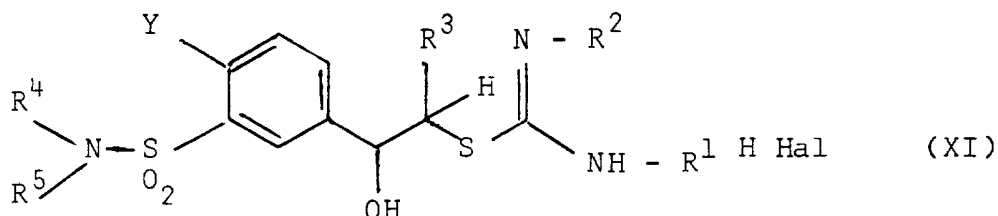
i vilka formler R^1 - R^5 och Y betyder samma som ovan, Hal är klor eller brom, eller

d) en förening med formeln VIII omsätts med karbodimid med formeln X



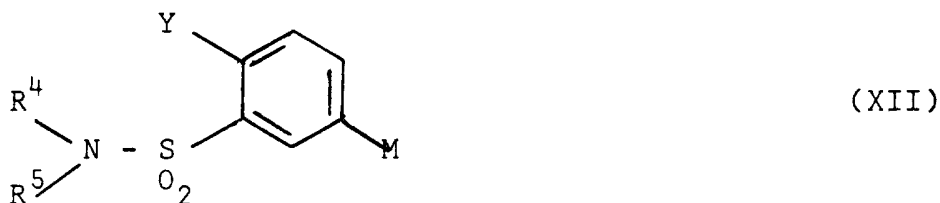
vari R^1 och R^2 betyder samma som ovan, eller

e) en förening med den allmänna formeln XI



vari R^1 - R^5 och Y betyder samma som ovan, och Hal är klor eller brom, behandlas med ett oxidationsmedel eller

f) en förening med den allmänna formeln XII



vari R^4 och R^5 inte är väten, och Y betyder samma som ovan, men inte är brom eller jod, M är litium eller en MgBr-grupp, omsätts med en förening med den allmänna formeln XIII



vari R^1 , R^2 och R^3 betyder samma som ovan, och den erhållna reaktionsprodukten hydrolyseras, och eventuellt de medelst förfarande a) - f) erhållna föreningarna med den allmänna formeln I, i vilka R^4 och/eller R^5 är väte, genom konventionell alkylering omvandlas till föreningar, i vilka R^4 och/eller R^5 har någon annan av de ovan angivna betydelserna, och/eller de enligt förfarandena a) - f) framställda föreningarna med formeln I med tillhjälp av organiska eller

oorganiska syror omvandlas till sina syraadditionssalter, eller salterna av de erhållna föreningarna med den allmänna formeln I med tillhjälp av baser omvandlas till fria baser med formeln I.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

—