



C (45) Patentti myönnetty
Patent julkaistu 10.07.1989

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 D 307/52, 333/20, 295/08, 277/42,
263/10, 263/28, 405/12, 409/12,
C 07 C 149/24

SUOMI-FINLAND

(FI)

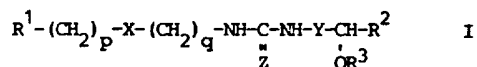
Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21)	Patentihakemus – Patentansökning	834143
(22)	Hakemispäivä – Ansökningsdag	11.11.83
(23)	Alkuperäisyys – Giltighetsdag	11.11.83
(41)	Tullut julkiseksi – Blivit offentlig	13.05.84
(44)	Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. – Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.03.89
(86)	Kv. hakemus – Int. ansökan	
(32)(33)(31)	Pyydetty etuoikeus – Begärd prioritet	12.11.82
	04.11.83 Japani-Japan(JP) 198434/82, 205925/83	
	Toteennäytetty – Styrkt	

- (71) Toyama Chemical Co., Ltd., 2-5, 3-chome, Nishishinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo, Japani-Japan(JP)
- (72) Shiro Hirai, Toyama-shi, Hiroshi Hirano, Oyabe-shi, Hirotoshi Arai, Toyama-shi, Yasuo Kiba, Toyama-shi, Hisanari Shibata, Toyama-shi, Yoshikazu Kusayanagi, Toyama-shi, Minako Yotsuji, Toyama-ken, Kazuhiko Hashiba, Toyama-ken, Kikuko Tanada, Takaoka-shi, Japani-Japan(JP)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten amiinijohdannaisien ja niiden suolojen valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara aminderivat och salter därav

(57) Tiivistelmä

Keksinnön kohteena on menetelmä kaavan I mukaisen amiinijohdannaisen tai sen suolan valmistamiseksi:



jossa R¹ ja R² ovat aryyli tai heterosykli, p on 0, 1, 2 tai 3, X on O tai S, q on 2, 3 tai 4, Z on O, S, NR⁴ tai CHR⁵, Y on alkyleeniryhmä, ja R³ on H tai hydroksyyliä suojaava ryhmä.

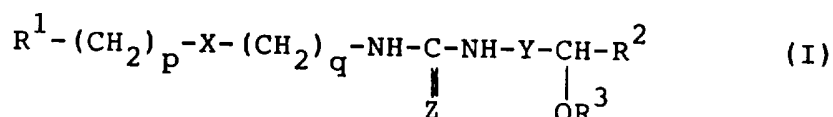
Näillä yhdisteillä on haavaumia ehkäisevä vaikutus, joka on tehokas ihmisillä ja eläimillä.

(57) Sammandrag

Uppfinningen hänför sig till ett förfarande för framställning av aminderivat eller ett salt därav med formeln I, där R¹ och R² är aryl eller heterocykel, p är =, 1, 2 eller 3, X är O eller S, q är 2, 3 eller 4, Z är en O, S, NR⁴ eller CHR⁵, Y är en alkylengrupp och R³ är H eller en hydroxylskyddsgrupp. Dessa föreningar har antiulkusaktivitet och är effektiva för människor och djur.

Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten amiini-
johdannaisten ja niiden suolojen valmistamiseksi

- Keksinnön kohteena on menetelmä kaavan (I) mukaisen
5 terapeuttisesti käyttökelpoisen amiinijohdannaisen tai sen
suolan valmistamiseksi



- 10 jossa kaavassa R^1 on furyyli, joka on substituoitu di- C_{1-8} -
alkyyliamino- C_{1-4} -alkyyllillä ja mahdollisesti C_{1-8} -alkyyllil-
lä, tienyyli, joka on substituoitu di- C_{1-8} -alkyyliamino-
 C_{1-4} -alkyyllillä ja mahdollisesti C_{1-8} -alkyyllillä, fenyyli,
joka on substituoitu piperidino- C_{1-4} -alkyyllillä tai hydrok-
15 sipiperidino- C_{1-4} -alkyyllillä, tiatsolyyli, joka on substi-
tuoitu guanidinolla tai di- C_{1-8} -alkyyliamino- C_{1-4} -alkyyllil-
lä, tai imidatsolyyli, joka on substituoitu C_{1-8} -alkyyllillä;
 R^2 on fenyyli, tienyyli, furyyli, indanyyli tai pyridyyli,
jotka voivat olla substituoituja ainakin yhdellä substituen-
20 tilla, joka on halogeeni, hydroksyyli, hydroksi- C_{1-4} -alkyy-
li, syano, nitro, halogeeni- C_{1-4} -alkyyli, amino, di- C_{1-4} -
alkyyliamino, C_{1-3} -alkyleenidioksi, C_{2-4} -alkanoyylioksi,
 C_{1-4} -alkoksi, C_{1-4} -alkyyllitio, karbamoyyli, C_{1-4} -alkyyli-
sulfonyyli, C_{1-4} -alkyyylisulfonyyli tai C_{1-4} -alkyyli;
25 p on 0 tai 1; X on happi tai rikki; q on 2 tai 3; Z on happi,
kaavan NR^4 mukainen ryhmä, jossa R^4 on syano, C_{1-4} -alkyyli-
sulfonyyli, tolyylisulfonyyli tai di- C_{1-4} -alkyyliaminosul-
fonyyli, tai kaavan CHR^5 mukainen ryhmä, jossa R^5 on nit-
ro; Y on C_{1-4} -alkyleeni; ja R^3 on vetyatomi tai hydroksyy-
30 liryhmän suojaryhmä.

- Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on erinomainen
inhiboiva vaikutus vatsahapon erittymiseen, mahahaavaa eh-
käisevä vaikutus ja parantava vaikutus vatsan limakalvojen
verenvuotoon. Niillä on pitkä vaikutusaika ja ne ovat ak-
35 tiivisia pienillä annoksilla. Siksi niiden turvallisuusra-
jat ovat hyvin laajat.

Tähän mennessä on tiedetty, että yhdisteet, joilla on histamiinin H_2 -salpausvaikutus, ovat käyttökelpoisia hoidettaessa mahan sulatushaavaumaa. Tämän keksinnön tekijät ovat tutkineet yhdistettä, jotka salpaavat histamiinin H_2 -reseptorin, ja ovat siis havainneet, että kaavan (I) mukaisilla vamiinijohdannaisilla ja niiden suoloilla on erinomainen mahahaavaa ehkäisevä vaikutus.

Kaavan (I) mukaisille yhdisteille on luonteenomaista se, että niillä on molekyylissä ryhmä $-Y-\overset{\text{OR}^3}{\underset{|}{\text{CH}}}-R^2$.

10

Tässä patenttijulkaisussa, ellei toisin ole määritelty, termi "alkyyli-ryhmä" tarkoittaa C_{1-8} -alkyyli-ryhmää, kuten metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli, isobutyli, sek-butyli, pentyyli, heksyyli, oktyyli tai vastaavat; termi "alkoksi-ryhmä" tarkoittaa C_{1-4} -alkoksi-ryhmää, kuten metoksi, etoksi, n-propoksi, isopropoksi, n-butoksi tai vastaavat; termi "alkyyli-ryhmä" tarkoittaa C_{1-4} -alkyyli-ryhmää, kuten metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli tai vastaavat; termi "alkyyli-sulfin-ryhmä" tarkoittaa C_{1-4} -alkyyli-sulfin-ryhmää kuten metyyli-sulfin-ryhmä, etyyli-sulfin-ryhmä tai vastaavat; termi "hydroksi-alkyyli-ryhmä" tarkoittaa hydroksi- C_{1-4} -alkyyli-ryhmää, kuten hydroksimetyyli, 1-hydroksietyyli, 2-hydroksietyyli, 3-hydroksipropyyli, 4-hydroksibutyli tai vastaavat; termi "halogeeni-alkyyli-ryhmä" tarkoittaa halogeeni- C_{1-4} -alkyyli-ryhmää, kuten kloorimetyyli, bromimetyyli, dikloorimetyyli, dibromimetyyli, trifluorimetyyli, tai vastaavat; termi "dialkyliamino-ryhmä" tarkoittaa di- C_{1-4} -alkyyliamino-ryhmää, kuten dime-tyyliamino, etyylimetyyliamino, dietyyliamino, di-n-butyliamino, tai vastaavat; termi "karbamoyli-ryhmä" tarkoittaa ryhmää NH_2-CO- , C_{1-4} -alkyyliaminokarbonyli-ryhmää, kuten metyyliaminokarbonyli, etyylaminokarbonyli, propyyliaminokarbonyli tai vastaavat; ja di- C_{1-4} -alkyyliaminokarbonyli-ryhmää, kuten dimetyyliaminokarbonyli, dietyyliaminokarbonyli tai vastaavat; termi "sulfamoyli-

35

ryhmä" tarkoittaa ryhmää NH_2SO_2^- , C_{1-4} -alkyyliaminosulfonyyliryhmää, kuten metyyliaminosulfonyyli, etyyliaminosulfonyyli, propyyliaminosulfonyyli tai vastaavat, ja di- C_{1-4} -alkyyliaminosulfonyyliryhmää, kuten dimetyyliaminosulfonyyli, dietyyliaminosulfonyyli tai vastaavat; termi "alkyylisulfonyyliryhmä" tarkoittaa C_{1-4} -alkyylisulfonyyliryhmää, kuten metaanisulfonyyli, etaanisulfonyyli tai vastaavat; ja termi "halogeeniatomi" tarkoittaa fluoria, klooria, bromia, jodia tai vastaavaa.

10 Y merkityksessä C_{1-4} -alkyleeniryhmä käsittää esim. metyleenin, etyleenin, propyleenin, trimetyleenin, tetrametyleenin ja vastaavat.

R^3 edustaa vetyatomia tai hydroksyyliuojaryhmää. Hydroksyyliuojaryhmä käsittää esim. asyyliiryhmät; substitoidut tai substituoimattomat alkoksikarbonyyliryhmät, kuten 1,1-dimetyylipropoksikarbonyyli, tert.-butoksikarbonyyli, isopropoksikarbonyyli, 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, 2,2,2-tribromietoksikarbonyyli ja vastaavat; substituidut tai substituoimattomat aralkyylioksikarbonyyliryhmät, kuten bentsyylioksikarbonyyli, 4-nitrobentsyylioksikarbonyyli, 4-bromibentsyylioksikarbonyyli, 4-metoksibentsyylioksikarbonyyli, 3,4-dimetoksibentsyylioksikarbonyyli, 4-(fenyyliatso)bentsyylioksikarbonyyli, 4-(4-metoksifenyyliatso)bentsyylioksikarbonyyli ja vastaavat; halogeenialkanoyyliryhmät, kuten monoklooriasetyyli, trifluoriasetyyli ja vastaavat; 2-furfuryylioksikarbonyyliryhmän; 1-adamantyylioksikarbonyyliryhmän; 8-kinolyylioksikarbonyyliryhmän; bentsyyliiryhmän; difenyylimeetyliiryhmän; trityyliiryhmän; alkyyliiryhmän; metoksimetyyliiryhmän; tetrahydrofuryyliiryhmän; tetrahydropyranyyliiryhmän; 2-nitrofenyyliitioiryhmän, 2,4-dinitrofenyyliitioiryhmän; orgaaniset silyyliä sisältävät ryhmät, kuten trimetyylisilyyli, tert.-butyyliidimetyylisilyyli ja vastaavat, jne.

Yleiskaavan (I) mukaisen yhdisteen suolat käsittävät esimerkiksi suolat epäorgaanisten happojen, kuten kloorivetyhapon, bromivetyhapon, rikkihapon, fosforihapon ja vastaavien kanssa; suolat orgaanisten happojen, kuten etikkahapon, propionihapon, oksaalihapon, sitruunahapon, maitohapon, maleiinihapon, meripihkahapon, viinihapon, mantelihapon, p-tolueenisulfonihapon, pikriinihapon, sulfamiinihapon ja vastaavien kanssa; suolat alkalimetallien, kuten natriumin, kaliumin ja vastaavien kanssa; suolat maalkalimetallien, kuten kalsiumin, magnesiumin ja vastaavien kanssa; ja suolat tyyppiä sisältävien orgaanisten emästen, kuten prokaiinin, N-bentyyli- β -fenetyyliamiinin, 1-efenamiini, N,N-dibentsyylietyleenidiamiinin, trietyyliamiinin, N-metyylipiperidiinin ja vastaavien kanssa.

Yleiskaavan (I) mukaiset amiinijohdannaiset ja niiden suolat käsittävät niiden isomeerit, kuten geometriset isomeerit, tautomeerit, optiset isomeerit, ja raseemiset isomeerit, ja edelleen kaikki niiden kidemuodot ja hydraatit.

Seuraavaksi kuvataan tyyppillisten kaavan (I) mukaisen amiinien ja niiden suolojen vaikutusta.

[1] Ehkäisyvaikutus vatsahapon erityykseen

i) Nukutetun rotan vatsan läpi perfuroitu valmiste

[M.N. Ghosh:in ja H.O. Schild:in mukaan: Brit. J.

Pharmacol. 13, 54 (1958)]

Wistar-kannan rottia (uroksia, 200-250 g) pidettiin nälässä 18 tuntia, nukutettiin uretaanilla ja sitten niille tehtiin laparotomia, jonka jälkeen jokaisen rotan vatsan etuvatsa-alue avattiin. Vatsalaukun koko sisäpuoli pestiin riittävästi fysiologisella suolaliuoksella, ja leikkausreunat ommeltiin. Silikoniputki asetettiin vatsaan 5 mm:n päähän pohjukaissuolen päästä ja kiinnitettiin. Sen jälkeen vatsan läpi perfuroitiin fysiologista suolaliuosta, joka oli säädetty noin pH 10:een natriumhydroksidin vesiliuoksella vakionopeudella (1 ml/min) suun kautta kulkevan sondin läpi, ja pH:n muutos silikoniputken

läpi valuneessa nesteessä rekisteröitiin jatkuvasti. Perfuroinnin aikana ruiskutettiin jatkuvasti histamiinia (30 $\mu\text{g/kg/min}$) vatsahapon erittymisen stimuloimiseksi reisolaskimon kautta nopeudella 0,3 ml/min. Tutkittavat yhdisteet annettiin suonensisäisesti, kun hapon erityys tuli vakiosuuruiseksi ($\text{pH } 3,3 \pm 0,2$), ja niitä annettiin kumulatiivisesti kun hapon erityksen hidastuminen saavutti tason.

Aika lähtien siitä ajanhetkestä, jolloin hapon erityys oli lääkkeen kumulatiivisen annon vaikutuksesta melkein täysin estynyt ja perfuraatin pH oli sama kuin se oli ollut ennen histamiinin antamista, siihen ajanhetkeen, kun pH saavutti arvon 4, määritettiin vaikutuksen kestonä. Kokeiden määrä oli kolme jokaisella annoksella.

Tulokset on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1

Lääke No.	Annos täydelliseen ehkäisyyn (mg/kg)	Kesto aika (min)	Lääke No	Annos täydelliseen ehkäisyyn (mg/kg)	Kesto aika (min)
1	0.30	>210	21	0.10	>240
2	0.10	>160	22	0.04	136
3	0.10	155	23	0.15	242
4	0.04	220	24	0.20	>240
5	0.10	192	25	0.10	>240
6	0.10	132	26	0.30	>240
7	0.10	227	27	0.30	>210
8	0.30	200	28	0.10	205
9	0.20	190	29	0.30	>177
10	0.18	175	30	0.15	>240
11	0.05	123	31	0.30	226
12	0.15	>240	32	0.30	>220
13	0.10	>240	33	0.30	>240
14	0.15	158			
15	0.06	180			
16	0.10	304			
17	0.15	>280			
18	0.30	247	Cimetidiini	3.00	16
19	0.10	164			
20	0.20	>210	Ranitidiini	0.50	92

Tutkitut yhdisteet:

1. N-syaani-N'-{2-{(2-guanidiini-4-tiatsolyyli)-
metyylitio}etyyli -N''-(β -hydroksifenetyyli)guanidiini
2. N-{2-{(2-guanidiini-4-tiatsolyyli)metyylitio}-
5 etyyli}-N'-(β -hydroksifenetyyli)-2-nitro-1,1-eteeni-
diamiini
3. N-{2-{(5-(dimetyyliamino)metyyli-2-furyyli)-
metyylitio}etyyli}-N'-(2-hydroksi-2-(4-hydroksifenyyli)-
etyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini
- 10 4. N-{2-{(5-(dimetyyliamino)metyyli-2-furyyli)-
metyylitio}etyyli}-N'-(2-(2-fluorifenyyli)-2-hydroksi-
etyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini
5. N-(2-(4-kloorifenyyli)-2-hydroksietyyli)-N'-{2-
15 {(5-(dimetyyliamino)metyyli-2-furyyli)metyylitio}-
etyyli}-2-nitro-1,1-eteenidiamiini
6. N-{2-{(5-(dimetyyliamino)metyyli-2-furyyli)metyyli-
tio}etyyli}-N'-(2-hydroksi-2-(2-tienyyli)etyyli)-2-
nitro-1,1-eteenidiamiini
7. N-{2-{(5-(dimetyyliamino)metyyli-2-furyyli)-
20 metyylitio}etyyli}-N'-(2-hydroksi-2-(3-metyyli-2-tie-
nyyli)etyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini
8. N-{2-{(5-(dimetyyliamino)metyyli-2-furyyli)me-
tyylitio}etyyli}-N'-(2-hydroksi-2-(3-pyridyyli)etyyli)-
2-nitro-1,1-eteenidiamiini
- 25 9. N-{2-{(5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-
tienyyli)metyylitio}etyyli}-N'-(2-hydroksi-2-(3-metoksi-
fenyyli)etyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini
10. N-{2-{(5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-
tienyyli)metyylitio}etyyli}-N'-(2-hydroksi-2-(4-hydroksi-
30 fenyyli)etyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini
11. N-(β -hydroksifenetyyli)-2-nitro-N'-{3-(3-pipe-
ridiinimetyylifenoksi)propyyli}-1,1-eteenidiamiini
12. N-(2-hydroksi-2-(4-hydroksifenyyli)etyyli)-2-
nitro-N'-{3-(3-piperidiinimetyylifenoksi)propyyli}-1,1-
35 eteenidiamiini
13. N-(2-hydroksi-2-(3-hydroksifenyyli)etyyli)-2-

nitro-N'-[3-(3-piperidiinimetyylifenoksi)propyyli]-1,1-
eteenidiamiini

14. N-[2-hydroksi-2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-2-
nitro-N'-[3-(3-piperidiinimetyylifenoksi)propyyli]-1,1-
eteenidiamiini

15. N-[2-(4-fluorifenyyli)-2-hydroksietyyli]-2-nitro-
N'-[3-(3-piperidiinimetyylifenoksi)propyyli]-1,1-eteeni-
diamiini

16. N-[2-(4-kloorifenyyli)-2-hydroksietyyli]-2-nitro-
N'-[3-(3-piperidiinimetyylifenoksi)propyyli]-1,1-
eteenidiamiini

17. N-[2-hydroksi-2-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-
etyyli]-2-nitro-N'-[3-(3-piperidiinimetyylifenoksi)-
propyyli]-1,1-eteenidiamiini

18. N-[2-hydroksi-2-(3-metyyli-2-tienyyli)etyyli]-2-
nitro-N'-[3-(3-piperidiinimetyylifenoksi)propyyli]-1,1-
eteenidiamiini

19. N-[2-hydroksi-2-(3-pyridyyli)etyyli]-2-nitro-N'-
[3-(3-piperidiinimetyylifenoksi)propyyli]-1,1-eteeni-
diamiini

20. N-[2-hydroksi-2-(4-nitrofenyyli)etyyli]-2-nitro-
N'-[3-(3-piperidiinimetyylifenoksi)propyyli]-1,1-eteeni-
diamiini

21. N-(β -hydroksifenetyyli)-N'-metaanisulfonyyli-
N"-[3-(3-piperidiinimetyylifenoksi)propyyli]guanidiini

22. N-[2-[5-(dimetyyliamino)metyyli-2-furyyli]me-
tyyllitio]etyyli]-N'-[S(+)-2-hydroksi-2-(4-hydroksifenyy-
li)etyyli]-2-nitro-1,1-eteenidiamiini

23. N-[2-[5-(dimetyyliamino)metyyli-2-furyyli]me-
tyyllitio]etyyli]-N'-[2-hydroksi-2-(3-metoksifenyyli)-
etyyli]-2-nitro-1,1-eteenidiamiini

24. N-[2-[5-(dimetyyliamino)metyyli-2-furyyli]metyy-
litio]etyyli]-N'-[2-hydroksi-2-(4-metyyllitiofenyyli)-
etyyli]-2-nitro-1,1-eteenidiamiini

25. N-[2-[5-(dimetyyliamino)metyyli-2-furyyli]metyy-
litio]etyyli]-N'-[2-(3,4-difluorifenyyli)-2-hydroksi-

etyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini

26. N-{2-hydroksi-2-(4-metyylitiofenyyli)etyyli}-2-nitro-N'-(3-(3-piperidiinimetyylifenoksi)propyyli)-1,1-eteenidiamiini

5 27. N-{2-hydroksi-2-(3-trifluorimetyylifenyyli)-etyyli}-2-nitro-N'-(3-(3-piperidiinimetyylifenoksi)-propyyli)-1,1-eteenidiamiini

28. N-{2-(3-kloorifenyyli)-2-hydroksietyyli}-N'-(2-{5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli}-metyylitio)etyyli}-2-nitro-1,1-eteenidiamiini

10 29. N-{2-{5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli}metyylitio)etyyli}-N'-(2-tienyyli)metyylitio)-etyyli-N'-(2-hydroksi-2-(3-metyylifenyyli)etyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini

15 30. N-{2-(3,4-difluorifenyyli)-2-hydroksietyyli}-2-nitro-N'-(3-(3-piperidiinimetyylifenoksi)propyyli)-1,1-eteenidiamiini

31. N-{2-{5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli}metyylitio)etyyli}-N'-(2-(3-etyylifenyyli)-2-hydroksietyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini

20 32. N-{2-(3-bromifenyyli)-2-hydroksietyyli}-N'-(2-{5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli}-metyylitio)etyyli}-2-nitro-1,1-eteenidiamiini

33. N-{2-{5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli}metyylitio)etyyli}-N'-(2-hydroksi-2-(3-trifluorimetyylifenyyli)etyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini

25 Cimetidiini: 1-syaani-2-metyyli-3-{2-[(5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyylitio)etyyli]-guanidiini
Ranitidiini; N-{2-[(5-(dimetyyliamino)metyyli-2-furyyli)metyylitio)etyyli]-N'-metyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiini.

ii) Mahanportin sidontamenetelmä

[H. Shay et al.:n mukaan: Gastroenterology, 5, 43 (1945)]

35 5-6 Wistar-kannan rottaa (uroksia, 190-230 g) ryhmää kohti pidettiin nälässä 35 tuntia, jonka jälkeen

jokaista lääkettä annettiin suun kautta, ja 2 tunnin kuluttua jokaisen rotan mahanportti sidottiin eetterinukutuksessa. Sen jälkeen ommeltiin vatsanseinämä, jonka jälkeen välittömästi annettiin histamiinia ihon alle selkään annoksena 25 mg/kg. 3 tunnin kuluttua kaikki rotat tapettiin, jonka jälkeen mahanportti sidottiin ja vatsa poistettiin. Kun vatsan sisään oli ruiskutettu 1 ml tislattua vettä, mahaneste kerättiin sentrifugoimalla ja sen tilavuus mitattiin. Mahanesteen happamuus mitattiin titraamalla 1 ml mahanestettä 0,1 N natriumhydroksidin vesiliuoksella, jolloin päätepisteeksi saatiin pH 7,0. Vertailuryhmälle annettiin fysiologista suolaliuosta.

Vatsahapon erittymisen inhibitioprosentti määritettiin seuraavasta yhtälöstä:

$$= \frac{(\text{vertailuryhmällä (lääkkeellä hoidetulla ryhmäerittynyt happomäärä)} - \text{mällä erittynyt happomäärä})}{\text{Erittynyt happomäärä vertailuryhmällä}} \times 100$$

Tulokset on esitetty taulukossa 2.

Lääke no.	Annos (mg/kg)	Inhibitio- prosentti (%)
3	3	82**
	1	75*
4	3	75**
5	3	80*
6	10	93**
	3	67*
7	3	88*
9	1	75*
11	10	81**
	3	79**
12	3	87**
13	1	51*
14	1	61*
15	1	77*
16	3	89*
17	3	70**
18	3	87**
29	1	56*
32	1.5	60*
33	1	55**
34	3	71*
35	1	47*
36	3	85*
37	3	77*

jatkuu

Taulukko 2 (jatk.)

38	1	41*
39	3	90**
40	10	85**
	3	75*
41	1	65*
42	1	57*
43	1	51*
44	1	75*
45	1	65**
Cimetidiini	90	97**
Ranitidiini	30	60*
	10	39
	30	91**
	10	56*
	3	17

Selitys: * : $p < 0.05$

** : $p < 0.01$

Tutkitut yhdisteet:

34. N-{2-{5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli)metyyllitio}etyyli}-N'-(2-(2,6-difluorifenyyli)-2-hydroksietyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini
- 5 35. N-{2-{5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli)metyyllitio}etyyli}-N'-(2-(2,4-difluorifenyyli)-2-hydroksietyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini
36. N-(2-(2-fluorifenyyli)-2-hydroksietyyli)-2-nitro-N'-(3-(3-piperidiinimetyyllifenoksi)propyyli)-1,1-eteenidiamiini
- 10 37. N-{2-{5-(dimetyyliamino)metyyli-2-furyyli)metyyllitio}etyyli}-N'-(2-hydroksi-2-(4-metoksifenyyli)-etyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini
38. N-{2-{5-(dimetyyliamino)metyyli-2-furyyli)metyyllitio}etyyli}-N'-(2-(4-fluorifenyyli)-2-hydroksietyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini
- 15 39. N-{2-{5-(dimetyyliamino)metyyli-2-furyyli)metyyllitio}etyyli}-N'-(2-hydroksi-2-(2-metyyllifenyyli)-etyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini
40. N-{2-{5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli)metyyllitio}etyyli}-N'-(2-hydroksifenetyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini
- 20 41. N-{2-{5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli)metyyllitio}etyyli}-N'-(2-(4-fluorifenyyli)-2-hydroksietyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini
- 25 42. N-{2-{5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli)metyyllitio}etyyli}-N'-(2-(4-etyyllifenyyli)-2-hydroksietyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini
43. N-(2-(3-fluorifenyyli)-2-hydroksietyyli)-2-nitro-N'-(3-(3-piperidiinimetyyllifenoksi)propyyli)-1,1-eteenidiamiini
- 30 44. N-(2-hydroksi-2-(2-metyyllifenyyli)etyyli)-2-nitro-N'-(3-(3-piperidiinimetyyllifenoksi)propyyli)-1,1-eteenidiamiini
- 35 45. N-(2-(4-aminofenyyli)-2-hydroksietyyli)-2-nitro-

N'-(3-(3-piperidiinimetyylifenoksi)propyyli)1,1-eteeni-
diamiini

(II) Vaikutus eristettyyn marsun eteiseen

5 Hartley-marsu (uros, 300-400 g) tapettiin valut-
tamalla veri pois, jonka jälkeen välittömästi irrotet-
tiin sydän, ja oikea eteinen erotettiin Krebs-Henseleit-
liuoksessa ja käytettiin preparaattina. Preparaatti
suspendoitiin (panos: 1 g) Magnus-putkessa, joka sisälsi
10 Kregs-Henseleit-liuosta, (30°C), jonka läpi oli poreilu-
tettu kaasuseosta, jossa oli 95 % O₂ ja 5 % CO₂, ja sen
liikkuminen rekisteröitiin isometrisesti polygrafiin.
Preparaattia seurattiin haudenesteessä, ja kun sydämen
nopeus oli tullut vakiosuuruiseksi, annettiin 5 x 10⁻⁶ M
histamiinia. Kun sydämen nopeus oli tullut vakioksi,
15 kaikkia lääkkeitä annettiin kumulatiivisesti.

Inhibitioprosentti määritettiin seuraavasta ;
yhtälöstä:

$$\text{Inhibitioprosentti (\%)} = \frac{\text{HR}_{\text{max}} - \text{HR}_x}{\text{HR}_{\text{max}} - \text{HR}_{\text{min}}} \times 100$$

20

HR_{min}: sydämen nopeus ennen histamiinin antamista

HR_{max}: sydämen nopeus histamiinin antamisen jälkeen

25 HR_x: sydämen nopeus silloin, kun jokaista lääkettä
annettiin.

Annokset ja inhibitioprosentit piirrettiin käy-
rän muotoon logaritmiselle todennäköisyyspaperille, ja
50 %:n inhibitioannos (ID₅₀) määritettiin. Kokeiden
30 lukumäärä oli viisi jokaiselle annokselle.

Tulokset on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3

Lääke	ID ₅₀ (M)	Tehokkuus-suhde
3	2.28×10^{-7}	14.7
4	2.25×10^{-7}	14.9
9	2.45×10^{-7}	13.7
15	2.18×10^{-7}	15.4
17	2.18×10^{-7}	15.4
42	2.37×10^{-7}	14.1
Cimetidiini	3.35×10^{-6}	1

[III] Mahahaavan vastainen vaikutus

(i) Indometasiinihaavaumua

Kuusi Wistar-kannan rottaa (uroksia, 200-250 g) ryhmää kohti oli nälässä 24 tuntia, jonka jälkeen jokais-ta lääkettä annettiin suun kautta, ja 30 minuutin kuluttua indometasiinia annettiin ruiskeena ihon alle annoksena 30 mg/kg. 5 tunnin kuluttua jokainen rotta tapettiin, ja vatsalaukku poistettiin ja kiinnitettiin 3-% formaliiniin, jonka jälkeen vatsaan muodostuneiden haavaumien pituudet mitattiin binokulaarisen avaruusmikroskoopin alla (10 x), ja pituuksien kokonaissummaa pidettiin haavaumatekijänä. Vertailuryhmälle annettiin 0,5 % Tween 80 fysiologista suolaliuosta. Inhibitioprosentti määritettiin seuraavasta yhtälöstä:

Inhibitioprosentti (%)

$$= \frac{(\text{vertailuryhmän (lääkkeillä hoidetun ryhmän haavaumatekijä)} - \text{haavaumatekijä})}{\text{vertailuryhmän haavaumatekijä}} \times 100$$

vertailuryhmän haavaumatekijä

Tulokset on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4

Lääke no	Annos (mg/kg)	Inhibitiopro- sentsi (%)	ID ₅₀ (mg/kg)	Tehokkuus- suhde
3	10	71*	3.40	8.1
	3	51*		
	1	20		
9	10	97**	0.70	39.3
	3	85**		
	1	70**		
	0.3	6		
15	10	98**	0.40	68.8
	3	92**		
	1	88**		
	0.3	37		
29	1	57*	0.88	31.3
	0.3	8		
32	3	72*	1.81	15.2
	1	24		
40	3	82*	1.30	21.2
	1	40		
Cimetidiini	100	97**	27.5	1
	30	50		
	10	18		
Ranitidiini	30	98**	15.5	1.8
	10	18		

Selitys: *: $p < 0.05$
 **: $p < 0.01$

(ii) Mepiritsolin aiheuttama pohjukaissuolen haavauma

Koe suoritettiin Okabe et al.:n menetelmän mukaan [S. Okabe et al., Gastroenterology, 80, 1241 (1981)].

5 Kuutta Wistar-kannan rottaa (uroksia, 200-250 g) ryhmää kohti pidettiin nälässä 24 tuntia, jonka jälkeen jokaista lääkettä annettiin suun kautta, ja 30 minuutin kuluttua ruiskutettiin mepiritsolia ihon alle annoksena 200 mg/kg. 18 tunnin kuluttua vatsalaukku ja pohjukaissuoli poistettiin ja kiinnitettiin 3-% formaliiniin, jonka jälkeen pohjukaissuoleen muodostuneiden haavaumien pinta-alat ja syvyydet mitattiin binokulaarisen avaruus-

10 mikroskoopin alla (10 x). Pisteitä annettiin 7 luokassa riippuen haavaumien aloista ja syvyyksistä, ja pisteiden kokonaissummaa pidettiin haavaumatekijänä. Pisteet annettiin seuraavasti:

Toisin sanoen, pistemäärä on 0, jos haavauman ala on 0 - 0,2 mm²; 1, jos ala on 0,2 - 1,0 mm²; 2, jos ala on 1 - 3 mm²; 3, jos ala on 3 - 6 mm²; 4, jos ala on

20 6 - 10 mm²; 5, jos ala on 10 mm² tai enemmän, haavauma välittömästi ennen puhkeamista pisteytetään 6:ksi ja haavauma, joka on aiheuttanut puhkeamisen, pisteytetään 7:ksi.

Vertailuryhmälle annettiin 0,5 % Tween 80 fysiologista suolaliuosta. Inhibitiosentti määritettiin seuraavasta yhtälöstä:

25

Inhibitiosentti (%)

$$= \frac{(\text{vertailuryhmän (lääkkeillä hoidetun ryhmän haavaumatekijä)} - \text{haavaumatekijä})}{\text{vertailuryhmän haavaumatekijä}} \times 100$$

30

Inhibitiosentti on esitetty taulukossa 5.

Taulukko 5

Lääke no	Annos (mg/kg)	Inhibitiopro- sentti (%)	ID ₅₀ (mg/kg)	Tehokkuus- suhde
3	10	97**	2.9	55.9
	3	49**		
	1	12		
9	10	93**	4.3	37.7
	3	33*		
	1	-8		
15	10	93**	4.5	36.0
	3	29*		
	1	2		
Cimetidiini	300 ^{a)}	59*	162	1
	100 ^{b)}	43*		
Ranitidiini	100	78**	32	5.1
	30	49*		

Selitys: a) Neljä kuudesta rotasta kuoli.

b) Kaksi kuudesta rotasta kuoli.

*: $p < 0.05$

** : $p < 0.01$

(iii) Veteen upottamisen aiheuttama stressihaavauma

Koe suoritettiin Takagi et al.:n menetelmän mukaan [K. Takagi et al., Jap. J. Pharmacol., 18, 9 (1968)].

5 Kuutta Wistar-kannan rottia (uroksia, 230-280 g) ryhmää kohti pidettiin nälässä 24 tuntia, jonka jälkeen jokaista lääkettä annettiin suun kautta. 30 minuutin kuluttua rotat pantiin stressihäkkiin, upotettiin 23°C:een veteen miekkalisäkkeen syvyyteen, ja annettiin olla siinä
10 15 tuntia. Sen jälkeen jokaisen rotan vatsalaukku poistettiin ja kiinnitettiin sitten 3-% formaliiniin, jonka jälkeen muodostuneiden haavaumien alat mitattiin bino-
kulaarisen avaruusmikroskoopin alla (10 x) ja alojen kokonaissummaa pidettiin haavaumatekijänä. Vertailuryh-
15 mälle annettiin 0,5 % Tween 80 fysiologista suolaliuosta.

Inhibitioprosentti määritettiin seuraavasta yhtälöstä:

$$20 \quad \text{Inhibitioprosentti (\%)} \\ = \frac{(\text{vertailuryhmän (lääkkeillä hoidetun ryhmän haavaumatekijä)} - \text{haavaumatekijä})}{\text{vertailuryhmän haavaumatekijä}} \times 100$$

Tulokset on esitetty taulukossa 6.

Taulukko 6

Lääke no	Annos (mg/kg)	Inhibitiopro- sentti (%)	ID ₅₀ (mg/kg)	Tehokkuus- suhde
3	10	83**	1.72	9.0
	3	73*		
	1	12		
9	10	86**	1.70	9.1
	3	66*		
	1	33		
15	10	83**	1.35	11.5
	3	69*		
	1	42		
29	3	78*	1.40	11.1
	1	37		
33	3	75*	1.58	9.8
	1	32		
Cimetidiini	30	94**	15.5	1
	10	22		
Ranitidiini	10	80**	6.4	2.4
	3	7		

Selitys: *: $p < 0.05$

**: $p < 0.01$

(iv) Reserpiinihaavauma

Koe suoritettiin Adami et al.:n menetelmän mukaan (E. Adami et al., Arch. int. Pharmacodyn., 147, 113 (1964)).

5 Kymmentä Wistar-kannan rottaa (uroksia, 180-200 g) ryhmää kohti pidettiin nälässä 30 tuntia, jonka jälkeen annettiin jokaista lääkettä suun kautta, ja 1 tunnin kuluttua reserpiiniä ruiskutettiin ihon alle annoksena 10 mg/kg. 18 tunnin kuluttua vatsalaukku poistettiin ja 10 kiinnitettiin 3-% formaliiniin, ja sen jälkeen vatsassa muodostuneiden haavaumien pituudet mitattiin mittaharpeilla. Mitatut arvot muutettiin pisteiksi kuten alla on kuvattu, ja pisteiden kokonaissummaa pidettiin haavumatekijänä.

15 Toisin sanoen, 1-5 mitättömän pientä haavaumaa saavat pisteitä 1; 6 tai enemmän mitättömän pientä haavaumaa saa pisteitä 2; haavaumat, joiden pituus on 1 mm tai vähemmän, saavat pisteitä 1; 1-2 mm:n pituiset haavaumat saavat pisteitä 2; 2-4 mm:n pituiset haavat 20 saavat pisteitä 4; ja 4 mm tai pitemmät haavaumat saavat pisteitä 8.

Vertailuryhmälle annettiin 0,5 % Tween 80 fysiologista suolaliuosta. Inhibitioprosentti määritettiin seuraavasta yhtälöstä:

$$25 \quad \text{Inhibitioprosentti (\%)} \\ = \frac{(\text{Vertailuryhmän haavaumatekijä}) - (\text{Lääkkeillä hoidetun ryhmän haavaumatekijä})}{\text{Vertailuryhmän haavaumatekijä}} \times 100$$

Tulokset on esitetty taulukossa 7.

Taulukko 7

Lääke no	Annos (mg/kg)	Inhibitio- pro- sentti (%)	ID ₅₀ (mg/kg)
9	3	69**	1.8
	1	29	
29	3	41**	4.7
	1	21	
32	3	55**	2.15
	1	38	
33	3	68*	1.4
	1	42	
40	3	50**	3.0
	1	36*	
Cimetidiini	100	9.7	-
Ranitidiini	100 30	40 33	-

Selitys: *: $p < 0.05$

**: $p < 0.01$

[IV] Akuutti myrkyllisyys

Jokaista 45 lääketä annettiin suun kautta ICR-kannan hiirille (uroksia, 20-25 g), ja hiiriä tarkkailtiin 1 viikon ajan.

5

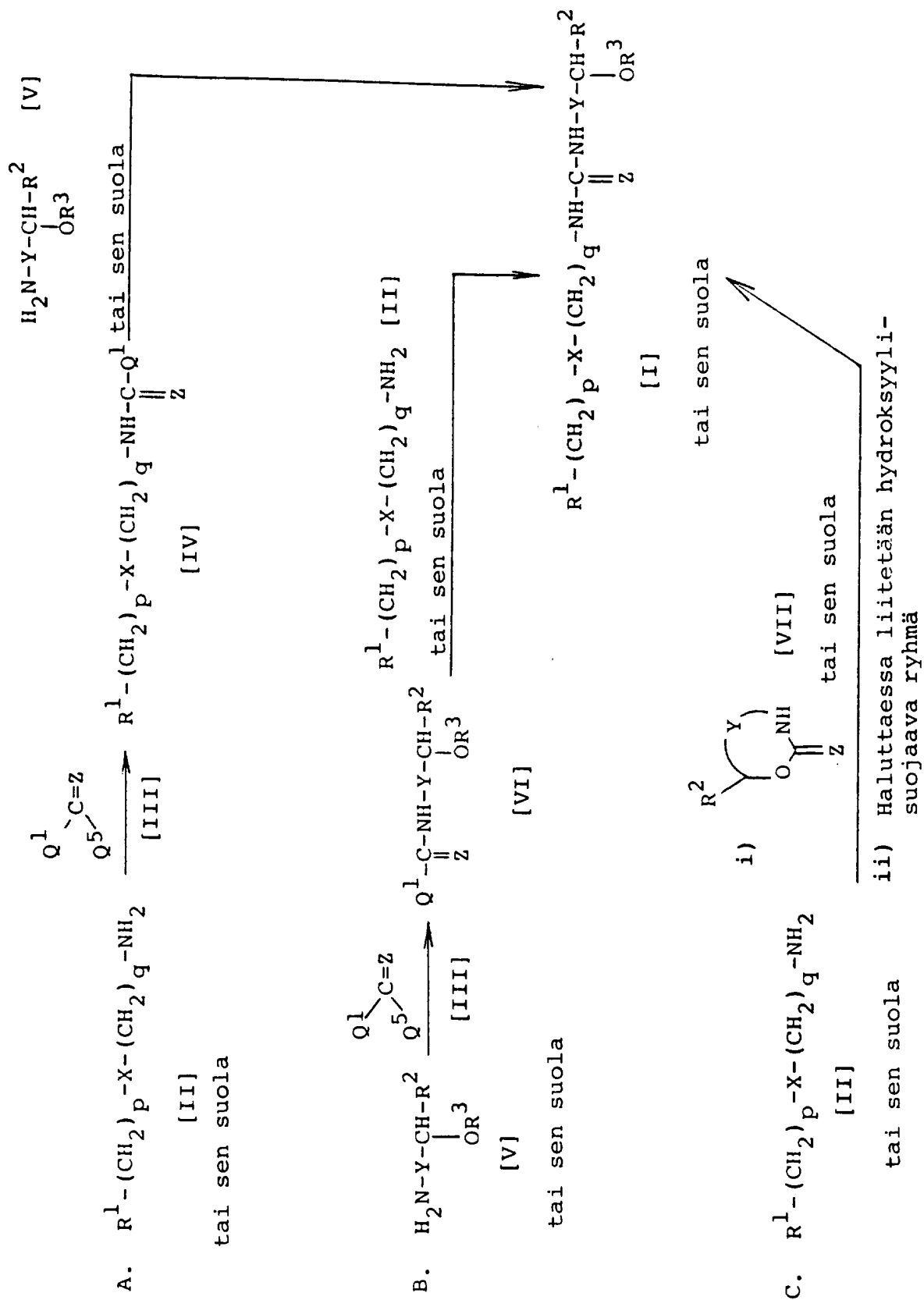
Taulukko 8

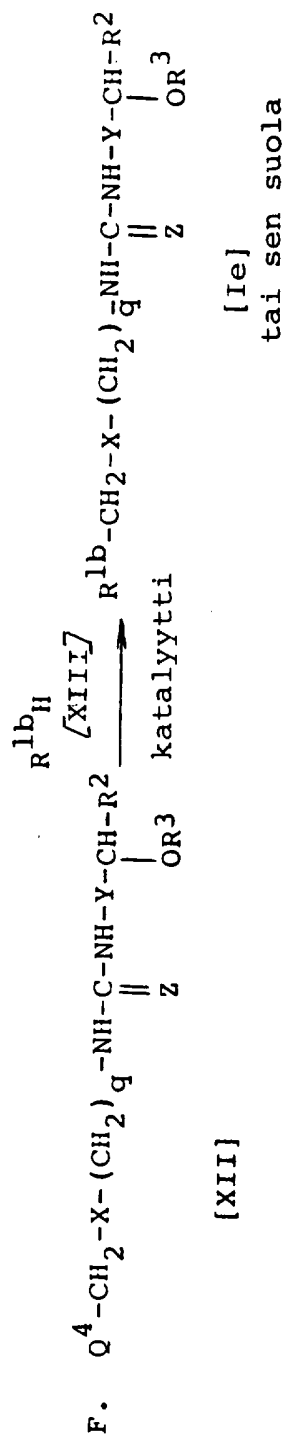
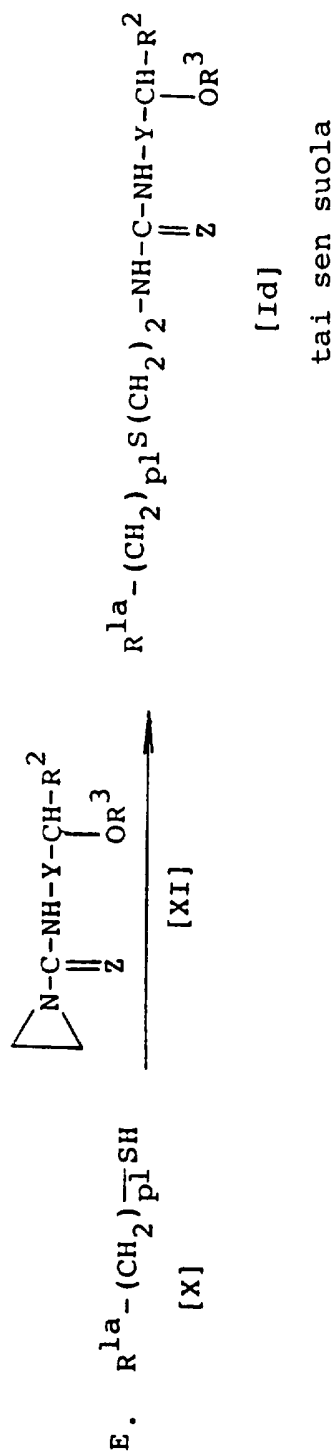
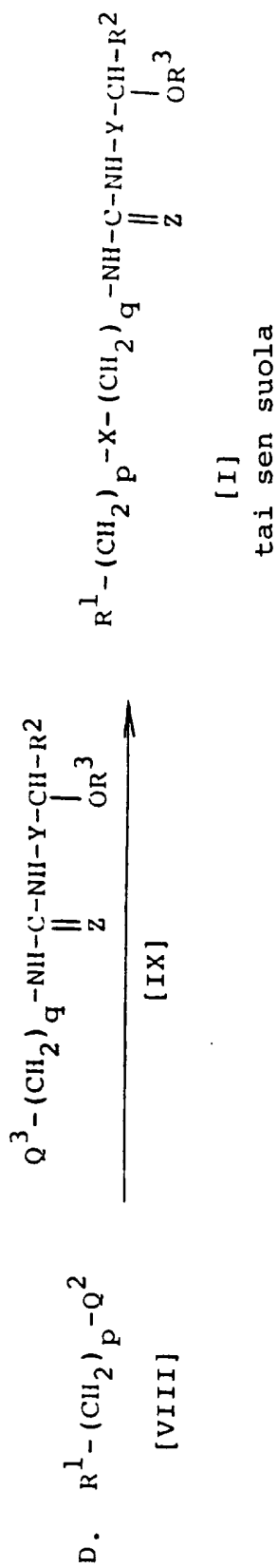
	Lääke no.	Annos (mg/kg)	Kuolleiden eläinten/Käytettyjen eläinten lukumäärä	
10	1-45	1000	0/5	

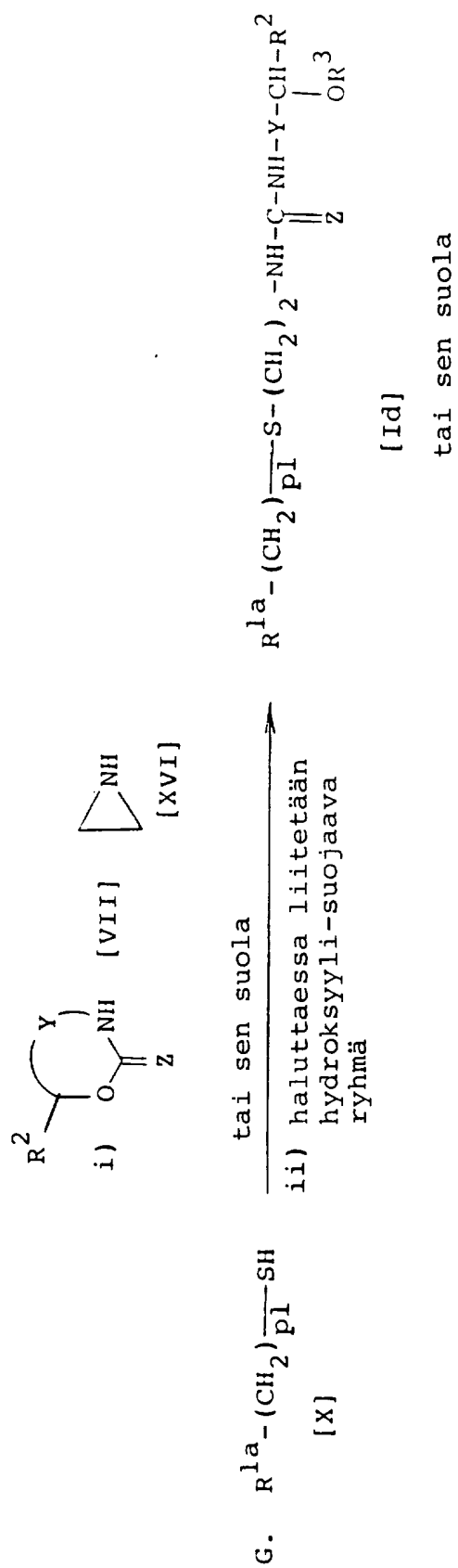
Taulukoista 1-8 on ilmeistä, että yleiskaavan (I) mukaiset amiinijohdannaiset ja niiden suolat vaikuttavat tehokkaasti hidastaen vatsahapon erittymistä ja niiden vaikutus kestää pitkään, niillä on voimakas haavaumien vastainen vaikutus, niillä on alhainen toksisuus ja siksi niillä on laaja turvallinen käyttöalue.

15 Alla kuvataan menetelmää yleiskaavan (I) mukaisen amiinijohdannaisten tai sen suolan valmistamiseksi.

20 Yleiskaavan (I) mukaiset amiinijohdannaiset tai niiden suolat valmistetaan tässä jäljempänä kuvatuilla, sinänsä hyvin tunnetuilla menetelmillä.







Kaavoissa Q^1 ja Q^5 , jotka voivat olla samat tai erilaiset, ovat poistettavia ryhmiä; Q^2 on ryhmä, joka muodostaa oksi- tai tiosidoksen, tai poistettava ryhmä; ja siinä tapauksessa, että p on 0, Q^2 on ryhmä, joka muodostaa oksi- tai tiosidoksen; Q^3 on poistettava ryhmä siinä tapauksessa, että Q^2 on ryhmä, joka muodostaa oksi- tai tiosidoksen, ja on ryhmä, joka muodostaa oksi- tai tiosidoksen siinä tapauksessa, että Q^2 on poistettava ryhmä, R^{1a} on substituoitu tai substituimaton heterosyklinen ryhmä; p^1 on 1, 2 tai 3; R^{1b} on substituoitu tai substituimaton heterosyklinen ryhmä; Q^4 on poistettava ryhmä; ja R^1 , R^2 , R^3 , p , q , X , Y ja Z merkitsevät samaa kuin edellä on määritelty. Heterosyklisinä ryhminä R^{1a} :na ja R^{1b} :na ja R^{1b} :nä voidaan käyttää samoja heterosyklisiä ryhmiä kuin edellä on kuvattu R^1 :lle, ja substituentit niille käsittävät samat substituentit kuin on kuvattu R^1 :lle.

Jokainen valmistusmenetelmistä on yksityiskoh-
taisesti kuvattu alla.

20 I) Valmistusmenetelmät A ja B

Valmistusmenetelmät A ja B voidaan suorittaa suurinpiirtein samalla tavalla.

a) Nämä valmistusmenetelmät voidaan suorittaa antamalla kaavalla $\langle IV \rangle$ esitetyn yhdisteen reagoida yhdisteen kanssa, jota edustaa kaava $\langle V \rangle$, tai sen suolan kanssa, tai antamalla kaavan $\langle VI \rangle$ mukaisen yhdisteen reagoida kaavan $\langle II \rangle$ mukaisen yhdisteen tai sen suolan kanssa, liuottimen läsnä- tai poissaollessa.

Poistettavat ryhmät Q^1 :lle kaavoissa $\langle IV \rangle$ ja $\langle VI \rangle$ käsittävät tavanomaiset poistettavat ryhmä, esim. halogeeniatomit; alkyylitioryhmät; alkyylisulfinyyli-ryhmät; aralkyylitioryhmät kuten bentsyylitio ja sellaiset; alkoksiryhmät; 1-imidatsolyyli-ryhmät; 3,5-dimetyylipyraatsolyyli-ryhmä; jne.

35 Kaavojen $\langle II \rangle$ ja $\langle V \rangle$ mukaisten yhdisteiden suolat

käsittävät suolat, joita on käytetty esimerkkinä yleiskaavan (I) mukaisten amiinijohdannaisten suolojen tapauksessa. Kuitenkin happosuolojen tapauksessa on edullista käsitellä suoloja sopivalla emäksellä, esim. alkalimetallialkoksidilla kuten natriummetoksidi tai vastaavat, 5 alkalihydroksidilla kuten kaliumhydroksidi, natriumhydroksidi tai vastaavat, tai alkalikarbonaatilla tai vastaavilla ja käyttää niitä vapaassa muodossa.

Liuottimena voidaan käyttää mitä liuotinta hyvänsä, 10 ilman erityisiä rajoituksia, kunhan sillä ei ole mitään haitallisia vaikutuksia reaktioon, ja voidaan käyttää alkoholeja kuten metanoli, etanoli, isopropanoli, etyleeniglykoli ja vastaavat; nitriilejä, kuten asetonitriili, propionitriili ja vastaavat; eettereitä 15 kuten dietyylieetteri, di-isopropyylieetteri, 1,2-dimetoksietaani, tetrahydrofuraani, dioksaani ja vastaavat; halogenoituja hiilivetyjä kuten metyleenikloridi, kloroformi, 1,2-dikloorietaani ja vastaavat; aromaattisia hiilivetyjä kuten bentseeni, tolueeni, ksyleeni ja vastaavat; 20 amideja kuten N,N-dimetyyliformamidi, N,N-dimetyyliasetamidi ja vastaavat; dimetyylisulfoksidi; pyridiini; vesi; jne., yksin tai kahden tai useamman seoksena.

Edelleen, reaktiota suoritettaessa on edullista 25 joissakin tapauksissa käyttää emästä tai raskasmetallisuolaa. Emäs käsittää epäorgaaniset emäkset, esimerkiksi alkalihydroksidit kuten kaliumhydroksidi, natriumhydroksidi ja vastaavat; alkalikarbonaatit kuten kaliumkarbonaatti, natriumkarbonaatti ja vastaavat; ja alkalivetykarbonaatit 30 kuten kaliumvetykarbonaatti, natriumvetykarbonaatti ja vastaavat, tai orgaanisia emäksiä, esim. tertiääriset amiinit kuten trietyyliamiini, N-metyylimorfoliini, N-metyylipiperidiini, pyridiini ja vastaavat. On myös mahdollista käyttää ylimäärää kaavan 35 (II) tai (V) mukaista yhdistettä toimimaan emäksenä. Raskasmetallisuola käsittää hopeanitraatin, lyijytetra-

asetaatin, merkuriasetaatin ja vastaavat.

Näillä lähtöaineilla on geometrisiä isomeerejä, tautomeerejä, optisia isomeerejä ja raseemisia isomeerejä, ja kaikkia niitä voidaan käyttää mainituissa menetelmissä. Erityisesti, koska kaavojen (V) ja (VI) mukaisilla yhdisteillä on asymmetrinen hiiliatomi molekyylissä, on edullista käyttää kaavojen (V) ja (VI) mukaisten yhdisteiden optisesti aktiivisia muotoja valmistettaessa kaavan (I) mukaisen amiinijohdannaisen tai sen suolan optisesti aktiivista muotoa.

Kaavojen (II) ja (V) mukaisten yhdisteiden tai niiden suolojen käytetyt määrät ovat edullisesti ainakin ekvimolaariset kaavojen (VI) ja (IV) mukaisten yhdisteiden määriin nähden.

Vaikka reaktiolämpötila ja reaktioaika eivät ole kriittisiä ja niitä voidaan sopivasti vaihdella riippuen reagoivista aineista, reaktio suoritetaan edullisesti -5°C - 200°C :ssa, edullisemmin 5°C - 120°C :ssa, 10 minuutista 48 tuntiin.

b) Kaavan (IV) tai (VI) mukainen yhdiste voidaan saada antamalla kaavojen (II) tai (V) mukaisen yhdisteen tai sen suolan reagoida kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa liuottimen läsnä- tai poissaollessa.

Q^1 ja Q^5 kaavassa (III), jotka voivat olla samat tai erilaiset, ovat poistettavia ryhmiä, ja poistettava ryhmä Q^5 :lle käsittää samat ryhmät kuin kuvattiin Q^1 :lle edellä mainituissa kaavoissa (IV) ja (VI).

Reaktio voidaan suorittaa suunnilleen samanlaisissa olosuhteissa kuin edellä a). Kuitenkin kun R^3 on vetyatomi kaavan (V) mukaisen yhdisteen tai sen suolan reaktiossa kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa, on edullista suorittaa reaktio -30°C - 40°C :ssa, vaikka reaktiolämpötila saattaa vaihdella riippuen reagoivista aineista.

Kaavan (III) mukaisen yhdisteen käytetty määrä on

edullisesti ainakin ekvimolaarinen kaavan (II) tai (V) mukaisen yhdisteen tai sen suolan määrään nähden. Ja on mahdollista käyttää saatua kaavan (IV) tai (VI) mukaista yhdistettä lähtöaineena myöhempään reaktioon eristämättä
5 sitä.

ii) Valmistusmenetelmä C

Tämä valmistusmenetelmä suoritetaan antamalla kaavan (II) esittämän yhdisteen tai sen suolan reagoida kaavan (VII) esittämän yhdisteen tai sen suolan kanssa liuot-
10 timen läsnä- tai poissaollessa, ja sitten, haluttaessa liittämällä hydroksyyliä suojaava ryhmä tavallisella menetelmällä.

Kaavan (VII) mukaisen yhdisteen suola käsittää suolan alkalimetallin kuten kaliumin, natriumin ja vastaavien kanssa; suolat maa-alkalimetallien kuten kalsiu-
15 min, magnesiumin ja vastaavien kanssa; ja suolat tertiääristen amiinien kuten trietyyliamiinin ja vastaavien kanssa.

Reaktiossa käytettynä liuottimena voidaan käyttää mitä tahansa liuotinta ilman erityisiä rajoituksia kunhan sillä ei ole haittavaikutuksia reaktioon. Erityisesti, esimerkkinä voidaan mainita samat liuottimet kuin on mainittu esimerkkinä valmistusmenetelmissä A ja B.

Kaavan (VII) mukaisen yhdisteen tai sen suolan
25 käytettävä määrä on edullisesti ainakin ekvimolaarinen kaavan (II) mukaisen yhdisteen tai sen suolan määrään nähden.

Vaikka reaktiolämpötila ja reaktioaika eivät ole kriittisiä ja voidaan sopivasti muuttaa riippuen reagoi-
30 vista aineista, reaktio suoritetaan edullisesti -5°C - 200°C :ssa, edullisemmin 20°C - 120°C :ssa, 10 minuutista 48 tuntiin.

Näin saatu yhdiste on kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^3 on vetyatomi ja siksi edellä kuvatut hydroksyyli-
35 ryhmää suojaavat ryhmät voidaan haluttaessa liit-

tää tavallisella menetelmällä yleiskaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen suolan saamiseksi, jossa R^3 on hydroksyyliä suojaava ryhmä.

III) Valmistusmenetelmä D

5 Tämä valmistusmenetelmä suoritetaan antamalla kaavan (VIII) esittämän yhdisteen reagoida kaavan (IX) esittämän yhdisteen kanssa liuottimen läsnä- tai poissaollessa.

10 Ryhminä Q^2 :ksi ja Q^3 :ksi kaavoissa (VIII) ja (IX), jotka voivat muodostaa oksisidoksen, voidaan käyttää esimerkiksi hydroksyyli ryhmää ja vastaavia, ja niinä, jotka voivat muodostaa tiosidoksen, voidaan käyttää esim. merkaptoryhmää, amidiinitoryhmää ja vastaavia. Poistettavina ryhminä Q^2 :ksi ja Q^3 :ksi voidaan käyttää
15 esimerkiksi halogeeniatomeja; asyylioksiryhmiä kuten asetoksi ja vastaavat; substituoituja ja substituoitumattomia aryyli-sulfonyylioksiryhmiä, kuten bentseenisulfonyylioksi, 4-metyyli-bentseenisulfonyylioksi ja vastaavat, jne.

20 Reaktiossa käytettynä liuottimena voidaan käyttää mitä tahansa liuotinta ilman erityisiä rajoituksia, kunhan sillä ei ole mitään haittavaikutuksia reaktioon. Liuottimia voidaan käyttää yksin tai kahden tai useamman seoksena, ja käsittävät esimerkiksi, alkoholit kuten
25 metanoli, etanoli, isopropanoli, etyleeniglykoli ja vastaavat; eetterit kuten tetrahydrofuraani, dioksaani ja vastaavat; ketonit kuten asetoni ja sellaiset; amidit kuten N,N-dimetyyli-formamidi, N,N-dimetyyliasetamidi ja vastaavat; vesi; jne.

30 Reaktio suoritetaan emäksisissä olosuhteissa, ja emäkset, joita voidaan käyttää tähän tarkoitukseen, käsittävät epäorgaaniset emäkset, esimerkiksi alkalimetallialkoksidi-
35 natriumhydroksidi ja vastaavat; alkalikarbonaatit kuten

kaliumkarbonaatti, natriumkarbonaatti ja vastaavat; maa-alkalimetallihydroksidit kuten kalsiumhydroksidi ja vastaavat, tai orgaaniset emäkset, esimerkiksi tertiääriset amiinit kuten trietyyliamiini ja vastaavat; jne.

- 5 Edelleen, tämä reaktio suoritetaan edullisesti inerttikaasuilmakehässä, esimerkiksi typpikaasuilmakehässä.

Vaikka reaktiolämpötila ja reaktioaika eivät ole kriittisiä ja voidaan muuttaa sopivasti riippuen reagoi-
10 vista aineista, reaktio voidaan edullisesti suorittaa -20°C - 120°C :ssa 10 minuutista 48 tuntiin.

Lisäksi, reaktio voidaan myös suorittaa kaksi-
faasisysteemissä, joka koostuu vedestä ja liuottimesta, joka ei sekoitu veden kanssa, esimerkiksi kloroformi
15 tai vastaava, faasinsiirtokatalyyttin, esim. kvaternäärisen ammoniumsuolan, kuten bentsyylietrietyyliammoniumkloridin tai vastaavan läsnäollessa, ja minkä tahansa edellä mainitun emäksen läsnäollessa.

IV) Valmistusmenetelmä E

- 20 Tämä valmistusmenetelmä suoritetaan antamalla kaavan (X) mukaisen yhdisteen reagoida kaavan (XI) mukaisen yhdisteen kanssa liuottimen läsnä- tai poissaollessa.

Tässä reaktiossa käytettynä liuottimena voidaan
25 käyttää mitä tahansa liuotinta ilman erityisiä rajoituksia, kunhan sillä ei ole mitään haittavaikutuksia reaktioon, ja liuotin käsittää eetterit kuten tetrahydrofuraani, dioksaani ja vastaavat; nitriilit kuten asetonitriili, propionitriili ja vastaavat; aromaattiset hiilivedyt kuten bentseeni, tolueeni ja vastaavat; amidit
30 kuten N,N-dimetyyliformamidi, N,N-dimetyyliasetamidi ja vastaavat; vesi; alkoholit kuten metanoli, etanoli, ja vastaavat; jne., joita voidaan käyttää yksin tai kahden tai useamman seoksena.

Suoritettaessa reaktiota on joissakin tapauksissa edullista käyttää emästä, joka käsittää esimerkiksi emäkset, joita käytetään esimerkkinä valmistusmenetelmässä D.

5 Tämä reaktio suoritetaan edullisesti inerttikaa-suilmakehässä, esimerkiksi typpikaasuilmakehässä.

Vaikka reaktiolämpötila ja reaktioaika eivät ole kriittisiä ja voidaan sopivasti muuttaa riippuen reagoivista aineista, reaktio suoritetaan edullisesti
10 -10°C - 150°C :ssa, edullisemmin huoneen lämmössä 100°C :een ulottuvassa lämpötilassa, 10 minuutista 24 tuntiin.

Reaktio suoritetaan edullisesti kaavan (XI) mukaiselle yhdisteellä, jossa R^3 on hydroksyyliä suo-
15 jaava ryhmä.

Hydroksyyliä suojaava ryhmä, joka näin saadussa yhdisteessä on, voidaan poistaa tavanomaisella tavalla, jolloin saadaan yhdiste, jossa R^3 on vetyatomi.

V) Valmistusmenetelmä F

20 Tämä valmistusmenetelmä suoritetaan antamalla kaavan (XII) esittämän yhdisteen reagoida kaavan (XIII) esittämän yhdisteen kanssa katalyytin läsnäollessa liuottimen läsnä- tai poissaollessa.

Poistettava ryhmä Q^4 :ksi kaavassa (XII) käsittää
25 esimerkiksi alkoksiryhmät, aryylioksiryhmät, asyylioksi-ryhmät ja vastaavat.

Reaktiossa käytettynä liuottimena voidaan käyttää mitä tahansa liuotinta ilman erityisiä rajoituksia kunhan sillä ei ole haittavaikutuksia reaktioon, ja liuotin
30 käsittää esimerkiksi karboksyylihapot kuten etikkahappo, voi-happo, ja vastaavat; halogenoidut hiilivedyt kuten metyleenikloridi, kloroformi, 1,2-dikloorietaani ja vas-
taavat; esterit kuten etyyliasetaatti, butyyliasetaatti ja vastaavat; eetterit kuten tetrahydrofuraani, dioksaani
35 ja vastaavat; jne.

Katalyytti käsittää Lewis-hapot kuten booritri-fluoridi ja vastaavat; kompleksiyhdisteet Lewis-hapois-ta kuten booritrifluoridi-etikkahappokompleksiyhdiste ja protonihapot kuten kloorivety, rikkihappo, p-tolueeni-
5 sulfonihappo, trifluorietikkahappo ja vastaavat. Tässä reaktiossa näitä yhdisteitä voidaan käyttää myös liuot-timina.

Vaikka reaktiolämpötila ja reaktioaika eivät ole kriittisiä ja voidaan muuttaa sopivasti riippuen reagoi-
10 vista aineista ja sellaisista, reaktio suoritetaan edul-lisesti 0°C - 50°C :ssa, 30 minuutista 5 tuntiin.

VI) Valmistusmenetelmä G

Tässä valmistusmenetelmässä suoritetaan antamalla kaavan (X) esittämän yhdisteen reagoida kaavan (VII)
15 esittämän yhdisteen tai sen suolan ja etyleeni-imiinin kanssa liuottimen läsnä- tai poissaollessa, ja sitten haluttaessa suojaamalla hydroksyyli-ryhmä.

Liuottimena voidaan käyttää mitä tahansa liuotin-ta ilman erityisiä rajoituksia, kunhan sillä ei ole hait-tavaikutuksia reaktioon, ja voidaan käyttää alkoholeja
20 kuten metanoli, etanoli, isopropanoli, etyleeniglykoli ja vastaavat; nitriilejä kuten asetonitriili, propionit-riili ja vastaavat; eettereitä kuten tetrahydrofuraani, dioksaani ja vastaavat; halogenoituja hiilivetyjä kuten
25 metyleenikloridi, kloroformi, 1,2-dikloorietaani ja vastaavat; aromaattisia hiilivetyjä kuten bentseeni, to-lueeni, ksyleeni ja vastaavat, amideita kuten N,N-di-metyyli-formamidi, N,N-dimetyyliasetamidi ja vastaavat;
30 dimetyylisuofoksidi; vesi; jne., yksin tai kahden tai useamman seoksena.

Reaktiota suoritettaessa on edullista joissakin tapauksissa käyttää emästä. Emäs käsittää samat emäk-set kuin on kuvattu valmistusmenetelmässä D.

Edelleen, tämä reaktio suoritetaan edullisesti
35 inerttikaasuilmakehässä, esim. typpikaasuilmakehässä.

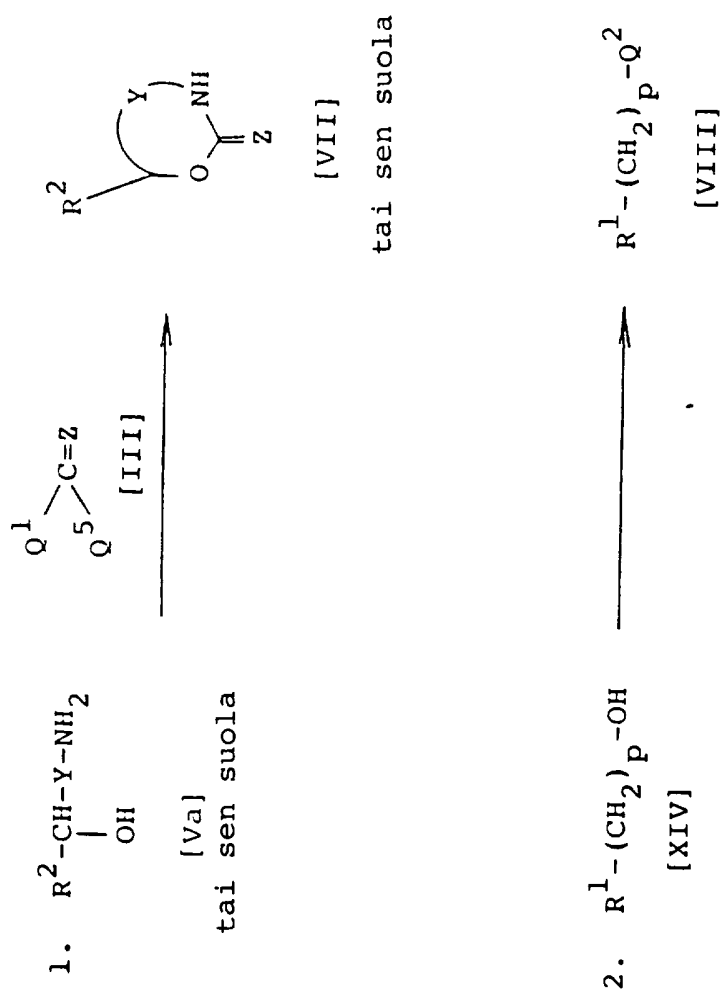
Kaavan (X) esittämän yhdisteen, kaavan (VII) esittämän yhdisteen tai sen suolan ja etyleeni-imiinin lisäysjärjestys ei ole kriittinen ja voidaan sopivasti määrittää.

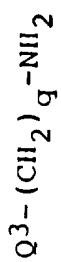
- 5 Vaikka reaktiolämpötila ja reaktioaika eivät ole kriittisiä ja voidaan sopivasti muuttaa riippuen reagoivista aineista, reaktio suoritetaan edullisesti -10°C - 200°C :ssa 10 minuutista 48 tuntiin.

- 10 Näin saatu yhdiste on kaavan (Id) mukainen yhdiste, jossa R^3 on vetyatomi, ja siksi edellä kuvattu hydroksyyliä suojaava ryhmä voidaan haluttaessa tuottaa tavanomaisella menetelmällä, jolloin saadaan kaavan (Id) mukainen yhdiste tai sen suola, jossa R^3 on hydroksyyliä suojaava ryhmä.

- 15 Kaavojen (II), (III), (V), (X) ja (XIII) esittämät lähtöaineet, jotka sisältävät myös uusia yhdisteitä, on helppo valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla, kuvatuilla ja niiden kaltaisilla menetelmillä.

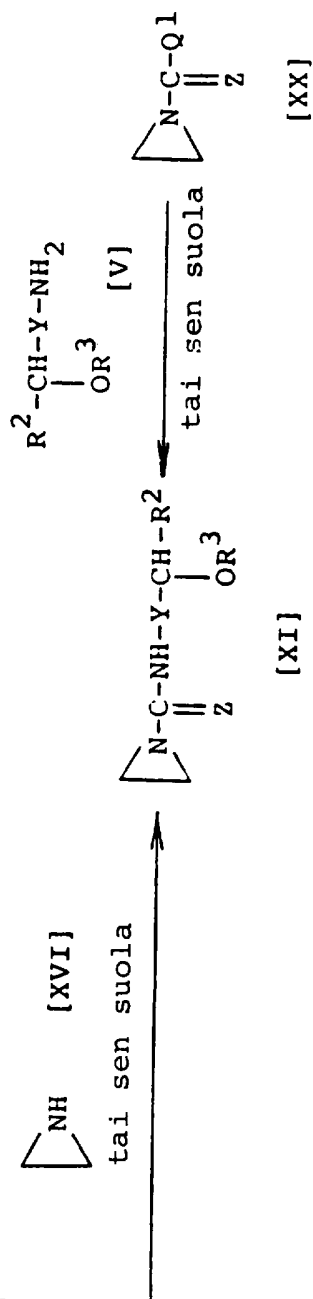
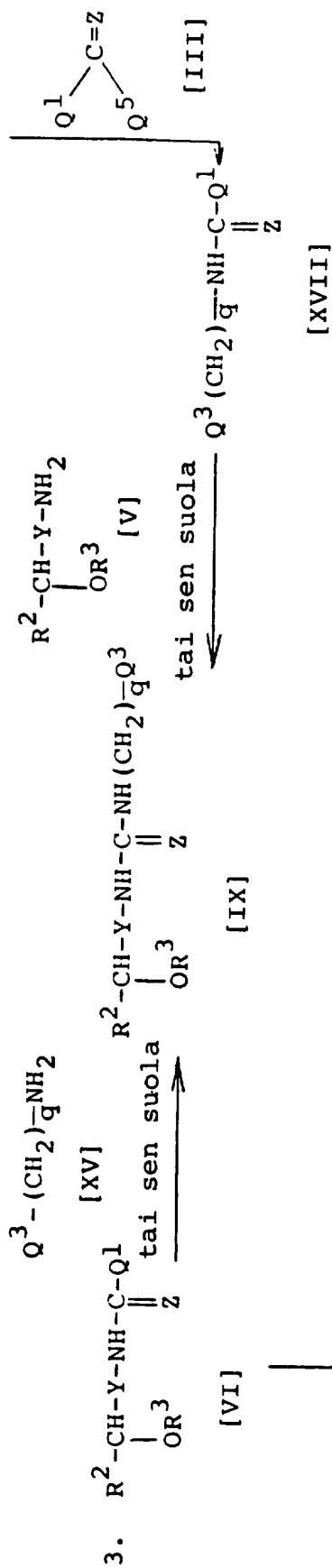
- 20 Kaavojen (VII), (VIII), (IX), (XI) ja (XII) esittämät lähtöaineet valmistetaan seuraavassa kaaviossa esitetyllä tavalla:

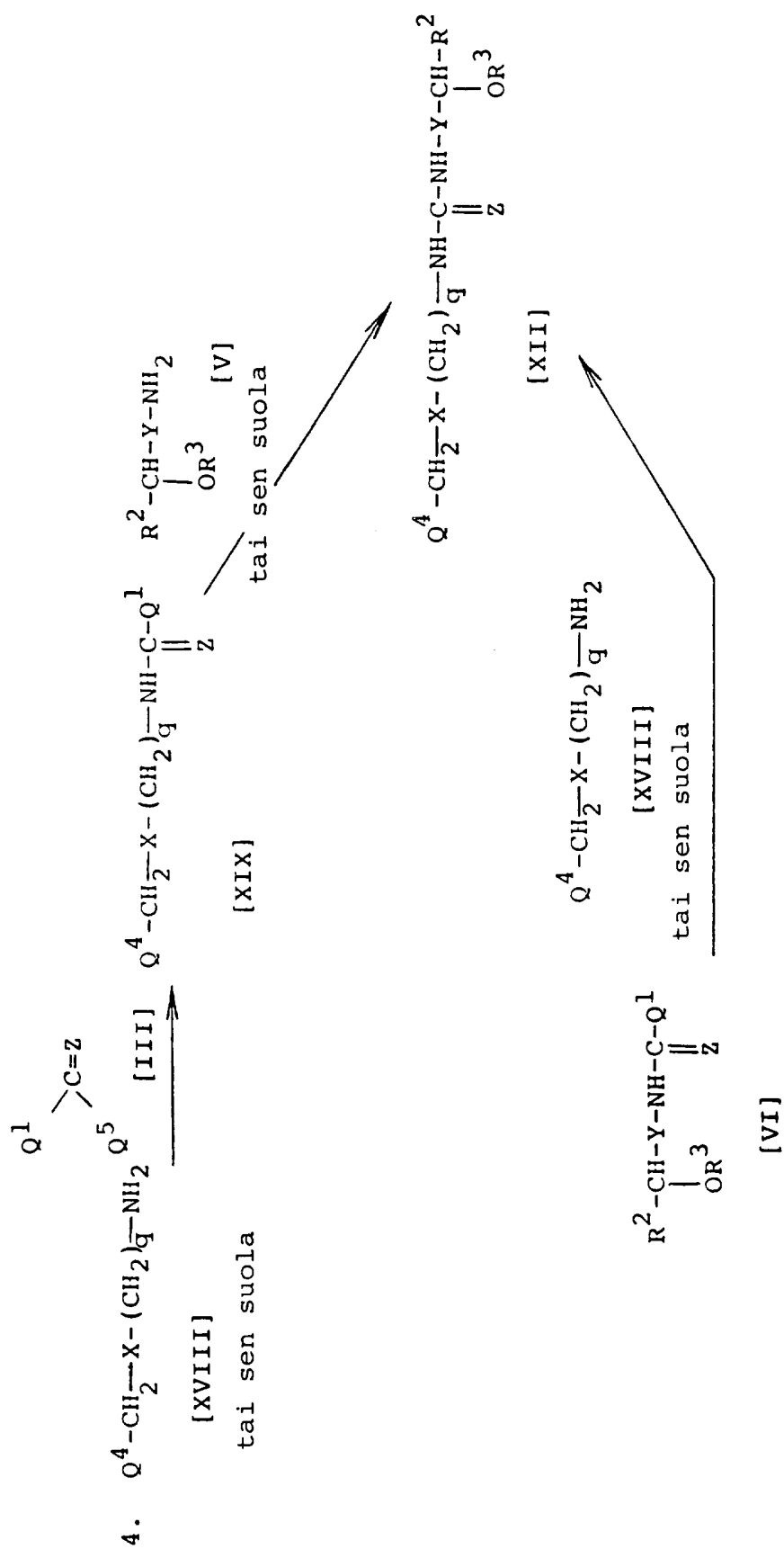




[XV]

tai sen suola





1) Menetelmä kaavan (VII) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi (tapa 1)

Tämä menetelmä suoritetaan antamalla kaavan (Va) mukaisen yhdisteen tai sen suolan reagoida kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa liuottimen läsnä- tai poissaollessa.

Liuotin voi olla mikä tahansa liuotin kunhan se ei vaikuta haitallisesti reaktioon, eikä ole erityisiä rajoituksia. Erityisesti, se käsittää ne, jotka on esimerkkinä mainittu valmistusmenetelmissä A ja B.

Kaavan (III) mukaisen yhdisteen määrä, joka käytetään, on edullisesti ainakin ekvimolaarinen kaavan (Va) mukaisen yhdisteen tai sen suolan määrään nähden.

Vaikka reaktiolämpötila ja reaktioaika eivät ole kriittisiä ja voidaan sopivasti muuttaa riippuen reagoivista aineista, reaktio suoritetaan edullisesti 10°C - 200°C :ssa 10 minuutista 24 tuntiin.

2) Kaavan (VIII) mukaisen yhdisteen valmistusmenetelmä (tapa 2)

Tämä menetelmä suoritetaan tavanomaisella menetelmällä, ja yhdiste (VIII), jossa Q^2 on halogeeniatomi tai asyylioksiryhmä, voidaan helposti saada, tässä järjestyksessä, halogenoimalla tai asyloimalla kaavan (XIV) mukainen yhdiste, esim. tionyylikloridilla tai etikkahappoanhydridillä. Edelleen, yhdiste (VIII), jossa Q^2 on amidiinitoryhmä, voidaan helposti saada, esimerkiksi antamalla yhdisteen (XIV) reagoida tioureaan kanssa happamissa olosuhteissa. Ja näin saatu yhdiste (VIII), jolla on amidiinitoryhmä Q^2 :na, hydrolysoidaan, jolloin saadaan yhdiste (VIII), jolla on merkaptoryhmä Q^2 :na.

3) Menetelmä kaavan (IX) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi (tapa 3)

Tämä menetelmä suoritetaan antamalla kaavan (VI) esittämän yhdisteen reagoida kaavan (XV) mukaisen yhdisteen tai sen suolan kanssa, tai antamalla kaavan (V) esittämän yhdisteen tai sen suolan reagoida kaavan (XVII) esittämän yhdisteen kanssa, joka on saatu antamalla

kaavan (XV) esittämän yhdisteen tai sen suolan reagoida kaavan (III) esittämän yhdisteen kanssa.

Reaktio voidaan suorittaa suunnilleen samalla tavalla kuin valmistusmenetelmissä A ja B. Vaikka reaktio-
5 lämpötila ja reaktioaika eivät ole kriittisiä ja niitä voidaan sopivasti muuttaa riippuen reagoivista aineista, reaktio suoritetaan edullisesti -30°C - 200°C :ssa, edullisemmin -20°C - 120°C :ssa, 10 minuutista 48 tuntiin.

Joissakin tapauksissa reaktio suoritetaan edullisesti inertissä kaasuilmakehässä, esim. typpi-ilmakehässä.
10

4) Kaavan (XI) mukaisen yhdisteen valmistusmenetelmä (tapa 3)

Tämä menetelmä suoritetaan antamalla kaavan (VI) esittämän yhdisteen reagoida kaavan (XVI) esittämän etyleeni-imiinin tai sen suolan kanssa, tai antamalla kaavan (XX) esittämän yhdisteen reagoida kaavan (V) esittämän yhdisteen tai sen suolan kanssa.
15

Reaktio voidaan suorittaa suunnilleen samalla tavalla kuin valmistusmenetelmissä A ja B.
20

Edelleen, tässä reaktiossa R^3 on edullisesti hydroksyyliä suojaava ryhmä, ja tässä tapauksessa, saatua yhdistettä voidaan käyttää lähtöaineena valmistusmenetelmässä E.

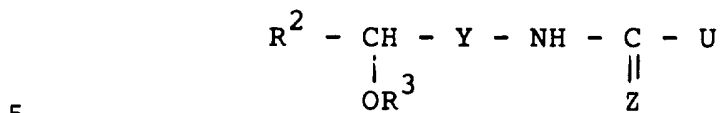
5) Menetelmä kaavan (XII) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi (tapa 4)
25

Tämä menetelmä suoritetaan antamalla kaavan (V) esittämän yhdisteen tai sen suolan reagoida kaavan (XIX) mukaisen yhdisteen kanssa, joka on valmistettu kaavan (XVIII) mukaisen yhdisteen tai sen suolan reaktiolla kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa, tai antamalla kaavan (VI) mukaisen yhdisteen reagoida kaavan (XVIII) mukaisen yhdisteen tai sen suolan kanssa.
30

Tämä reaktio voidaan suorittaa suunnilleen samalla tavalla kuin valmistusmenetelmissä A ja B.
35

Jotkut näistä välituotteista ovat uusia yhdisteitä.

Uudet yhdisteet ovat, esim. seuraavien kaavojen esittämiä yhdisteitä:



jossa U on mikä tahansa poistettavista ryhmistä, jotka on kuvattu Q¹:lle tai etyleeni-iminoryhmä, ja R², R³, Y ja Z merkitsevät samaa kuin edellä on kuvattu, ja



15 jossa Z¹ on nitrometyleeniryhmä, alkyyylisulfonyyli-iminoryhmä, substituoitu tai substituoimaton aryyylisulfonyyli-iminoryhmä, syaani-iminoryhmä, sulfamoyyli-iminoryhmä, ja R² ja Y merkitsevät samaa kuin edellä, tai niiden suola.

20 Yllä mainituissa valmistusmenetelmissä ja menetelmissä lähtöaineiden valmistamiseksi, voidaan aktiiviset ryhmät kuten hydroksyyli-ryhmä, aminoryhmä, karboksyyli-ryhmä tai vastaavat sopivasti suojata vastaavalla suojarahmällä ja sitten poistaa ne niistä tavanomaisella tavalla.

25 Suojaryhmät hydroksyyli-ryhmälle käsittävät ne ryhmät, jotka yleisesti tunnetaan hydroksyyliä suojaavina, esimerkiksi ne, jotka mainittiin esimerkkinä edellä hydroksyyliä suojaavana ryhmänä R³:lle. Suojaryhmät aminoryhmälle käsittävät yleisesti aminoryhmän suojaryhminä
30 tunnetut ryhmät, esimerkiksi formyyliryhmät; C₂₋₅-alkano-
yyliryhmät kuten asetyyli, propionyyli, isovaleryyli, pivaloyyli, ja vastaavat; aroyyliryhmät kuten bentsooyli, toluoyyli, 2-naftoyyli ja vastaavat; alkoksikarbonyyli-
ryhmät kuten etoksikarbonyyli, isopropoksikarbonyyli,
35 tert-butoksikarbonyyli ja vastaavat; halogeeni-C₂₋₅-alka-
noyyliryhmät kuten monoklooriasetyyli, diklooriasetyyli ja vastaavat; furoyyliryhmä; trietyyliryhmä; 2-nitrofe-

nyylitio; 2,4-dinitrofenyyli-; orgaaniset silyyliä sisältävät ryhmät kuten trimetyylisilyyli, tert-butyylidimetyylisilyyli ja vastaavat; jne. Suojaavat ryhmät karboksyyli-ryhmälle käsittävät yleisesti karboksyyli-ryhmän suojaryhminä tunnetut ryhmät, esimerkiksi alkyyli-ryhmät; bentsyyli-ryhmä; p-nitrobentsyyli-ryhmä; p-metoksibentsyyli-ryhmä; difenyyli-ryhmä; trityyli-ryhmä; orgaaniset silyyliä sisältävät ryhmät kuten trimetyylisilyyli, tert.-butyyli-ryhmä ja vastaavat; jne.

- 10 Näin saatu kaavan (I) mukainen amiinijohdannainen tai sen suola voidaan helposti eristää ja kerätä tavanomaisilla menetelmillä, esim. uudelleen kiteytyksellä, konsentroimalla, uuttamalla, optisella resoluutiolla, pylväskromatografiolla tai vastaavilla. Kaavan (I) esittämä yhdiste, jossa R^3 on vetyatomi, voidaan edelleen muuttaa kaavan (I) esittämäksi yhdisteeksi, jossa R^3 on hydroksyyliä suojaava ryhmä tavanomaisella menetelmällä, ja yhdiste, jossa R^3 on hydroksyyliä suojaava ryhmä, voidaan muuttaa yhdisteeksi, jossa R^3 on vetyatomi poistamalla hydroksyyliä suojaava ryhmä tavanomaisella menetelmällä. Esimerkiksi kaavan (I) esittämä yhdiste, jossa R^3 on vetyatomi, voidaan muuttaa kaavan (I) esittämäksi yhdisteeksi, jossa R^3 on asyyli-ryhmä, esim. asetyyli-ryhmä, asyloimalla edellinen. Kun R^3 on hydroksyyliä suojaava ryhmä, esim. tert.-butyyli-ryhmä, tämä ryhmä voidaan poistaa hydrolysoimalla käsittelemällä /tetra(n-butyli)/ammoniumfluoridilla. Kaavan (I) esittämä yhdiste, jossa R^1 :llä tai R^2 :llä on substituentti, esimerkiksi hydroksyyli-ryhmä, muutetaan asyloimalla halutuksi yhdisteeksi, jossa R^1 tai R^2 on substituoitu asyylioksi-ryhmällä. Kaavan (I) esittämä yhdiste, jossa R^1 :llä tai R^2 :llä on substituenttina nitro-ryhmä, muutetaan pelkistämällä halutuksi yhdisteeksi, jossa R^1 :llä tai R^2 :llä on aminoryhmä substituenttina.

- 35 Kaavan (I) mukainen amiinijohdannainen tai sen suola voidaan näin muuttaa toiseksi halutuksi yhdisteeksi tavanomaisella tavalla. Edelleen, kaavan (I) mukaisen

amiinijohdannaisen suola voidaan helposti saada amiinijohdannaisesta vapaassa tilassa tavanomaisella tavalla.

5 Haavaumia ehkäisevät aineet, jotka sisältävät kaa-
van (I) mukaisia amiinijohdannaisia tai niiden suoloja,
valmistetaan tavanomaisella tavalla tablettien, kovien
kapselien, pehmeiden kapselien, rakeiden, jauheen, hie-
nojen rakeiden, pillereiden, lääkenappien, voiteiden,
10 lääkepuikkojen, injektioiden, suspensioiden, emulsioiden,
tippojen, siirappien tai vastaavien muotoon, ja voidaan
antaa joko suun kautta tai ruoansulatuskanavan ulkopuo-
lisesti, ja erityisesti suun kautta antaminen on edullis-
ta.

15 Kun on tarkoituksena valmistaa niitä erilaisiin
muotoihin suun kautta tai ruoansulatuskanavan ulkopuo-
lisesti annettavaksi, valmistus voi tapahtua käyttämäl-
lä farmaseuttisesti sopivia lisäaineita, joita tavalli-
sesti käytetään, kuten täyteaineet, sideaineet, voitelu-
aineet, hajottajat, pohjat lääkepuikkoja varten ja vas-
taavat. Edelleen, jos tarvitaan, voidaan käyttää myös
20 muita lisäaineita kuten isotonisoijia, stabiloijia, dis-
pergoijia, antioksidantteja, väriaineita, hajusteita, pus-
kureita ja vastaavia.

25 Kaavan (I) mukaista amiinijohdannaista tai sen suo-
laa annetaan tavallisesti suun kautta tai ruoansulatuska-
navan ulkopuolisesti aikuiselle annoksena 0,001 mg/kg -
10 mg/kg päivässä 1-4 annoksena, vaikka annostusta ja
antamisaikoja voidaan sopivasti vaihdella riippuen anto-
tavasta ja potilaan oireista.

30 Seuraavaksi tätä keksintöä selitetään alla viita-
ten esimerkkeihin ja valmistusesimerkkeihin, jotka eivät
millään tavoin rajoita vaan valaisevat keksintöä.

Esimerkki 1

(1) 600 ml:n kanssa etanolia sekoitettiin 153 g furfuryylialkoholia, 128 g dimetyyliamiinihydrokloridia ja 70 g paraformaldehydiä, ja saadun seoksen annettiin reagoida palautusjäähdytyksessä 2 tuntia. Sen jälkeen lisättiin vielä 70 g paraformaldehydiä, ja seos, joka näin saatiin, sai reagoida palautusjäähdytyksessä 18 tuntia. Kun reaktio oli täysin tapahtunut, liuotin poistettiin tislamalla alipaineessa ja 500 ml vettä ja 86 g vedetöntä natriumkarbonaattia lisättiin saatuun jäännökseen. Öljymäinen aine, joka erottui, uutettiin kolmella 500 ml:n erällä dietyylieetteriä, ja uutteen yhdistettiin ja kuivattiin sitten vedettömän magnesiumsulfaatin yllä, jonka jälkeen liuotin poistettiin tislamalla alipaineessa. Näin saatu öljymäinen aine tislattiin alipaineessa, jolloin saatiin 105 g (saanto 43,4 %) 5-(dimetyyliamino)metyyli-2-furfuryylialkoholia, jolla oli kiehumispiste 128-133°C/15 mm Hg.

(2) Liuokseen, jossa oli 50,0 g kysteamiinihydrokloridia 180 ml:ssa konsentroitua kloorivetyhappoa, lisättiin pisaroittain 68,3 g 5-(dimetyyliamino)metyyli-2-furfuryylialkoholia, joka saatiin edellä kohdassa (1), sekoittaen 0°C - 5°C:ssa. Lisäyksen jälkeen saadun seoksen annettiin reagoida 0°C - 5°C:ssa 20 tuntia. Siihen lisättiin 400 ml vettä, ja näin saatu seos neutraloitiin natriumkarbonaatilla, ja säädettiin sitten pH 10:een 10 N natriumhydroksidin vesiliuoksella. Erottunut öljymäinen aine uutettiin 500 ml:lla kloroformia, ja uute kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin yllä, jonka jälkeen liuotin poistettiin tislamalla alipaineessa, jolloin saatiin 42,5 g (saanto 45 %) 2-{5-(dimetyyliamino)metyyli-2-furyyli}metyylitio-etyyliamiinia, jonka kiehumispiste oli 120-130°C/1 mm Hg.

(3) 200 ml:aan dioksaania lisättiin 40,0 g 2-{5-(dimetyyliamino)metyyli-2-furyyli}metyylitio-etyyliamii-

nia, joka saatiin edellä kohdassa (2) ja 61,7 g 1,1-bis-(metyylitio)-2-nitroeteeniä, ja saadun seoksen annettiin reagoida palautusjäähdytyksessä 10 minuuttia. Kun reaktio oli täydellinen, liuotin poistettiin tislamalla alipaineessa, ja 200 ml etanolia lisättiin saatuun jäännökseen, jonka jälkeen liukenemattomat aineet poistettiin suodattamalla. Liuotin poistettiin tislamalla alipaineessa, ja saatu jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla (Wako Silica Gel C-200, eluentti; kloroformi: etanoli = 30:1 tilavuuksissa), jolloin saatiin 44 g (saanto 71,3 %) 1-{2-[(5-(dimetyyliamino)metyyli-2-furyyli)metyylitio]-etyyliamino}-1-metyylitio-2-nitroeteeniä, jonka sulamispiste oli 71°C.

(4) 6 ml:aan etanolia liuotettiin 1,0 g edellä kohdassa (2) saatua 1-{2-[(5-(dimetyyliamino)metyyli-2-furyyli)-metyylitio]-etyyliamino}-1-metyylitio-2-nitroeteeniä, ja 2,0 g DL- β -hydroksifenetyyliamiinia, ja saadun liuoksen annettiin reagoida palautusjäähdytyksessä 2 tuntia. Kun reaktio oli täydellinen, liuotin poistettiin tislamalla alipaineessa, ja saatu jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla (Wako Silica Gel C-200, eluentti; kloroformi: etanoli = 10:1 tilavuuksissa), ja uudelleenkiteytettiin asetonitriilistä, jolloin saatiin 0,95 g (saanto 71 %) N-{2-[(5-(dimetyyliamino)metyyli-2-furyyli)metyylitio]etyyli}-N'- β -hydroksifenetyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiinia, jolla oli sulamispiste 115-116°C.

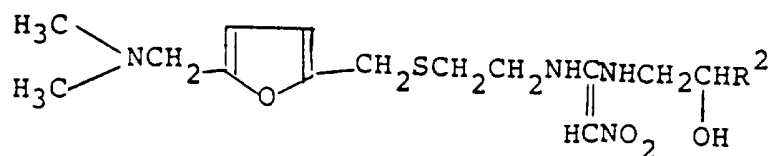
Alkuaineanalyysin arvot ($C_{20}H_{28}N_4O_4S_1$:lle)

Laskettu (%): C: 57,12; H: 6,71; N: 13,32

Löydetty (%): C: 57,34; H: 6,97; N: 13,23.

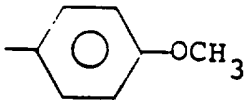
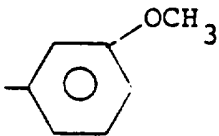
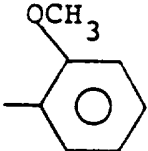
Taulukossa 9 luetellut yhdisteet saatiin samalla tavalla kuin edellä on kuvattu.

Taulukko 9



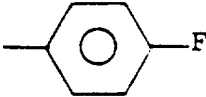
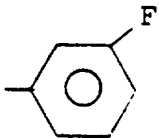
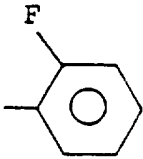
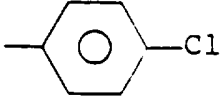
R ²	Fysikaaliset ominaisuudet
	Sulamispiste: 131°C Alkuaineanalyysin arvot (C₂₀H₂₈N₄O₅S₁):lle Laskettu (%) : C: 55.03, H: 6.46, N: 12.84 Löydetty (%): C: 55.27, H: 6.71, N: 13.00
 Öljyinen	NMR (d₆-DMSO) δ -arvot: 2.15 (6H, s, -CH₃ x 2), 2.44-2.89 (2H, m, >CH₂), 3.07-3.65 (4H, m, >CH₂ x 2), 3.42 (2H, s, >CH₂), 3.94 (2H, s, >CH₂), 4.75 (1H, m, -CH-), 6.20 (1H, d, furaanirenkaan H), 6.29 (1H, d, furaanirenkaan H), 6.55-7.42 (6H, m, >NH, =CH-, bentseenirenkaan H x 4), 10.27 (1H, bs, >NH)
	jatkuu

Taulukko 9 (jatk.)

 öljyinen	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 2.08 (6H, s, -CH₃ x 2), 2.56-3.02 (2H, m, >CH₂), 3.12-3.70 (6H, m, >CH₂ x 3), 3.82 (2H, s, >CH₂), 3.85 (3H, s, -CH₃), 4.90 (1H, m, -CH- OH), 6.24 (2H, s, furaanirenkaan H x 2), 6.68 (1H, s, =CH-), 6.98, 7.48 (4H, AA', BB', bentseenirenkaan H x 4), 7.90-8.40 (1H, b, >NH)
	Sulamispiste: 130-131°C
 öljyinen	NMR (d₆-DMSO) δ-arvot: 2.18 (6H, s, -CH₃ x 2), 2.47-2.95 (2H, m, >CH₂), 3.45 (2H, s, >CH₂), 3.16-3.66 (4H, m, >CH₂ x 2), 3.90 (2H, s, >CH₂), 3.93 (3H, s, -CH₃), 5.20 (1H, m, -CH- OH), 6.34 (2H, s, furaanirenkaan H x 2), 6.54-7.83 (6H, m, =CH-, >NH, bentseenirenkaan H x 4), 10.31 (1H, bs, >NH)

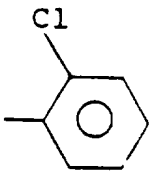
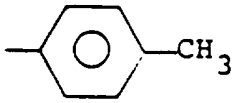
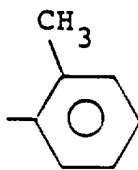
jatkuu

Taulukko 9 (jatk.)

	Sulamispiste: 125-126°C
	Sulamispiste: 125-126°C
	Sulamispiste: 102-103°C NMR (CDCl₃) δ-arvot: 2.10 (6H, s, -CH₃ x 2), 2.60-2.97 (2H, m, >CH₂), 3.17-3.71 (4H, m, >CH₂ x 2), 3.38 (2H, s, >CH₂), 3.78 (2H, s, >CH₂), 5.28 (1H, m, -CH- OH), 6.20 (2H, s, furaanirenkaan H x 2), 6.65 (1H, s, =CH-), 6.86-7.90 (4H, m, bentseenirenkaan H x 4), 10.30 (1H, bs, >NH)
	Sulamispiste: 123-124°C

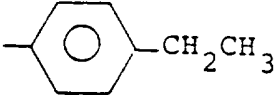
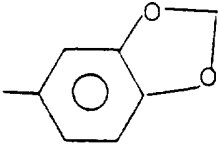
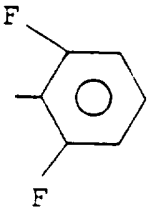
jatk.

Taulukko 9 (jatkoa)

 öljyinen	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 2.14 (6H, s, -CH₃ x 2), 2.63-3.07 (2H, m, >CH₂), 3.28-3.79 (4H, m, >CH₂ x 2), 3.45 (2H, s, >CH₂), 3.90 (2H, s, >CH₂), 5.46 (1H, m, -CH- OH), 6.35 (2H, s, furaanirenkaan H x 2), 6.81 (1H, s, =CH-), 7.23-8.45 (5H, m, >NH, bentseenirenkaan H x 4), 10.45 (1H, bs, >NH)
	Sulamispiste: 111-113°C
	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 2.08 (6H, s, -CH₃ x 2), 2.36 (3H, s, -CH₃), 2.58-3.98 (2H, m, >CH₂), 3.16-3.65 (4H, m, >CH₂ x 2), 3.36 (2H, s, >CH₂), 3.79 (2H, s, >CH₂), 5.20 (1H, m, -CH- OH), 6.22 (2H, s, furaanirenkaan H x 2), 6.65 (1H, s, =CH-), 7.10-7.81 (4H, m, bentseenirenkaan H x 2), 10.19 (1H, bs, >NH)

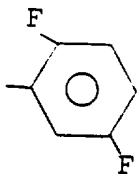
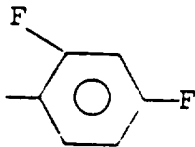
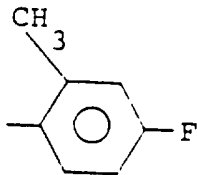
jatk.

Taulukko 9 (jatk.)

	Sulamispiste: 116-117°C
	Sulamispiste: 113-114°C NMR (CDCl₃) δ-arvot: 2.01 (6H, s, -CH₃ x 2), 2.64-2.98 (2H, m, >CH₂), 3.09-3.65 (4H, m, >CH₂ x 2), 3.29 (2H, s, >CH₂), 3.77 (2H, s, >CH₂), 4.87 (1H, m, -CH- OH), 6.00 (2H, s, -OCH₂O-), 6.11 (2H, s, furaanirenkaan H x 2), 6.55 (1H, s, =CH-), 6.78-7.68 (3H, m, bentseenirenkaan H x 3), 7.71-8.18 (1H, b, >NH)
 Öljyinen	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 2.15 (6H, s, -CH₃ x 2), 2.57-2.96 (2H, m, >CH₂), 3.10-3.92 (4H, m, >CH₂ x 2), 3.36 (2H, s, >CH₂), 3.72 (2H, s, >CH₂), 5.29 (1H, m, -CH- OH), 6.14 (2H, s, furaanirenkaan H x 2), 6.59 (1H, s, =CH-), 6.44-7.56 (4H, m, bentseenirenkaan H x 3, >NH), 10.31 (1H, bs, >NH)

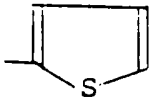
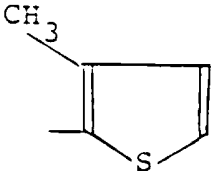
jatk.

Taulukko 9 (jatk.)

	Sulamispiste: 114°C
	Sulamispiste: 94-96°C
 Öljyinen	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 2.10 (6H, s, -CH₃ x 2), 2.35 (3H, s, -CH₃), 2.60-2.98 (2H, m, >CH₂), 3.10-3.65 (4H, m, >CH₂ x 2), 3.36 (2H, s, >CH₂), 3.78 (2H, s, >CH₂), 5.15 (1H, m, -CH-), 5.95 (1H, bs, OH -OH), 6.20 (2H, s, furaanirenkaan H x 2), 6.62 (1H, s, =CH-), 6.71-7.82 (4H, m, >NH, bentseenirenkaan H x 3), 10.25 (1H, bs, >NH)

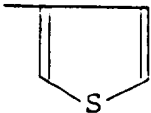
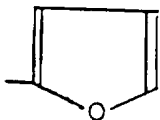
jatk.

Taulukko 9 (jatk.)

 Öljyinen	NMR (d_6-DMSO) δ-arvot: 2.06 (6H, s, $-CH_3 \times 2$), 2.37-2.76 (2H, m, $>CH_2$), 3.07-3.58 (4H, m, $>CH_2 \times 2$), 3.35 (2H, s, $>CH_2$), 3.78 (2H, s, $>CH_2$), 4.95 (1H, m, $-\underline{CH}-$), 6.06 (1H, d, furaanirenkaan H), 6.14 (1H, d, furaanirenkaan H), 6.49 (1H, s, $=CH-$), 6.76-7.03 (2H, m, tiofeenirenkaan H $\times 2$), 7.23-7.42 (1H, m, tiofeenirenkaan H)
 Öljyinen	NMR ($CDCl_3$) δ-arvot: 2.05 (6H, s, $-CH_3 \times 2$), 2.13 (3H, s, $-CH_3$), 2.50-2.89 (2H, m, $>CH_2$), 3.08-3.68 (4H, m, $>CH_2 \times 2$), 3.31 (2H, s, $>CH_2$), 3.69 (2H, s, $>CH_2$), 5.14 (1H, m, $-\underline{CH}-$), 6.08 (2H, s, furaanirenkaan H $\times 2$), 6.51 (1H, s, $=CH-$), 6.69 (1H, d, tiofeenirenkaan H), 7.05 (1H, d, tiofeenirenkaan H), 10.28 (1H, bs, $>NH$)

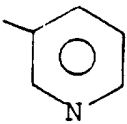
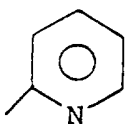
jatk.

Taulukko 9 (jatk.)

 Öljyinen	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 2.14 (6H, s, -CH₃ x 2), 2.48-3.05 (2H, m, >CH₂), 3.18-3.68 (4H, m, >CH₂ x 2), 3.40 (2H, s, >CH₂), 3.78 (2H, s, >CH₂), 5.03 (1H, m, -CH- OH), 5.68 (1H, bs, -OH), 6.18 (2H, s, furaanirenkaan H x 2), 6.64 (1H, s, =CH-), 6.90-7.98 (4H, m, >NH, tiofeenirenkaan H x 3), 10.28 (1H, bs, >NH)
 Öljyinen	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 2.14 (6H, s, -CH₃ x 2), 2.60-2.92 (2H, m, >CH₂), 3.14-3.86 (4H, m, >CH₂ x 2), 3.40 (2H, s, >CH₂), 3.76 (2H, s, >CH₂), 4.96 (1H, m, -CH- OH), 5.42 (1H, bs, -OH), 6.19 (2H, s, furaanirenkaan H x 2) 6.38 (2H, s, furaanirenkaan H x 2), 6.63 (1H, s, =CH-), 7.41 (1H, s, furaanirenkaan H), 7.80 (1H, bs, >NH), 10.32 (1H, bs, >NH)

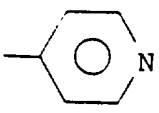
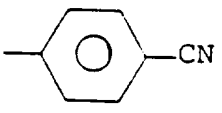
jatk.

Taulukko 9 (jatk.)

	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 2.09 (6H, s, -CH₃ x 2), 2.50-2.95 (2H, m, >CH₂), 3.00-3.90 (4H, m, >CH₂ x 2), 3.30 (2H, s, >CH₂), 3.67 (2H, s, >CH₂), 4.90 (1H, m, -CH- OH), 6.04 (2H, s, furaanirenkaan H x 2), 6.47 (1H, s, =CH-), 7.15 (1H, m, pyridiinirenkaan H), 7.68 (1H, m, pyridiinirenkaan H), 8.33 (1H, m, pyridiinirenkaan H), 8.49 (1H, m, pyridiinirenkaan H), , 10.35 (1H, bs, >NH)
 öljyinen	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 2.20 (6H, s, -CH₃ x 2), 2.63-3.08 (2H, m, >CH₂), 3.19-3.78 (4H, m, >CH₂ x 2), 3.50 (2H, s, >CH₂), 3.87 (2H, s, >CH₂), 5.15 (1H, m, -CH- OH), 6.30 (2H, s, furaanirenkaan H x 2), 6.76 (1H, s, =CH-), 7.28-7.52 (1H, m, pyridiinirenkaan H), 7.64-8.17 (2H, m, pyridiinirenkaan H x 2), 8.75 (1H, m, pyridiinirenkaan H)

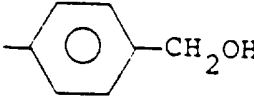
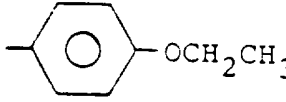
jatkuu

Taulukko 9 (jatk.)

 Öljyinen	NMR (CDCl₃) δ -arvot: 2.13 (6H, s, -CH₃ x 2), 2.62-2.99 (2H, m, >CH₂), 3.20-3.71 (4H, m, >CH₂ x 2), 3.40 (2H, s, >CH₂), 3.81 (2H, s, >CH₂), 5.00 (1H, m, -CH- OH), 6.26 (2H, s, furaanirenkaan H x 2), 6.68 (1H, s, =CH-), 7.55 (2H, d, pyridiinirenkaan H x 2), 8.67 (2H, d, pyridiinirenkaan H x 2), 10.33 (1H, bs, >NH)
 Amorfinen	IR (KBr)cm⁻¹: ν_{C≡N} 2220 NMR (CDCl₃) δ -arvot: 2.11 (6H, s, -CH₃ x 2), 2.40-3.05 (2H, m, >CH₂), 3.05-4.25 (6H, m, >CH₂ x 3), 3.80 (2H, s, >CH₂), 4.80-5.30 (1H, m, -CH- OH), 6.20 (2H, s, furaanirenkaan H x 2), 6.65 (1H, s, =CH-), 7.68 (4H, s, bentseenirenkaan H x 4), 10.35 (1H, bs, >NH)

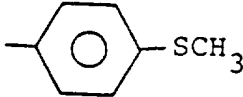
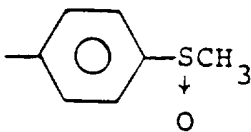
jatk.

Taulukko 9 (jatk.)

 Öljyinen	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 2.08 (6H, s, -CH₃ x 2), 2.55-3.10 (2H, m, >CH₂), 3.15-3.65 (4H, m, >CH₂ x 2), 3.38 (2H, s, >CH₂), 3.83 (2H, s, >CH₂), 4.74 (2H, s, >CH₂), 4.85-5.11 (1H, m, -CH-), OH 6.25 (2H, s, furaanirenkaan H x 2), 6.68 (1H, s, =CH-), 7.48 (4H, s, bentseenirenkaan H x 4)
 Öljyinen	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 1.37 (3H, t, -CH₃), 2.04 (6H, s, -CH₃ x 2), 2.49-2.98 (2H, m, >CH₂), 3.09-3.61 (4H, m, >CH₂ x 2), 3.30 (2H, s, >CH₂), 3.72 (2H, s, >CH₂), 4.0 (2H, q, -OCH₂CH₃), 4.84 (1H, m, -CH-), OH 6.11 (2H, s, furaanirenkaan H x 2), 6.55 (1H, s, =CH-), 6.83, 7.29 (4H, AA', BB', bentseenirenkaan H x 4), 10.38 (1H, bs, >NH)

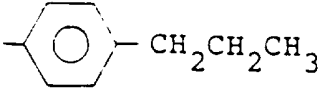
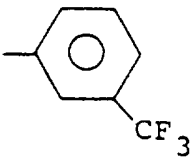
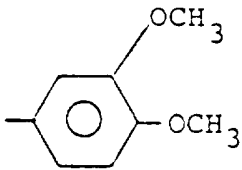
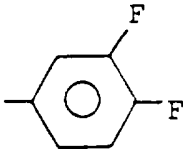
jatk.

Taulukko 9 (jatk.)

 Öljyinen	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 2.06 (6H, s, -CH₃ x 2), 2.50 (3H, s, -SCH₃), 2.6-3.0 (2H, m, >CH₂), 3.1-3.7 (4H, m, >CH₂ x 2), 3.37 (2H, s, >CH₂), 3.80 (2H, s, >CH₂), 4.9 (1H, m, -CH-), 6.23 (2H, s, $\begin{array}{c} \\ \text{OH} \end{array}$ furaanirenkaan H x 2), 6.68 (1H, s, =CH-), 7.39 (4H, s, bentseenirenkaan H x 4), 8.1 (1H, bs, >NH)
 Öljyinen	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 2.09 (6H, s, -CH₃ x 2), 2.7-3.05 (2H, m, >CH₂), 2.78 (3H, s, -SCH₃), 3.1-3.7 (4H, m, >CH₂ x 2), 3.37 (2H, s, >CH₂), 3.83 (2H, s, >CH₂), 5.05 (1H, m, -CH-), 6.23 (2H, s, furaani- $\begin{array}{c} \text{O} \\ \uparrow \\ \text{OH} \end{array}$ renkaan H x 2), 6.65 (1H, s, =CH-), 7.71 (4H, s, bentseenirenkaan H x 4), 8.0 (1H, bs, >NH)

jatk.

Taulukko 9 (jatk.)

	Sulamispiste: 110-112°C
	Sulamispiste: 130-132°C
 Öljyinen	NMR (CDCl ₃) δ-arvot: 2.11 (6H, s, -CH ₃ x 2), 2.52-2.93 (2H, m, >CH ₂), 3.06-4.02 (4H, m, >CH ₂ x 2), 3.36 (2H, s, >CH ₂), 3.76 (2H, s, >CH ₂), 3.85 (6H, s, -CH ₃ x 2), 4.93 (1H, m, $\begin{array}{c} \text{-CH-} \\ \\ \text{OH} \end{array}$), 6.20 (2H, s, furaanirenkaan H x 2), 6.67 (1H, s, =CH-), 6.94 (2H, s, bentseenirenkaan H x 2), 7.18 (1H, s, bentseenirenkaan H), 10.30 (1H, bs, >NH)
	Sulamispiste: 138-139°C

jatk.

Esimerkki 2

(1) 200 ml:aan metyleenikloridia liuotettiin 20,8 g 3-metyyli-2-tienyylialkoholia ja 27,1 ml trietyyliamiinia, ja siihen lisättiin 12,9 ml tionyylikloridia pisaroittain lämpötilassa -15°C - -10°C 30 minuutin aikana, jonka jälkeen saadun liuoksen annettiin edelleen reagoida samassa lämpötilassa 30 minuuttia. Reaktioseos kaadettiin jääveteen, ja orgaaninen kerros erotettiin ja kuivattiin sitten vedettömän magnesiumsulfaatin yllä. Sen jälkeen kuivattu orgaaninen kerros lisättiin pisaroittain jäällä jäähdyttäen liuokseen, jossa oli 95 g dimetyyliamiinia 550 ml:ssa etanolia ja saadun seoksen annettiin seistä yön yli huoneenlämmössä. Liuotin poistettiin tislamalla alipaineessa, jonka jälkeen jäännökseen lisättiin 100 ml vettä ja saadun seoksen pH säädettiin 10:een kaliumkarbonaatilla, ja uutettiin sitten 200 ml:lla etyyliasetaattia. Uute pestiin 50 ml:lla kylälästettyä natriumkloridin vesiliuosta, jonka jälkeen liuotin poistettiin tislamalla alipaineessa, ja öljymäinen aine, joka näin saatiin, tislattiin alipaineessa, jolloin saatiin 19,0 g (saanto 75 %) 2-(dimetyyliamino)metyyli-3-metyyllitiofeeniä, jolla oli kiehumispiste $85-86^{\circ}\text{C}/14\text{ mm Hg}$.

(2) 70 ml:aan vedetöntä tetrahydrofuraania liuotettiin 15,5 g edellä kohdassa (1) saatua 2-(dimetyyliamino)metyyli-3-metyyllitiofeeniä, ja 70 ml n-butyylilitium-n-heksaaniliuosta (15 paino-% liuos) lisättiin pisaroittain lämpötilassa -20°C - -10°C typpi-ilmakehässä. Lisäyksen jälkeen saadun liuoksen lämpötilaa nostettiin asteittain, ja liuoksen annettiin reagoida huoneen lämmössä 4 tuntia. Kun reaktio oli täydellinen, liuokseen lisättiin 3,6 g paraformaldehydiä jäällä jäähdyttäen, ja saadun seoksen annettiin edelleen reagoida 2 tuntia sen jälkeen kun kaasunkehitys oli lakannut. Kun reaktio oli täydellinen, liuotin poistettiin tislamalla alipaineessa, ja 20 ml jäävettä ja 100 ml kloroformia lisättiin saatuun jäännökseen, jonka jälkeen orgaaninen ker-

ros erotettiin. Orgaaninen kerros pestiin riittävästi 20 ml:lla vettä ja 10 ml:lla kyllästettyä natriumkloridin vesiliuosta, ja kuivattiin sitten vedettömän magnesiumsulfaatin yllä, jonka jälkeen liuotin poistettiin alipaineessa, ja reagoimaton aine poistettiin öljyisestä aineesta, joka näin saatiin tislaamalla alipaineessa öljyhauteessa 110°C - 115°C:ssa, jolloin saatiin 17,0 g (saanto 92 %) karkeaa 5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyylialkoholia.

(3) Liuokseen, jossa oli 15,6 g kysteamiinihydrokloridia 115 ml:ssa konsentroitua kloorivetyhappoa, lisättiin 17,0 g edellä kohdassa (2) saatua karkeaa 5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyylialkoholia 0°C:ssa, ja saadun seoksen annettiin reagoida huoneen lämmössä 2 päivää. Kun reaktio oli täydellinen, lisättiin asteittain natriumkarbonaattia jäällä jäähdytäten, kunnes vesi hävisi, ja erottunut öljyinen aine uutettiin 200 ml:lla etyyliasetaattia. Uute kuivattiin vedettömän kaliumkarbonaatin yllä, ja liuotin poistettiin tislaamalla alipaineessa, jolloin saatiin 20,4 g (saanto 91 %) keltaista, öljyistä, karkeaa 2-~~5~~-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli/metyyllitio}-etyyliamiinia.

(4) 70 ml:n kanssa asetonitriiliä sekoitettiin 14,0 g edellä kohdassa (3) saatua karkeaa 2-~~5~~-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli)metyyllitio}-etyyliamiinia ja 19,0 g 1,1-bis(metyyllitio)-2-nitroeteeniä, ja saadun seoksen annettiin reagoida palautusjäähdytyksessä 2 tuntia. Kun reaktio oli täydellinen, liuotin poistettiin tislaamalla alipaineessa, ja 30 ml etanolia lisättiin saatuun jäännökseen, jonka jälkeen liukenemattomat aineet poistettiin suodattamalla. Liuotin poistettiin tislaamalla alipaineessa, ja saatu jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla (Wako Silica Gel C-200, eluentti; kloroformi: metanoli = 30:1 tila-

vuuksissa), jolloin saatiin 19,0 g (saanto 92 %) 1-{2-{[5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli]-metyylitio}etyyliamino}-1-metyyllitio-2-nitroeteeniä, jonka sulamispiste oli 69-71°C.

5 NMR (CDCl₃) δ-arvot:

2,13 (3H, s, -CH₃),
 2,27 (6H, s, -CH₃ x 2),
 2,46 (3H, s, -CH₃),
 2,79 (2H, t, >CH₂),
 10 3,45-3,85 (2H, m, >CH₂),
 3,51 (2H, s, >CH₂),
 3,91 (2H, s, >CH₂),
 6,60 (1H, s, =CH-),
 6,71 (1H, s, tiofeenirenkaan H),
 15 10,6 (1H, bs, >NH).

(5) 6 ml:n kanssa etanolia sekoitettiin 0,60 g edellä kohdassa (4) saatua 1-{2-{[5-(dimetyyliamino)-metyyli-4-metyyli-2-tienyyli]-metyyllitio/etyyliamino}-1-metyyllitio-2-nitroeteeniä ja 1,10 g DL-{2-(4-etyylifenyli)-2-hydroksietyyli}amiinia, ja saadun seoksen annettiin reagoida palautusjäähdytyksessä 1 tunti. Kun reaktio oli täydellinen, liuotin poistettiin tislamalla alipaineessa, ja saatu jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla (Wako Silica Gel C-200, eluentti;
 20 kloroformi:etanolli = 20:1 tilavuuksissa) ja kiteytettiin isopropanoli-dietyylieetteri-liuoksesta, jolloin saatiin 0,55 g (saanto 69 %) N-{2-{[5-(dimetyyliamino)-metyyli-4-metyyli-2-tienyyli]-metyyllitio}etyyli}-N'-{2-(4-etyylifenyli)-2-hydroksietyyli}-2-nitro-1,1-eteenidiamiinia, jonka sulamispiste oli 112-115°C.

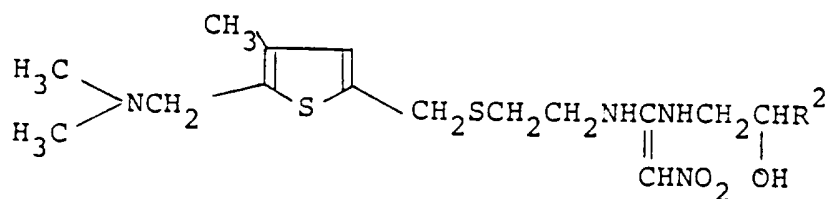
Alkuaineanalyysin arvot (C₂₃H₃₄N₄O₃S₂:11e)

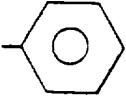
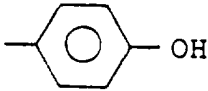
Laskettu (%): C: 57,71; H: 7,16; N: 11,70

Löydetty (%): C: 57,82; H: 7,19; N: 11,43.

35 Taulukossa 10 esitetyt yhdisteet saatiin samalla tavalla kuin edellä on kuvattu.

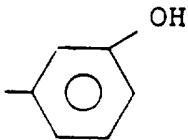
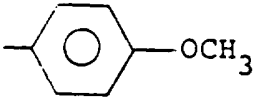
Taulukko 10



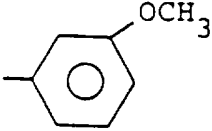
R ²	Fysikaaliset ominaisuudet
	Sulamispiste: 114-115°C NMR (CDCl₃) δ -arvot: 2.10 (9H, s, -CH₃ x 3), 2.5-3.0 (2H, m, >CH₂), 3.1-3.7 (4H, m, >CH₂ x 2), 3.45 (2H, s, >CH₂), 3.89 (2H, s, >CH₂), 4.9 (1H, m, -CH-), 5.8 (1H, bs, -OH), 6.60 (1H, s, =CH-), 6.72 (1H, s, tiofeenirenkaan H), 7.42 (5H, s, bentseenirenkaan H x 5), 10.3 (1H, bs, >NH)
 Amorfinen	NMR (d₆-DMSO) δ -arvot: 2.10 (3H, s, -CH₃), 2.20 (6H, s, -CH₃ x 2), 2.4-2.9 (2H, m, >CH₂), 3.0-3.75 (4H, m, >CH₂ x 2), 3.49 (2H, s, >CH₂), 3.98 (2H, s, >CH₂), 4.75 (1H, m, -CH-), 5.75 (1H, bs, -OH), 6.62 (1H, s, =CH-), 6.81 (1H, s, tiofeenirenkaan H), 6.83,

jatk.

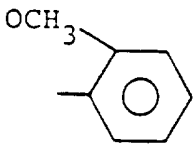
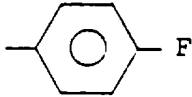
Taulukko 10 (jatk.)

	7.33 (4H, AA', BB', bentseenirenkaan H x 4)
 Amorfinen	NMR (d_6-DMSO) δ-arvot: 2.07 (3H, s, $-CH_3$), 2.15 (6H, s, $-CH_3$ x 2), 2.35-2.9 (2H, m, $>CH_2$), 3.0-3.75 (4H, m, $>CH_2$ x 2), 3.43 (2H, s, $>CH_2$), 3.92 (2H, s, $>CH_2$), 4.7 (1H, m, $\begin{array}{c} -CH- \\ \\ OH \end{array}$), 5.7 (1H, bs, -OH), 6.4-7.35 (6H, m, bentseenirenkaan H x 4, tiofeenirenkaan H, =CH-), 10.3 (1H, bs, $>NH$)
 Öljyinen	NMR ($CDCl_3$) δ-arvot: 2.15 (9H, s, $-CH_3$ x 3), 2.55-3.0 (2H, m, $>CH_2$), 3.1-4.1 (6H, m, $>CH_2$ x 3), 3.48 (2H, s, $>CH_2$), 3.81 (3H, s, $-CH_3$), 4.95 (1H, m, $\begin{array}{c} -CH- \\ \\ OH \end{array}$), 6.67 (1H, bs, =CH-), 6.76 (1H, s, tiofeenirenkaan H), 6.97, 7.41 (4H, AA', BB', bentseenirenkaan H x 4)
	jatk.

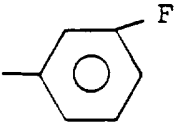
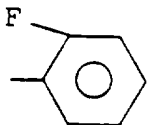
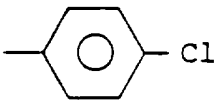
Taulukko 10 (jatk.)

 öljyinen	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 2.15 (9H, s, -CH₃ x 3), 2.55-2.95 (2H, m, >CH₂), 3.05-3.7 (4H, m, >CH₂ x 2), 3.48 (2H, s, >CH₂), 3.85 (3H, s, -CH₃), 3.93 (2H, s, >CH₂), 4.95 (1H, m, -CH-), 6.66 OH (1H, s, =CH-), 6.7-7.6 (5H, m, tiofeenirenkaan H, bentseenirenkaan H x 4), 10.3 (1H, bs, >NH)
	jatk.

Taulukko 10 (jatk.)

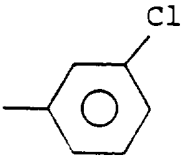
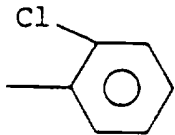
	Sulamispiste: 105-107°C NMR (CDCl₃) δ-arvot: 2.10 (3H, s, -CH₃), 2.13 (6H, s, -CH₃ x 2), 2.5-2.95 (2H, m, >CH₂), 2.95-3.65 (4H, m, >CH₂ x 2), 3.41 (2H, s, >CH₂), 3.81 (3H, s, -CH₃), 3.83 (2H, s, >CH₂), 5.2 (1H, m, -CH- OH), 6.45-7.65 (6H, m, =CH-, bentseenirenkaan H x 4, tiofeeni- renkaan H), 10.3 (1H, bs, >NH)
 Öljyine-n	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 2.12 (9H, s, -CH₃ x 3), 2.5-2.95 (2H, m, >CH₂), 3.0-3.7 (4H, m, >CH₂ x 2), 3.44 (2H, s, >CH₂), 3.86 (2H, s, >CH₂), 4.9 (1H, m, -CH- OH), 5.6 (1H, bs, -OH), 6.56 (1H, s, =CH-), 6.66 (1H, s, tiofeenirenkaan H), 6.75-7.6 (4H, m, bentseenirenkaan H x 4), 10.2 (1H, bs, >NH)
	jatk.

Taulukko 10 (jatk.)

 Öljyinen	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 2.10 (3H, s, -CH₃), 2.12 (6H, s, -CH₃ x 2), 2.5-2.95 (2H, m, >CH₂), 3.1-3.7 (4H, m, >CH₂ x 2), 3.45 (2H, s, >CH₂), 3.87 (2H, s, >CH₂), 4.9 (1H, m, $\begin{array}{c} \text{-CH-} \\ \\ \text{OH} \end{array}$), 6.59 (1H, s, =CH-), 6.68 (1H, s, tiofeeni-renkaan H), 6.75-7.5 (4H, m, bentseeni-renkaan H x 4)
 Öljyinen	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 2.12 (3H, s, -CH₃), 2.16 (6H, s, -CH₃ x 2), 2.5-2.95 (2H, m, >CH₂), 3.05-3.75 (4H, m, >CH₂ x 2), 3.46 (2H, s, >CH₂), 3.87 (2H, s, >CH₂), 5.25 (1H, m, $\begin{array}{c} \text{-CH-} \\ \\ \text{OH} \end{array}$), 6.60 (1H, s, =CH-), 6.68 (1H, s, tiofeeni-renkaan H), 6.75-7.8 (4H, m, bentseeni-renkaan H x 4)
 Öljyinen	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 2.12 (9H, s, -CH₃ x 3), 2.45-2.95 (2H, m, >CH₂), 3.05-3.7 (4H, m,

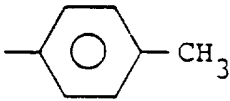
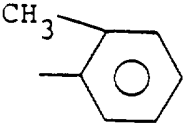
jatk.

Taulukko 10. (jatk.)

	$>\text{CH}_2 \times 2$), 3.45 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3.82 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 4.9 (1H, m, $\begin{array}{c} \text{-CH-} \\ \\ \text{OH} \end{array}$), 5.5 (1H, bs, -OH), 6.55 (1H, s, =CH-), 6.65 (1H, s, tiofeenirenkaan H), 7.32 (4H, s, bentseenirenkaan H x 4)
	Sulamispiste: 97-99°C NMR (CDCl_3) δ-arvot: 2.13 (9H, s, $-\text{CH}_3 \times 3$), 2.4-3.0 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3.0-3.75 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3.48 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3.90 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 4.95 (1H, m, $\begin{array}{c} \text{-CH-} \\ \\ \text{OH} \end{array}$), 6.62 (1H, s, =CH-), 6.72 (1H, s, tiofeenirenkaan H), 7.0-7.6 (4H, m, bentseenirenkaan H x 4), 10.2 (1H, bs, >NH)
 Öljyinen	NMR (CDCl_3) δ-arvot: 2.13 (9H, s, $-\text{CH}_3 \times 3$), 2.75 (2H, t, $>\text{CH}_2$), 3.05-3.75 (4H, m, $>\text{CH}_2$ x 2), 3.48 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3.90 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 5.3 (2H, m, -OH, $\begin{array}{c} \text{-CH-} \\ \\ \text{OH} \end{array}$), 6.62 (1H, s, =CH-), 6.72

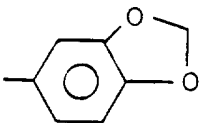
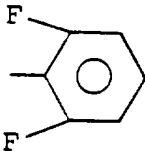
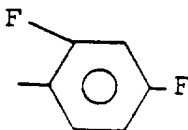
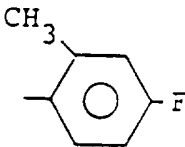
jatk.

Taulukko 10 (jatk.)

	(1H, s, tiofeenirenkaan H), 7,1- 7.95 (4H, m, bentseenirenkaan H x 4), 10.2 (1H, bs, >NH)
 Öljyinen	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 2.15 (9H, s, -CH₃ x 3), 2.36 (3H, s, -CH₃), 2.5-3.0 (2H, m, >CH₂), 3.0-3.75 (4H, m, >CH₂ x 2), 3.47 (2H, s, >CH₂), 3.90 (2H, s, >CH₂), 4.9 (1H, m, $\begin{array}{c} \text{-CH-} \\ \\ \text{OH} \end{array}$), 6.64 (1H, s, =CH-), 6.73 (1H, s, tiofeenirenkaan H), 6.95-7.55 (4H, m, bentseenirenkaan H x 4), 10.3 (1H, bs, >NH)
 Öljyinen	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 2.12 (9H, s, -CH₃ x 3), 2.34 (3H, s, -CH₃), 2.55-3.05 (2H, m, >CH₂), 3.05-3.75 (4H, m, >CH₂ x 2), 3.48 (2H, s, >CH₂), 3.94 (2H, s, >CH₂), 5.0-5.7 (2H, m, -OH, $\begin{array}{c} \text{-CH-} \\ \\ \text{OH} \end{array}$), 6.66 (1H, s, =CH-), 6.78 (1H, s, tiofeenirenkaan H), 7.05-7.8 (4H, m, bentseenirenkaan H x 4)

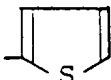
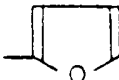
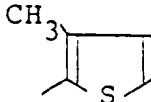
jatk.

Taulukko 10 (jatk.)

 Öljyinen	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 2.14 (9H, s, -CH₃ x 3), 2.55-2.95 (2H, m, >CH₂), 3.1-3.75 (4H, m, >CH₂ x 2), 3.50 (2H, s, >CH₂), 3.94 (2H, s, >CH₂), 4.9 (1H, m, -CH- OH), 5.4 (1H, bs, -OH), 6.03 (2H, s, -OCH₂O-), 6.68 (1H, s, =CH-), 6.78 (1H, s, tiofeeni- renkaan H), 6.85-7.1 (3H, m, bentseeni- renkaan H x 3), 7.1-8.1 (1H, b, >NH), 10.3 (1H, bs, >NH)
	Sulamispiste: 137-139°C (uudelleenkiteytetty etanolista)
	Sulamispiste: 133-135°C (uudelleenkiteytetty etanolidietyylieetteristä)
	Sulamispiste: 92-95°C (uudelleenkiteytetty isopropanolidietyylieetteristä)

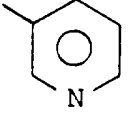
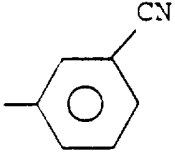
jatk.

Taulukko 10 (jatk.)

 Öljyinen	NMR (CDCl₃) δ -arvot: 2.15 (9H, s, -CH₃ x 3), 2.5-2.95 (2H, m, >CH₂), 3.05-3.75 (4H, m, >CH₂ x 2), 3.48 (2H, s, >CH₂), 3.87 (2H, s, >CH₂), 5.2 (1H, m, -CH- OH), 6.45-7.5 (5H, m, =CH-, tiofeenirenkään H x 4), 10.3 (1H, bs, >NH)
 Öljyinen	NMR (CDCl₃) δ -arvot: 2.12 (3H, s, -CH₃), 2.17 (6H, s, -CH₃ x 2), 2.45-2.95 (2H, m, >CH₂), 3.0-3.75 (4H, m, >CH₂ x 2), 3.41 (2H, s, >CH₂), 3.80 (2H, s, >CH₂), 4.9 (1H, m, -CH- OH), 6.27 (2H, bs, furaanirenkään H x 2), 6.51 (1H, s, =CH-), 6.60 (1H, s, tiofeenirenkään H), 7.15-7.45 (1H, m, furaanirenkään H)
	NMR (CDCl₃) δ -arvot: 2.10 (3H, s, -CH₃), 2.15 (6H, s, -CH₃ x 2), 2.25 (3H, s, -CH₃), 2.4-2.85 (2H, m, >CH₂), 3.0-3.65

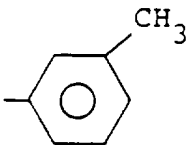
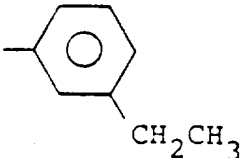
jatk.

Taulukko 10 (jatko)

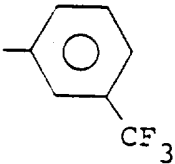
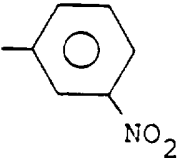
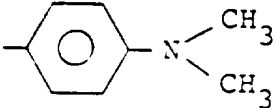
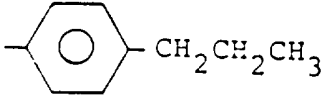
	(4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3.45 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3.75 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 5.1 (1H, m, $\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ \\ \text{OH} \end{array}$), 5.6 (1H, bs, -OH), 6.3-7.05 (4H, m, =CH-, tiofeeni- renkaan H x 3), 10.3 (1H, bs, >NH)
 Öljyinen	NMR (CDCl_3) δ-arvot: 2.12 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2.17 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 2.55-3.0 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3.05-3.75 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3.49 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3.90 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 5.05 (1H, m, $\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ \\ \text{OH} \end{array}$), 5.9 (1H, bs, -OH), 6.66 (1H, s, =CH-), 6.75 (1H, s, tiofeenirenkaan H), 7.2-7.55, 7.7-8.1 (2H, m, pyridiini- renkaan H x 2), 8.45-8.8 (2H, m, pyridiini- renkaan H x 2), 10.4 (1H, bs, >NH)
	Sulamispiste: 108-111°C (uudelleenkiteytetty isopropanolista)

jatk.

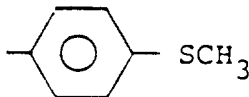
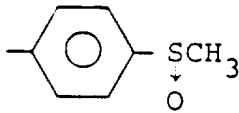
Taulukko 10 (jatk.)

	Sulamispiste: 88-89°C NMR (CDCl₃) δ-arvot: 2.12 (9H, s, -CH₃ x 3), 2.34 (3H, s, -CH₃), 2.54-2.98 (2H, m, >CH₂), 3.12-3.75 (4H, m, >CH₂ x 2), 3.48 (2H, s, >CH₂), 3.91 (2H, s, >CH₂), 4.72-5.08 (1H, m, -CH-), OH 6.67 (1H, s, =CH-), 6.77 (1H, s, tiofeenirenkaan H), 7.02-7.49 (4H, m, bentseenirenkaan H x 4), 10.28 (1H, bs, >NH)
 öljyinen	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 1.38 (3H, t, -CH₃), 2.16 (9H, s, -CH₃ x 3), 2.40-3.00 (4H, m, >CH₂ x 2), 3.10-3.75 (4H, m, >CH₂ x 2), 3.49 (2H, s, >CH₂), 3.91 (2H, s, >CH₂), 4.95 (1H, m, -CH-), OH 6.65 (1H, s, =CH-), 6.75 (1H, s, tiofeenirenkaan H), 7.10-7.41 (4H, bentseenirenkaan H x 4), 10.5 (1H, bs, >NH)
	jatk.

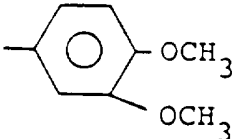
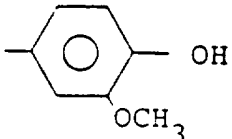
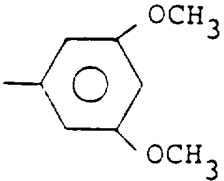
Taulukko 10 (jatk.)

	Sulamispiste: 109-112°C
	Sulamispiste: 116-118°C
 Öljyinen	NMR (CDCl ₃) δ -arvot: 2.09 (9H, s, -CH ₃ x 3), 2.40-3.10 (2H, m, >CH ₂), 2.93 (6H, s, -CH ₃ x 2), 3.10-3.75 (4H, m, >CH ₂ x 2), 3.43 (2H, s, >CH ₂), 3.90 (2H, s, >CH ₂), 4.65-5.00 (1H, m, -CH-), OH 5.55 (1H, bs, -OH), 6.59 (1H, s, =CH-), 6.69 (1H, s, tiofeeni- renkaan H), 6.72, 7.27 (4H, AA', BB', bentseenirenkaan H x 4), 10.25 (1H, bs, >NH)
 Öljyinen	NMR (CDCl ₃) δ -arvot: 0.90 (3H, t, -CH ₃), 1.20-2.85 (2H, m, >CH ₂), 2.10 (9H, s, -CH ₃ x 3), 2.30-3.90 (4H, m, >CH ₂ x 2), jatk.

Taulukko 10 (jatk.)

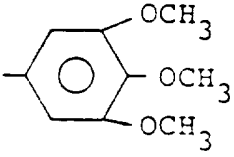
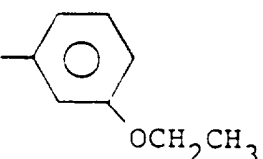
	3.10-3.70 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3.41 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3.85 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 4.85 (1H, m, $-\text{CH}-$), 5.40 OH (1H, bs, -OH), 6.60 (1H, s, $=\text{CH}-$), 6.67 (1H, s, tiofeenirenkaan H) 7.0-7.50 (4H, m, bentseenirenkaan H x 4)
	Sulamispiste: 108-110°C
 Öljyinen	NMR (CDCl_3) δ-arvot: 2.13 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2.16 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 2.5-2.95 (2H, m, $>\text{CH}_2$), O 2.72 (3H, s, $-\text{SCH}_3$), 3.1-3.75 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3.49 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3.81 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 5.0 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6.62 (1H, s, $=\text{CH}-$), OH 6.73 (1H, s, tiofeenirenkaan H), 7.66 (4H, s, bentseenirenkaan H x 4)
	jatk.

Taulukko 10 (jatk.)

 Öljyinen	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 2.09 (9H, s, -CH₃ x 3), 2.40-2.95 (2H, m, >CH₂), 2.40-4.30 (6H, m, >CH₂ x 3), 3.85 (8H, s, -CH₃ x 2, >CH₂), 4.65-5.10 (1H, m, -CH-), OH 5.3 (1H, bs, -OH), 6.55 (1H, s, =CH-), 6.62 (1H, s, tiofeeniren- kaan H x 3), 6.40-7.40 (3H, m, bentseeni- renkaan H x 3), 7.60 (1H, bs, >NH), 10.35 (1H, bs, >NH)
 Öljyinen	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 2.18 (9H, s, -CH₃ x 3), 2.48-2.92 (2H, m, >CH₂), 3.12-4.22 (8H, m, >CH₂ x 4), 3.79 (3H, s, -CH₃), 4.79 (1H, m, -CH-), 6.12-7.20 OH (5H, m, bentseenirenkaan H x 3, tiofeenirenkaan H, =CH-), 10.32 (1H, bs, >NH)
 Öljyinen	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 2.10 (9H, s, -CH₃ x 3), 2.49-2.98 (2H, m, >CH₂), 3.11-4.03 (6H, m, >CH₂ x 3), 3.56 (2H, s, >CH₂),

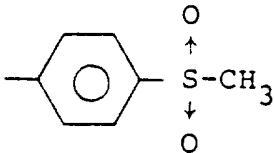
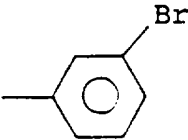
jatk.

Taulukko 10 (jatk.)

	3.83 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 4.93 (1H, bs, $\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ \\ \text{OH} \end{array}$), 6.53 (1H, s, $=\text{CH}-$), 6.55-6.85 (4H, m, bentseenirenkaan H $\times 3$, tiofeenirenkaan H), 10.33 (1H, bs, $>\text{NH}$)
 Öljyinen	NMR (CDCl_3) δ-arvot: 2.15 (9H, s, $-\text{CH}_3 \times 3$), 2.45-2.96 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3.02-4.15 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 3.48 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3.86 (9H, s, $-\text{CH}_3 \times 3$), 4.91 (1H, m, $\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ \\ \text{OH} \end{array}$), 6.33-6.94 (4H, m, $=\text{CH}-$, bentseenirenkaan H $\times 2$, tiofeenirenkaan H), 10.26 (1H, bs, $>\text{NH}$)
 Öljyinen	NMR (CDCl_3) δ-arvot: 1.49 (3H, t, $-\text{CH}_3$), 2.09 (9H, s, $-\text{CH}_3 \times 3$), 2.49-2.95 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3.12-3.70 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3.46 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3.89 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 4.07 (2H, q, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4.90 (1H, m, $\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ \\ \text{OH} \end{array}$), 6.63 (1H, s,

jatk.

Taulukko 10 (jatk.)

	=CH-), 6.74 (1H, s, 6.89-7.44 (4H, m, 10.30 (1H, bs, >NH)
	Sulamispiste: 119-122°C
	Sulamispiste: 104-106°C NMR (CDCl₃) δ-arvot: 2.13 (9H, s, -CH₃ x 3), 2.6-3.0 (2H, m, >CH₂), 3.15-3.7 (4H, m, >CH₂ x 2), 3.49 (2H, s, >CH₂), 3.94 (2H, s, >CH₂), 5.0 (1H, m, -CH-), 6.67 (1H, s, =CH-), OH 6.79 (1H, s, tiofeenirenkaan H), 7.25-7.85 (4H, m, bentseenirenkaan x 4)

Esimerkki 3

- (1) Seokseen, jossa oli 60 ml etanolia ja 200 ml ksyleeniä, liuotettiin 40 g DL-~~A~~-hydroksifenetyyliaminiä, ja saatu liuos lisättiin pisaroittain liuokseen, jossa oli 57,8 g 1,1-bis(metyylitio)-2-nitroetaaniä 600 ml:ssa ksyleeniä palautusjäähdytyksessä 1,5 tunnin aikana reaktion aikaansaamiseksi. Reaktion aikana alhaalla kiehuvat fraktiot poistettiin asteittain tislaamalla ja reaktiolämpötila pidettiin 130°C - 140°C:ssa. Kun reaktio oli täydellinen, kiteet saostettiin sekoittamalla jäällä jäähdytyksen aikana. Saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla, kuivattiin, ja sekoitettiin sitten 200 ml:n kanssa 5 % (painon mukaan) natriumhydroksidin vesiliuosta. Kun pieni määrä liukenematonta ainetta oli poistettu suodattamalla, suodos säädettiin pH 6:een 10 %:lla (painon mukaan) etikkahapon vesiliuoksella, ja saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin 34 g 2-nitrometyyleeni-5-fenyylioksatsolidiiniä, jonka sulamispiste oli 139-141°C.
- Toisaalta, reaktion jälkeinen suodos konsentroidtiin, ja saatuun jäännökseen lisättiin 50 ml etanolia, jonka jälkeen muodostuneet kiteet kerättiin suodattamalla. Saadut kiteet sekoitettiin 25 ml:n kanssa 5 % (painon mukaan) natriumhydroksidin vesiliuosta, ja liukenevat aineet poistettiin suodattamalla. Suodoksen pH säädettiin 6:een 10 paino-%:lla etikkahapon vesiliuoksella, ja saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin 4,8 g (kokonaissaanto: 64,5 %) 2-nitrometyyleeni-5-fenyylioksatsolidiiniä.
- NMR (d_6 -DMSO) δ -arvot:
3,65-4,52 (2H, m, $>CH_2$), 6,05 (1H, t, $>CH$),
6,80 (1H, s, =CH-), 7,54 (5H, s, bentseenirenkaan H x 5), 10,1 (1H, bs, $>NH$)
- Seuraavat yhdisteet saatiin samalla tavalla kuin edellä on kuvattu:

o 5-(3-metyylifenyyli)-2-nitrometyleenioksatsolidiini

Sulamispiste: 96-97°C

NMR (CDCl₃) δ-arvot:

5 2,37 (3H, s, -CH₃), 3,69-4,50 (2H, m, >CH₂),
5,79 (1H, t, ~~≧~~CH), 6,72 (1H, s, =CH-), 6,80-
7,55 (4H, m, bentseenirenkaan H x 4), 9,2 (1H,
bs, >NH)

o 5-(metoksifenyyli)-2-nitrometyleenioksatsolidiini

10 Sulamispiste: 105-107°C

NMR (d₆-DMSO) δ-arvot:

3,64-4,55 (2H, m, >CH₂), 3,87 (3H, s, -OCH₃),
6,02 (1H, t, ~~≧~~CH), 6,79 (1H, s, =CH-), 6,9-
7,65 (4H, m, bentseenirenkaan H x 4)

15 o 5-(4-fluorifenyyli)-2-nitrometyleenioksatsolidiini

Sulamispiste: 116-118,5°C

NMR (d₆-DMSO) δ-arvot:

20 3,48-4,56 (2H, m, >CH₂), 6,10 (1H, dd, ~~≧~~CH),
6,80 (1H, s, =CH-), 7,20-7,85 (4H, m, bentseeni-
renkaan H x 4), 10,06 (1H, bs, >NH)

o 2-[(dimetyyliamino)sulfonyyli]imino-5-fenyyli-
oksatsolidiini

Sulamispiste: 95-98°C

25 NMR (D₆-DMSO) δ-arvot:

2,71 (6H, s, -CH₃ x 2), 3,48-4,34 (2H, m, >CH₂),
5,95 (1H, t, ~~≧~~CH), 7,52 (5H, s, bentseeniren-
kaan H x 5), 8,67 (1H, s, >NH)

30 o 2-(metaanisulfonyyli)imino-5-fenyylioksatsolidiini

Sulamispiste: 120-122°C

NMR (d₆-DMSO) δ-arvot:

35 2,95 (2H, s, -CH₃), 3,43-4,31 (2H, m, >CH₂),
5,98 (1H, t, ~~≧~~CH), 7,53 (5H, s, bentseenirenkaan
H x 5), 8,85 (1H, s, >NH)

o 2-syaani-imino-5-fenyylioksatsolidiini

Sulamispiste: 117-119°C

NMR (d_6 -DMSO) δ -arvot:

5 3,59-4,38 (2H, m, ZCH_2), 6,08 (1H, t, $>CH$),
7,58 (5H, s, bentseenirenkaan H x 5), 9,50 (1H,
bs, $>NH$)

o 5-(3-bromifenyyli)-2-nitrometyleenioxsatsolidiini

Sulamispiste: 120-121°C

NMR ($CDCl_3$) δ -arvot:

10 3,76-4,60 (2H, m, $>CH_2$), 5,93 (1H, t, $>CH$),
6,85 (1H, s, $=CH-$), 7,39-7,69 (4H, m, bentseeni-
renkaan H x 4), 9,30 (1H, bs, $>NH$)

(2) 3 ml:aan etanolia liuotettiin 1,5 g 2- $\{5$ -
dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli}metyyli-
15 etyyliamiinia ja 1,6 g 5-(3-metyylifenyyli)-2-nitrome-
tyleenioxsatsolidiiniä, joka saatiin yllä kohdassa (1),
ja saadun liuoksen annettiin reagoida huoneenlämmössä
18 tuntia. Kun reaktio oli täydellinen, liuotin poistet-
tijn tislamalla alipaineessa, ja saatu jäännös liuotet-
20 tiin 50 ml:aan etyyliasetaattia. Saatu liuos pestiin
riittävästi 30 ml:lla 1 N natriumhydroksidin vesiliuosta
ja 30 ml:lla kyllästettyä natriumkloridin vesiliuosta,
ja kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin yllä, jonka
jälkeen liuotin poistettiin tislamalla alipaineessa.
25 Saatu jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla
(Wako Silica Gel C-200, eluentti; kloroformi: etano-
li = 20:1 tilavuuksista), jolloin saatiin 2,0 g (saan-
to 70 %) N- $\{2$ - $\{5$ -(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-
tienyyli}metyyli-
30 fenyli}etyyli}-N'- $\{2$ -hydroksi-2-(3-metyyli-
fenyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiinia, jonka sula-
mispiste oli 88-89°C.

Tämän tuotteen fysikaaliset ominaisuudet (NMR)
olivat identtiset esimerkin 2 tuotteen kanssa.

35 Seuraavat yhdisteet saatiin samalla tavalla kuin
edellä on kuvattu

- o N-{2-[(5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli)metyyllitio]etyyli}-N'-(2-(4-fluorifenyyli)-2-hydroksietyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini
- 5 o N-{2-[(5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli)metyyllitio]etyyli}-N'-(β -hydroksifenetyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini
- o N-{2-[(5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli)metyyllitio]etyyli}-N'-(2-hydroksi-2-(3-metoksisfenyyli)etyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini
- 10 o N-(2-(3-bromifenyyli)-2-hydroksietyyli)-N'-(2-[(5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli)metyyllitio]etyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini
- o N-{2-[(5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli)metyyllitio]etyyli}-N'-(2-hydroksi-2-(3-trifluorimetyyllifenyyli)etyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini
- 15 o N-(2-(3-kloorifenyyli)-2-hydroksietyyli)-N'-(2-[(5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli)metyyllitio]etyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini

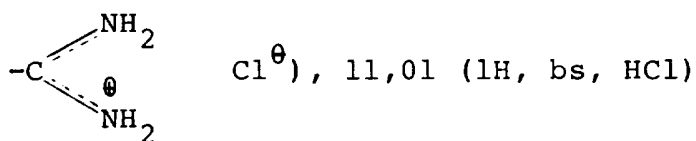
Näiden yhdisteiden fysikaaliset ominaisuudet olivat identtiset esimerkin 2 yhdisteiden kanssa.

Esimerkki 4

(1) 35 ml:aan 2l % (painon mukaan) kloorivetyhappoisopropanoliliuosta suspendoitiin 2,1 g tioureaa, ja 5 g 5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyylialkoholia lisättiin siihen, jonka jälkeen saadun seoksen annettiin reagoida palautusjäähdytyksessä 15 tuntia. Kun seoksen oli annettu seistä huoneen lämmössä, saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla, jolloin saatiin 7 g (saanto 82 %) 2-amidiinitiometyyli-5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyllitiofeenidihydrokloridia, jonka sulamispiste oli 212-214°C (haj).

NMR (d_6 -DMSO) δ -arvot:

2,31 (3H, s, -CH₃), 2,82 (6H, s, -CH₃ x 2),
4,58 (2H, s, >CH₂), 5,04 (2H, s, >CH₂), 7,16
(1H, s, tiofeenirenkaan H), 9,76 (4H, bs,



(2) 5 ml:ssa vettä liuotettiin 10 g 2-amidiini-
 tiometyyli-5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyllitiofeeni-
 dihydrokloridia ja 2,52 g natriumhydroksidia lisättiin
 siihen, ja saadun seoksen annettiin reagoida palautus-
 jäähdetyksessä 2,5 tuntia typpi-ilmakehässä. Reaktioseos
 jäähdytettiin huoneen lämpöön, ja uutettiin sitten 100 ml:
 lla metyleenikloridia ja uute kuivattiin vedettömän
 magnesiumsulfaatin yllä, jonka jälkeen liuotin poistet-
 tiin tislamalla alipaineessa. Öljyinen aine, joka näin
 saatiin, tislattiin alipaineessa typpi-ilmakehässä, jol-
 loin saatiin 5,3 g (saanto 83 %) 5-(dimetyyliamino)-
 metyyli-2-merkaptometyyli-4-metyyllitiofeenia, jonka
 kiehumispiste oli 102-105°C/3 mmHg.

NMR (CDCl₃) δ-arvot:

2,14 (3H, s, -CH₃), 2,28 (6H, s, -CH₃ x 2),
 3,48 (2H, s, >CH₂), 3,85 (2H, s, >CH₂), 6,65
 (1H, s, tiofeenirenkaan H)

(1) 1 ml:aan kloroformia liuotettiin 0,29 g
 1-atsiridiini-1-metyyllitio-2-nitroeteeniä ja 0,33 g
 5-(dimetyyliamino)metyyli-2-merkaptometyyli-4-metyyli-
 tiofeeniä, joka oli saatu edellä kohdassa (2), ja saadun
 liuoksen annettiin reagoida huoneen lämmössä 4 tuntia
 typpi-ilmakehässä. Kun reaktio oli täydellinen, liuotin
 poistettiin tislamalla alipaineessa, ja saatu jäännös
 puhdistettiin pylväskromatografialla (Wako Silica Gel
 C-200, eluentti; kloroformi:metanoli = 40:1 tilavuudesta)
 jolloin saatiin 0,44 g (saanto 64 %) 1-2-(5-(dimetyy-
 liamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli)metyyllitio)etyyli-
 amino-1-metyyllitio-2-nitroeteeniä, jonka sulamispiste
 oli 69-71°C.

(4) 7,5 ml:n kanssa etanolia sekoitettiin 4,5 g
 1-2-(5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli)-
 metyyllitio)etyyliamino-1-metyyllitio-2-nitroeteeniä

3,5 g DL-(2-(3-bromifenyyli)-2-hydroksietyyli)amiinia, ja saadun seoksen annettiin reagoida huoneen lämmössä 30 tuntia. Siihen lisättiin 5 ml isopropanolia ja 30 ml dietyylieetteriä, ja näin saatua seosta sekoitettiin, jonka jälkeen muodostuneet kiteet kerättiin suodattamalla. Kiteet uudelleenkiteytettiin 40 ml:sta isopropanolia, jolloin saatiin 4,3 g (saanto 65 %) N-(2-(3-bromifenyyli)-2-hydroksietyyli)-N'-[2-[(5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli)metyylitio]etyyli]-2-nitro-1,1-eteenidiamiinia, jonka sulamispiste oli 104-106°C.

NMR (CDCl₃) δ-arvot:

2,13 (9H, s, -CH₃ x 3), 2,6-3,0 (2H, m, >CH₂), 3,15-3,7 (4H, m, >CH₂ x 2), 3,49 (2H, s, >CH₂), 3,94 (2H, s, >CH₂), 5,0 (1H, m, -CH-), 6,67 (1H, s, =CH-), 6,79 (1H, s, OH

tiofeenirenkaan H), 7,25-7,85 (4H, m, bentseenirenkaan H x 4).

Esimerkki 5

(1) 10 ml:n kanssa etanolia sekoitettiin 1,6 g 1-metyylisulfinyyli-1-metyylitio-2-nitroeteeniä, ja 1,2 g 2-kloorietyyliamiinihydrokloridia lisättiin siihen sitten, jonka jälkeen lisättiin 1,0 g trietyyliamiinia pisaroit-
 25 tain -20°C:ssa typpi-ilmakehässä. Sen jälkeen niiden annettiin reagoida samassa lämpötilassa 2 tuntia, ja sitten lämmitettiin asteittain huoneen lämpötilaan. Kun reaktio oli täydellinen, liuotin poistettiin tislaamalla alipaineessa, ja 20 ml etyyliasetaattia lisättiin
 30 saatuun jäännökseen, jonka jälkeen saatu seos pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin yllä, ja liuotin poistettiin tislaamalla alipaineessa, jolloin saatiin 1,0 g (saanto 54,8 %) 1-(2-kloorietyyli)-
 35 amino-1-metyylitio-2-nitroeteeniä, jonka sulamispiste oli 115-117°C.

(2) 5 ml:aan metanolia liuotettiin 0,5 g 1-(2-kloorietyyli)amino-1-metyylitio-2-nitroeteeniä, joka oli saatu edellä kohdassa (1), ja 0,55 g DL-(2-hydroksi-2-(3-metoksifenyyli)etyyli)amiinia lisättiin siihen, jonka jälkeen saadun seoksen annettiin seistä huoneen lämpötilassa 24 tuntia. Seos konsentroitiin alipaineessa, ja 20 ml etyyliasetaattia lisättiin saatuun jäännökseen, jonka jälkeen näin saatu seos pestiin 5 % (painon mukaan) kloorivetyhapolla ja kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin yllä. Sen jälkeen liuotin poistettiin tislamalla. Näin saatu jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla (Wako Silica Gel C-200, eluentti; kloroformi: etanoli = 20 : 1 (tilavuuksista), jolloin saatiin 0,488 g (saanto 52 %) N-(2-kloorietyyli)-N'-(2-hydroksi-2-(3-metoksifenyyli)etyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiinia, jonka sulamispiste oli 127-130°C.

NMR (CDCl₃) δ-arvot:

3,0-4,0 (6H, m, >CH₂ x 3), 3,77 (3H, s, -CH₃),
-CH-

4,6-5,2 (1H, m, OH), 6,60 (1H, s, =CH-),
6,4-7,8 (4H, bentseenirenkaan H x 4).

Seuraava yhdiste saatiin samalla tavalla kuin edellä on kuvattu.

o N-(2-kloorietyyli)-N'-(β-hydroksifenetyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini

Sulamispiste: 130-131°C

NMR (d₆-DMSO) δ-arvot:

2,98-3,88 (6H, m, >CH₂ x 3),
4,71 (1H, m, -CH-),
OH

5,82 (1H, bs, -OH),
6,59 (1H, s, =CH-),
7,36 (5H, s, bentseenirenkaan H x 5),
10,34 (1H, bs, >NH).

(3) Seokseen, jossa oli 1,2 ml etanolia ja 1,2 ml vettä, liuotettiin 0,3 g 2-amidiinitiometyyli-5-(dimetyyli-

amino)metyyli-4-metyyllitiofeenidihydrokloridia, ja 0,3 g edellä kohdassa (2) saatua N-(2-kloorietyyli)-N'-[2-hydroksi-2-(3-metoksifenyyli)etyyli]-2-nitro-1,1-eteenidiamiinia lisättiin yhdellä kerralla -10°C:ssa typpi-ilma-
 5 kehässä, jonka jälkeen lisättiin pisaroittain 1 ml 12 % (painon mukaan) natriumhydroksidin vesiliuosta. Lisäyksen jälkeen saadun seoksen annettiin reagoida huoneen lämmössä 1 tunnin. Kun reaktio oli täydellinen, liuotin poistettiin tislaamalla alipaineessa, ja 5 ml etanolia
 10 lisättiin saatuun jäännökseen. Näin saatua seosta sekoitettiin, jonka jälkeen liukenemattomat aineet poistettiin suodattamalla. Liuotin poistettiin tislaamalla alipaineessa, ja saatu jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla (emäksinen alumiinioksidi, eluentti: kloro-
 15 formi), jolloin saatiin 0,01 g (saanto 2 %) öljymäistä 2-[2-{[5-(dimetyyliamino)-metyyli-4-metyyli-2-tienyyli]-metyyllitio}etyyli]-N'-[2-hydroksi-2-(3-metoksifenyyli)-etyyli]-2-nitro-1,1-eteenidiamiinia.

Tämä yhdisteen fysikaaliset ominaisuudet (NMR)
 20 olivat identtiset esimerkin 2 yhdisteeseen verrattuna.

(4) 5 ml:aan metanolia liuotettiin 0,14 g 5-(dimetyyliamino)metyyli-2-merkaptometyyli-4-metyyllitiofeeniä, ja 0,2 ml 3,57 N natriummetoksidi-metanoliliuosta lisättiin huoneen lämmössä typpi-ilmakehässä, jonka jäl-
 25 keen lisättiin yhdellä kertaa 0,2 g N-(2-kloorietyyli)-N'-[2-hydroksifenetyyli]-2-nitro-1,1-eteenidiamiinia, jonka jälkeen reaktioseoksen annettiin seistä huoneen lämmössä 24 tuntia, ja saostunut aine poistettiin suodattamalla, jonka jälkeen liuotin poistettiin tislaamalla alipaineessa. Saatuun jäännökseen lisättiin kloroformia, ja liukenemattomat aineet poistettiin suodattamalla, jonka jälkeen liuotin poistettiin tislaamalla alipai-
 30 neessa, ja näin saatu jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla (emäksinen alumiinioksidi, eluentti;
 35 kloroformi:metanoli = 10:1 tilavuuksiltaan), jolloin

saatiin 0,033 g (saanto 11 %) $N-\sqrt{2}-\{5-(\text{dimetyyliamino})\text{metyyli-4-metyyli-2-tienyyli}\}\text{metyyllitio}\}\text{etyyli}\}$ - $N'-(2\text{-hydroksifenetyyli})\text{-2-nitro-1,1-eteenidiamiinia}$, jonka sulamispiste oli 114-115°C.

5 Seuraavat yhdisteet saatiin samalla tavalla kuin edellä on kuvattu.

o $N-\sqrt{2}-\{5-(\text{dimetyyliamino})\text{metyyli-4-metyyli-2-tienyyli}\}\text{metyyllitio}\}\text{etyyli}\}$ - $N'-[2-(4\text{-fluorifenyyli})\text{-2-hydroksietyyli}]\text{-2-nitro-1,1-eteenidiamiini}$

10 o $N-\sqrt{2}-\{5-(\text{dimetyyliamino})\text{metyyli-4-metyyli-2-tienyyli}\}\text{metyyllitio}\}\text{etyyli}\}$ - $N'-[2\text{-hydroksi-2-(3-metyylifenyyli)}]\text{etyyli}\}\text{-2-nitro-1,1-eteenidiamiini}$

o $N-[2-(3\text{-bromifenyyli})\text{-2-hydroksietyyli}]\text{-}N'-\sqrt{2}-\{5-(\text{dimetyyliamino})\text{metyyli-4-metyyli-2-tienyyli}\}\text{metyyllitio}\}\text{-etyyli}\}$ - $2\text{-nitro-1,1-eteenidiamiini}$

15 o $N-\sqrt{2}-\{5-(\text{dimetyyliamino})\text{metyyli-4-metyyli-2-tienyyli}\}\text{metyyllitio}\}\text{etyyli}\}$ - $N'-[2\text{-hydroksi-2-(3-trifluorimetyyllifenyyli)}]\text{etyyli}\}\text{-2-nitro-1,1-eteenidiamiini}$

o $N-[2-(3\text{-kloorifenyyli})\text{-2-hydroksietyyli}]\text{-}N'-\sqrt{2}-\{5-(\text{dimetyyliamino})\text{metyyli-4-metyyli-2-tienyyli}\}\text{metyyllitio}\}\text{etyyli}\}$ - $2\text{-nitro-1,1-eteenidiamiini}$.

Näiden yhdisteiden fysikaaliset ominaisuudet olivat identtiset verrattuna esimerkin 2 yhdisteisiin.

Esimerkki 6

25 (1) 50 ml:aan vedetöntä etanolia suspendoitiin 9,3 g 1-metyylisulfinyyli-1-metyyllitio-2-nitroeteeniä, ja saatua suspensiota sekoitettiin. Liuosta, jossa oli 9,3 g DL- $[2\text{-hydroksi-2-(3-metyyllifenyyli)}]\text{etyyli}\}$ amiinia 5 ml:ssa etanolia, lisättiin siihen pisaroit-
30 tain lämpötilassa -10°C - 0°C 30 minuutin aikana typpi-ilmakehässä. Lisäyksen jälkeen saatua seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 1,5 tuntia, ja saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla, pestiin 10 ml:lla etanolia, ja kuivattiin sitten, jolloin saatiin 7,0 g (saanto 50,8%)
35 $1\sqrt{2}\text{-hydroksi-2-(3-metyyllifenyyli)}\text{-etyyli}\}\text{amino}\}$ -1-metyyllitio-2-nitroeteeniä, jonka sulamispiste oli 99-101°C.

NMR (CDCl₃) δ-arvot:

2,38 (6H, s, -CH₃ x 2), 3,2-3,9 (2H, m, >CH₂),
4,3 (1H, bs, -OH), 5,02 (1H, t, $\begin{smallmatrix} -CH- \\ | \\ OH \end{smallmatrix}$), 6,62

5 (1H, s, =CH-), 7,27 (4H, s, bentseenirenkaan
H x 4), 10,7 (1H, bs, >NH)

Seuraavat yhdisteet saatiin samalla tavalla kuin
on kuvattu edellä.

10 o 1-{2-(4-fluorifenyyli)-2-hydroksietyyli}amino}-
1-metyylitio-2-nitroeteeni

Sulamispiste: 152-154°C

o 1-{2-hydroksi-2-(3-metoksifenyyli)etyyli}-
amino}-1-metyylitio-2-nitroeteeni

Sulamispiste: 148-149,5°C

15 (2) 1 ml:aan dioksaania suspendoitiin 0,5 g
2-{5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli}-
metyylitio}-etyyliamiinia ja 0,5 g edellä kohdassa (1)
saatua 1-{2-hydroksi-2-(3-metyylifenyyli)etyyli}amino}-
1-metyylitio-2-nitroeteeniä, ja saadun suspension annet-
20 tiin reagoida huoneen lämmössä 3 tuntia. Kun reaktio oli
täydellinen, liuotin poistettiin tislamalla alipainees-
sa, ja saatu öljyinen aine puhdistettiin pylväskromato-
grafialla (Wako Silica Gel C-200, eluentti; kloroformi:
metanoli = 20:1 tilavuuksista), jolloin saatiin 0,7 g
25 (saanto 80 %) N-{2-{5-(dimetyyliamino)metyyli-4-me-
tyyli-2-tienyylimetyylitio}etyyli}-N'-{2-hydroksi-2-
(3-metyylifenyyli)-etyyli}-2-nitro-1,1-eteenidiamiinia,
jonka sulamispiste on 88-89°C.

30 Tämän tuotteen fysikaaliset ominaisuudet
(NMR) olivat identtiset esimerkin 2 tuotteen kanssa.

Seuraavat yhdisteet saatiin samalla tavalla kuin
edellä on kuvattu.

35 o N-{2-{5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-
tienyyli}metyylitio}etyyli}-N'-{2-(4-fluorifenyyli)-2-
hydroksietyyli}-2-nitro-1,1-eteenidiamiini

o N-{2-[(5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli)metyyllitio]etyyli}-N'-(β -hydroksifenetyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini

5 o N-{2-[(5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli)metyyllitio]etyyli}-N'-(2-hydroksi-2-(3-metoksi-fenyyli)etyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini

o N-{2-(3-bromifenyyli)-2-hydroksietyyli}-N'-(2-[(5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli)metyyllitio]etyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini

10 o N-{2-[(5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli)metyyllitio]etyyli}-N'-(2-hydroksi-2-(3-trifluorimetyyllifenyyli)etyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini

o N-{2-(3-kloorifenyyli)-2-hydroksietyyli}-N'-(2-[(5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli)metyyllitio]etyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini

Näiden yhdisteiden fysikaaliset ominaisuudet olivat identtisiä esimerkin 2 yhdisteiden kanssa.

Esimerkki 7

(1) 16 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia liuotettiin 6,5 g 1-{[2-hydroksi-2-(3-metyyllifenyyli)etyyli]-amino}-1-metyyllitio-2-nitroeteeniä, 5,1 g (tert.-butyyli)dimetyyllisilyylikloridia ja 2,3 g imidatsolia, ja saadun liuoksen annettiin reagoida huoneenlämmössä 20 tuntia. Kun reaktio oli täydellinen, lisättiin 100 ml kloroformia ja 50 ml vettä, ja orgaaninen kerros erotettiin. Orgaaninen kerros pestiin 50 ml:lla kyllästettyä natriumkloridin vesiliuosta ja kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin yllä, jonka jälkeen liuotin poistettiin tislamalla alipaineessa, jolloin saatiin 9,0 g (saanto 97 %) 1-{2-(tert.-butyyli)dimetyyllisilyylioksi-2-(3-metyyllifenyyli)etyyli}amino-1-metyyllitio-2-nitroeteeniä.

NMR (CDCl₃) δ -arvot:

-0,11 (3H, s, -CH₃), 0,09 (3H, s, -CH₃),
0,91 (9H, s, -CH₃ x 3), 2,38 (3H, s, -CH₃),
2,42 (3H, s, -CH₃), 3,64 (2H, dd, >CH₂),

4,95 (1H, t, $\begin{smallmatrix} -CH- \\ | \\ OH \end{smallmatrix}$), 6,67 (1H, s, =CH-),
7,30 (4H, s, bentseenirenkaan H x 4), 10,69 (1H,
bs, >NH)

5 Seuraava yhdiste saatiin samalla tavalla kuin edellä on kuvattu.

o 1- $\{2-(tert.-butyyli)dimetyylisilyylioksi-2-(4-fluorifenyyli)etyyli\}$ -amino $\}$ -1-metyylitio-2-nitroeteeni

10 Sulamispiste: 111-113°C

(2) 10 ml:aan vettä liuotettiin 4,4 g hopeanitraattia, ja lisättiin 26 ml 1N natriumhydroksidin vesiliuosta sekoittaen, jonka jälkeen lisättiin 1,2 g etyleenimiiniä. Liuosta, jossa oli 7,69 g 1- $\{2-(tert.-butyyli)dimetyylisilyylioksi-2-(3-metyylifenyyli)etyyli\}$ -amino $\}$ -1-metyylitio-2-nitroeteeniä 30 ml:ssa kloroformia, lisättiin pisaroittain lämpötilassa 25°C - 30°C 10 minuutin aikana. Saatua seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 2 tuntia, jonka jälkeen liukenemattomat aineet
20 poistettiin suodattamalla, ja orgaaninen kerros erotettiin. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin yllä ja konsentroitiin, jonka jälkeen 25 ml n-heksaania lisättiin saatuun jäännökseen, ja saatua seosta sekoitettiin. Saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin 5,45 g (saanto 81,3 %) 1-atsiridiini-1- $\{2-(tert.-butyyli)dimetyylisilyylioksi-2-(3-metyylifenyyli)etyyli\}$ -amino $\}$ -2-nitroeteeniä, jolla on sulamispiste 96-98°C.

NMR (CDCl₃) δ -arvot:

30 -0,11 (3H, s, -CH₃), 0,10 (3H, s, -CH₃),
0,94 (9H, s, -CH₃ x 3), 2,19 (4H, s, >CH₂ x 2),
2,38 (3H, s, -CH₃), 3,68 (2H, dd, >CH₂),
4,94 (1H, t, $\begin{smallmatrix} -CH- \\ | \\ OH \end{smallmatrix}$), 6,56 (1H, s, =CH-),

35 7,27 (4H, s, bentseenirenkaan H x 4),
10,3 (1H, bs, >NH).

Seuraava yhdiste saatiin samalla tavalla kuin edellä on kuvattu.

o 1-atsiridiini-1- $\{2-(tert.-butyyli)dimetyylisilyylioksi-2-(4-fluorifenyyli)etyyli\}$ amino $\}$ -2-nitroeteeni.

Sulamispiste: 97-99°C.

(3) Liuosta, jossa oli 1,0 g 5-(dimetyyliamino)-metyyli-2-merkaptometyyli-4-metyyllitiofeeniä 10 ml:ssa metanolia, lisättiin 20 ml:aan metanolia typpi-ilmakässä, ja edellä kohdassa (2) saatua 1-atsiridiini-1- $\{2-(tert.-butyyli)dimetyylisilyylioksi-2-(3-metyyllifenyyli)etyyli\}$ amino $\}$ -2-nitroeteeniä 1,74 g 10 ml:ssa metanolia sisältävää liuosta lisättiin sitten pisaroittain huoneen lämpötilassa 10 minuutin aikana. Saadun liuoksen annettiin reagoida sekoittaen samassa lämpötilassa 1 tunnin. Kun reaktio oli täydellinen, reaktioseos konsentroitiin alipaineessa, ja saatu jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla (Wako Silica Gel C-200, eluentti; kloroformi: etanoli = 30:1 tilavuuksista), jolloin saatiin 2,24 g (saanto 85,4 %) öljyistä N- $\{2-(tert.-butyyli)dimetyylisilyylioksi-2-(3-metyyllifenyyli)etyyli\}$ -N'- $\{2-[5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli]metyyllitio\}$ etyyli $\}$ -2-nitro-1,1-eteenidiamiinia.

NMR (CDCl₃) δ -arvot:

-0,10 (3H, s, -CH₃), 0,04 (3H, s, -CH₃),
0,99 (9H, s, -CH₃ x 3), 2,13 (3H, s, -CH₃),
2,24 (6H, s, -CH₃ x 2), 2,35 (3H, s, -CH₃),
2,74 (2H, t, >CH₂), 3,0-3,8 (4H, m, >CH₂ x 2),
3,51 (2H, s, >CH₂), 3,89 (2H, s, >CH₂),
4,93 (1H, t, $\begin{smallmatrix} -CH- \\ | \\ OH \end{smallmatrix}$), 6,67 (1H, s, =CH-),
6,73 (1H, s, tiofeenirenkaan H), 7,24 (4H, s, bentseenirenkaan H x 4), 10,4 (1H, bs, >NH).

(4) 10 ml:aan tetrahydrofuraania liuotettiin 0,93 g N-{2-(tert.-butyyli)dimetyylisilyylioksi}-2-{3-metyyli-fenyylietyyli}-N'-{2-{5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli}metyyllitio}etyyli}-2-nitro-1,1-eteenidiamiinia, joka saatiin edellä kohdassa (3), ja 0,84 g tetra(n-butyyli)ammoniumfluoridia lisättiin lämpötilassa 0°C - 5°C, jonka jälkeen saadun seoksen annettiin reagoida samassa lämpötilassa 5 minuuttia ja sitten huoneenlämmössä 15 minuuttia. Kun reaktio oli täydellinen, liuotin poistettiin tislamalla alipaineessa, ja 10 ml vettä ja 10 ml etyyliasetaattia lisättiin saatuu jäännökseen, jonka jälkeen orgaaninen kerros erotettiin. Orgaaninen kerros pestiin 10 ml:lla kyllästettyä natriumkloridin vesiliuosta ja kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin yllä, jonka jälkeen liuotin poistettiin tislamalla alipaineessa. Näin saatu jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla (Wako Silica Gel C-200, eluentti; kloroformi:etanoli = 20:1 tilavuuksista), jolloin saatiin 0,58 g (saanto 78 %) N-{2-{5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli}metyyllitio}etyyli}-N'-{2-hydroksi-2-(3-metyyllifenyyli)-etyyli}-2-nitro-1,1-eteenidiamiinia, jonka sulamispiste on 88-89°C.

Tämän tuotteen fysikaaliset ominaisuudet (NMR) olivat identtiset esimerkin 2 tuotteen kanssa.

Seuraavat yhdisteet saatiin samalla tavalla kuin edellä on kuvattu.

o N-{2-{5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli}metyyllitio}etyyli}-N'-2-(4-fluorifenyyli)-2-hydroksietyyli}-2-nitro-1,1-eteenidiamiini

o N-{2-{5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli}metyyllitio}etyyli}-N'-(β-hydroksifenetyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini

o N-{2-{5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli}metyyllitio}etyyli}-N'-{2-hydroksi-2-(3-metoksi-fenyyli)etyyli}-2-nitro-1,1-eteenidiamiini

- o N-{2-(3-bromifenyyli)-2-hydroksietyyli}-N'-
{2-[(5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli)-
metyylitio]etyyli}-2-nitro-1,1-eteenidiamiini
- o N-{2-[(5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-
5 tienyyli)metyylitio]etyyli}-N'-(2-hydroksi-2-(3-tri-
fluorimetyyllifenyyli)etyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini
- o N-{2-(3-kloorifenyyli)-2-hydroksietyyli}-N'-
{2-[(5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli)-
metyylitio]etyyli}-2-nitro-1,1-eteenidiamiini.

10 Näiden yhdisteiden fysikaaliset ominaisuudet
olivat identtiset esimerkin 2 yhdisteiden kanssa.

Esimerkki 8

(1) Typpivirrassa suspendoitiin 4,6 g natrium-
hydridiä (52 % puhtaus) 50 ml:aan N,N-dimetyyliform-
15 amidia, ja 7,7 g kysteamiinia lisättiin pienissä erissä
sekoittaen ja jäällä jäähdyttäen. Lisäyksen jälkeen
seoksen annettiin reagoida huoneenlämmössä 1 tunnin.
Näin saatuun reaktioseokseen lisättiin pisaroittain 7,58
ml kloorimetyylimetyylieetteriä jäällä jäähdyttäen, ja
20 lisäyksen jälkeen saatua seosta sekoitettiin samassa
lämpötilassa 1 tunti ja huoneen lämpötilassa 30 minuut-
tia. Liukenemattomat aineet poistettiin suodattamalla
ja näin saatu N,N-dimetyyliformamidiliuos, joka sisälsi
2-(metoksimetyylitio)etyyliamiinia, lisättiin pisaroit-
25 tain liuokseen, jossa oli 25,0 g 1,1-bis(metyylitio)-2-
nitroeteeniä 100 ml:ssa asetonitriiliä palautusjäähdy-
tyksessä 45 minuutin aikana. Lisäyksen jälkeen saatua
seosta palautusjäähdytettiin 30 minuuttia, ja liuotin
poistettiin tislaamalla alipaineessa, jonka jälkeen 50 ml
30 etanolia lisättiin saatuun jäännökseen, ja näin saatua
seosta sekoitettiin. Liukenemattomat aineet poistettiin
suodattamalla ja liuotin poistettiin tislaamalla alipai-
neessa, jonka jälkeen saatu jäännös puhdistettiin pyl-
väskromatografialla (Wako Silica Gel C-200, eluentti;
35 bentseeni: etyyliasetaatti = 10:1 tilavuuksista),

ja näin saadut kiteet pestiin 30 ml:lla di-isopropyyli-eetteriä ja kuivattiin sitten, jolloin saatiin 11,5 g (saanto 48 %) 1-metyyllitio-1-[2-(metoksimetyyllitio)-etyyliamino]-2-nitroeteeniä, jonka sulamispiste on 54-58°C.

5 NMR (CDCl₃) δ -arvot:

2,50 (3H, s, -CH₃), 2,92 (2H, t, >CH₂),
3,43 (3H, s, -OCH₃), 3,77 (2H, m, >CH₂),
4,74 (2H, s, >CH₂), 6,70 (1H, s, =CH-),
10,7 (1H, bs, >NH).

10 (2) 15 ml:n kanssa etanolia sekoitettiin 7,5 g 1-metyyllitio-1-[2-(metoksimetyyllitio)etyyliamino]-2-nitroeteeniä ja 5,6 g DL- β -hydroksifenetyyliamiinia, ja saatua seosta sekoitettiin huoneen lämmössä 8 tuntia, ja annettiin sitten seistä yön yli huoneen lämpötilassa.

15 Liuotin poistettiin tislamalla alipaineessa, ja näin saadut kiteet pestiin 15 ml:lla isopropanolia ja kuivatettiin sitten, jolloin saatiin 7,3 g (saanto 71 %) N-(β -hydroksifenetyyli)-N'-[2-(metoksimetyyllitio)etyyli]-2-nitro-1,1-eteenidiamiinia, jonka sulamispiste on 107-109,5°C.

20

NMR (CDCl₃) δ -arvot:

2,76 (2H, t, >CH₂), 3,1-3,7 (4H, m, >CH₂ x 2),
3,30 (3H, s, -OCH₃), 4,59 (2H, s, >CH₂),
-CH-
4,9 (1H, m, '), 6,60 (1H, s, =CH-), 7,38
OH

25

(5H, s, bentseenirenkaan H x 5)

(3) 5 ml:n kanssa vedetöntä metyleenikloridia sekoitettiin 1,45 ml booritrifluoridi-etikkahappo-kompleksiyhdistettä (sisältäen noin 40 % (painon mukaan) booritrifluoridia), ja liuosta, jossa oli 0,46 g 2-(di-metyyliamino)metyyli-3-metyyllitiofeeniä ja 1,2 g edellä kohdassa (2) saatua N-(β -hydroksifenetyyli)-N'-[2-(metoksimetyyllitio)etyyli]-2-nitro-1,1-eteenidiamiinia

30 10 ml:ssa vedetöntä metyleenikloridia, lisättiin pisarottain siihen lämpötilassa 10°C - 13°C 30 minuutin aikana. Lisäyksen jälkeen saatua seosta sekoitettiin huoneen

35

lämmössä 40 minuuttia, ja näin saatu liuos lisättiin 10 ml:aan jäävettä, jonka jälkeen lisättiin siihen 20 ml kloroformia. Saadun seoksen pH säädettiin 9-10:een vedettömällä kaliumkarbonaatilla, ja liukenemattomat

5 aineet poistettiin suodattamalla. Orgaaninen kerros erotettiin ja uutettiin sitten 18 ml:lla 0,5 N kloorivetyhappoa, jonka jälkeen uutteen pH säädettiin 9-10:ksi vedettömällä kaliumkarbonaatilla, ja uutettiin 30 ml:lla kloforoformia. Näin saatu orgaaninen kerros pestiin

10 10 ml:lla kyllästettyä natriumkloridin vesiliuosta, ja liuotin poistettiin tislaamalla alipaineessa, jonka jälkeen saatu jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla (Wako Silica Gel C-200, eluentti; kloformi: etanoli = 20:1 tilavuuksista), ja kiteytettiin isopropanolidietyylietteriliuoksesta, jolloin saatiin 0,14 g (saanto 10 %) N-{2-{[5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli]metyylitio}etyyli}-N'-(β -hydroksifenetyyli)-N'-(β -hydroksifenetyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiinia, jonka sulamispiste on 114-115°C.

20 Tämän tuotteen fysikaaliset ominaisuudet olivat identtiset esimerkin 2 tuotteiden kanssa.

o N-{2-{[5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli]metyylitio}etyyli}-N'-[2-(4-fluorifenyyli)-2-hydroksietyyli]-2-nitro-1,1-eteenidiamiini

25 o N-{2-{[5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli]metyylitio}etyyli}-N'-[2-hydroksi-2-(3-metoksisfenyyli)etyyli]-2-nitro-1,1-eteenidiamiini

o N-{2-{[5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli]metyylitio}etyyli}-N'-(2-hydroksi-2-(3-metyyli-fenyyli)etyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini

30 o N-[2-(3-bromifenyyli)-2-hydroksietyyli]-N'-[2-{[5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli]metyylitio}etyyli]-2-nitro-1,1-eteenidiamiini

35 o N-[2-{[5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli]metyylitio}etyyli]-N'-[2-hydroksi-2-(3-trifluorimetyylifenyyli)etyyli]-2-nitro-1,1-eteenidiamiini

o $N\text{-}\{2\text{-(3-kloorifenyyli)-2-hydroksietyyli}\}\text{-}N'\text{-}\{2\text{-}\{5\text{-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli}\}\text{-metyyllitio}\}\text{etyyli}\}$ -2-nitro-1,1-eteenidiamiini.

5 Näiden yhdisteiden fysikaaliset ominaisuudet olivat identtiset esimerkin 2 yhdisteiden kanssa.

Esimerkki 9

Seosliuokseen, jossa oli 20 ml metyleenikloridia ja 10 ml metanolia, liuotettiin 2,4 g 5-(3-metoksifenyyli)-2-nitrometyleenioksatsolidiiniä huoneen lämmössä, ja liuosta, jossa oli 2,0 g 5-(dimetyyliamino)-metyyli-2-merkaptometyyli-4-metyyllitiofeenia 5 ml:ssa metanolia, lisättiin siihen typpi-ilmakehässä. Sitten lisättiin liuosta jossa oli 0,5 g etyleeni-imiiniä 5 ml:ssa metanolia, pisaroittain samassa lämpötilassa 10 minuutin aikana. Lisäyksen jälkeen saadun liuoksen annettiin reagoita sekoittaen 5 tuntia. Kun reaktio oli täydellinen, liuotin poistettiin tislamalla alipaineessa, ja saatu jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla (Wako Silica Gel C-200, eluentti; kloroformi:etanolli = 30:1 tilavuuksista), jolloin saatiin 4,0 g (saanto 83,5 %) öljyistä $N\text{-}\{2\text{-}\{5\text{-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli}\}\text{-metyyllitio}\}\text{etyyli}\}\text{-}N'\text{-}\{2\text{-(3-metoksifenyyli)-2-hydroksietyyli}\}\text{-2-nitro-1,1-eteenidiamiinia}$.

25 Tämän tuotteen fysikaaliset ominaisuudet (NMR) olivat identtiset esimerkin 2 tuotteen kanssa.

Seuraavat yhdisteet saatiin samalla tavalla kuin edellä on kuvattu.

30 o $N\text{-}\{2\text{-}\{5\text{-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli}\}\text{-metyyllitio}\}\text{etyyli}\}\text{-}N'\text{-}\{2\text{-(4-fluorifenyyli)-2-hydroksietyyli}\}\text{-2-nitro-1,1-eteenidiamiini}$

o $N\text{-}\{2\text{-}\{5\text{-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli}\}\text{-metyyllitio}\}\text{etyyli}\}\text{-}N'\text{-}\{2\text{-(4-hydroksifenetyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini}$

o N-{2-(5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli)metyyllitio}etyyli}-N'-(2-hydroksi-2-(3-metyyli-fenyyli)etyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini

5 o N-{2-(3-bromifenyyli)-2-hydroksietyyli}-N'-{2-(5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli)metyyllitio}etyyli}-2-nitro-1,1-eteenidiamiini

o N-{2-(5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli)metyyllitio}etyyli}-N'-(2-hydroksi-2-(3-trifluo-rimetyyllifenyylietyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini

10 o N-{2-(3-kloorifenyyli)-2-hydroksietyyli}-N'-{2-(5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli)metyyllitio}etyyli}-2-nitro-1,1-eteenidiamiini.

Näiden tuotteiden fysikaaliset ominaisuudet olivat identtiset esimerkin 2 tuotteiden kanssa.

15 Esimerkki 10

150 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia suspendoi-tiin 4,8 g natriumhydridiä (52 % puhtaus), ja 20,0 g 3-piperidiinimetyyllifenolia lisättiin pienissä erissä sekoittaen ja jäällä jäähdyttäen. Lisäyksen jälkeen
20 saadun seoksen annettiin reagoida huoneenlämmössä 1 tunti. Näin saatuun reaktioseokseen lisättiin 28,0 g N-(3-bromipropyli)ftaali-imidiä, ja saadun seoksen annettiin reagoida 24 tuntia. Kun reaktio oli täydelli-nen, liuotin poistettiin tislamalla alipaineessa,
25 ja 300 ml vettä ja 300 ml kloroformia lisättiin saatuun jäännökseen sen liuottamiseksi. Orgaaninen kerros ero-tettiin ja kuivatettiin sitten vedettömän magnesiumsulfaa-tin yllä, jonka jälkeen liuotin poistettiin tislamalla alipaineessa, jolloin saatiin 35,0 g (saanto 88,5 %)
30 öljyistä N-{3-(3-piperidiinimetyyllifenoksi)propyyli}-ftaali-imidiä.

(2) 200 ml:aan etanolia liuotettiin 29,3 g N-{3-(3-piperidiinimetyyllifenoksi)propyyli}ftaali-imidiä, joka saatiin edellä kohdassa (1), ja 23,1 ml hydratsiini-hydraattia lisättiin sekoittaen huoneenlämmössä, jonka
35

jälkeen saadun seoksen annettiin reagoida samassa lämpötilassa 24 tuntia. Kun reaktio oli täydellinen, liuotin poistettiin tislaamalla alipaineessa, ja 300 ml tolueenia lisättiin saatuun jäännökseen, jonka jälkeen suoritettiin atseotrooppinen dehydraus. Sen jälkeen lisättiin 500 ml kloroformia, ja liukenemattomat aineet poistettiin suodattamalla. Liuotin poistettiin tislaamalla alipaineessa, jolloin saatiin 16,1 g (saanto 84 %) öljyistä 3-(3-piperidiinimetyylifenoksi)propyyliamiinia.

(3) 100 ml:n kanssa asetonitriiliä sekoitettiin 16,0 g edellä kohdassa (2) saatua 3-(3-piperidiinimetyylifenoksi)propyyliamiinia ja 21,3 g edellä kohdassa (2) saatua 1,1-bis(metyylitio)-2-nitroeteeniä, ja saadun seoksen annettiin reagoida palautusjäähdytyksessä 2 tuntia. Kun reaktio oli täydellinen, liuotin poistettiin tislaamalla alipaineessa, ja 100 ml etanolia lisättiin saatuun jäännökseen, jonka jälkeen liukenemattomat aineet poistettiin suodattamalla. Liuotin poistettiin tislaamalla alipaineessa, ja saatu jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla (Wako Silica Gel C-200, eluentti; kloroformi: metanoli = 20:1 tilavuudesta), jolloin saatiin 18,0 g (saanto 76,3 %) 1-metyylitio-2-nitro-1-(3-(3-piperidiinimetyylifenoksi)propyyliamino)eteeniä, jonka sulamispiste on 68-69,5°C.

NMR (CDCl₃) δ-arvot:

1,16-1,83 (6H, m, >CH₂ x 3),

1,89-2,53 (6H, m, >CH₂ x 3),

2,42 (3H, s, -SCH₃),

3,47 (2H, s, >CH₂),

3,69 (2H, td, >CH₂),

4,11 (2H, t, >CH₂),

6,62 (1H, s, =CH-),

6,75-7,43 (4H, m, bentseenirenkaan H x 4),

10,61 (1H, bs, >NH).

(4) 43 ml:aan etanolia liuotettiin 8,5 g 1-metyylitio-2-nitro-1-(3-(3-piperidiinimetyylifenoksi)propyyliamino)eteeniä, joka saatiin edellä kohdassa (3) ja 10,8 g DL-2-(4-fluorifenyyli)-2-hydroksietyyli-amiinia, ja saadun liuoksen annettiin reagoida palautusjäähdytyksessä 2 tuntia. Kun reaktio oli täydellinen, liuotin poistettiin tislamalla alipaineessa ja saatu jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla (Wako Silica Gel C-200, eluentti; kloroformi: metanoli = 10:1 tilavuuksista), jolloin saatiin 8,03 g (saanto 73 %) N-2-(4-fluorifenyyli)-2-hydroksietyyli-2-nitro-N'-(3-(3-piperidiinimetyylifenoksi)propyyli)-1,1-eteenidiamiinia, jonka sulamispiste on 135-136°C.

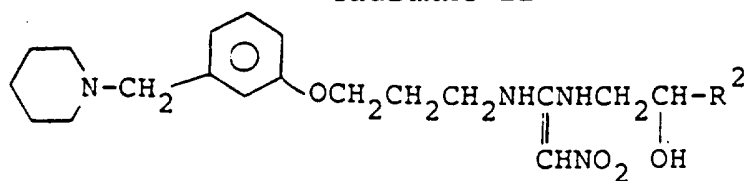
Alkuaineanalyysin arvot (C₂₅H₃₃FN₄O₄:11e)

Laskettu (%): C; 63,54 H; 7,04 N; 11,86

Löydetty (%): C; 63,80 H; 7,33 N; 11,78.

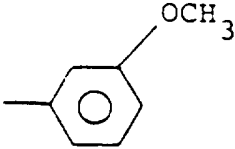
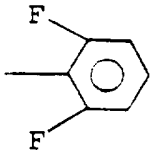
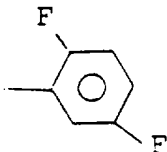
Taulukossa 11 luetellut yhdisteet saatiin samalla tavalla kuin edellä on kuvattu.

Taulukko 11

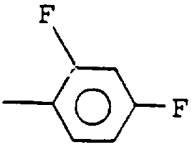
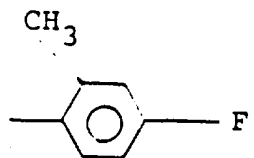
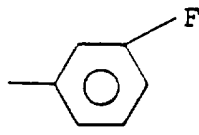
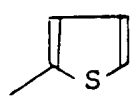


R ²	Fysikaaliset ominaisuudet
Öljyinen	NMR (d₆-DMSO) δ-arvot: 1.07-1.68 (6H, m, >CH₂ x 3), 1.68-2.48 (6H, m, >CH₂ x 3), 3.08-3.64 (6H, m, >CH₂ x 3), 4.07 (3H, m, >CH₂, -OH), 4.88 (1H, m, $\begin{smallmatrix} \text{-CH-} \\ \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$), 5.93 (1H, bs, >NH), 6.68 (1H, s, =CH-), 6.8-7.7 (9H, m, bentseenirenkaan H x 9), 10.42 (1H, bs, >NH)
Öljyinen	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 1.05-1.76 (6H, m, >CH₂ x 3), 1.76-2.54 (6H, m, >CH₂ x 3), 3.05-3.71 (6H, m, >CH₂ x 3), 3.88 (3H, s, -CH₃), 4.11 (2H, m, >CH₂), 5.25 (2H, m, -OH, $\begin{smallmatrix} \text{-CH-} \\ \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$), 6.62-7.75 (9H, m, =CH-, bentseenirenkaan H x 8), 10.35 (1H, bs, >NH)
	jatk.

Taulukko 11 (jatk.)

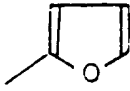
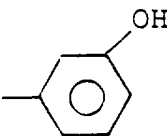
 Öljyinen	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 1.06-1.75 (6H, m, >CH₂ x 3), 1.76-2.51 (6H, m, >CH₂ x 3), 3.08-3.65 (6H, m, >CH₂ x 3), 3.76 (3H, s, -CH₃), 4.06 (2H, m, >CH₂), 4.86 (1H, m, -CH-), 6.62 OH (1H, s, =CH-), 6.69-7.45 (8H, m, bentseenirenkaan H x 8), 10.38 (1H, bs, >NH)
 Öljyinen	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 1.10-1.71 (6H, m, >CH₂ x 3), 1.80-2.50 (6H, m, >CH₂ x 3), 3.00-3.80 (6H, m, >CH₂ x 3), 4.08 (2H, m, >CH₂), 5.35 (1H, m, -CH-), 6.58 (1H, s, =CH-), OH 6.66-7.85 (7H, m, bentseenirenkaan H x 7)
	Sulamispiste: 163-164°C
	jatk.

Taulukko 11 (jatk.)

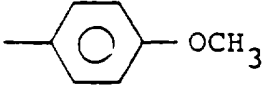
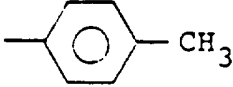
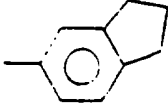
	Sulamispiste: 135-139°C
	Sulamispiste: 133-134°C
 Öljyinen	NMR (CDCl ₃) δ -arvot: 1.03-1.59 (6H, m, >CH ₂ x 3), 1.74-2.54 (6H, m, >CH ₂ x 3), 3.05-3.77 (6H, m, >CH ₂ x 3), 4.04 (2H, m, >CH ₂), 4.84 (1H, m, -CH-), OH 6.64-7.34 (8H, m, bentseenirenkaan H x 8), 10.32 (1H, bs, >NH)
 Öljyinen	NMR (CDCl ₃) δ -arvot: 1.15-1.77 (6H, m, >CH ₂ x 3), 1.77-2.52 (6H, m, >CH ₂ x 3), 3.00-3.71 (6H, m, >CH ₂ x 3), 4.09 (2H, m, >CH ₂), 5.19 (1H, m, -CH-), OH 6.65 (1H, s, =CH-),

jatk.

Taulukko 11 (jatk.)

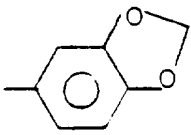
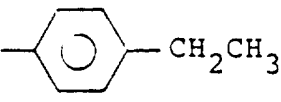
	6.7-7.4 (7H, m, bentseenirenkaan H x 4, tiofeenirenkaan H x 3)
 Öljyinen	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 1.05-1.64 (6H, m, >CH₂ x 3), 1.73-2.50 (6H, m, >CH₂ x 3), 3.05-3.74 (6H, m, >CH₂ x 3), 4.02 (2H, m, >CH₂), 4.86 (1H, m, -CH-), 6.35 (2H, s, furaanirenkaan OH H x 2), 6.58 (1H, s, =CH-), 6.65-7.74 (5H, m, bentseenirenkaan H x 4, furaanirenkaan H), 10.38 (1H, bs, >NH)
 Öljyinen	NMR (d₆-DMSO) δ-arvot: 1.08-1.77 (6H, m, >CH₂ x 3), 1.80-2.68 (6H, m, >CH₂ x 3), 3.08-3.78 (6H, m, >CH₂ x 3), 4.09 (2H, m, >CH₂), 4.78 (1H, m, -CH-), 6.70 (1H, s, =CH-), OH 6.80-7.58 (8H, m, bentseenirenkaan H x 8), 10.27 (1H, bs, >NH)
	jatk.

Taulukko 11 (jatk.)

 öljyinen	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 1.06-1.77 (6H, m, >CH₂ x 3), 1.79-2.52 (6H, m, >CH₂ x 3), 3.05-3.65 (6H, m, >CH₂ x 3), 3.80 (3H, s, -CH₃), 4.10 (2H, m, >CH₂), 4.91 (1H, m, $\begin{array}{c} \text{---CH---} \\ \\ \text{OH} \end{array}$), 5.20 (1H, bs, -OH), 6.70 (1H, s, =CH-), 6.75-7.58 (8H, m, bentseenirenkaan H x 8), 10.19 (1H, bs, >NH)
 öljyinen	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 1.10-1.71 (6H, m, >CH₂ x 3), 1.30-2.42 (6H, m, >CH₂ x 3), 2.35 (3H, s, -CH₃), 3.04-3.71 (6H, m, >CH₂ x 3), 4.11 (2H, m, >CH₂), 4.89 (1H, m, $\begin{array}{c} \text{---CH---} \\ \\ \text{OH} \end{array}$), 6.67 (1H, s, =CH-), 6.72-7.48 (8H, m, bentseenirenkaan H x 8), 10.45 (1H, bs, >NH)
 öljyinen	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 1.10-1.70 (6H, m, >CH₂ x 3), 1.72-2.50 (8H, m, >CH₂ x 4),

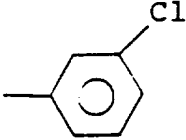
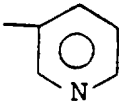
jatk.

Taulukko 11 (jatk.)

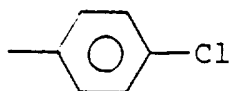
	2.60-3.00 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3.05-3.80 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 4.04 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 4.60 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6.53 (1H, s, $=\text{CH}-$), OH 6.60-7.30 (7H, m, bentseenirenkaan H x 7)
 Öljyinen	NMR (CDCl_3) δ-arvot: 1.02-1.69 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 1.76-2.49 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 3.09-3.74 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 4.1 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 4.8 (2H, m, $-\text{OH}$, $-\text{CH}-$), 5.91 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), OH 6.60 (1H, s, $=\text{CH}-$), 6.65-7.42 (7H, m, bentseenirenkaan H x 7), 9.90-10.40 (1H, b, $>\text{NH}$)
 Öljyinen	NMR (CDCl_3) δ-arvot: 1.00-1.70 (9H, m, $-\text{CH}_3$, $>\text{CH}_2 \times 3$), 1.79-2.81 (8H, m, $>\text{CH}_2 \times 4$), 3.00-3.70 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 4.13 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 4.91 (2H, m, $-\text{CH}-$, $-\text{OH}$), 6.68 (1H, s, $=\text{CH}-$), OH

jatk.

Taulukko 11 (jatk.)

	6.70-7.52 (8H, m, bentseenirenkaan H x 8)
 Öljyinen	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 1.10-1.70 (6H, m, -CH₂ x 3), 1.81-2.52 (6H, m, >CH₂ x 3), 3.10-3.68 (6H, m, >CH₂ x 3), 4.11 (2H, m, >CH₂), 4.92 (1H, m, -CH-), 6.66 (1H, s, =CH-), OH 6.78-7.51 (8H, m, bentseenirenkaan H x 8)
 Öljyinen	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 1.11-1.71 (6H, m, >CH₂ x 3), 1.82-2.58 (6H, m, >CH₂ x 3), 3.11-3.80 (6H, m, >CH₂ x 3), 4.09 (2H, m, >CH₂), 5.01 (1H, m, -CH-), 6.69 (1H, s, =CH-), OH 6.81-7.47 (5H, m, bentseenirenkaan H x 4, pyridiinirenkaan H), 7.60-8.01 (1H, m, pyridiinirenkaan 8.31-8.71 (2H, m, H x 2), 10.29 (1H, bs, >NH)

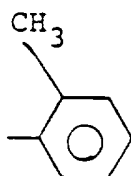
jatk.



Öljyinen

NMR (CDCl₃) δ-arvot:

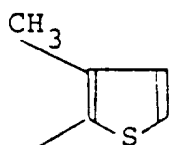
1.05-1.75 (6H, m, >CH₂ x 3),
 1.88-2.51 (6H, m, >CH₂ x 3),
 3.00-3.75 (6H, m, >CH₂ x 3),
 4.10 (2H, m, >CH₂), 4.91 (1H, m,
 -CH-), 6.69 (1H, s, =CH-),
 |
 OH
 6.73-7.47 (8H, m, bentseenirenkaan
 H x 8)



Öljyinen

NMR (CDCl₃) δ-arvot:

1.15-1.70 (6H, m, >CH₂ x 3),
 1.8-2.55 (6H, m, >CH₂ x 3),
 2.30 (3H, s, -CH₃), 3.10-3.70
 (6H, m, >CH₂ x 3), 4.15 (2H, m,
 >CH₂), 5.15 (1H, m, -CH-),
 |
 OH
 6.68 (1H, s, =CH-), 6.75-7.76 (8H,
 m, bentseenirenkaan H x 8)

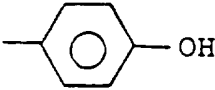
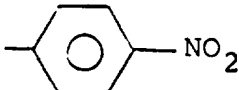


Öljyinen

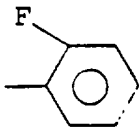
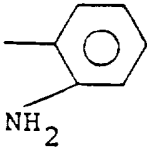
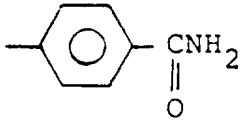
NMR (CDCl₃) δ-arvot:

1.10-1.80 (6H, m, >CH₂ x 3),
 1.82-2.55 (6H, m, >CH₂ x 3),
 2.17 (3H, s, -CH₃), 3.03-3.83
 (6H, m, >CH₂ x 3), 4.15 (2H, m,
 jatk.

Taulukko 11 (jatk.)

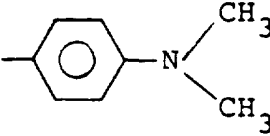
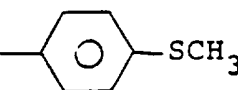
	$>\text{CH}_2$), 5.30 (1H, m, $\text{-}\underset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{-}$), 6.69 (1H, s, =CH-), 6.75-7.50 (6H, m, bentseenirenkaan H x 4), tiofeenirenkaan H x 2)
 öljyinen	NMR (d_6 -DMSO) δ -arvot: 1.30-1.75 (6H, m, $>\text{CH}_2$ x 3), 2.30-2.70 (6H, m, $>\text{CH}_2$ x 3), 3.09-3.78 (6H, m, $>\text{CH}_2$ x 3), 3.78-4.46 (3H, m, $>\text{CH}_2$, -OH), 4.78 (1H, m, $\text{-}\underset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{-}$), 5.82 (1H, bs, -OH), 6.68 (1H, s, =CH-), 6.75- 7.46 (8H, m, tiofeenirenkaan H x 8)
 öljyinen	NMR (CDCl_3) δ -arvot: 1.10-1.80 (6H, m, $>\text{CH}_2$ x 3), 1.80-2.55 (6H, m, $>\text{CH}_2$ x 3), 3.05-3.70 (6H, m, $>\text{CH}_2$ x 3), 4.06 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 5.05 (1H, m, $\text{-}\underset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{-}$), 6.60 (1H, s, =CH-), 6.70- 8.31 (8H, m, bentseenirenkaan H x 8)
	jatk.

Taulukko 11 (jatk.)

 Öljyinen	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 1.15-1.65 (6H, m, >CH₂ x 3), 1.78-2.58 (6H, m, >CH₂ x 3), 3.15-3.75 (6H, m, >CH₂ x 3), 4.15 (2H, m, >CH₂), 5.32 (2H, m, -OH, -CH-), $\begin{array}{c} \\ \text{OH} \end{array}$ 6.85-7.85 (8H, m, bentseenirenkaan H x 8)
 Öljyinen	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 1.15-1.65 (6H, m, >CH₂ x 3), 1.77-2.50 (6H, m, >CH₂ x 3), 3.15-3.65 (6H, m, >CH₂ x 3), 4.01 (2H, m, >CH₂), 4.26-5.15 (4H, m, -NH₂, -CH-, -OH), $\begin{array}{c} \\ \text{OH} \end{array}$ 6.54-7.45 (9H, m, =CH-, bentseenirenkaan H x 8)
 Amorfinen	NMR (d₆-DMSO) δ-arvot: 1.20-2.26 (8H, m, >CH₂ x 4), 2.65-3.70 (8H, m, >CH₂ x 4), 3.80-4.30 (4H, m, >CH₂ x 2), 4.40-5.10 (2H, m, -OH, -CH-), $\begin{array}{c} \\ \text{OH} \end{array}$

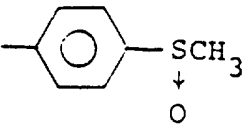
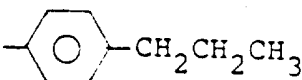
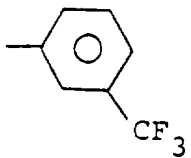
jatk.

Taulukko 11 (jatk.)

	6.00 (1H, bs, >NH), 6.53 (1H, s, =CH-), 6.80-8.20 (10H, m, bentseenirenkaan H x 8, -NH₂), 10.40 (1H, bs, >NH)
 Amorfinen	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 1.00-1.80 (6H, m, >CH₂ x 3), 1.80-2.60 (6H, m, >CH₂ x 3), 2.95 (6H, s, -CH₃ x 2), 3.00-3.80 (6H, m, >CH₂ x 3), 3.90-4.35 (2H, m, >CH₂), 4.50-5.20 (2H, m, -OH, -CH-), 6.69 (1H, s, =CH-),  6.40-7.70 (8H, m, bentseenirenkaan H x 8)
 Öljyinen	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 1.1-1.7 (6H, m, >CH₂ x 3), 1.75-2.65 (6H, m, >CH₂ x 3), 2.42 (3H, s, -SCH₃), 3.0-3.8 (6H, m, >CH₂ x 3), 4.05 (2H, m, >CH₂), 4.9 (1H, m, -CH-), 6.65  (1H, s, =CH-), 6.75-7.60 (8H, m, bentseenirenkaan H x 8), 10.35 (1H, bs, >NH)

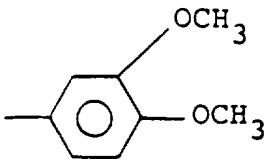
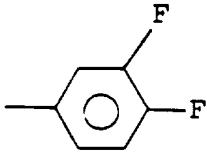
jatk.

Taulukko 11 (jatk.)

 Amorfinen	NMR (CDCl₃) δ -arvot: 1.1-1.8 (6H, m, >CH₂ x 3), 1.85-2.6 (6H, m, >CH₂ x 3), 2.68 (3H, s, -SCH₃), 3.05-3.85 (6H, m, >CH₂ x 3), 4.1 (2H, m, >CH₂), 5.0 (1H, m, -CH-), 6.65 (1H, s, =CH-), 6.75-7.80 (8H, m, bentseenirenkaan H x 8), 10.3 (1H, bs, >NH)
	Sulamispiste: 111-112.5°C
 Öljyinen	NMR (CDCl₃) δ -arvot: 1.1-1.75 (6H, m, >CH₂ x 3), 1.8-2.55 (6H, m, >CH₂ x 3), 3.05-3.85 (6H, m, >CH₂ x 3), 4.12 (2H, m, >CH₂), 5.0 (1H, m, -CH-), 6.70 (1H, s, =CH-), 6.75-7.85 (8H, m, bentseenirenkaan H x 8), 10.35 (1H, bs, >NH)

jatk.

Taulukko 11 (jatk.)

 Amorfinen	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 1.10-1.80 (6H, m, >CH₂ x 3), 1.80-2.55 (6H, m, >CH₂ x 3), 2.90-3.70 (6H, m, >CH₂ x 3), 3.81 (6H, s, -OCH₃ x 2), 3.95-4.30 (2H, m, >CH₂), 4.45-5.10 (2H, m, -OH, -CH-), 6.58 (1H, s, =CH-), OH 6.40-7.50 (7H, m, bentseenirenkaan H x 7), 10.30 (1H, bs, >NH)
 Öljyinen	NMR (CDCl₃) δ-arvot: 1.04-1.75 (6H, m, >CH₂ x 3), 1.85-2.63 (6H, m, >CH₂ x 3), 2.94-3.74 (6H, m, >CH₂ x 3), 3.88-4.34 (2H, m, >CH₂), 4.88 (1H, m, -CH-), 5.90 (1H, b, OH -OH), 6.65 (1H, s, =CH-), 6.74- 7.45 (7H, m, bentseenirenkaan H x 7), 10.25 (1H, bs, >NH)

Esimerkki 11

10 ml:aan metyleenikloridia liuotettiin 0,68 g N,N'-karbonyylidi-imidatsolia, ja 5 ml metyleenikloridiliuosta, joka sisälsi 1,0 g 3-(3-piperidiinimetyylifenoksi)propyyliamiinia, lisättiin pisaroittain 0°C-5°C:ssa, jonka jälkeen saadun seoksen annettiin reagoida samassa lämpötilassa 1 tunti ja sitten huoneenlämmössä 1 tunti. Sen jälkeen lisättiin 0,6 g DL- β -hydroksifenetyyliamiinia 0°C:ssa, ja näin saadun seoksen annettiin reagoida jäällä jäähdyttäen 1 tunti ja sitten huoneen lämmössä 1 tunti. Kun reaktio oli täydellinen, lisättiin 10 ml vettä, ja orgaaninen kerros erotettiin. Orgaaninen kerros kuivatettiin vedettömän magnesiumsulfaatin yllä, jonka jälkeen liuotin poistettiin tislamalla alipaineessa, ja saatu jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla (Wako Silica Gel C-200, eluentti; kloroformi:etanoli = 20:1 tilavuudesta), jolloin saatiin 0,75 g (saanto 45,6 %) öljyistä N-(β -hydroksifenetyyli)-N'-[3-(3-piperidiinimetyylifenoksi)propyyli]ureaa.

NMR (CDCl₃) δ -arvot:

1,28-1,68 (6H, m, >CH₂ x 3),

1,69-2,54 (6H, m, >CH₂ x 3),

2,96-3,54 (6H, m, >CH₂ x 3),

3,97 (2H, m, >CH₂),

4,74 (1H, m, -CH-),

OH

4,20-5,30 (1H, b, -OH),

6,00 (2H, bs, >NH x 2),

6,63-7,68 (9H, m, bentseenirenkaan H x 9)

Esimerkki 12

(1) 900 ml:aan metanolia liuotettiin 30 g 2-(2-guanidiini-4-tiatsolyyli)metyylitio)etyyliamiinidihydrokloridia ja 27,4 ml trietyyliamiinia, ja 15,1 g dimetyylisyaani-imididitiokarbonaattia lisättiin huoneen lämmössä, ja saadun seoksen annettiin reagoida yön yli samas-

sa lämpötilassa. Kun reaktio oli täydellinen, liuotin poistettiin tislamalla alipaineessa, ja 400 ml etyyli-asetaattia ja 300 ml vettä lisättiin saatuun jäännökseen, jonka jälkeen saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin 27 g (saanto 83 %) N-syaani-N'- $\{2-\{2\text{-guanidiini-4-tiatsolyyli}\}\text{metyyllitio}\}$ -etyyli $\}$ -S-metyyli-isotioureaa, jonka sulamispiste oli 127-134°C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2160

10

NMR (d_6 -DMSO) δ -arvot:

2,50-3,00 (5H, m, $-\text{CH}_3$, $>\text{CH}_2$),

3,10-4,10 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$),

6,86 (1H, s, tiatsolirenkaan H),

7,70 (4H, bs, $-\text{NH}_2 \times 2$).

15

(2) 5 ml:n kanssa etanolia sekoitettiin 1,5 g edellä kohdassa (1) saatua N-syaani-N'- $\{2-\{2\text{-guanidiini-4-tiatsolyyli}\}\text{metyyllitio}\}$ -etyyli $\}$ -S-metyyli-isotioureaa ja 3,1 g DL- β -hydroksifenetyyliamiinia, ja saadun seoksen annettiin reagoida palautusjäähdytyksessä 4 tuntia.

20

Kun reaktio oli täydellinen, liuotin poistettiin tislamalla alipaineessa, ja saatu jäännös pestiin kahdella 20 ml:n erällä dietyylieetteriä. Jäännös liuotettiin sitten 5 ml:aan asetonia, ja liuos, jossa oli 1,5 g maleiinihappoa 8 ml:ssa asetonia, lisättiin huoneen lämmössä.

25

Sen jälkeen lisättiin pisaroittain 10 ml dietyylieetteriä, jonka jälkeen saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla ja uudelleenkiteytettiin isopropanolista, jolloin saatiin 1,73 g (saanto 71 %) maleiinihapon suolaa (1:1 addukti) N-syaani-N'- $\{2-\{2\text{-guanidiini-4-tiatsolyyli}\}\text{metyyllitio}\}$ -etyyli $\}$ -N"-(β -hydroksifenetyyli)guanidiinia, jonka sulamispiste oli 100-103°C.

30

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2160.

Seuraava yhdiste saatiin samalla tavalla kuin edellä kuvattiin.

35

Maleiinihapon suolaa (1:1 adduktia) N-syaani-N'- $\{2-\{2\text{-guanidiini-4-tiatsolyyli}\}\text{metyyllitio}\}$ -etyyli $\}$ -N"-

(2-metoksi-2-fenyyl dietyyli)guanidiini.

Sulamispiste: 136-138°C

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 2170

Esimerkki 13

5 ml:n kanssa etanolia sekoitettiin 1,0 g N-syaani-N'-{2-[(2-guanidiini-4-tiatsolyyli)metyylitio]etyyli}-S-metyyli-isotioureaa, 1,38 g DL-(2-hydroksi-1-metyyli-2-fenyyl dietyyli)amiinia ja 0,57 g hopeanitraattia, ja saadun seoksen annettiin reagoida palautusjäähdytyksessä 2 tuntia ja 20 minuuttia. Kun reaktio oli täydellinen, liukenemattomat aineet poistettiin suodattamalla, ja liuotin poistettiin tislamalla alipaineessa. Saatu jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla (Florisil, eluentti; kloroformi: etanoli = 9:1 tilavuuksista). Näin saatu amorfinen kiinteä aine liuotettiin 4 ml:aan asetonia, ja huoneenlämmössä lisättiin liuos, jossa oli 1 g maleiinihappoa 8 ml:ssa asetonia. Sen jälkeen lisättiin pisaroit-
 15 tain 10 ml dietyylieetteriä, jonka jälkeen saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla ja uudelleenkiteytettiin isopropanolista, jolloin saatiin 1,0 g (saanto 59 %) N-syaani-N'-{2-[(2-guanidiini-4-tiatsolyyli)metyylitio]etyyli}-N''-(2-hydroksi-1-metyyli-2-fenyyl dietyyli)guanidiinia, jonka sulamispiste oli 125,5-127°C.
 20 IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 2160.

Esimerkki 14

15 ml:n kanssa etanolia sekoitettiin 3,0 g N-syaani-N'-{2-[(2-guanidiini-4-tiatsolyyli)metyylitio]etyyli}-S-metyyli-isotioureaa, 4,9 g DL-(2-hydroksi-2-(3-hydroksifenyyli)etyyli)amiinia ja 1,97 g hopeanitraattia, ja saadun seoksen annettiin reagoida palautusjäähdytyksessä 1,5 tuntia. Kun reaktio oli täydellinen, liukene-
 30 mattomat aineet poistettiin suodattamalla, ja liuotin poistettiin tislamalla alipaineessa. Saatu jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla (Wako Silica Gel C-200, eluentti; kloroformi: metanoli = 5:1 tilavuuksilta) ja

kiteytettiin metanolista, jolloin saatiin 2,5 g (saanto 68 %) N-syaani-N'-{2-[(2-guanidiini-4-tiatsolyyli)-metyyli]tio}etyyli}-N''{2-hydroksi-2-(3-hydroksifenyyli)-etyyli}guanidiinia, jonka sulamispiste oli 162-164°C.

5 IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 2160

Seuraava yhdiste saatiin samalla tavalla kuin edellä kuvattiin.

o N-syaani-N'-{2-[(2-guanidiini-4-tiatsolyyli)-metyyli]tio/etyyli}-N''{2-hydroksi-2-(4-nitrofenyyli)-etyyliguanidiini (amorfinen).

10 IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 2160

NMR (d_6 -DMSO) δ -arvot:

2,35-2,90 (2H, m, $>\text{CH}_2$),

2,95-3,60 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$),

15 3,79 (2H, s, $>\text{CH}_2$),

4,91 (1H, m, $-\text{CH}-$),

OH

6,54-7,37 (2H, m, $>\text{NH} \times 2$),

7,07 (1H, s, tiatsolirenkaan H),

20 7,61, 8,17 (4H, AA', BB', bentseenirenkaan H $\times 4$),

8,29 (4H, bs, $-\text{NH}_2 \times 2$).

Esimerkki 15

(1) 300 ml:aan metanolia suspendoitiin 20 g 2-[(2-guanidiini-4-tiatsolyyli)metyyli]tiotiamiini-
 25 dihydrokloridia, ja 7,1 g natriummetoksidia (99,7 % puhtaasta) lisättiin, jonka jälkeen saostuneet kiteet poistettiin suodattamalla ja liuotin poistettiin tislamalla alipaineessa. Saadun jäännöksen kanssa sekoitettiin 150 ml etanolia, 80 ml asetonitriiliä ja 23,9 g 1,1-bis(metyyli-
 30 tio)-2-nitroeteeniä, ja saadun seoksen annettiin reagoida palautusjäähdytyksessä 5 tuntia. Kun reaktio oli täydellinen, reaktioseos jäähdytettiin jäällä, ja saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla ja uutettiin 500 ml:lla metanolia kuumentaen. Uute konsentroitiin kuiviin alipaineessa, ja näin saadut kiteet pestiin 100 ml:lla asetonitriiliä, jolloin saatiin 14,8 g (saanto 65 %) 1-{2-[(2-

guanidiini-4-tiatsolyyli)metyyllitio}etyyliamino}-1-metyyllitio-2-nitroeteeniä, jonka sulamispiste oli 154-156°C (haj.).

NMR (d_6 -DMSO) δ -arvot:

- 5 2,67 (3H, s, $-\text{CH}_3$),
 2,20-3,15 (2H, m, $>\text{CH}_2$),
 3,15-4,15 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$),
 6,77 (1H, s, $=\text{CH}-$),
 6,87 (1H, s, tiatsolirenkaan H),
 10 7,67 (4H, bs, $-\text{NH}_2 \times 2$).

(2) 60 ml:n kanssa etanolia sekoitettiin 2,0 g edellä kohdassa (1) saatua 1-{2-{(2-guanidiini-4-tiatsolyyli)-metyyllitio}etyyliamino}-1-metyyllitio-2-nitroeteeniä ja 3,9 g DL- β -hydroksifenetyyliamiinia, ja saadun seoksen annettiin reagoida palautusjäähdytyksessä 2 tuntia. Kun reaktio oli täydellinen, liuotin poistettiin tislamalla alipaineessa, ja näin saatu öljyinen aine pestiin kahdella 40 ml:n erällä dietyylieetteriä ja puhdistettiin sitten pylväskromatografialla (Wako Silica Gel C-200, eluentti; kloroformi: metanoli = 9:1 tilavuuksista), jolloin saatiin 1,0 g (saanto 40 %) amorfista N-{2-{(2-guanidiini-4-tiatsolyyli)metyyllitio}etyyli}-N'-(β -hydroksifenetyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiinia.

NMR (d_6 -DMSO) δ -arvot:

- 25 2,50-3,00 (2H, m, $>\text{CH}_2$),
 3,20-3,65 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$),
 3,75 (2H, s, $>\text{CH}_2$),
 4,91 (1H, m, $-\text{CH}-$),
 |
 OH
 30 6,69 (1H, s, tiatsolirenkaan H),
 6,75 (1H, s, $=\text{CH}-$),
 7,03 (4H, bs, $-\text{NH}_2 \times 2$),
 7,65 (5H, s, bentseenirenkaan H $\times 5$),
 7,3-7,8 (2H, m, $>\text{NH} \times 2$).

Seuraavat yhdisteet saatiin samalla tavalla kuin edellä kuvattiin.

o N-{2-(4-kloorifenyyli)-2-hydroksietyyli}-N'-{2-(2-guanidiini-4-tiatsolyyli)metyylitio/etyyli}-2-nitro-1,1-eteenidiamiini.

Sulamispiste: 146-150°C (haj.)

o N-{2-(2-furyyli)-2-hydroksietyyli}-N'-{2-(2-guanidiini-4-tiatsolyyli)metyylitio/etyyli}-2-nitro-1,1-eteenidiamiini.

Sulamispiste: 171-173°C (haj.)

o N-{2-(2-guanidiini-4-tiatsolyyli)metyylitio/etyyli}-N'-{2-hydroksi-2-(2-tienyyli)etyyli}-2-nitro-1,1-eteenidiamiini.

Sulamispiste: 181-183°C (haj.)

o N-{2-(2-guanidiini-4-tiatsolyyli)metyylitio/etyyli}-N'-{2-hydroksi-2-(4-hydroksifenyyli)etyyli}-2-nitro-1,1-eteenidiamiini (amorfinen).

NMR (d₆-DMSO) δ-arvot:

2,50-3,00 (2H, m, >CH₂),

3,15-3,95 (4H, m, >CH₂ x 2),

3,75 (2H, bs, >CH₂),

4,76 (1H, m, -CH-),

OH

6,66 (1H, s, =CH-),

6,75 (1H, s, tiatsolirenkaan H),

6,86, 7,32 (4H, AA', BB', bentseenirenkaan H x 4),

6,60-7,90 (4H, bs, -NH₂ x 2).

Esimerkki 16

5 ml:n kanssa etanolia sekoitettiin 1 g N-syaani-N'-{2-(5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyylitio/etyyli}-S-metyyli-isotioureaa ja 2,6 g DL-β-hydroksifenetyyliaminiä, ja saadun seoksen annettiin reagoida palautusjäähdytyksessä 5 tuntia. Kun reaktio oli täydellinen, liuotin poistettiin tislaamalla alipaineessa, ja näin saatu öljyinen aine pestiin 20 ml:lla dietyylieetteriä ja puhdistettiin sitten pylväskromatografialla (Wako Silica Gel

C-200, eluentti; kloroformi: metanoli = 10:1 tilavuuk-
sista), jolloin saatiin 0,27 g (saanto 20 %) amorfista
N-syaani-N'-(~~2~~-hydroksifenetyyli)-N"-{2-[5-metyyli-4-
imidatsolyyli)metyyllitio}etyyli}-guanidiinia.

- 5 NMR (d_6 -DMSO) δ -arvot:
2,16 (3H, s, $-\text{CH}_3$),
2,40-2,90 (2H, m, $>\text{CH}_2$),
3,05-3,95 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$),
3,67 (2H, bs, $>\text{CH}_2$),
10 4,83 (1H, m, $-\text{CH}-$),
OH
6,79 (3H, bs, $>\text{NH} \times 3$),
7,38 (5H, bs, bentseenirenkaan H $\times 5$),
7,52 (1H, s, imidatsolirenkaan H).

15 Esimerkki 17

15 ml:aan pyridiiniä liuotettiin 1,0 g
N-{2-[5-(dimetyyliamino)metyyli-2-furyyli)metyyllitio}-
etyyli}-N'-{2-hydroksi-2-(4-hydroksifenyyli)etyyli}-2-
20 nitro-1,1-eteenidiamiinia, ja 0,86 ml etikkahapon anhyd-
ridiä lisättiin jäällä jäähdyttäen, jonka jälkeen saadun
seoksen annettiin reagoida huoneen lämmössä 4 tuntia.
Kun reaktio oli täydellinen, liuotin poistettiin tislaa-
malla alipaineessa, ja 20 ml kloroformia ja 10 ml vettä
lisättiin jäännökseen sen liuottamiseksi. Vesikerroksen
25 pH säädettiin 10:ksi 1 N natriumhydroksidin vesiliuok-
sella, jonka jälkeen kloroformikerros erotettiin ja pes-
tiin sitten vedellä. Kun kloroformikerros oli kuivattu
vedettömän magnesiumsulfaatin yllä, liuotin poistettiin
tislamalla alipaineessa, ja saatu jäännös puhdistettiin
30 pylväskromatografialla (Wako Silica Gel C-200, eluentti;
kloroformi: metanoli = 20:1 tilavuuksista), jolloin saa-
tiin 0,65 g (saanto 54,6 %) amorfista N-{2-asetoksi-2-
(4-asetoksifenyyli)etyyli}-N'-{2-[5-(dimetyyliamino)-
metyyli-2-furyyli)metyyllitio}-etyyli}-2-nitro-1,1-eteeni-
35 diamiini.

NMR (CDCl₃) δ -arvot:

2,08 (3H, s, -CH₃),

2,26 (9H, s, -CH₃ x 3),

2,47-2,92 (2H, m, >CH₂),

5 3,10-3,87 (4H, m, >CH₂ x 2),

3,55 (2H, s, >CH₂),

3,73 (2H, s, >CH₂),

5,98 (1H, t, -CH-),

OH

10 6,29 (2H, s, uraanirenkaan H x 2),

6,66 (1H, s, =CH-),

7,10, 7,47 (4H, AA', BB', bentseenirenkaan H x 4),

8,87 (1H, bs, >NH).

Esimerkki 18

15 2 ml:aan etanolia liuotettiin 0,18 g N-{2-{[5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli]metyyllitio}-
(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli}metyyllitio}-
20 etyyli}-N'-{2-hydroksi-2-(3-metoksifenyyli)etyyli}-2-
nitro-1,1-eteenidiamiinia, ja siihen lisättiin liuos,
jossa oli 0,052 g oksaalihappodihydraattia 1 ml:ssa
etanolia. Oksaalihapposuolan saostumisen jälkeen lisät-
25 tiin 2 ml dietyylieetteriä, ja oksaalihapon suola kerät-
tiin suodattamalla, jolloin saatiin 0,18 g oksaalihapon
suolaa N-{2-{[5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tie-
nyyli]metyyllitio}etyyli}-N'-{2-hydroksi-2-(3-metoksife-
nyyli)etyyli}-2-nitro-1,1-eteenidiamiinia, jonka sulamis-
piste oli 114-116°C (haj.).

Esimerkki 19

15 ml:n kanssa etanolia sekoitettiin 0,8 g
N-{2-hydroksi-2-(4-nitrofenyyli)etyyli}-2-nitro-N'-{3-(3-
30 piperidiinimetyyllifenoksi)propyyli}-1,1-eteenidiamiinia,
ja siihen johdettiin vetykaasua, jossa oli mukana 0,1 g
5 % (painon mukaan) palladiumhiiltä, tavallisessa lämpö-
tilassa ja ilmakehän paineessa 7 tunnin ajan kunnes
vetykaasun absorboituminen lakkasi. Sen jälkeen kata-
35 lyytti poistettiin suodattamalla ja liuotin poistettiin

tislaamalla alipaineessa. Saatu jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla (Wako Silica Gel C-200, eluentti; kloroformi: metanoli = 5:1 tilavuuksista), jolloin saatiin 0,3 g (saanto 40 %) amorfista N-(2-(4-amiofenyyli)-2-hydroksietyyli)-2-nitro-N'-(3-(3-piperidiinimetyyli-fenoksi)propyyli)-1,1-eteenidiamiinia.

NMR (CDCl₃) δ -arvot:

1,10-1,70 (6H, m, >CH₂ x 3),

1,80-2,60 (6H, m, >CH₂ x 3),

3,10-3,60 (6H, m, >CH₂ x 3),

4,00 (2H, m, >CH₂),

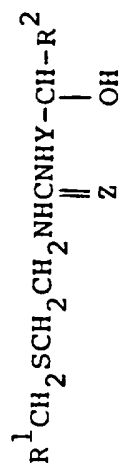
4,20-5,00 (4H, m, -NH₂ -CH-, -OH),
 $\begin{array}{c} | \\ \text{OH} \end{array}$

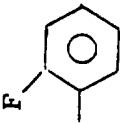
6,40-7,40 (9H, m, =CH-, bentseenirenkaan H x 8).

Esimerkki 20

Taulukoissa 12 ja 13 luetellut yhdisteet saatiin suorittamalla reaktio käyttäen vastaavia lähtöaineita samalla tavalla kuin esimerkeissä 1, 2 ja 10. (Jos ei ole toisin määrätty, kuten kaavan (V) mukaiset yhdisteet, käytettiin niiden DL-muotoja).

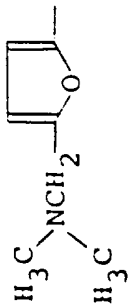
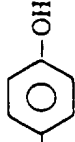
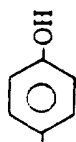
Taulukko 12



R ¹	Z	Y	R ²	Fysikaaliset ominaisuudet
	$=NSO_2CH_3$	$-CH_2-$		Amorfinen NMR (CDCl₃) δ-arvot: 2.08 (6H, s, -CH₃ x 2), 2.50-2.89 (2H, m, >CH₂), 2.81 (3H, s, -CH₃), 3.08-4.70 (4H, m, >CH₂ x 2), 3.34 (2H, s, >CH₂), 3.72 (2H, s, >CH₂), 5.13 (2H, m, -CH-, OH), 6.10 (2H, s, $\begin{array}{c} \\ OH \end{array}$ furaanirenkaan H x 2), 6.66-7.76 (6H, m, >NH x 2, bentseenirenkaan H x 4)

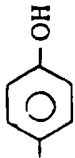
jatk.

Taulukko 12 (jatk.)

	$\text{=NSO}_2\text{CH}_3$	$\text{-CH}_2\text{-}$		Öljyinen NMR (CDCl_3) δ-arvot: 2.14 (6H, s, $\text{-CH}_3 \times 2$), 2.38-3.03 (5H, m, >CH_2, -CH_3), 3.08-3.73 (4H, m, $\text{>CH}_2 \times 2$), 3.38 (2H, s, >CH_2), 3.64 (2H, s, >CH_2), 4.74 (1H, m, -CH-), 5.95-  6.46 (3H, m, >NH, furaanirenkaan H $\times$ 2), 6.59-7.33 (5H, m, >NH, bentseenirenkaan H $\times$ 4)
	$\text{=NSO}_2\text{N(CH}_3)_2$	$\text{-CH}_2\text{-}$		Amorfinen NMR (d_6-DMSO) δ-arvot: 2.10 (6H, s, $\text{-CH}_3 \times 2$), 2.35-2.9 (2H, m, >CH_2),

jatk.

Taulukko 12 (jatk.)

				2.62 (6H, s, -CH₃ x 2), 3.0-3.8 (4H, m, >CH₂ x 2), 3.47 (2H, s, >CH₂), 3.62 (2H, s, >CH₂), 4.7 (1H, m, -CH-), 6.11 (2H, s, furaani- OH renkaan H x 2), 6.35 (2H, bs, >NH x 2), 6.72, 7.14 (4H, AA', BB', bentseenirenkaan H x 4)
	=NCN	-CH ₂ -		Amorfinen IR (KBr) cm⁻¹: ν_{C≡N} 2160, ν_{C=N} 1580 NMR (d₆-DMSO+D₂O) δ-arvot: 2.13 (6H, s, -CH₃ x 2), 2.4-2.75 (2H, m, >CH₂),

jatk.

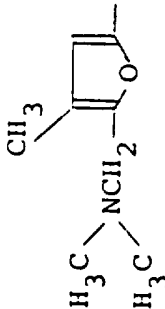
Taulukko 12 (jatk.)

	$=\text{CHNO}_2$	CH_3 -CH-		3.05-3.5 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3.40 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3.78 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 4.65 (1H, t, $-\text{CH}-$), 6.22 OD (2H, s, furanirenkaan H x 2), 6.76, 7.22 (4H, AA', BB', bentseenirenkaan H x 4)
	$=\text{CHNO}_2$	CH_3 -CH-		Amorfinen NMR (CDCl_3) δ-arvot: 1.12 (3H, d, $-\text{CH}_3$), 1.99 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 2.57-2.98 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3.10-3.62 (3H, m, $>\text{CH}_2$, $\geq\text{CH}$), 3.32 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3.76 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 4.76 jatk.

Taulukko 12 (jatk.)

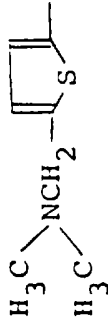
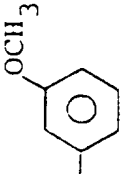
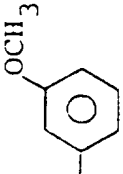
125

78295

			(1H, m, -CH-), 6.11 (2H, s, ) furaanirenkään H x 2), 6.55 (1H, s, =CH-), 7.23 (5H, s, bentseenirenkään H x 5), 7.86-8.47 (1H, b, >NH), 9.37-9.86 (1H, b, >NH)
	=CHNO₂	-CH₂-	Amorfinen NMR (d₆-DMSO) δ-arvot: 2.02 (3H, s, -CH₃), 2.21 (6H, s, -CH₃ x 2), 2.50- 2.95 (2H, m, >CH₂), 2.95- 3.70 (6H, m, >CH₂ x 3), 3.86 (2H, s, >CH₂), 4.83 (1H, m, -CH-), 6.32 (1H, s, )

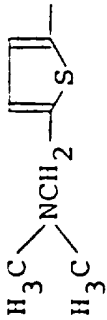
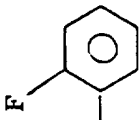
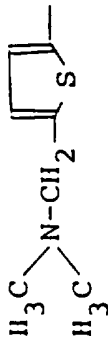
jatk.

Taulukko 12 (jatk.)

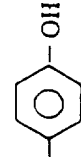
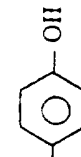
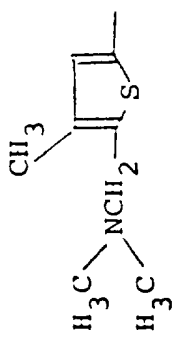
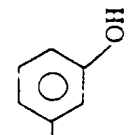
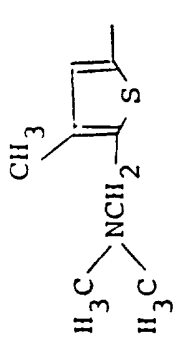
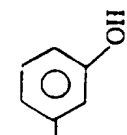
	=CHNO_2	$\text{-CH}_2\text{-}$		furäänirenkään H), 6.72 (1H, s, =CH-), 6.93, 7.41 (4H, AA', BB', bentseenirenkään H x 4),
				öljyinen NMR (CDCl ₃) δ-arvot: 2.11 (6H, s, -CH ₃ x 2), 2.72 (2H, t, >CH ₂), 3.0- 3.6 (4H, m, >CH ₂ x 2), 3.51 (2H, s, >CH ₂), 3.80 (3H, s, -CH ₃), 3.91 (2H, s, >CH ₂), 4.90 (1H, m, -CH-), 6.56 $\begin{array}{c} \\ \text{OH} \end{array}$ (1H, s, =CH-), 6.50-7.35 (8H, m, >NH x 2, bentseeni- renkaan H 4, tiofeenirenkään H x 2)

jatk.

Taulukko 12 (jatk.)

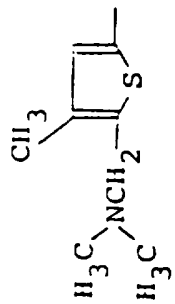
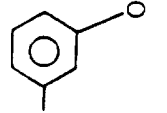
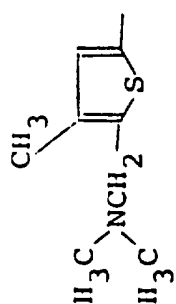
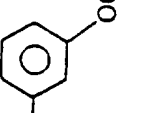
	=CHNO ₂	-CH ₂ -		öljyinen NMR (CDCl ₃) δ-arvot: 2.09 (6H, s, -CH ₃ x 2), 2.66 (2H, t, >CH ₂), 2.95- 3.65 (4H, m, >CH ₂ x 2), 3.46 (2H, s, >CH ₂), 3.83 (2H, s, >CH ₂), 5.17 (1H, s, -CH-), 6.51 (1H, s, =CH-), OH 6.30-7.80 (6H, m, bentseeni- renkaan H x 4, tiofeenirenkaan H x 2)
	=CHNO ₂	-CH ₂ -		Sulamispiste: 115-118°C
				jatk.

Taulukko 12 (jatk.)

	=CHNO ₂	-CH ₂		*1 Sulamispiste: 128-130°C $[\alpha]_D^{24} = -26.9^\circ$ (C 0.962, 0.1 N-HCl)
	=CHNO ₂	-CH ₂		*2 Sulamispiste: 128-130°C $[\alpha]_D^{23} = +26.8^\circ$ (C 0.99, 0.1 N-HCl)
	=CHNO ₂	-CH ₂		*3 Amorfinen $[\alpha]_D^{20} = +12.7^\circ$ (C 0.52, CH₃OH)
	=CHNO ₂	-CH ₂		*4 Amorfinen $[\alpha]_D^{24} = -11.7^\circ$ (C 0.562, CH₃OH)

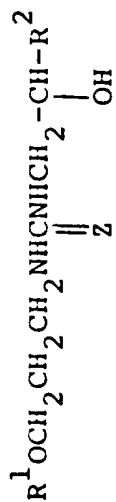
jatk.

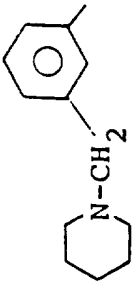
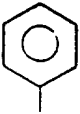
Taulukko 12 (jatk.)

	=CHNO ₂	-CH ₂		*5 öljyinen $[\alpha]_D^{20} = +17.4^\circ$ (C 0.472, CH ₃ OH)
	=CHNO ₂	-CH ₂		*6 öljyinen $[\alpha]_D^{24} = -17.7^\circ$ (C 0.514, CH ₃ OH)

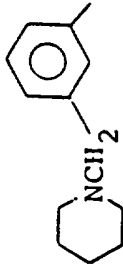
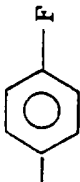
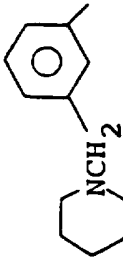
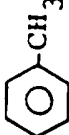
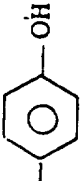
- 1) *1: R(-)-konfiguraatio havaittu käyttäen R(-)-2-hydroksi-2-(4-hydroksifenyyli)etyyli)amiiniaminia $\{[\alpha]_D^{25} = -49,1^\circ$ (C 1,00, 0,1 N-HCl): 88% optisesti puhdas}
- 2) *2: S(+)-konfiguraatio havaittu käyttäen S(+)-2-hydroksi-2-(4-hydroksifenyyli)etyyli)amiinia $\{[\alpha]_D^{25} = +51,5^\circ$ (C 1,01, 0,1 N-HCl): 98 % optisesti puhdas}
- 3) *3: R(+)-konfiguraatio havaittu käyttäen R(+)-2-hydroksi-2-(3-hydroksifenyyli)etyyli)amiinin hydrokloridisuolaa $\{[\alpha]_D^{25} = +53,4^\circ$ (C 0,494, CH₃H)}-
- 4) *4: S(-)-konfiguraatio havaittu käyttäen S(-)-2-hydroksi-2-(3-hydroksifenyyli)etyyli)amiinin hydrokloridisuolaa $\{[\alpha]_D^{25} = -47,3^\circ$ (C 0,48, CH₃OH)}-
- 5) *5: R(+)-konfiguraatio havaittu käyttäen R(+)-2-hydroksi-2-(3-metoksifenyyli)etyyli)amiinin hydrokloridisuolaa $\{[\alpha]_D^{25} = +52,6^\circ$ (C 0,866, CH₃OH)}-
- 6) *6: S(-)-konfiguraatio havaittu käyttäen S(-)-2-hydroksi-2-(3-metoksifenyyli)etyyli)amiinin hydrokloridisuolaa $\{[\alpha]_D^{25} = -47,3^\circ$ (C 0,87, CH₃OH)}.

Taulukko 13

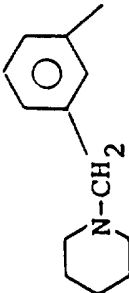
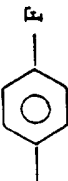
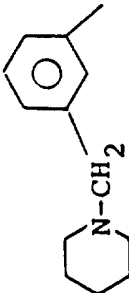
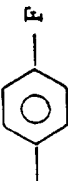


R ¹	Z	R ²	Fysikaaliset ominaisuudet
	$=NSO_2CH_3$		Amorfinen NMR (CDCl₃) δ-arvot: 1.11-1.68 (6H, m, >CH₂ x 3), 1.81-2.41 (6H, m, >CH₂ x 3), 2.73 (3H, s, -CH₃), 3.06-3.57 (6H, m, >CH₂ x 3), 4.00 (2H, m, >CH₂), 4.35-4.93 (2H, m, -CH-, -OH), 6.31-7.40 (6H, m, >NH x 2, bentseenirenkaan H x 4), 7.20 (5H, s, bentseenirenkaan H x 5)
			jatk.

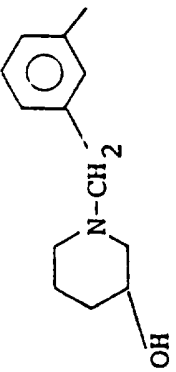
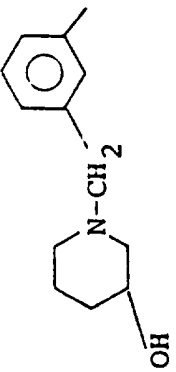
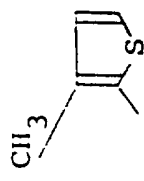
Taulukko 13 (jatk.)

	$\text{=NSO}_2\text{CH}_3$		öljyinen NMR (CDCl_3) δ-arvot: 1.10-1.65 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 1.75-2.50 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 2.80 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3.09-3.64 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 4.04 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 4.74 (2H, m, $-\text{CH}-$, $-\text{OH}$), 6.41-7.60 (10H, m, $>\text{NH} \times 2$, bentseenirenkaan H $\times 8$)
	=NSO_2 		Sulamispiste: 143-144°C NMR (d_6-DMSO) δ-arvot: 1.25-1.65 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 1.68-2.60 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 2.33 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3.03-3.62 jatk.

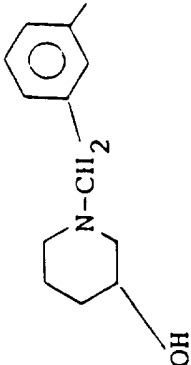
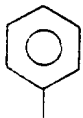
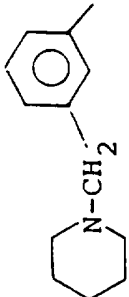
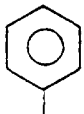
Taulukko 13 (jatk.)

	$=NCN$		(6H, m, $>CH_2 \times 3$), 3.87 (2H, m, $>CH_2$), 4.60 (1H, m, $-CH-$), $\begin{array}{c} \\ OH \end{array}$ 5.63 (1H, bs, -OH), 6.50-7.82 (14H, m, $>NH \times 2$, bentseenirenkaan H $\times 12$), 8.77-9.85 (1H, b, -OH)
	$=NCN$		öljyinen IR cm^{-1}: $\nu_{C\equiv N}$ 2160, $\nu_{C=N}$ 1590 NMR ($CDCl_3$) δ-arvot: 1.1-1.7 (6H, m, $>CH_2 \times 3$), 1.75-2.5 (6H, m, $>CH_2 \times 3$), 3.1-3.6 (4H, m, $>CH_2 \times 2$), 3.38 (2H, s, $>CH_2$), 4.05 (2H, m, $>CH_2$), 4.6-5.1 (2H, m, -OH, m, $>CH_2$), jatk.

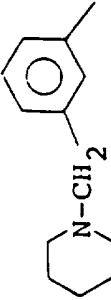
Taulukko 13 (jatk.)

			-CH-), 6.2 (1H, bs, >NH), OH 6.6-7.5 (8H, m, bentseenirenkaan H x 8)
	=CHNO₂		öljyinen NMR (d₆-DMSO) δ-arvot: 0.65-3.00 (11H, m, >CH₂ x 5, ≥CH), 2.18 (3H, s, -CH₃), 3.05-3.75 (6H, m, >CH₂ x 3), 4.02 (2H, m, >CH₂), 5.07 (1H, m, -CH-), 6.67 (1H, s, =CH-), OH 6.65-7.44 (6H, m, bentseenirenkaan H x 4, tiofeenirenkaan H x 2), 9.90-10.70 (1H, b, >NH)
			jatk.

Taulukko 13 (jatk.)

	=CHNO₂		öljyinen NMR (CDCl₃) δ-arvot: 0.99-2.97 (11H, m, >CH₂ x 5, >CH), 3.10-3.80 (6H, m, >CH₂ x 3), 4.06 (2H, m, >CH₂), 4.92 (1H, m, -CH-), 6.67 (1H, s, =CH-), 6.77-7.57 (9H, m, bentseenirenkaan H x 9)
	=CHNO₂		* öljyinen [α]_D²³ = +11.1° (C 1.00, kloroformi)
			jatk.

Taulukko 13 (jatk.)

	=CHNO_2		α $[\alpha]_D^{23} = -10.7^\circ$ (C 0.92, kloroformi)
---	------------------	---	---

- 1) *: R(+)-konfiguraatio havaittu käyttämällä R(-)- β -hydroksifenetyyliamiinia
 $\{[\alpha]_D^{23} = -43,7^\circ$ (C 2, etanoli) 97,5 % optisesti puhdasta}.
- 2) **: S(-)-konfiguraatio havaittu käyttämällä S(+)- β -hydroksifenetyyliamiinia
 $\{[\alpha]_D^{23} = -43,0^\circ$ (C 2, etanoli) 96 % optisesti puhdasta}.

Esimerkki 21

2 ml:n kanssa etanolia sekoitettiin 1 g
 2- $\{2\text{-(dimetyyliamino)metyyli-4-tiatsolyyli}\}$ metyyllitio}-
 etyyliamiinia ja 1,1 g 2-nitrometyleenii5-fenyylioksatso-
 5 lidiiniä, ja saadun seoksen annettiin reagoida palautus-
 jäähdytyksessä 1 tunti. Kun reaktio oli täydellinen,
 reaktioseos suodatettiin jäädyttären, ja liuotin poistet-
 tiin tislamalla alipaineessa, jonka jälkeen saatu jään-
 nös puhdistettiin pylväskromatografialla (Wako Silica
 10 Gel C-200, eluentti: kloroformi: etanoli = 20:1 tilavuuk-
 sista), jolloin saatiin 1,3 g (saanto 68 %) N- $\{2\text{-(di-}$
 $\text{metyyliamino)metyyli-4-tiatsolyyli}\}$ metyyllitio} $\}$ etyyli}-
 N'-(β -hydroksifenetyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiinia,
 jonka sulamispiste oli 100-101°C.

15 NMR (CDCl₃) δ -arvot:

2,20 (6H, s, -CH₃ x 2),

2,47-3,02 (2H, m, >CH₂),

3,08-3,72 (4H, m, >CH₂ x 2),

3,60 (2H, s, >CH₂),

20 3,88 (2H, s, >CH₂),

4,87 (1H, m, -CH-),

OH

6,63 (1H, s, =CH-),

7,18 (1H, s, tiatsolirenkaan H),

25 7,39 (5H, s, bentseenirenkaan H x 5),

10,39 (1H, bs, >NH).

Esimerkki 22

(1) 2 ml:n kanssa asetonitriiliä sekoitettiin 1 g
 2- $\{2\text{-(dimetyyliamino)metyyli-4-tiatsolyyli}\}$ metyyllitio}-
 30 etyyliamiinia ja 1,4 g 1,1-bis(metyyllitio)-2-nitroetee-
 niä, ja saadun seoksen annettiin reagoida palautusjääh-
 dytyksessä 2 tuntia. Kun reaktio oli täydellinen, liuotin
 poistettiin tislamalla alipaineessa, ja 5 ml etanolia
 lisättiin saatuun jäännökseen, jonka jälkeen liukenemat-
 35 tomat aineet poistettiin suodattamalla. Liuotin poistet-

tiin tislaamalla alipaineessa, ja näin saatu jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla (Wako Silica Gel C-200, eluentti; kloroformi: etanoli = 20:1 tilavuuk-
 5 1- $\{2-\{2-(\text{dimetyyliamino})\text{metyyli-4-tiatsolyyli}\}\text{metyyli-}$
 tio $\}$ etyyliamino $\}$ -1-metyylitio-2-nitroeteenrä.

NMR (CDCl_3) δ -arvot:

2,36 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$),

2,49 (3H, s, $-\text{CH}_3$),

10 2,63-3,03 (2H, m, $>\text{CH}_2$),

3,45-3,84 (2H, m, $>\text{CH}_2$),

3,81 (2H, s, $>\text{CH}_2$),

3,92 (2H, s, $>\text{CH}_2$),

6,67 (1H, s, $=\text{CH}-$),

15 7,25 (1H, s, tiatsolirenkaan H),

10,67 (1H, bs, $>\text{NH}$).

(2) Samalla tavalla kuin esimerkissä 2, 0,8 g
 1- $\{2-\{2-(\text{dimetyyliamino})\text{metyyli-4-tiatsolyyli}\}\text{metyyli-}$
 tio $\}$ etyyliamino $\}$ -1-metyylitio-2-nitroeteeniä, joka
 20 saatiin edellä kohdassa (1), ja 0,4 g DL- β -hydroksifen-
 etyyliamiinia saatettiin reagoimaan keskenään ja käsitel-
 tiin samoin, jolloin saatiin 0,7 g (saanto 70 %) N- $\{2-$
 $\{2-(\text{dimetyyliamino})\text{-metyyli-4-tiatsolyyli}\}\text{metyylitio}\}$ -
 etyyli $\}$ -N'-(β -hydroksifenetyyli)-2-nitro-1,1-eteeni-
 25 diamiinia, jonka sulamispiste oli 100-101°C.

Esimerkki 23

(1) Samalla tavalla kuin esimerkissä 6(2), 3,8 g
 1- $\{2-(\text{tert.-butyyli})\text{dimetyylisilyylioksi-2-(3-metyyli-}$
 fenyyli)etyyli $\}$ amino $\}$ -1-metyylitio-2-nitroeteeniä
 30 ja 2,6 g 2- $\{5-(\text{dimetyyliamino})\text{metyyli-4-metyyli-2-tie-}$
 nyyli $\}$ metyylitio -etyyliamiinia saatettiin reagoimaan
 keskenään ja käsiteltiin samoin, jolloin saatiin 4,6 g
 (saanto 87 %) öljyistä N- $\{2-(\text{tert.-butyyli})\text{dimetyyli-}$
 silyylioksi-2-(3-metyylifenyyli)etyyli $\}$ -N'- $\{2-\{5-(\text{di-}$
 35 metyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli $\}$ metyylitio $\}$ -

etyyli}-2-nitro-1,1-eteenidiamiini.

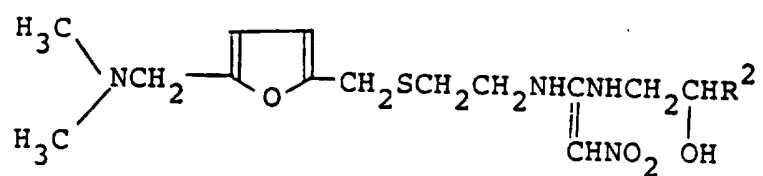
Tämän yhdisteen fysikaaliset ominaisuudet (NMR) olivat identtiset esimerkin 7(3) yhdisteen kanssa.

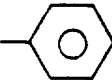
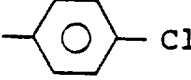
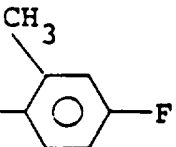
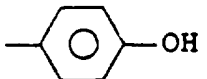
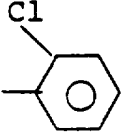
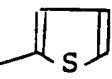
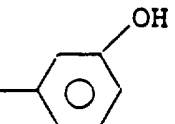
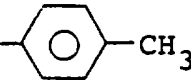
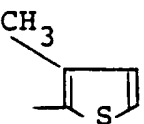
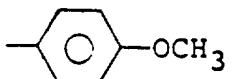
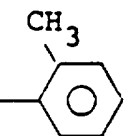
- (2) Samalla tavalla kuin esimerkissä 7(4), 4,5 g:n
- 5 N-{2-(tert.-butyyli)dimetyylisilyylioksi-2-(3-metyyli-fenyyli)etyyli}-N'-{2-{5-(dimetyyliamino)metyyli-4-metyyli-2-tienyyli)metyylitio}etyyli}-2-nitro-1,1-eteenidiamiinia annettiin reagoida ja käsiteltiin, jolloin saatiin 3,1 g (saanto 79 %) N-{2-{5-(dimetyyliamino)-
- 10 metyyli-4-metyyli-2-tienyyli)metyylitio}etyyli}-N'-{2-hydroksi-2-(3-metyylifenyyli)etyyli}-2-nitro-1,1-eteenidiamiinia, jonka sulamispiste oli 88-89°C.

Esimerkki 24

- Samalla tavalla kuin esimerkissä 3 tai 6, vastaa-
- 15 vien lähtöaineiden annettiin reagoida, jolloin saatiin taulukon 14, 15 ja 16 esittelemät yhdisteet.

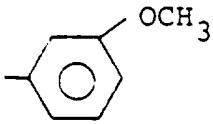
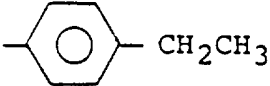
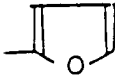
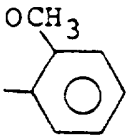
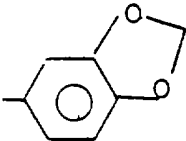
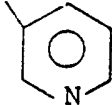
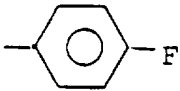
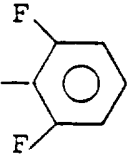
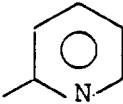
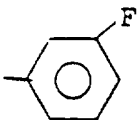
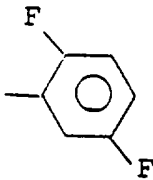
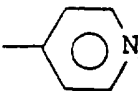
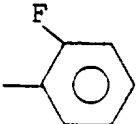
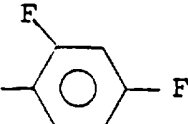
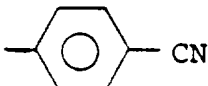
Taulukko 14



R ²	R ²	R ²
		
		
		
		

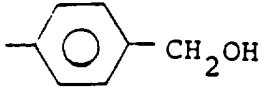
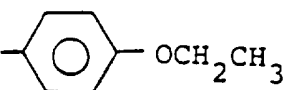
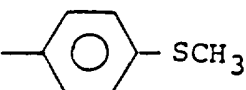
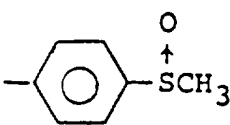
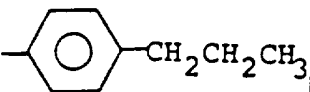
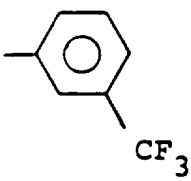
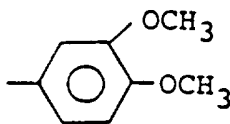
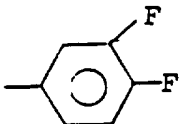
jatk.

Taulukko 14 (jatk.)

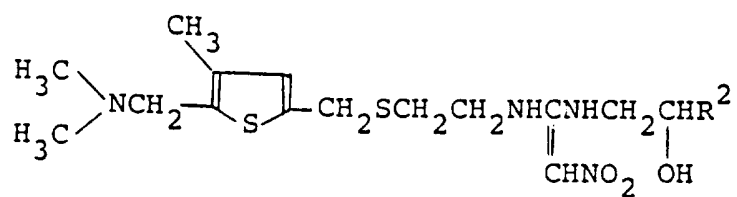
jatk.

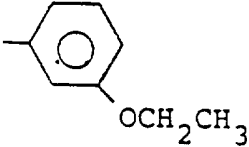
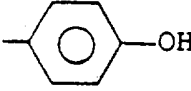
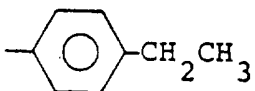
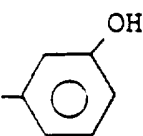
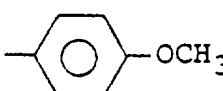
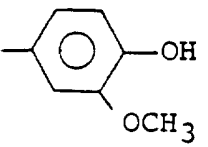
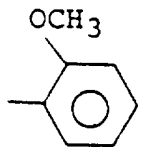
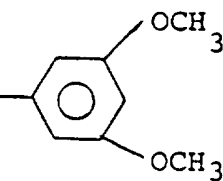
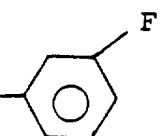
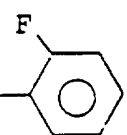
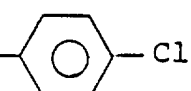
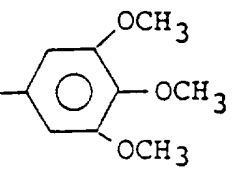
Taulukko 14 (jatk.)

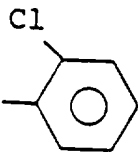
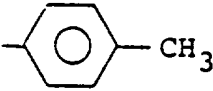
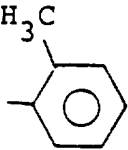
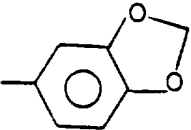
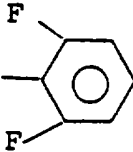
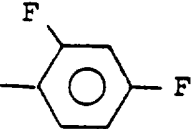
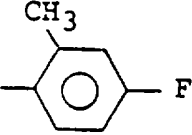
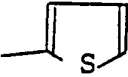
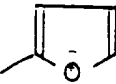
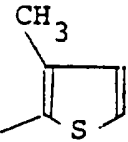
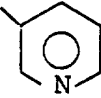
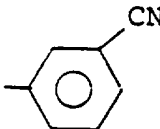
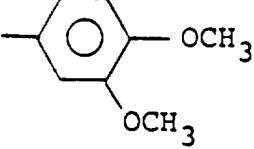
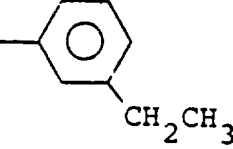
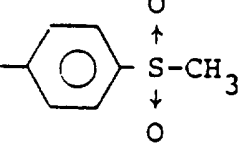
Näiden yhdisteiden fysikaaliset ominaisuudet
olivat identtiset esimerkin 1 yhdisteiden kanssa.

Taulukko 15

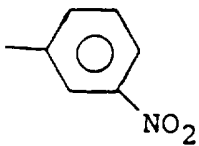
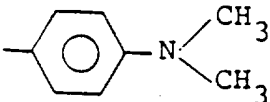
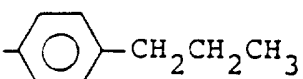
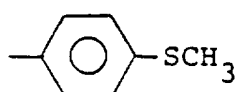
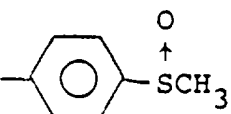


R ²	R ²	R ²
		
		
		
		
		jatk.

Taulukko 15 (jatk.)

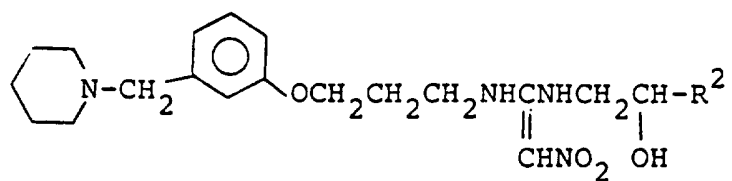
		
		
		
		
		
		jatk.

Taulukko 15 (jatk.)

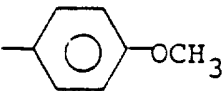
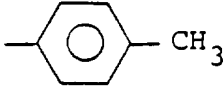
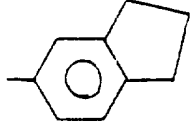
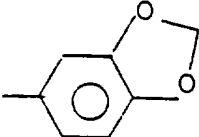
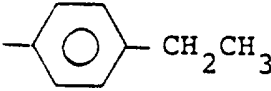
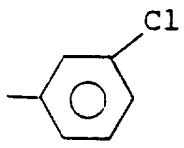
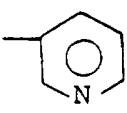
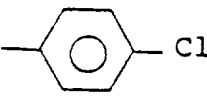
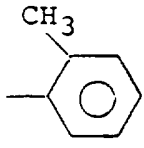
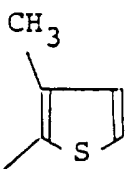
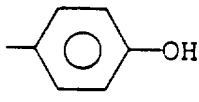
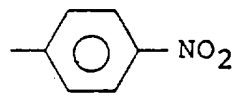
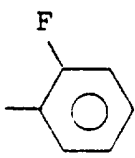
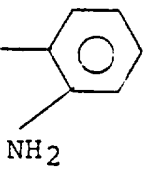
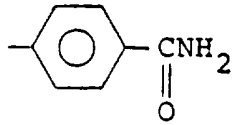
Näiden yhdisteiden fysikaaliset ominaisuudet
olivat identtiset esimerkin 2 yhdisteiden kanssa.

Taulukko 16

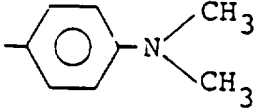
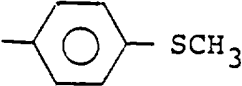
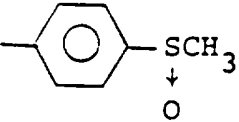
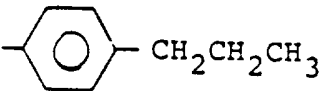
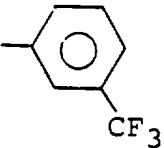
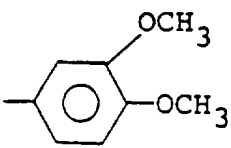
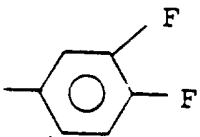


R ²	R ²	R ²
		jatk.

Taulukko 16 (jatk.)

		
		
		
		
		
		jatk.

Taulukko 16 (jatk.)

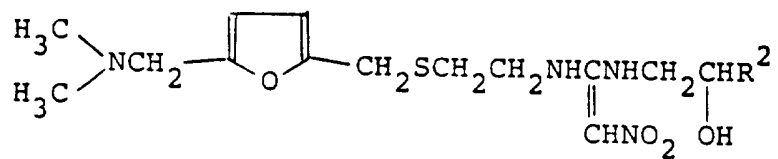
		
		
		

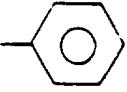
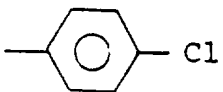
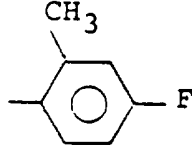
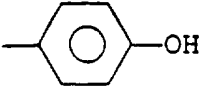
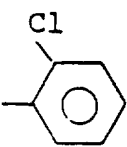
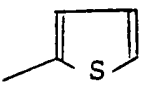
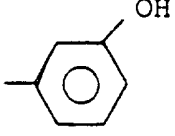
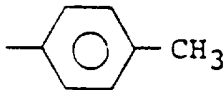
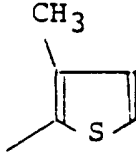
Näiden yhdisteiden fysikaaliset ominaisuudet olivat samat esimerkin 10 yhdisteiden kanssa.

Esimerkki 25

Samalla tavalla kuin esimerkissä 5, 7, 8 tai 9, vastaavien lähtöaineiden annettiin reagoida, jolloin saatiin taulukoiden 17 ja 18 esittelemät yhdisteet.

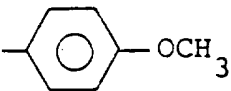
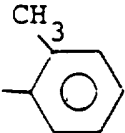
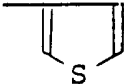
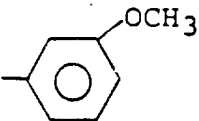
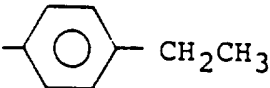
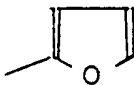
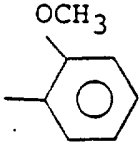
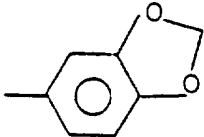
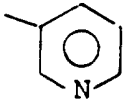
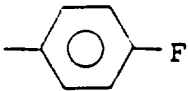
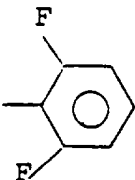
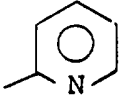
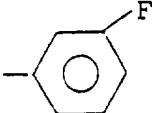
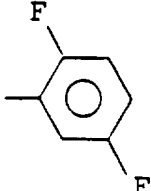
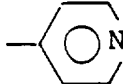
Taulukko 17



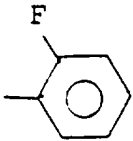
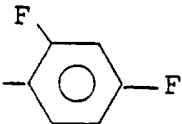
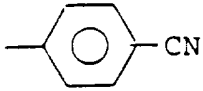
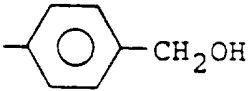
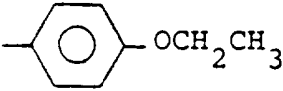
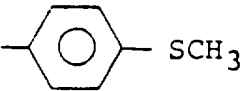
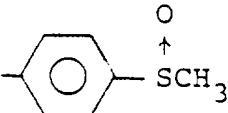
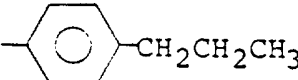
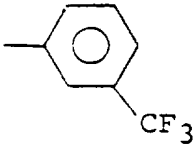
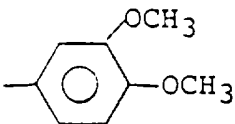
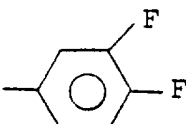
R^2	R^2	R^2
		
		
		

jatk.

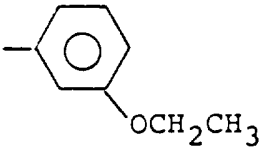
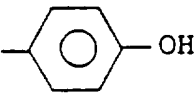
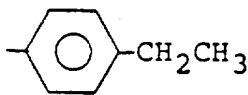
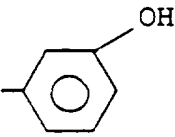
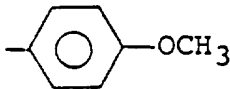
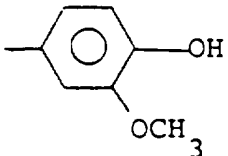
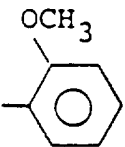
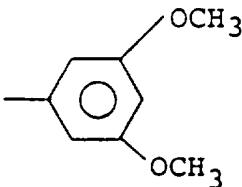
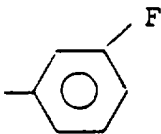
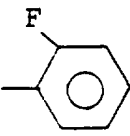
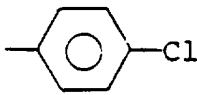
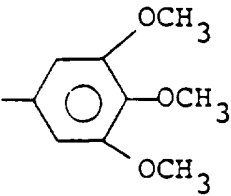
Taulukko 17 (jatk.)

		
		
		
		
		
		jatk.

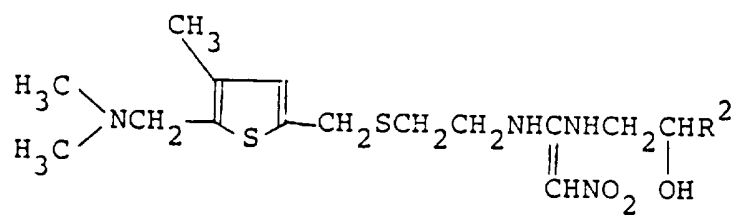
Taulukko 17 (jatk.)

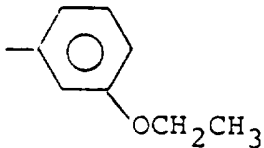
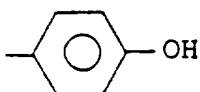
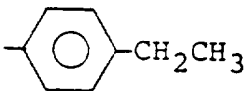
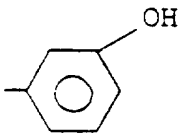
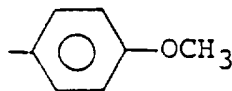
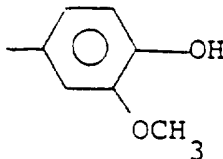
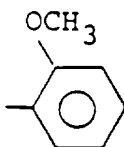
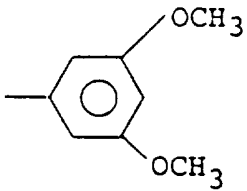
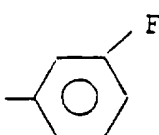
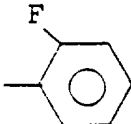
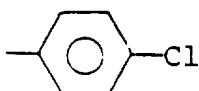
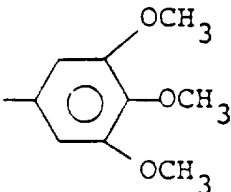
		
		
		
		

Näiden yhdisteiden fysikaaliset ominaisuudet
olivat identtiset esimerkin 1 yhdisteiden kanssa.

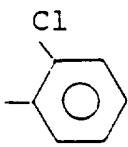
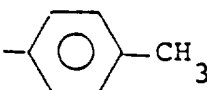
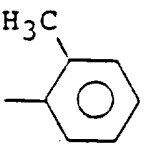
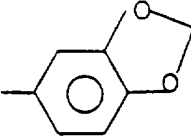
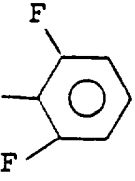
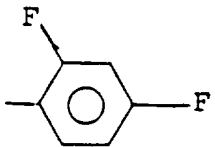
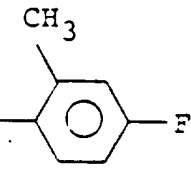
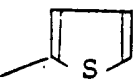
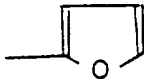
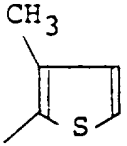
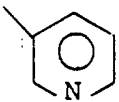
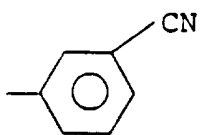
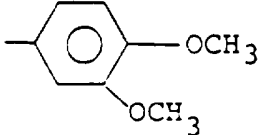
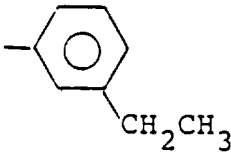
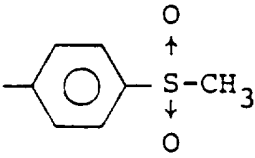
R^2	R^2	R^2
		
		
		
		
		jatk.

Taulukko 18 (jatk.)

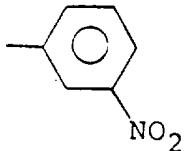
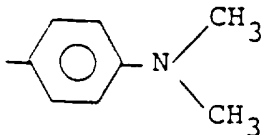
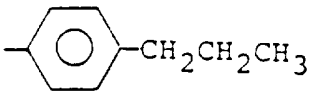
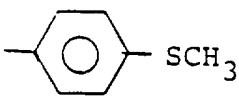
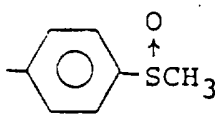


R ²	R ²	R ²
		
		
		
		
		jatk.

Taulukko 18 (jatk.)

		
		
		
		
		
		jatk.

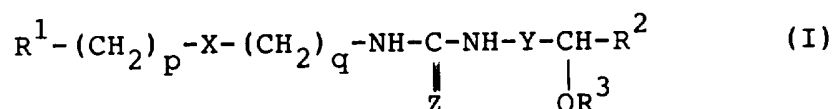
Taulukko 18 (jatk.)

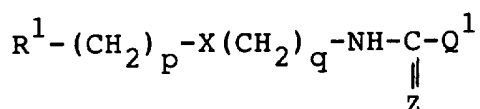
Näiden yhdisteiden fysikaaliset ominaisuudet
olivat identtiset esimerkin 2 yhdisteiden kanssa.

Patenttivaatimus

Menetelmä kaavan (I) mukaisen terapeuttisesti käyt-
tökelpoisen amiinijohdannaisen tai sen suolan valmistami-
5 seksi:



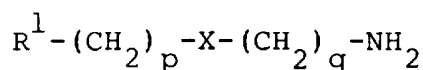
jossa kaavassa R^1 on furyyli, joka on substituoitu di- C_{1-8} -
10 alkyylimino- C_{1-4} -alkyyllillä ja mahdollisesti C_{1-8} -alkyyllil-
lä, tienyyli, joka on substituoitu di- C_{1-8} -alkylimino-
 C_{1-4} -alkyyllillä ja mahdollisesti C_{1-8} -alkyyllillä, fenyyli,
joka on substituoitu piperidino- C_{1-4} -alkyyllillä tai hydrok-
sipiperidino- C_{1-4} -alkyyllillä, tiatsolyyli, joka on substi-
15 tuoitu guanidinolla tai di- C_{1-8} -alkylimino- C_{1-4} -alkyyllil-
lä, tai imidatsolyyli, joka on substituoitu C_{1-8} -alkyyllillä;
 R^2 on fenyyli, tienyyli, furyyli, indanyyli tai pyridyyli,
jotka voivat olla substituoituja ainakin yhdellä substituen-
tilla, joka on halogeeni, hydroksyyli, hydroksi- C_{1-4} -alkyy-
20 li, syano, nitro, halogeeni- C_{1-4} -alkyyli, amino, di- C_{1-4} -
alkylimino, C_{1-3} -alkyleenidioksi, C_{2-4} -alkanoyylioksi,
 C_{1-4} -alkoksi, C_{1-4} -alkyyliitio, karbamoyyli, C_{1-4} -alkyyli-
sulfinyyli, C_{1-4} -alkyylisulfonyyli tai C_{1-4} -alkyyli;
p on 0 tai 1; X on happi tai rikki; q on 2 tai 3; Z on happi,
25 kaavan NR^4 mukainen ryhmä, jossa R^4 on syano, C_{1-4} -alkyyli-
sulfonyyli, tolyylisulfonyyli tai di- C_{1-4} -alkyliminosul-
fonyyli, tai kaavan CHR^5 mukainen ryhmä, jossa R^5 on nit-
ro; Y on C_{1-4} -alkyleeni; ja R^3 on vetyatomi tai hydroksyy-
liryhmän suojaryhmä, t u n n e t t u siitä, että [A] yh-
30 disteen, jolla on kaava



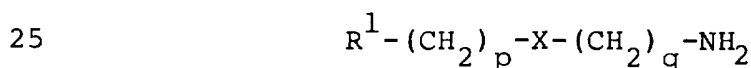
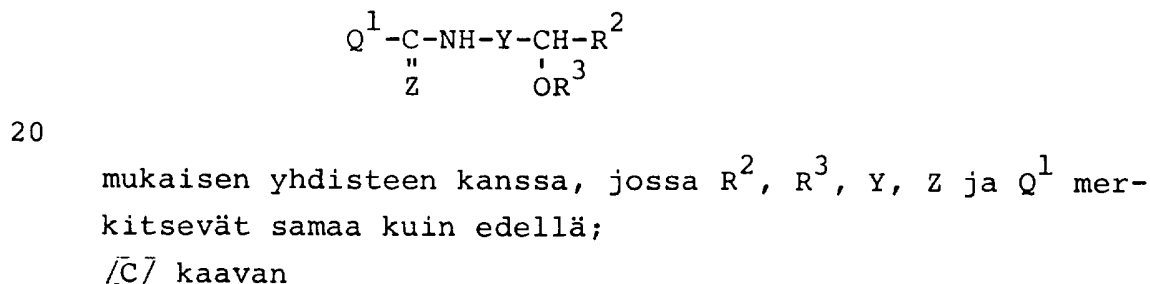
jossa Q^1 on poistuva ryhmä, ja R^1 , p, q, X ja Z merkitsevät samaa kuin edellä määriteltiin, annetaan reagoida kaavan



mukaisen yhdisteen tai sen suolan kanssa, jossa kaavassa R^2 , R^3 ja Y merkitsevät samaa kuin edellä on määritelty;
10 /B/ kaavan



mukaisen yhdisteen tai sen suolan, jossa R^1 , p, q ja X
15 merkitsevät samaa kuin edellä on määritelty, annetaan reagoida kaavan

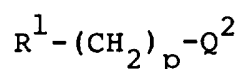


mukaisen yhdisteen, jossa R^1 , p, q ja X merkitsevät samaa kuin edellä on määritelty, tai sen suolan annetaan reagoida kaavan



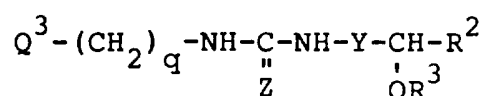
35 mukaisen yhdisteen tai sen suolan kanssa, jossa yhdisteessä R^2 , Y ja Z merkitsevät samaa kuin edellä on määritelty, ja sen jälkeen haluttaessa hydroksyyli-ryhmä suojataan;

/D/ kaavan



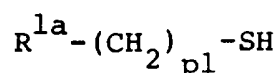
- 5 mukaisen yhdisteen, jossa Q^2 on ryhmä, joka muodostaa oksi- tai tiosidoksen tai poistuvan ryhmän, R^1 ja p merkitsevät samaa kuin edellä on määritetty, ja siinä tapauksessa, että p on 0, Q^2 on ryhmä, joka muodostaa oksi- tai tiosidoksen, annetaan reagoida kaavan

10



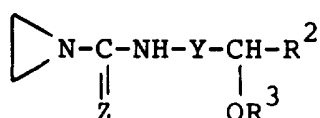
- 15 mukaisen yhdisteen kanssa, jossa Q^3 on poistuva ryhmä siinä tapauksessa, että Q^2 on ryhmä, joka muodostaa oksi- tai tiosidoksen, ja Q^3 on ryhmä, joka muodostaa oksi- tai tiosidoksen siinä tapauksessa, että Q^2 on poistuva ryhmä, ja R^2 , R^3 , q , Y ja Z merkitsevät samaa kuin edellä on määritetty;

- 20 /E/ kaavan



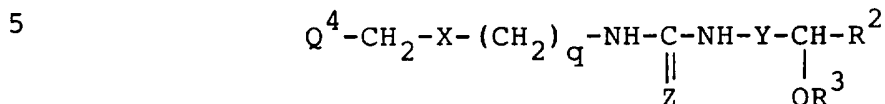
- 25 mukaisen yhdisteen, jossa R^{1a} on furyyli, joka on substituoitu di- C_{1-8} -alkyyliamino- C_{1-4} -alkyyllillä ja mahdollisesti C_{1-8} -alkyyllillä, tienyyli, joka on substituoitu di- C_{1-8} -alkyyliamino- C_{1-4} -alkyyllillä ja mahdollisesti C_{1-8} -alkyyllillä, tiatsolyyli, joka on substituoitu guanidinolla tai di- C_{1-8} -alkyyliamino- C_{1-4} -alkyyllillä, tai imidatsolyyli, joka on substituoitu C_{1-8} -alkyyllillä, ja p^1 on 1, 2 tai 3, annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava:

35



jossa R^2 , R^3 , Y ja Z merkitsevät samaa kuin edellä on määriteltä, ja sen jälkeen haluttaessa hydroksyylin suojaryhmä poistetaan;

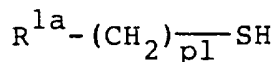
[F] kaavan;



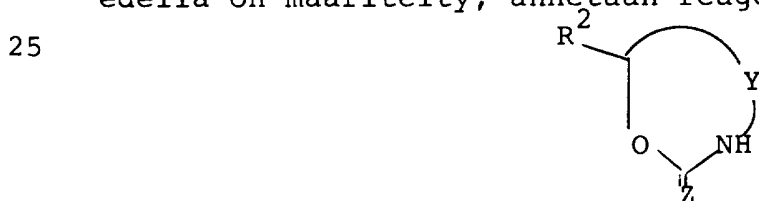
mukaisen yhdisteen, jossa Q^4 on poistuva ryhmä ja R^2 , R^3 , q, X, Y ja Z merkitsevät samaa kuin edellä on määriteltä, annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava:



jossa R^{1b} on furyyli, joka on substituoitu di- C_{1-8} -alkyyliamino- C_{1-4} -alkyyllillä ja mahdollisesti C_{1-8} -alkyyllillä, tienyyli, joka on substituoitu di- C_{1-8} -alkyyliamino- C_{1-4} -alkyyllillä ja mahdollisesti C_{1-8} -alkyyllillä, tiatsolyyli, joka on substituoitu guanidinolla tai di- C_{1-8} -alkyyliamino- C_{1-4} -alkyyllillä, tai imidatsolyyli, joka on substituoitu C_{1-8} -alkyyllillä; katalyytin läsnäollessa; tai [G] kaavan:



mukaisen yhdisteen, jossa R^{1a} ja p^1 merkitsevät samaa kuin edellä on määriteltä, annetaan reagoida kaavan:



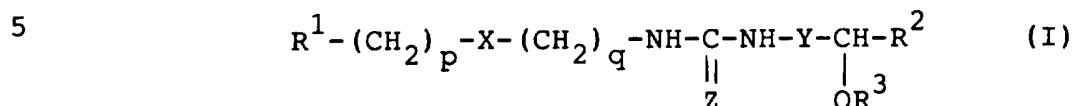
mukaisen yhdisteen tai sen suolan kanssa, jossa yhdisteessä R^2 , Y ja Z merkitsevät samaa kuin edellä on määriteltä ja kaavan



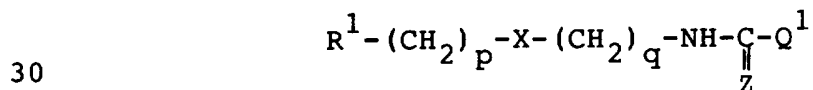
mukaisen yhdisteen kanssa, ja sen jälkeen haluttaessa hydroksyyli-ryhmä suojataan.

Patentkrav

Förfarande för framställning av ett terapeutiskt användbart aminderivat med formeln (I) eller ett salt därav

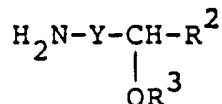


i vilken formel R^1 är furyl som substituerats med di- C_{1-8} -alkylamino- C_{1-4} -alkyl och eventuellt med C_{1-8} -alkyl, tienyl som substituerats med di- C_{1-8} -alkylamino- C_{1-4} -alkyl och eventuellt med C_{1-8} -alkyl, fenyl som substituerats med piperidino- C_{1-4} -alkyl eller hydroxipiperidino- C_{1-4} -alkyl, tiazolyl som substituerats med guanidino eller di- C_{1-8} -alkylamino- C_{1-4} -alkyl, eller imidazolyl som substituerats med C_{1-8} -alkyl; R^2 är fenyl, tienyl, furyl, indanyl eller pyridyl, som kan vara substituerade med åtminstone en substituent som är halogen, hydroxyl, hydroxi- C_{1-4} -alkyl, cyano, nitro, halogen- C_{1-4} -alkyl, amino, di- C_{1-4} -alkylamino, C_{1-3} -alkylendioxi, C_{2-4} -alkanoyloxi, C_{1-4} -alkoxi, C_{1-4} -alkyltio, karbamoyl, C_{1-4} -alkylsulfonyl, C_{1-4} -alkylsulfonfyl eller C_{1-4} -alkyl; p är 0 eller 1; X är syre eller svavel; q är 2 eller 3; Z är syre, en grupp med formeln NR^4 , där R^4 är cyano, C_{1-4} -alkylsulfonfyl, tolylsulfonfyl eller di- C_{1-4} -alkylaminosulfonfyl eller en grupp med formeln CHR^5 , där R^5 är nitro; Y är C_{1-4} -alkylen; och R^3 är en väteatom eller en skyddsgrupp för hydroxylgruppen, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man [A] omsätter en förening med formeln



vari Q^1 är en avgående grupp, och R^1 , p, q, X och Z har

ovan angivna betydelse, med en förening med formeln

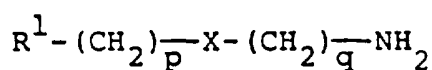


5

eller med ett salt därav, varvid R^2 , R^3 och Y har ovan angivna betydelser;

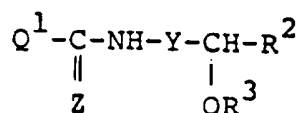
[B] omsätter en förening med formeln

10



eller ett salt därav, varvid R^1 , p, q och X har ovan angivna betydelser, med en förening med formeln

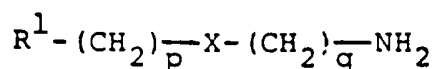
15



vari R^2 , R^3 , Y, Z och Q^1 har ovan angivna betydelse;

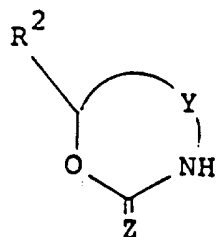
[C] omsätter en förening med formeln

20



eller ett salt därav, varvid R^1 , p, q och X har ovan angivna betydelse, med en förening med formeln

25

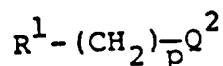


30

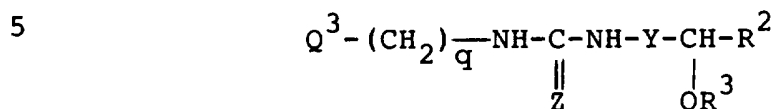
eller med ett salt därav, varvid R^2 , Y och Z har ovan angivna betydelse, och sedan, ifall önskvärt, skyddar hydroxylgruppen;

[D] omsätter en förening med formeln

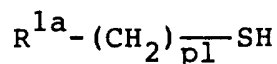
35



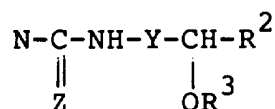
vari Q^2 är en grupp som bildar en oxi- eller tiobindning eller en avgående grupp, R^1 och p har ovan angivna betydelse, och ifall p är 0, är Q^2 en grupp som bildar en oxi- eller tiobindning, med en förening med formeln



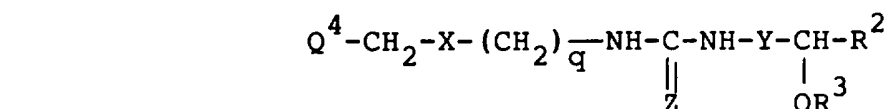
vari Q^3 är en avgående grupp ifall Q^2 är en grupp som bildar en oxi- eller tiobindning, och Q^3 är en grupp som bildar en oxi- eller tiobindning ifall Q^2 är en avgående grupp, och R^2 , R^3 , q , Y och Z har ovan angivna betydelse; [E] omsätter en förening med formeln



15 vari R^{1a} är furyl som substituerats med di- C_{1-8} -alkylamino- C_{1-4} -alkyl och eventuellt med C_{1-8} -alkyl, tienyl som substituerats med di- C_{1-8} -alkylamino- C_{1-4} -alkyl och eventuellt med C_{1-8} -alkyl, tiazolyl som substituerats med guanidino eller di- C_{1-8} -alkylamino- C_{1-4} -alkyl, eller imidazolyl som
20 substituerats med C_{1-8} -alkyl; och p^1 är 1, 2 eller 3, med en förening med formeln



25 vari R^2 , R^3 , Y och Z har ovan angivna betydelse, och sedan, ifall önskvärt, anlägsnar hydroxylskyddsgruppen; [F] omsätter en förening med formeln



vari Q^4 är en avgående grupp och R^2 , R^3 , q , X , Y och Z har ovan angivna betydelse, med en förening med formeln

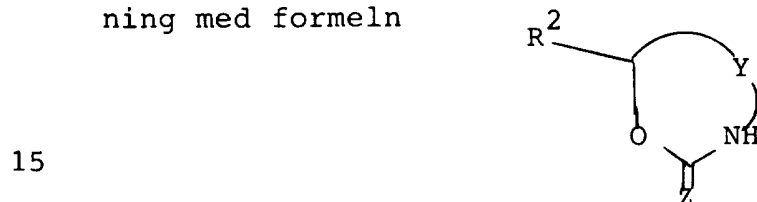


vari R^{1b} är furyl som substituerats med di- C_{1-8} -alkylamino- C_{1-4} -alkyl och eventuellt med C_{1-8} -alkyl, tienyl som substituerats med di- C_{1-8} -alkylamino- C_{1-4} -alkyl och eventuellt med C_{1-8} -alkyl, tiazolyl som substituerats med guanidino
 5 eller di- C_{1-8} -alkylamino- C_{1-4} -alkyl, eller imidazolyl som substituerats med C_{1-8} -alkyl; i närvaro av en katalysator; eller

[G] omsätter en förening med formeln



vari R^{1a} och p^1 har ovan angivna betydelse, med en förening med formeln



eller med ett salt därav, varvid R^2 , Y och Z har ovan angivna betydelse, och med en förening med formeln



och sedan, ifall önskvärt, skyddar hydroxylgruppen.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

-