

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 791984 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **791984**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification (IPC<sup>4</sup>)

**C07C 149/437**

**C07D 233/20**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **21.06.1979**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **21.06.1979**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **01.01.1981**

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

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

27.06.1978 US 919597

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 • Bristol-Myers Co**, 345 Park Avenue, New York, N.Y. 10022, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 • Crenshaw, Ronnie Ray**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

**2 • Kavadias, Gerry**, Canada, KANADA, (CA)

**3 • Saintonge, Roger Francois**, TOWN UNKNOWN, KANADA, (CA)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Kolster Oy Ab**, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

**Kemiallisia yhdisteitä.**

**Kemiska föreningar.**

sustamiini - kystamiini

Sivulla 3, 7 ja 9 viitattavat ei-johdetut ~~alkyyliryhmät~~  
 syytä korvata vastaavilla jollei muuta.

Muuta korjauksena s. 1, 2, 3, 4, 7 selkää vaatimuksesta  
 9, 12 ja 13.

N-syaani-N'-[2-(2,4-metyyli-5-imidatsolyyli)metyyli]krotyyli-  
 N''-alkyynyliguanidiinien valmistuksessa käytö-  
 kelpoiset N,N'-bis[(N-syaani-N'-alkyynyli)metaani-  
 imidamidyyli]kystamiinit.

nimitys  
 esimer-  
 keksi

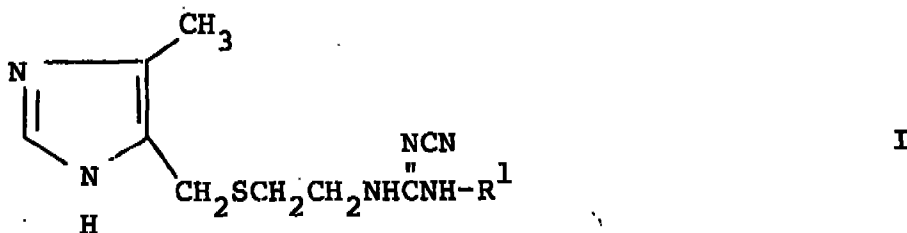
Kemiallisia yhdisteitä - Kemiska föreningar

alkyyliryhmä

Tämä patenttihakemus koskee tiettyjä uusia N,N'-bis[(N-syaano-  
 N'-alkyynyli)metaani-imidamidyyli]systamiineja, joiden kaava on:



jossa kukin R<sup>1</sup> on sama ja on suora- tai sivuketjuinen alkinyyli-  
 ryhmä, jossa on 3-9 hiiliatomia, nämä mukaan lukien, jotka ovat  
 käyttökelpoisia väliyhdisteinä valmistettaessa haavaumia ehkäiseviä  
 aineita, joiden kaava on

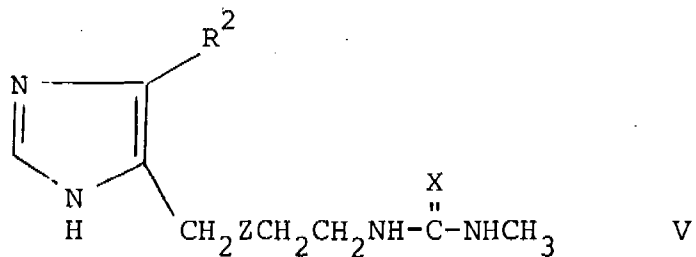


jossa R<sup>1</sup> on edellä määritelty.

Kliinisenä tavoitteena mahahaavasairautta hoidettaessa on vatsahapon erittymisen vähentäminen, perustuen periaatteeseen "ei happoa, ei haavaumaa". Traditionaaliseen mahahaavasairauden hoitoon sisältyy ruokavalion kontrollointi ja happoa sitovien ja sympaattikusta kiihdyttävien aineiden käyttö.

On todisteita, jotka osoittavat, että histamiini voi olla ratkaiseva yleinen tie mahahapon erittymisen stimuloimiseksi. Tätä histamiinin vaikutusta välittävät  $H_2$ -reseptorit, eivätkä sitä estä klassiset antihistamiinit, jotka ovat  $H_1$ -reseptoria klokeeraavia aineita. Nykyisin tunnetaan lukuisia spesifisiä  $H_2$ -reseptoria blokeeraavia aineita ( $H_2$ -reseptori-antagonisteja). Nämä yhdisteet ehkäisevät perushapon erittymistä, samoin kuin muiden tunnettujen mahahappostimulanttien aiheuttamaa erittymistä, ja ne ovat käyttökelpoisia hoidettaessa mahahaavaumia.

Burimamidi (Va) oli ensimmäinen kliinisesti tehokas



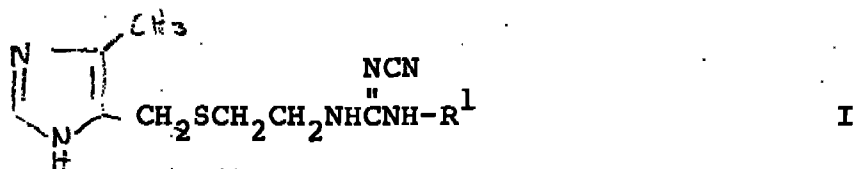
- Va;  $R^2=H$ ,  $Z=CH_2$ ,  $X=S$  Burimamidi  
 b;  $R^2=CH_3$ ,  $Z=S$ ,  $X=S$  Metiamidi  
 c;  $R^2=CH_3$ ,  $Z=S$ ,  $X=NCN$  Simetidiini

$H_2$ -reseptori-antagonisti. Se ehkäisee mahahapon erittymistä eläimillä ja ihmisellä, mutta absorptio suun kautta annettuna on heikkoa. Metiamidi (Vb), myöhemmin arvostettu  $H_2$ -antagonisti, on tehokkaampi kuin burimamidi ja on aktiivinen ihmiselle suun kautta annettuna. Kliininen käyttö on kuitenkin ollut myrkyllisyydestä johtuen rajoitettua (jyvässolukato). Simetidiini (Vc) on yhtä tehokas  $H_2$ -antagonisti kuin metiamidi, aiheuttamatta jyvässolukatoa, ja sitä on viime aikoina markkinoitu haavaumia ehkäisevänä lääkkeenä. Simetidiinin puoliintumisaika on suhteellisen lyhyt, tehden välttämättömäksi hoito-ohjeen, johon sisältyy monta kertaa päivässä

annettavat 200-300 mg:n tablettiannosteet. Näin ollen tarvitaan haavaumia ehkäiseviä aineita, joiden vaikutus on pitempiaikainen ja/tai tehokkaampi kuin simetidiinin.

Selostuksia H<sub>2</sub>-antagonistien kehittämisestä, edellisessä kappaleessa käsiteltyt mukaan luettuina, on löydettävissä artikkeleissa C.R. Ganellin, ym., Federation Proceedings, 35, 1924 (1976), Drugs of the Future, 1, 13 (1976), ja niissä mainituissa viitteissä.

Kolleegojemme vireillä olevassa patenttihakemuksessa Serial No. 848 959, hakemuspäivä marraskuun 7, 1977 (joka paljastus liitetään tähän viitteenä) selostetaan ja vaaditaan suojattavaksi uusia histamiini-H<sub>2</sub>-reseptori-antagonisteja, joiden kaava on:



jossa R<sup>1</sup> on suora- tai sivuketjuinen alkinyyliryhmä, jossa on 3-9 hiiliatomia, nämä mukaan lukien, ja niiden myrkyttömiä, farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, jotka ovat tehokkaita mahahapon erittymisen ehkäisijöitä nisäkkäillä, ihminen mukaan lukien, ja jotka ovat käyttökelpoisia mahahaava sairauden hoidossa.

Kolleegojemme vireillä olevassa patenttihakemuksessa Serial no. 906 901, hakemuspäivä toukokuun 18, 1978 (joka paljastus liitetään tähän viitteenä) paljastetaan ja vaaditaan suojattavaksi uusia väliyhdisteitä, joiden kaava on



jossa R<sup>1</sup> on edellä selostettu, ja uusi menetelmä kaavan I mukaisen haavaumia ehkäisevien yhdisteiden valmistamiseksi antamalla kaavan III mukaisen yhdisteen reagoita yhdisteen kanssa, jonka kaava on



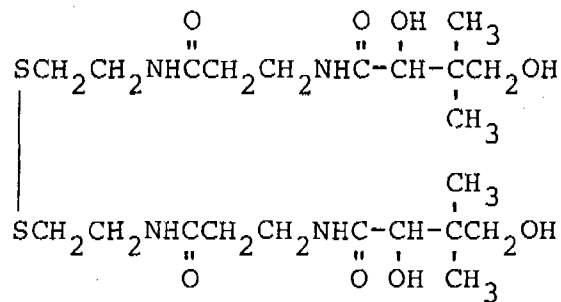
jossa X on tavanomainen poistuva ryhmä, ja jolloin kaavan II mukainen yhdiste on lähinnä happoadditiosuolan muodossa.

Systamiini (VI) on tunnettu yhdiste



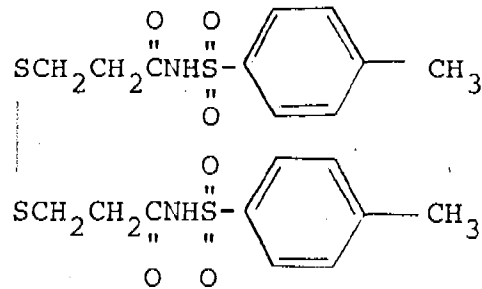
jota on selostettu, esimerkiksi teoksessa The Merck Index, yhdeksäs painos (1976) sivulla 363, yhdisteenä 2775.

Pantetiinia, systamiinin johdannaista, jonka kaava on



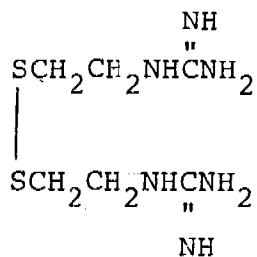
on selostettu teoksessa The Merck Index, yhdeksäs painos (1976), yhdisteenä 6817.

Yhdiste N,N'-bis(p-tolyylisulfonyylikarbamoyyli)-systamiini, jonka kaava on

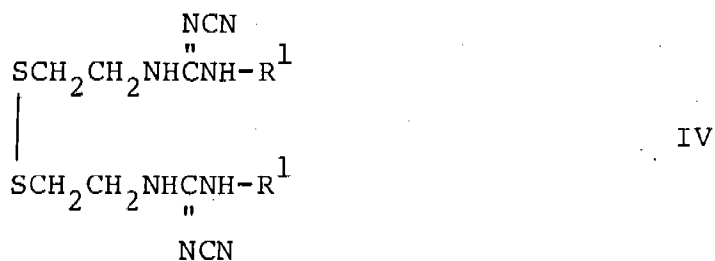


on luetteloitu kirjassa Alfred Bader Chemicals Library of Rare Chemicals, Aldricj Chemical Company, Inc. (1971) rakenteensa osalta sivulla 114 ja nimityksen osalta sivulla 275.

Julkaisussa The Journal of The American Chemical Society, 79, 5663-6 (1957) paljastetaan guanidiinoetyylidisulfidi [N,N'-bis-(guanyyli)-systamiini], jonka kaava on

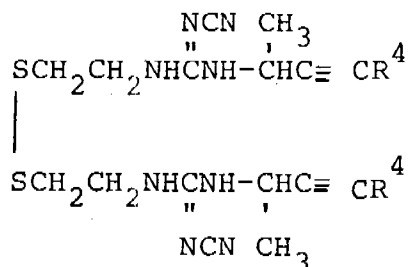


Laajimmassa merkityksessään tämä keksintö koskee uusia N,N'-bis/(N-syaano-N'-alkinyyli)metaani-imidamidyyli/-systamiineja, joiden kaava on



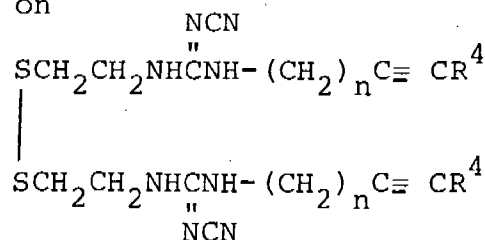
jossa kumpikin  $R^1$  on sama ja on suora- tai sivuketjuinen alkinyyli-ryhmä, jossa on 3-9 hiiliatomia, nämä mukaan lukien, ja niiden happoadditiosuoloja.

Ensisijaisessa suoritusmudossa kaavan IV mukaisten yhdisteiden rakenne on



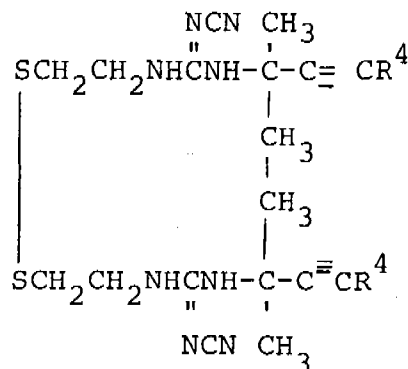
jossa kumpikin  $R^4$  on sama ja on vety tai metyyli, tai sitä vastaava happoadditiosuola.

Toisessa ensisijaisessa suoritusmuodossa kaavan IV mukaisten yhdisteiden rakenne on



jossa kumpikin  $R^4$  on sama ja on vety tai metyyli, ja  $n$  on kokonaisluku 1-6, nämä mukaan lukien, tai sitä vastaava happoadditiosuola.

Vieläkin muussa ensisijaisessa suoritusmuodossa kaavan IV mukaisten yhdisteiden rakenne on



jossa kumpikin  $R^4$  on sama ja on vety tai metyyli, tai sitä vastaava happoadditiosuola.

Ensisijaisemmassa suoritusmuodossa kaavan IV mukainen yhdiste on  $N,N'$ -bis[ $\{N$ -syaano- $N'$ -(2-butin-1-yyli)] metaani-imidamidyylisystamiini, tai sen happoadditiosuola.

Toisessa ensisijaisemmassa suoritusmuodossa kaavan IV mukainen yhdiste on  $N,N'$ -bis[ $\{N$  syaano- $N'$ -(3-butin-1-yyli)] metaani-imidamidyylisystamiini, tai sen happoadditiosuola.

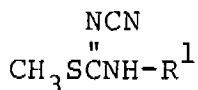
Toisessa ensisijaisemmassa suoritusmuodossa kaavan IV mukainen yhdiste on  $N,N'$ -bis[ $\{N$ -syaano- $N'$ -(4-pentin-1-yyli)] -metaani-imidamidyylisystamiini, tai sen happoadditiosuola.

Edelleen muussa ensisijaisemmassa suoritusmuodossa kaavan IV mukainen yhdiste on  $N,N'$ -bis[ $\{N$ -syaano- $N'$ -(2-metyyli-3-butin-2-yyli)] metaani-imidamidyylisystamiini, tai sen happoadditiosuola.

Vieläkin muussa ensisijaisemmassa suoritusmuodossa kaavan IV mukainen yhdiste on  $N,N'$ -bis[ $\{N$ -syaano- $N'$ -(3-butin-2-yyli)] metaani-imidamidyylisystamiini, tai sen happoadditiosuola.

Ensisijaisimmassa suoritusmuodossa kaavan IV mukainen yhdiste on  $N,N'$ -bis[ $\{N$ -syaano- $N'$ -propargyyli]metaani-imidamidyylisystamiini, tai sen happoadditiosuola.

Kaavan IV mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa antamalla systamiinin (VI) tai sen happoadditiosuolan reagoida  $N$ -syaano- $N'$ -alkinyyli- $S$ -metyyli-isotioureaan, jonka kaava on:



VI

jossa  $R^1$  on edellä määritelty, tai sen happoadditiosuolan kanssa suhteessa noin 2 moolia yhdistettä VII moolia kohden yhdistettä VI, neutraalissa orgaanisessa liuottimessa. Sopivia neuraaleja orgaanisia liuottimia ovat, esimerkiksi, (pien)alkanolit, asetonitriili, DMF, DMSO, asetoni ja näiden kaltaiset liuottimet. Tavallisesti suositellaan reaktion suorittamista DMF:ssä.

Reaktiolämpötilalla ei ole ratkaisevaa merkitystä; reaktio voidaan suorittaa lämpötilojen ollessa välillä noin  $0^\circ$  - noin  $200^\circ$ . Alhaisissa lämpötiloissa reaktio on hidaskorkeampien lämpötilojen aiheuttaessa epäpuhtaampien tuotteiden muodostumista hajaantumisesta ja sivutuotteiden muodostumisesta johtuen. Tavallisesti suositellaan reaktion suorittamista huoneen lämpötilassa.

Annettaessa yhdisteen VI reagoida kaavan IV mukaisen yhdisteen valmistamiseksi kaavan VII mukaisen N-syaano-N'-alkinyyli-S-metyyli-isotioureaan kanssa on todettu toivottavaksi reaktion suorittaminen pienen hydrokinonimäärän läsnäollessa ja tyypen johtaminen kuplina reaktioseoksen läpi. Näissä reaktio-olosuhteissa kaavan IV mukaisia yhdisteitä todettiin muodostuvan suuremmin saannoin ja puhtaampina. Typpihuuhtelun uskotaan poistavan reaktiossa muodostunutta metyyli-merkaptania ja estävän näin sekundäärisiä reaktioita, jotka aiheutuvat metyyli-merkaptaanin liittymisestä hiili-hiili-kolmoissidokseen. Uskotaan, että hydrokinoni estää vapaiden radikaalien muodostumisen ja niiden läsnäolosta johtuvat sekundääriset reaktiot.

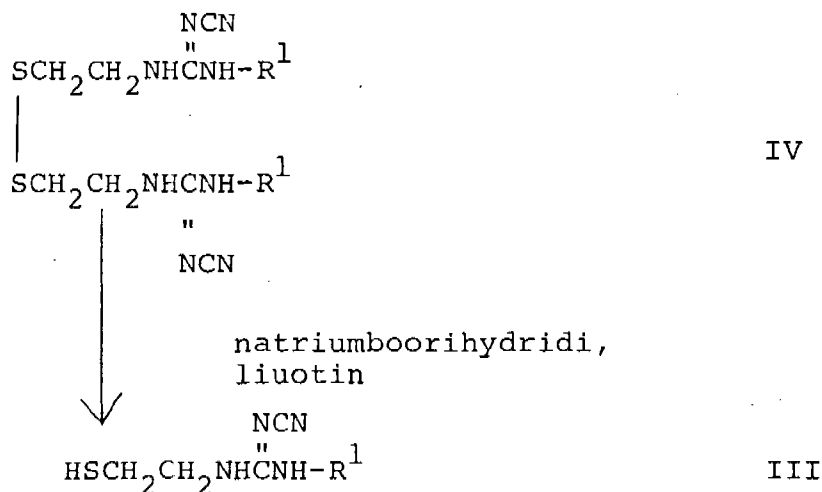
Tässä paljastettujen yhdisteiden happoadditiosuoloihin, kaavan IV mukaiset yhdisteet mukaan lukien, on tarkoitus sisällyttää minkä tahansa tavanomaisen epäorgaanisen tai orgaanisen hapon kanssa muodostetut suolat, kuten kloorivetyhapon, bromivetyhapon, rikkihapon, sulfamiinihapon, fosforihapon, typpihapon, maleiinihapon, fumaarihapon, meripihkahapon, oksaalihapon, etikkahapon, propioni- hapon, viinihapon, sitruunahapon, kamferisulfoni- hapon ja näiden kaltaisten happojen suolat. Happoadditiosuoloja valmistetaan tavanomaisin menetelmin.



Tässä käytettynä termillä "(pien)alkanoli" tarkoitetaan suora- taikka sivuketjuista alifaattista alkoholia, jossa on 1-6 hiiliatomia. Lyhenteet DMF ja DMSO vastaavat vastaavasti dimetyyliformamidia ja dimetyylisulfoksidia. Tässä yhteydessä kaikki lämpötilat on ilmoitettu Celsius-asteina. Celite on Johns-Manville Products Corporation'in rekisteröimä piimaan tavaramerkki.

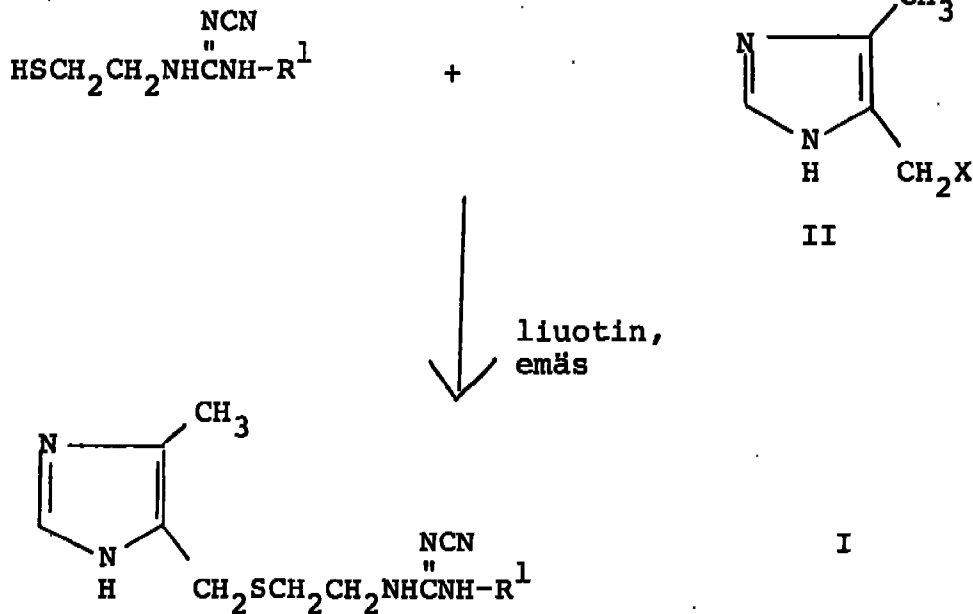
Tässä käytettyjä kaavan VII mukaisia N-syaano-N'-alkinyyli-S-metyyli-isotiourea-lähtöaineita voidaan valmistaa antamalla dimetyylisyaanoditio-iminokarbonaatin reagoida noin ekvimolaarisen määrän kanssa sopivaa alkinyyliamiinia kolleegojemme patenttihakemuksessa Serial no. 848 959 selostamalla tavalla. Itse dimetyyli-syaanoditioiminokarbonaattia, jota käytetään lähtöaineena valmistettaessa N-syaano-N'-alkinyyli-S-metyyli-isotiourea-yhdisteitä, voidaan valmistaa menetelmin, joita on selostettu artikkelissa J. Org. Chem., 32, 1566 (1967). Alkinyyliamiini-lähtöaineet ovat joko kaupan olevia tai niitä voidaan valmistaa menetelmin, joita on selostettu artikkelissa Bull. Soc. Chim. Fr., 490 (1958); Bull. Soc. Chim. Fr., 592 (1967) ja Annales de Chimie (Paris), 3, 656 (1958).

Kaavan IV mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa kaavan III mukaisiksi yhdisteiksi yleisellä menetelmällä, jolla disulfideja pelkistetään tioleiksi, kuten on selostanut J.J.D'Amico artikkelissa J. Org. Chem., 26, 3436 (1961), seuraavat reaktiokaavion esittämällä tavalla:



Kaavan III mukaiset yhdisteet voidaan sen jälkeen muuttaa kaavan I mukaisiksi haavaumia ehkäiseviksi aineiksi menetelmällä,

FI  
781702  
jota ovat selostaneet kolleegamme vireillä olevassa patentti-  
hakemuksessa Serial no. 906 901, seuraavan reaktiokaavion esittä-  
mällä tavalla.



joissa  $R^1$  ja X ovat edellä selostettuja. Kaavan IV mukaisten yhdisteiden pelkistystä kaavan III mukaisiksi yhdisteiksi, ja sen jälkeen suoritettavaa kaavan III mukaisten yhdisteiden reaktiota kaavan II mukaisen yhdisteen kanssa kaavan I mukaisten haavaumia ehkäisevien aineiden valmistamiseksi on selostettu edelleen seuraavissa valaisevissa menetelmäselostuksissa.

Valaiseva menetelmä 1

N-syaano-N'-{2-[4-metyyli-5-imidatsolyyli)metyylitio]etyyli}-N"-propargyyliguanidiini

A. N-syaano-N'-propargyyli-N"-(2-merkaptoetyyli)guanidiini

Liuokseen, jossa oli 0,082 g (0,226 mmoolia) N,N'-bis[(N-syaano-N'-propargyyli)metaani-imidamidyli]systamiinia 4 ml:ssa etanolia lisättiin liuos, jossa oli 0,082 g natriumboorihydriidiä 2 ml:ssa etanolia ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1,5 tuntia. Ylimääräisen boorihydridin hajottamiseksi lisättiin etikkahappoa (1 ml), liuos kaadettiin 8-prosenttiseen natriumvetykarbonaatin vesiliuokseen (50 ml) ja uutettiin kloroformilla (3 x 15 ml). Kuivaamisen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) jälkeen kloroformiliuos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin siirappina 0,056 g otsikon tuotet-

ta. I.R. (nujol): 3410 ja 3270 (NH), 2540 (SH), 2160 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 1590 ( $\text{C}=\text{N}$ )  $\text{cm}^{-1}$ ; n.m.r. ( $\text{CDCl}_3$ - $\text{CH}_3\text{OD}$ )  $\delta$ , 4,21 (NH), 4,03 (d, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$ ,  $J = 2,5$  Hz), 3,43 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,73 (m, 2H,  $\text{SCH}_2$ ), 2,45 (t, 1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ,  $J = 2,5$  Hz).

Tätä tuotetta käytettiin enempää puhdistamatta vaiheessa B.

B. N-syaano-N'-{2-[(4-metyyli-5-imidatsolyyli)metyylitio]etyyli} -N"-propargyyli-guanidiini

Liuos, jossa oli 0,029 g (0,16 mmoolia) vaiheen A tuotetta 1 ml:ssa etanolia, jossa oli 0,42 mmoolia natriumetylaattia, suojattiin typpi-atmosfäärillä ja jäädytettiin sekoittaen  $4^\circ\text{C}$ :een. 5 minuutin kuluttua lisättiin 0,035 g (0,21 mmoolia) kiinteätä 4-metyyli-5-kloorimetyyli-imidatsolia. Seosta sekoitettiin 40 minuuttia, kaadettiin kyllästettyyn suolaliuokseen (30 ml) ja sen jälkeen uutettiin kloroformilla (3 x 15 ml). Kuivaamisen jälkeen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) liuotin poistettiin haihduttamalla. Jäännös puhdistettiin ohutkerroskromatografiaa käyttäen silikageeli-levyillä ja käyttämällä liuotinsysteemiä metanoli-kloroformi (1:4), jolloin saatiin 0,022 g (50 %) otsikon yhdistettä siirappina, joka kiteytyi ollessaan paikoillaan huoneen lämpötilassa. Trituroimalla kloroformin kanssa saatiin kiteistä tuotetta, sp.  $147$ - $149^\circ\text{C}$ . I.R. (nujol): 3360 (NH), 3300 ( $\text{C}=\text{CH}$ ), 2160 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 1600 ja 1585 ( $\text{C}=\text{N}$ )  $\text{cm}^{-1}$ ; n.m.r. (asetoni  $\text{D}_6$ ):  $\delta$  8,53 (1H, NH), 7,68 (s, 1H), 7,00 (1H, NH), 4,13 (q, 2H,  $J=2,5$  Hz), 3,73 (s, 2H), 3,53 (m, 2H), 2,73 (m, 3H), 2,21 (s, 3H).

Valaiseva menetelmä 2

Toistetaan valaisevassa menetelmässä 1 esitetty yleinen menettely korvaamalla kuitenkin siinä käytetty N,N'-bis[(N-syaano-N'-propargyyli)-metaani-imidamidyyli]/systamiini N,N'-bis[{N-syaano-N'-(2-butin-1-yyli)} metaani-imidamidyyli]/systamiinilla, N,N'-bis[{N-syaano-N'-(3-butin-1-yyli)} metaani-imidamidyyli]/systamiinilla, N,N'-bis[{N-syaano-N'-(4-pentin-1-yyli)} metaani-imidamidyyli]/systamiinilla, N,N'-bis[{N-syaano-N'-(2-metyyli-3-butin-2-yyli)} metaani-imidamidyyli]/systamiinilla ja vastaavasti N,N'-bis-[(N-syaano-N'-(3-butin-2-yyli)} metaani-imidamidyyli]/systamiinilla, ja

näin saadaan valmistetuksi

N-syaano-N'- { 2-/(4-metyyli-5-imidatsolyyli)metyyllitio/etyyli } -N"-  
(2-butin-1-yyli)guanidiinia,

N-syaano-N'- { 2-/(4-metyyli-5-imidatsolyyli)metyyllitio/etyyli } -N"-  
(3-butin-1-yyli)guanidiinia,

N-syaano-N'- { 2-/(4-metyyli-5-imidatsolyyli)metyyllitio/etyyli } -N"-  
(4-pentin-1-yyli)guanidiinia,

N-syaano-N'- { 2-/(4-metyyli-5-imidatsolyyli)metyyllitio/etyyli } -N"-  
(2-metyyli-3-butin-2-yyli)guanidiinia, ja vastaavasti

N-syaano-N'- { 2-/(4-metyyli-5-imidatsolyyli)metyyllitio/etyyli } -N"-  
(3-butin-2-yyli)guanidiinia.

Tätä keksintöä valaistaan seuraavin, keksintöä millään tavoin rajoittamattomin, esimerkein.

#### Esimerkki 1

N,N'-bis/(N-syaano-N'-propargyyli)metaani-imidamidyyli/systamiini

Systamiini-hydrokloridia (2,25 g, 10 mmoolia) Aldrich Chemical Co. Ltd) käsiteltiin emäksen vapauttamiseksi 1n natriumhydroksidin vesiliuoksen (20 ml) kanssa ja sen jälkeen haihdutettiin kuiviin. Jäännöstä sekoitettiin 2-propanolin kanssa suspensio suodatettiin Celite-suodatusapuainepatjan läpi epäorgaanisten suolojen poistamiseksi. Suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin systamiinia vapaana öljymäisenä emäksenä. Tämä öljy liuotettiin 5 ml:aan DMF:a ja lisättiin liuokseen, jossa oli 3,06 g (20 mmoolia) N-syaano-N'-propargyyli-S-metyyli-isotioureaa ja 0,11 g hydrokinonia 5 ml:ssa DMF:a, ja reaktioseoksen annettiin olla paikoillaan huoneen lämpötilassa 16 tuntia, jona aikana liuoksen läpi johdettiin kuplina typpeä. Reaktioseos laimennettiin vedellä kyllästetyllä etyyliasetaatilla (150 ml) ja pestiin ensin etyyliasetaatilla kyllästetyllä vedellä (2 x 100 ml) ja sitten kylästetyllä suolaliuoksella (100 ml). Natriumsulfaatilla suoritettua kuivauksen jälkeen liuotin poistettiin haihduttamalla. Kiinteätä jäännöstä trituroitiin hiilitetrakloridin kanssa (50 ml), suodatettiin ja pestiin hiilitetrakloridilla (50 ml), jolloin saatiin 2,68 g otsikon tuotetta, sp. 134-136°C. Uuttamalla natriumsulfaatti-kuivausaine metanolilla (150 ml) saatiin vielä 0,41 g otsikon tuotetta, saaliin lisääntyessä täten 3,09 grammaksi (85,5 %). I.R. (nujol), 3290 (C=CH), 3270 (NH), 2160 (C=N), 1595 ja 1580 (C=N) cm<sup>-1</sup>;

n.m.r. (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  4,00 (d, 4H, N-CH<sub>2</sub>C<sup>=</sup>CH, J = 2,6 Hz), 3,60 (m, 4H, CH<sub>2</sub>N), 2,90 (m, 4H, -SCH<sub>2</sub>-), 2,66 (t, 2H, C<sup>=</sup>CH, J = 2,5 Hz).

Anal., laskettu yhdisteelle C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>8</sub>S<sub>2</sub>:

	C,	46,38;	H,	5,00;	N,	30,91;	S,	17,69;
saatu:	C,	46,12;	H,	4,91;	N,	31,21;	S,	17,41.

#### Esimerkki 2

N,N'-bis/ { N-syaano-N'-(2-butin-1-yyli) } metaani-imidamidyyli/7-systamiini

Toistetaan esimerkin 1 mukainen yleinen menettely korvaamalla kuitenkin siinä käytetty N-syaano-N'-propargyyli-S-metyyli-iro-tiourea ekvimoolimäärällä N-syaano-N'-(2-butin-1-yyli)-S-metyyli-isotioureaa, ja näin saadaan valmistetuksi otsikon tuotetta.

#### Esimerkki 3

N,N'-bis/ { N-syaano-N'-(3-butin-1-yyli) } metaani-imidamidyyli/7-systamiini

Toistetaan esimerkin 1 mukainen yleinen menettely korvaamalla kuitenkin siinä käytetty N-syaano-N'-propargyyli-S-metyyli-iso-tiourea ekvimoolimäärällä N-syaano-N'-(3-butin-1-yyli)-S-metyyli-isotioureaa, ja näin saadaan valmistetuksi otsikon tuotetta.

#### Esimerkki 4

N,N'-bis/ { N-syaano-N'-(4-pentin-1-yyli) } metaani-imidami-dyyli/7-systamiini

Toistetaan esimerkin 1 mukainen yleinen menettely korvaamalla kuitenkin siinä käytetty N-syaano-N'-propargyyli-S-metyyli-iso-tiourea ekvimoolimäärällä N-syaano-N'-(4-pentin-1-yyli)-S-metyyli-isotioureaa, ja näin saadaan valmistetuksi otsikon tuotetta.

#### Esimerkki 5

N,N'-bis/ { N-syaano-N'-(2-metyyli-3-butin-2-yyli) } metaani-imidamidyyli/systamiini

Toistetaan esimerkin 1 mukainen yleinen menettely korvaamalla kuitenkin siinä käytetty N-syaano-N'-propargyyli-S-metyyli-iso-tiourea ekvimoolimäärällä N-syaano-N'-(2-metyyli-3-butin-2-yyli)-S-metyyli-isotioureaa, ja näin saadaan valmistetuksi otsikon tuo-tetta.

#### Esimerkki 6

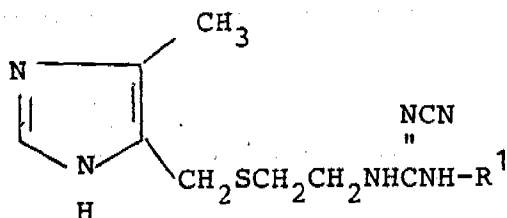
N,N'-bis/ { N-syaano-N'-(3-butin-2-yyli) } metaani-imidamidyy-li/systamiini

Toistetaan esimerkin 1 mukainen yleinen menettely korvaamalla

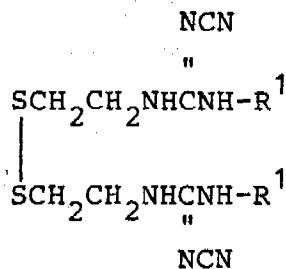
kuitenkin siinä käytetty N-syaano-N'-propargyyli-S-metyyli-iso-  
tiourea ekvimoolimäärällä N-syaano-N'-(3-butin-2-yyli)-S- metyy-  
li-tioureaa, ja näin saadaan valmistetuksi otsikon tuotetta.

## Patenttivaatimukset

1. Välituotteena haavaumia ehkäisevien yhdisteiden valmistuksessa, joilla on kaava

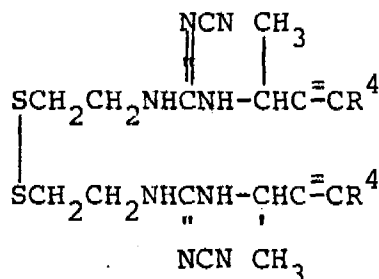


käyttökelpoinen yhdiste, jonka kaava on



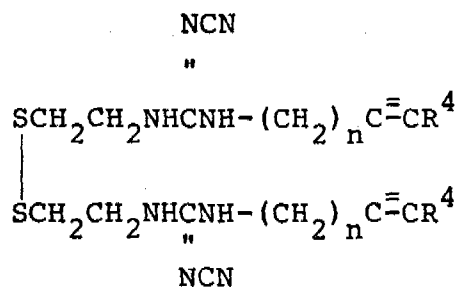
tai sen happoadditiosuola, jolloin kukin  $R^1$  on sama ja on suora- tai sivuketjuinen alkinyyliryhmä, jossa on 3-9 hiiliatomia.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jonka kaava on



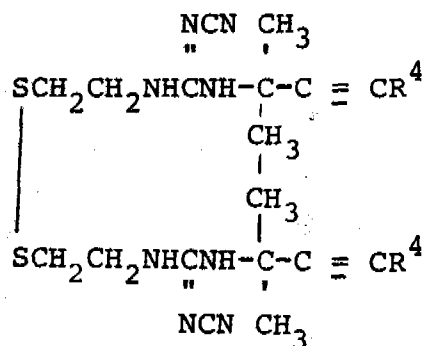
jossa kumpikin  $R^4$  on sama ja on vety tai metyyli, tai sen happoadditiosuola.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jonka kaava on



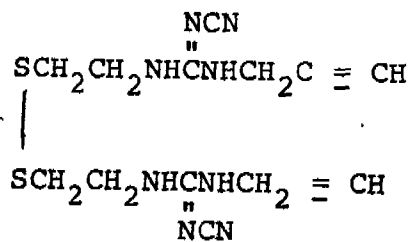
jossa kumpikin  $R^4$  on sama ja on vety tai metyyli, ja  $n$  on kokonaisluku 1-6, nämä mukaan lukien, tai sen happoadditiosuola.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jonka kaava on



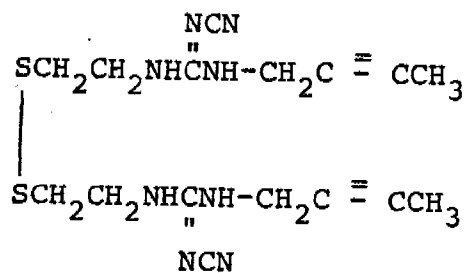
jossa kumpikin  $\text{R}^4$  on sama ja on vety tai metyyli, tai sen happoadditiosuola.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jonka kaava on



tai sen happoadditiosuola.

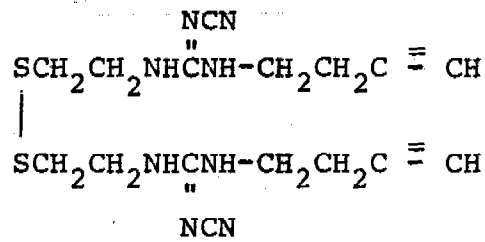
6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jonka kaava on



tai sen happoadditiosuola.

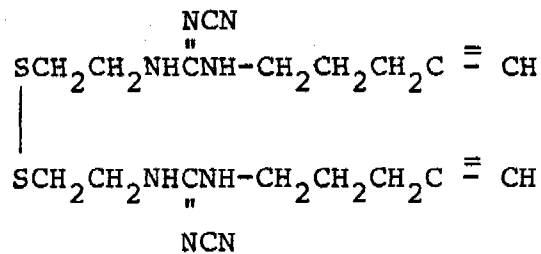


7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jonka kaava on



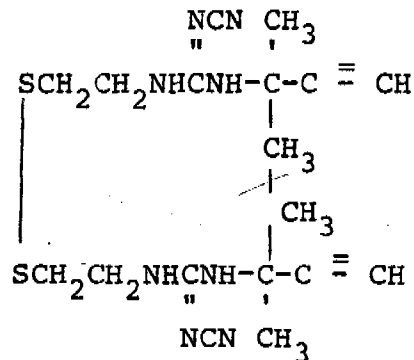
tai sen happoadditiosuola.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jonka kaava on



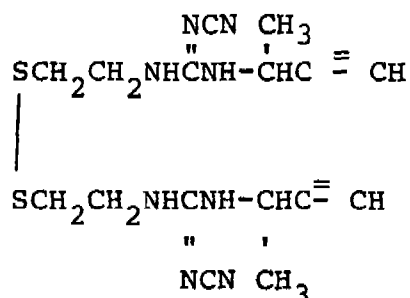
tai sen happoadditiosuola.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jonka kaava on



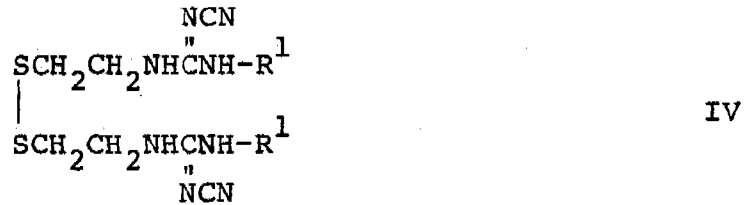
tai sen happoadditiosuola.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jonka kaava on



tai sen happoadditiosuola.

11. Menetelmä yhdisteen, jonka kaava on



jossa kumpikin  $R^1$  on sama ja on suora- tai sivuketjuinen alkinyyli-ryhmä, jossa on 3-9 hiiliatomia, tai sen happoadditiosuolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdisteen, jonka kaava on



annetaan reagoida neutraalissa orgaanisessa liuottimessa yhdisteen kanssa, jonka kaava on



tai sen happoadditiosuolan kanssa, jolloin  $R^1$  on edellä määritelty, suhteessa noin 2 moolia yhdistettä VII moolia kohden yhdistettä VI, ja haluttaessa, saadun kaavan IV mukaisen yhdisteen emäksinen

muoto tai sen happoadditiosuola muutetaan vastaavaksi happoadditiosuolaksi tai vapaaksi emäsmuodoksi.

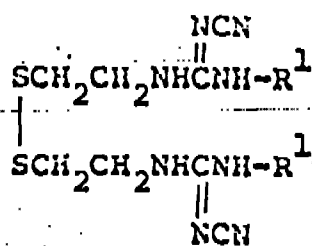
12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä, jossa sellainen ~~menetelmä~~ suoritetaan hydrokinonin läsnäollessa ja reaktioseoksen läpi johdetaan kuplina typpikaasua.

13. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä, jossa ~~lämpötila, jonka vallitessa reaktio suoritetaan, on rajoissa 0-200°C.~~

*lunasta lämpötila reaktio-olosuhteissa on 0-200°C.*

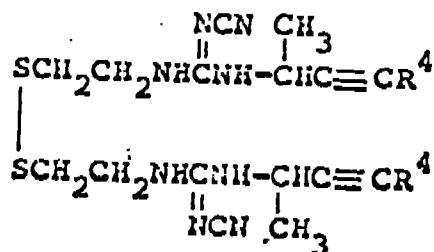
Patentkrav

1. Föreningar med formeln



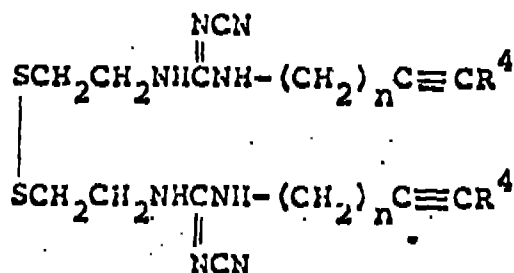
vari varje R<sup>1</sup> har lika betydelse och utgör en rak- eller gren-  
kedjig alkynylgrupp med 3-9 kolatomer, och syraadditionssal-  
ter därav.

2. Föreningar enligt krav 1 med formeln



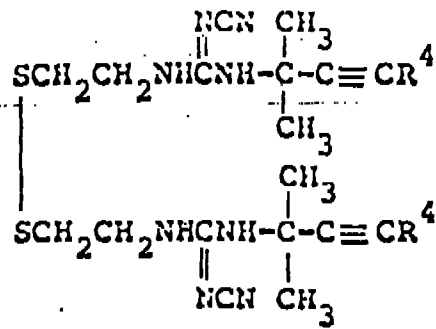
vari varje R<sup>4</sup> har lika betydelse och utgör väte eller metyl,  
och syraadditionssalter därav.

3. Föreningar enligt krav 1 med formeln



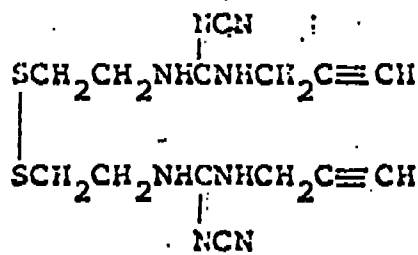
vari varje R<sup>4</sup> har lika betydelse och utgör väte eller metyl  
och n är ett heltal 1-6, och syraadditionssalter därav.

4. Föreningar enligt krav 1 med formeln



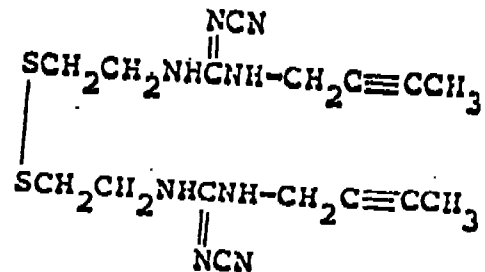
vari varje  $R^4$  har lika betydelse och utgör väte eller metyl, och syraadditionssalter därav.

5. Föreningen med formeln



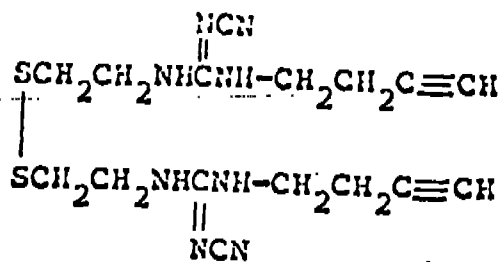
enligt krav 1 och syraadditionssalter därav.

6. Föreningen med formeln



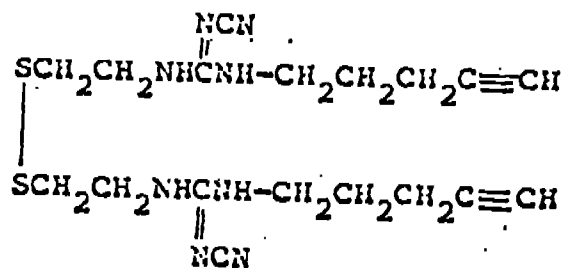
enligt krav 1 och syraadditionssalter därav.

7. Föreningen med formeln



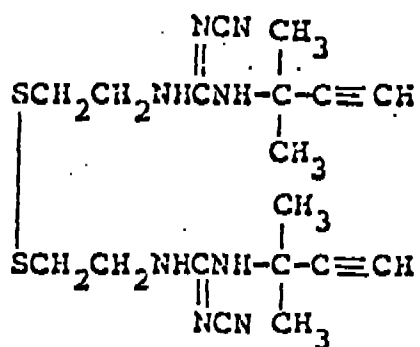
enligt krav 1 och syraadditionssalter därav.

8. Föreningen med formeln



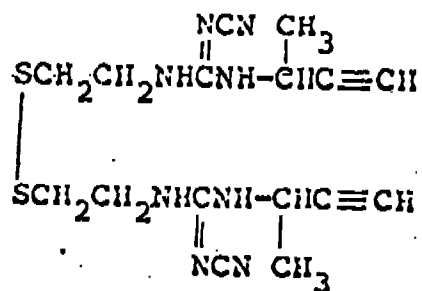
enligt krav 1 och syraadditionssalter därav.

9. Föreningen med formeln



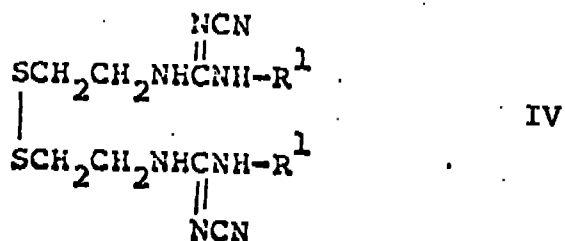
enligt krav 1 och syraadditionssalter därav.

10. Föreningen med formeln



enligt krav 1 och syraadditionssalter därav.

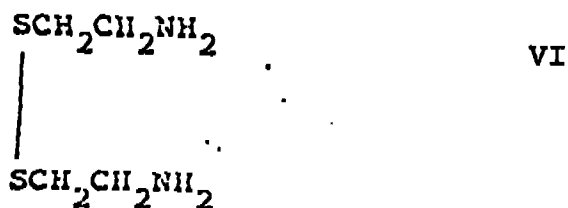
11. Förfarande för framställning av föreningar enligt krav 1 med formeln



vari varje  $\text{R}^1$  har lika betydelse och utgör en rak- eller gren-  
kedjig alkynylgrupp med 3-9 kolatomer, eller syraadditionssal-  
ter därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man i ett  
inert organiskt lösningsmedel omsätter en förening med for-  
meln



med en förening med formeln



eller ett syraadditionssalt därav, vari  $R^I$  har ovan angivna betydelse, i ett förhållande av ca 2 mol av föreningen VII per mol av föreningen VI och att man eventuellt omvandlar den erhållna föreningen med formel IV i basform eller ett syraadditionssalt därav till motsvarande syraadditionssalt eller fria basform.

12. Förfarande enligt krav 11, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utförs i närvaro av hydrokinon och att kvävgas får bubbla genom reaktionsblandningen.

13. Förfarande enligt krav 11, k ä n n e t e c k n a t därav, att den temperatur vid vilken reaktionen utförs ligger inom intervallet 0-200°C.