



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 133197

(51) Int. Cl.² C 07 D 233/64, C 07 D 417/12

(21) Patentsøknad nr. 4129/70

(22) Inngitt 29.10.70

(23) Løpedag 29.10.70

(41) Alment tilgjengelig fra 30.04.71

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 15.12.75

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

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av farmakologisk virksomme isotiourinstoffer.

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

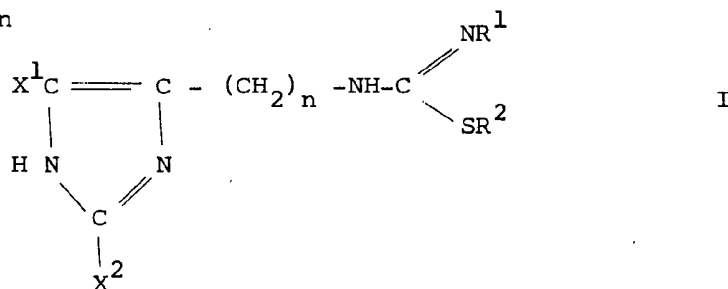
(72) Oppfinner BLACK, James Whyte, Hemel Hempstead,
DURANT, Graham John, Welwyn Garden City,
EMMETT, John Colin, Kimpton,
GANELLIN, Charon Robin, Welwyn Garden City,
Herts, England.

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

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

133197

Foreliggende oppfinnelse vedrører en analogifremgangsmåte for fremstilling av farmakologisk virksomme isotiazolinstoffer av formelen

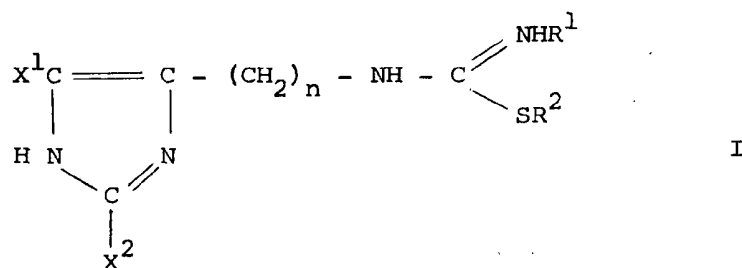


og salter derav hvor

X^1 er hydrogen eller lavere alkyl,
 X^2 er hydrogen eller lavere alkyltio,
 n er fra 2 til 5,
 R^1 er hydrogen, lavere alkyl, fenyl, fenyletyl, hydroksyfenyletyl eller benzyl, og
 R^2 er lavere alkyl, allyl, propargyl eller $(\text{CH}_2)_m\text{Z}$
 hvor m er fra 1 til 3 og Z er fenyl, eventuelt substituert med hydroksy eller halogen,
 hydroksy, dialkylamino, cyano, karboksy eller fenoksy, eller R^1 kan sammen med R^2 og de tilstötende karbon-, nitrogen- og svovelatomene danne en tiazolin- eller tiazolinonring.

Det har i lang tid vært antatt at mange av de fysiologisk virksomme stoffer i det animalske legeme under deres virkning går i forbindelse med visse spesifikke steder kjent som reseptorer. Histamin er en forbindelse som antas å virke på

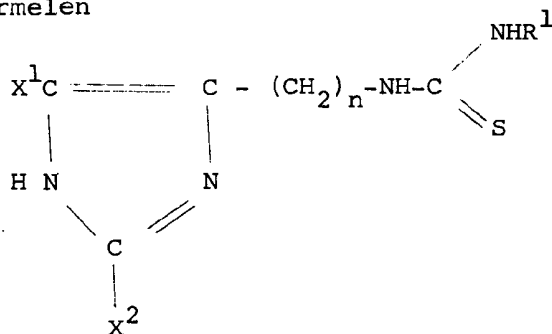
denne måte, men da histamins virkninger faller innenfor mere enn én type, antas det at det er mere enn én histaminreseptor-type. Histamins virkningstype, som blokeres av legemidler som vanligvis kalles "antihistaminer" (på hvilke mepyramin er et typisk eksempel), antas å omfatte en reseptor som er blitt angitt av Ash og Schild (Brit. J. Pharmac. Chemother. 1966, 27, 427) som H-1. Isotiourinstoffene som fremstilles ifølge nærværende oppfinnelse er karakterisert ved at de virker på andre histaminreseptorer enn H-1-reseptoren. De anvendes således til å hemme visse histaminvirninger som ikke hemmes av ovennevnte antihistaminer. Ifølge den foreliggende oppfinnelse angis isotiourinstoffer med formelen I, idet det må forstås at kjernens struktur er slik at bindingen mellom karbon- og nitrogenatomene like så vel kan representeres som en dobbeltbinding. Forsåvidt tautomerisme påvirker de i denne beskrivelse nevnte forbindelser, er kjernens nummerering blitt modifisert tilsvarende. De forbindelser som fremstilles ifølge oppfinnelsen har altså den generelle formel:



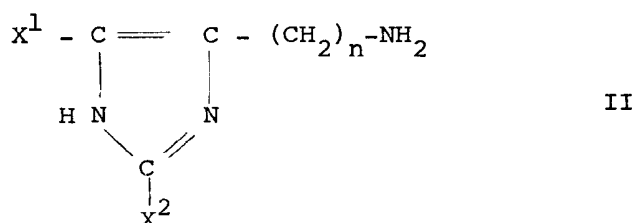
hvor X^1 er hydrogen eller lavere alkyl,
 X^2 er hydrogen eller lavere alkyltio,
 n er fra 2 til 5,
 R^1 er hydrogen, lavere alkyl, fenyl, fenyletyl,
hydroksyfenyletyl eller benzyl, og
 R^2 er lavere alkyl, allyl, propargyl eller $(\text{CH}_2)_m\text{Z}$
hvor m er fra 1 til 3 og Z er fenyl, eventuelt
substituert med hydroksy eller halogen;
hydroksy, dialkylamino, cyano, karboksy eller
fenoksy, eller R^1 kan sammen med R^2 og de tilstøtende
karbon-, nitrogen- og svovelatomene danne en
tiazolin- eller tiazolinonring,

133197

og fremgangsmåten er karakterisert ved at et tiourinstoff
av formelen



hvor X^1 , X^2 , n og R^1 har foran nevnte betydninger, behandles med en forbindelse med formelen $R^{2'}Y$, hvor $R^{2'}$ har samme betydning som R^2 angitt foran når R^1 og R^2 sammen med tilstøtende karbon-, nitrogen- og svovelatomer ikke danner en tiazolin- eller tiazolinonring, og $R^{2'}$ har betydningen en halogenetyl- respektiv eddiksyrerest når R^1 og R^2 sammen med tilstøtende karbon-, nitrogen- eller svovelatomer danner en tiazolin- respektiv tiazolinonring, eller når R^1 og R^2 sammen med tilstøtende karbon-, nitrogen- og svovelatomer danner en tiazolinring, at et amin av formelen



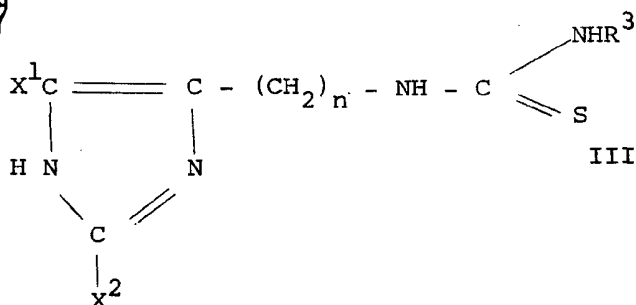
hvor X^1 , X^2 og n har samme betydning som foran nevnt, behandles med 2-metylmerkapto-2-tiazolin.

Spesifikke forbindelser som er særlig nyttige omfatter:

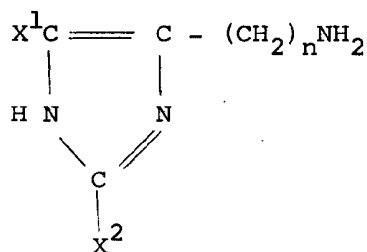
- N-3- $\left[4(5)\text{-imidazolyl}\right]$ -propyl-S-etylisotiourinstoff,
- N-3- $\left[4(5)\text{-imidazolyl}\right]$ -propyl-S-(2-fenyletyl)-isotiourinstoff,
- N-3- $\left[4(5)\text{-imidazolyl}\right]$ -propyl-S-propargylisotiourinstoff, og
- N-4- $\left[4(5)\text{-imidazolyl}\right]$ butyl-S-metylisotiourinstoff.

Utgangsstoffet med formel III

133197



hvor X^1 , X^2 og n har samme betydninger som i formel I, fremstilles ved at en forbindelse av formel II



hvor X^1 , X^2 og n har samme betydning som formel I, omsettes med et isotiocyanat med formelen R^3NCS , hvor R^3 er en alkylgruppe med 1 - 4 karbonatomer, aryl, aralkyl eller benzoyl.

I det tilfelle hvor R^3 er benzoyl fører hydrolyse til de tilsvarende forbindelser hvor R^3 er hydrogen, hvilke forbindelser alternativt kan dannes direkte ut fra aminene med formel II ved omsetning ved en forhøyet temperatur med ammonium eller et alkalimetalltiocyanat.

Forbindelsene med formel III, hvor R^3 er hydrogen, en alkylgruppe med 1 - 4 karbonatomer, fenyl, fenetyl, hydroksyfenetyl eller benzyl, er hittil ukjente forbindelser. Behandling av forbindelsene med formel III, hvor R^3 er hydrogen, en alkylgruppe med 1 - 4 karbonatomer, fenyl, fenetyl, hydroksyfenetyl eller benzyl med forbindelsen R^2Y , hvor R^2 har samme betydning som i formel I, og Y er halogen eller hydroksy, fører til isotiourinstoffene med formel I. Denne reaksjon gjennomføres normalt på halogensyreaddisjonssaltet av forbindelsene med formel III og/eller i nærvær av halogensyre, som, når Y er halogen, vanligvis vil ha formelen HY. Reaksjonen vil normalt bli gjennomført i et egnet oppløsningsmiddel som en alkohol, f.eks. etanol, dimetylformamid eller aceton.

En alternativ fremgangsmåte til fremstilling av visse forbindelser med formel I ut fra aminene med formel II omfatter behandling av sistnevnte med en alkyltioforbindelse, f.eks. med 2-metylmerkapto-2-tiazolin som er beskrevet i eksempel 24.

Som anført tidligere forholder det seg slik at de omhandlede isotiurinstoffer normalt eksisterer og fremstilles som addisjonssalter med syrer. Slike addisjonssalter omfatter de med saltsyre, hydrogenbromidsyre, hydrogenjodidsyre, svovelsyre, pikrinsyre og maleinsyre, og som beskrevet i en rekke av de følgende eksempler kan addisjonssaltet med en av disse syrer lett omdannes til addisjonssaltet med en annen. En slik omdannelse kan skje ved hjelp av ionutvekslingsmetoder. En særlig gunstig metode, som også i mange tilfeller bevirker rensning i tilstrekkelig grad for å muliggjøre at den resulterende oppløsning av addisjonssaltet anvendes til farmakologiske bestemmelser, omfatter dannelsen av pikratsaltet og omdannelse derfra til kloridsaltet.

Som anført ovenfor har det vist seg at omhandlede isotiourinstoffer har farmakologisk virkning i det animalske legeme som antagonist til visse virkninger av histamin som ikke blokkeres av "antihistaminer", slik som mepyramin.

Det har f.eks. vist seg selektivt å inhibere den histaminstimulerte sekresjon av mavesyre fra de lysbestrålte maver hos rotter som er bedøvet med uretan ved doser fra 8 til 256 mikromol pr. kg. På tilsvarende måte kan disse forbindelsers og produkters virkning i mange tilfeller demonstreres ved hjelp av deres antagonisme til histamins virkninger på andre vev som ifølge den ovennevnte redegjørelse av Ash og Schil ikke er H-1-respetorer. Eksempler på slike vev er bestrålet isolert marsvin-hjerte, isolert høyre hjerteforkammer hos marsvin og isolert rotte-uturus.

Oppfinnelsen illustreres, men begrenses på ingen måte av følgende eksempler.

EKSEMPEL 1

Fremstilling av S-metyl-N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotio-
urinstoff-dihydrojodid.

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

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

En oppløsning av 4(5)-(2-kloretyl)-imidazolhydroklorid (136 g) i vann (500 ml) ble tilsatt under omrøring til en oppløsning av natriumcyanid (420 g) i vann (1,65 l). Den erholdte blandingen

ble oppvarmet til 60-65°C i 20 timer. Etter avkjøling ble oppløsningen behandlet med trekull, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Den tørre rest ble ekstrahert med varm etylacetat (5 liter), og ekstraktene ble behandlet med trekull og konsentrert under redusert trykk, hvilket ga 4(5)-(2-cyanoetyl)-imidazol (61 g), smeltepunkt 70-71°C. En ren prøve av basen, smeltepunkt 71-73°C, ble fremstilt ved omkrystallisasjon i isopropylacetat. En prøve av hydrokloridet, smeltepunkt 118-120°C, ble fremstilt ved surgjøring med tørr klorhydrogen i eter.

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

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

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

Hydrolyse med 5N saltsyre i 16 timer etterfulgt av fjernelse av ftalsyre ga 4(5)-(3-aminopropyl)-imidazoldihydroklorid, smeltepunkt 156-158°C (fra etanol/eter).

(Funnet: C 36,6%, H 6,8%, N 21,1%, Cl 35,7%,
 $C_6H_{11}N_3 \cdot 2HCl$ krever: C 36,4%, H 6,6%, N 21,2%, Cl 35,8%).

133197

8

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

iii) En oppløsning av benzoylisotiocyanat (65,2 g) i kloroform ble langsomt tilsatt til en oppløsning av 4(5)-(3-aminopropyl)-imidazol (50,0 g) i kloroform (1,5 liter). Den erholdte oppløsningen ble oppvarmet under tilbakepump i 2 timer og konsentrert under redusert trykk. Resten ble oppløst i etanol og tilsatt til et overskudd av destillert vann, hvilket bevirket utfelning av et hvitt fast stoff. Omkrystallisasjon i etylacetat ga N-benzoyl-N'-[3-4-(5)-imidazolyl]-propyl]-tiourinstoff (44 g), smeltepunkt 145-148°C.

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

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

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

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

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

(Funnet: C 27,2%, H 4,0%, N 17,8%, S 10,2%
 $C_7H_{12}N_4S \cdot HI$ krever: C 26,9%, H 4,2%, N 17,9%, S 10,3%)

(vi) Metyljodid (21 g) ble tilsatt til en metanolisk oppløsning av N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoffhydrogenjodid [fremstilt fra basen (20,3 g)]. Oppløsningen ble oppvarmet under tilbaketilbake i 1 time og derpå konsentrert under redusert trykk. Omkrystallisasjon av resten i isopropylalkohol/eter ga S-metyl-N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiourinstoffdihydrogenjodid (35,0 g), smeltepunkt 107-109°C.

(Funnet: C 21,2%, H 3,7%, N 12,1%, S 7,0%, I 56,0%
 $C_8H_{14}N_4S \cdot 2HI$ krever: C 21,2%, H 3,6%, N 12,3%, S 7,1%, I 55,9%)

EKSEMPEL 2

Fremstilling av S-etyl-N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiourinstoff-dihydrogenjodid og sulfat.

(i) Etyljodid (12,5 g) ble tilsatt til en oppløsning av N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoffhydrogenjodid (23,0 g) i absolutt etanol (250 ml) inneholdende vann (2 ml). Den erholdte oppløsningen ble oppvarmet under tilbaketilbake i 4 timer og konsentrert under redusert trykk. Omkrystallisasjon av resten i etanol/eter ga S-etyl-N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiourinstoffdihydrogenjodid (31,5 g), smeltepunkt 113-114°C.

(Funnet: C 23,2%, H 3,9%, N 11,9%, S 7,1%, I 54,2%
 $C_9H_{16}N_4S \cdot 2HI$ krever: C 23,1%, H 3,9%, N 12,0%, S 6,9%, I 54,2%).

(ii) En oppløsning av S-etyl-N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiourinstoffdihydrogenjodid (20 g) i vann ble ledet ned gjennom en søyle fremstilt av Amberlite ionbytterharpiks IRA 401 (SO_4^{--} form, 250 ml). Etter eluering med vann ble eluatet konsentrert under redusert trykk. Omkrystallisasjon av resten i vann/isopropylalkohol ga S-etyl-N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiouroniumsulfat (14,0 g), smeltepunkt 184-186°C.

133197

10

(Funnet: C 34,7%, H 5,9%, N 18,1%, S 20,4%
 $C_9H_{16}N_4S, H_2SO_4$ krever: C 34,8%, H 5,9%, N 18,1%, S 20,6%).

EKSEMPEL 3

Fremstilling av S-(n-propyl)-N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiourinstoffdihydrogenjodid

n-propyljodid (1,7 g) ble tilsatt til en oppløsning av N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoffhydrogenjodid (3,11 g) i n-propylalkohol (50 ml) inneholdende vann (2 ml). Den erholdte oppløsningen ble oppvarmet under tilbakelöp i 18 timer og konsentrert under redusert trykk. Omkrystallisasjon av resten i n-propylalkohol/etylacetat ga S-(n-propyl)-N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiourinstoffdihydrogenjodid (3,2 g), smeltepunkt 102-104°C.

(Funnet: C 24,9%, H 4,1%, N 11,6%, S 6,8%
 $C_{10}H_{18}N_4S, 2HI$ krever: C 24,9%, H 4,2%, N 11,6%, S 6,7%).

EKSEMPEL 4

Fremstilling av S-isopropyl-N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiourinstoffdihydrogenjodid.

Isopropyljodid (1,3 g) ble tilsatt til en oppløsning av N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoffhydrogenjodid (2,33 g) i isopropylalkohol (30 ml) inneholdende vann (2 ml). Den erholdte oppløsningen ble oppvarmet under tilbakelöp i 76 timer og konsentrert under redusert trykk. Omkrystallisasjon av resten i isopropylalkohol/etylacetat ga S-isopropyl-N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiourinstoffdihydrogenjodid (1,5 g), smeltepunkt 60°C (ca.)

(Funnet: C 27,5%, H 4,8%, N 10,6%, S 6,0%
 $C_{10}H_{18}N_4S, 2HI + 10\%$
iso- C_3H_7OH krever: C 27,4%, H 4,8%, N 10,8%, S 6,2%)

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

(i) Vandig hydrogenbromidsyre (49%, 3,6 ml) ble tildryppet under omrøring til en avkjølet suspensjon av N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoff (6,0 g) i absolutt etanol (200 ml). Ved tilsetning av overskudd av vannfri eter ble det utfelt et fast stoff, som ble isolert og vasket med eter, hvilket ga hydrobromidsaltet (8,4 g), smeltepunkt 163-164°C.

(ii) Oppløsningen fremstilt ved tilsetning av n-butylbromid (1,7 g) til N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]tiourinstoffhydrobromid (3,2 g) i absolutt etanol (25 ml) inneholdende vann (2 ml) ble oppvarmet under tilbakeløp i 72 timer. Konsentrering etterfulgt av omkrystallisasjon i isopropylalkohol ga S-(n-butyl)-N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiourinstoffdihydrobromid (2,8 g), smeltepunkt 162-163°C.

(Funnet: C 32,8%, H 5,6%, N 14,1%, S 8,0%, Br 39,8%
C₁₁H₂₀N₄S.2HBr krever: C 32,9%, H 5,5%, N 13,9%, S 8,0%, Br 39,7%)

EKSEMPEL 6Fremstilling av S-(n-heksyl)-N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiourinstoffdihydrobromid

Oppløsningen fremstilt ved tilsetningen av n-heksylbromid (1,9 g) til N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoffhydrobromid (3,0 g) i absolutt etanol (25 ml) inneholdende vann (1 ml) ble oppvarmet under tilbakeløp i 20 timer. Konsentrering etterfulgt av omkrystallisasjon i isopropylalkohol/eter ga S-(n-heksyl)-N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiourinstoffdihydrobromid (4,3 g), smeltepunkt 159-161°C.

(Funnet: C 36,5%, H 6,2%, N 13,2%, S 7,3%, Br 37,2%
C₁₃H₂₄N₄S.2HBr krever: C 36,3%, H 6,1%, N 13,0%, S 7,5%, Br 37,2%)

EKSEMPEL 7Fremstilling av S-allyl-N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiourinstoffdihydrobromid

Oppløsningen fremstilt ved tilsetning av allylbromid (0,97 g) til N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoffhydrobromid (2,0 g) i absolutt etanol (20 ml) inneholdende vann (1 ml) ble oppvarmet under tilbakesløp i 3,5 time. Konsentrering etterfulgt av omkrystallisasjon i isopropylalkohol ga S-allyl-N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiourinstoffdihydrobromid (2,11 g), smeltepunkt 114-116°C.

(Funnet: C 31,2%, H 4,8%, N 14,4%, S 8,1%, Br 41,1%
C₁₀H₁₆N₄S₂HBr krever: C 31,1%, H 4,7%, N 14,5%, S 8,3%, Br 41,4%)

EKSEMPEL 8Fremstilling av S-propargyl-N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiourinstoffdihydrobromid

Oppløsningen fremstilt ved tilsetning av propargylbromid (2,4 g) til N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoffhydrobromid (5,0 g) i absolutt etanol (40 ml) inneholdende vann (2,5 ml) ble oppvarmet under tilbakesløp i 2 timer. Konsentrering etterfulgt av omkrystallisasjon i etanol ga S-propargyl-N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiourinstoffdihydrobromid (5,4 g), smeltepunkt 166-167°C.

(Funnet: C 31,4%, H 4,1%, N 14,4%, S 8,4%, Br 41,6%
C₁₀H₁₄N₄S₂HBr krever: C 31,3%, H 4,2%, N 14,6%, S 8,4%, Br 41,6%).

EKSEMPEL 9Fremstilling av S-benzyl-N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiourinstoffdihydrobromid

Oppløsningen fremstilt ved tilsetning av benzylbromid (1,7 g) til N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoffhydrobromid

(2,7 g) i etanol (30 ml) ble oppvarmet under tilbaketilbake i 2 1/2 time. Konsentrering etterfulgt av omkrystallisering i etanol/isopropylalkohol ga S-benzyl-N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiourinstoffdihydrobromid (3,8 g), smeltepunkt 201-202°C.

(Funnet: C 38,5%, H 4,7%, N 12,8%, S 7,6%, Br 36,9%
 $C_{14}H_{18}N_4S \cdot 2HBr$ krever: C 38,6%, H 4,6%, N 12,9%, S 7,4%, Br 36,6%).

EKSEMPEL 10

Fremstilling av S-(m-hydroksybenzyl)-N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiourinstoffdihydrobromid

En oppløsning av m-hydroksybenzylalkohol (0,88 g) og N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoff (1,3 g) i vandig hydrogenbromidsyre (49%, 10 ml) ble oppvarmet under tilbaketilbake i 2,5 timer. Konsentrering etterfulgt av omkrystallisering i etanol/isopropylalkohol ga S-(m-hydroksybenzyl)-N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiourinstoffdihydrobromid i to porsjoner: 0,66 g, smeltepunkt 192-194°C, og 0,53 g, smeltepunkt 191-192°C.

(Funnet: C 37,4%, H 4,3%, N 12,1%, Br 35,0%, S 7,1%
 $C_{14}H_{18}N_4OS \cdot 2HBr$ krever: C 37,2%, H 4,5%, N 12,4%, Br 35,3%, S 7,1%)

EKSEMPEL 11

Fremstilling av S-(p-klorbenzyl)-N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiourinstoffdihydroklorid

Oppløsningen fremstilt ved tilsetning av p-klorbenzylklorid (1,3 g) til N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoff (1,5 g) i 2N saltsyre (25 ml) inneholdende aceton (15 ml) ble oppvarmet under tilbaketilbake i 2 1/2 time. Konsentrering etterfulgt av omkrystallisering i etanol/isopropylalkohol ga S-(p-klorbenzyl)-N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiourinstoffdihydroklorid (2,5 g), smeltepunkt 217-219°C.

(Funnet: C 43,7%, H 4,8%, N 14,5%, Cl 28,1%, S 8,8%
 $C_{14}H_{17}N_4ClS \cdot 2HCl$ krever: C 44,0%, H 5,0%, N 14,7%, Cl 27,9%, S 8,4%)

EKSEMPEL 12Fremstilling av S-(2-fenyletyl)-N-[3-(4(5)-imidazolyl)propyl]-isotiourinstoffdihydrobromid

Oppløsningen fremstilt ved tilsetning av 2-fenyletylbromid (1,6 g) til N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoffhydrobromid (2,2 g) i absolutt etanol (30 ml) inneholdende vann (1 ml) ble oppvarmet under tilbakelöp i 18 timer. Konsentrering etterfulgt av omkrystallisasjon i etanol/isopropylalkohol ga S-(2-fenyletyl)-N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiourinstoffdihydrobromid (3,0 g), smeltepunkt 179-181°C.

(Funnet: C 39,9%, H 5,1%, N 12,5%, S 7,2%, Br 35,7%
C₁₅H₂₀N₄S, 2HBr krever: C 40,0%, H 4,9%, N 12,4%, S 7,1%, Br 35,5%)

EKSEMPEL 13Fremstilling av S-(2-fenoksyetyl)-N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiourinstoffdihydrobromid.

Oppløsningen fremstilt ved tilsetning av 2-fenoksyetylbromid (2,0 g) til N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoffhydrobromid (2,6 g) i absolutt etanol (30 ml) inneholdende vann (1 ml) ble oppvarmet under tilbakelöp i 48 timer. Konsentrering etterfulgt av omkrystallisasjon i isopropylalkohol/eter ga S-(2-fenoksyetyl)-N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiourinstoffdihydrobromid (3,5 g), smeltepunkt 153-156°C.

(Funnet: C 38,4%, H 4,7%, N 11,9%, S 6,8%, Br 34,1%
C₁₅H₂₀N₄OS, 2HBr krever: C 38,6%, H 4,8%, N 12,0%, S 6,9%, Br 34,3%)

EKSEMPEL 14Fremstilling av S-[2-(N,N-dimetylamino)-etyl]-N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiourinstofftrihydrobromid

En opplösning av 2-(N,N-dimetylamino)-etanol (0,89 g) og N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoff (1,84 g) i 48% vandig

bromhydrogensyre (15 ml) ble oppvarmet under tilbakesløp i 20 timer. Konsentrering etterfulgt av gjentatt omkrystallisasjon i etanol/eter ga produktet som et hygroskopisk trihydrobromid (1,3 g).

(Funnet: C 26,7%, H 4,9%, N 13,9%, S 6,5%
 $C_{11}H_{21}N_5S \cdot 3HBr$ krever: C 26,5%, H 4,9%, N 14,1%, S 6,4%)

EKSEMPEL 15

Fremstilling av S-[3-(N,N-dimetylamino)-propyl]-N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiourinstofftrihydrobromid

En oppløsning av 3-(N,N-dimetylamino)-propanol (1,55 g) og N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoff (2,76 g) i 48% vandig bromhydrogensyre (30 ml) ble oppvarmet under tilbakesløp i 20 timer. Konsentrering etterfulgt av gjentatt utfelning av resten i etanol/eter ga produktet som et hygroskopisk trihydrobromid (5,9 g), smeltepunkt $90^{\circ}C$ (ca.).

(Funnet: C 28,1%, H 5,5%, N 13,1%, S 6,0%
 $C_{12}H_{23}N_5S \cdot 3HBr$ krever: C 28,1%, H 5,1%, N 13,6%, S 6,0%)

EKSEMPEL 16

Fremstilling av S-(karboksymetyl)-N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiourinstoffdihydrobromid

En oppløsning av N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoffhydrobromid (2,0 g) i dimetylformamid (25 ml) inneholdende bromeddiksyre (1,05 g) ble holdt ved $10^{\circ}C$ i 16 timer. Tilsetningen av overskudd av eter førte til utfelning av en olje, som krystalliserte etter behandling med kald etanol, hvilket ga S-(karboksymetyl)-N-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiourinstoffdihydrobromid (2,0 g), smeltepunkt $146-147^{\circ}C$.

(Funnet: C 27,0%, H 4,0%, N 13,9%, S 7,9%, Br 39,4%
 $C_9H_{14}N_4O_2S \cdot 2HBr$ krever: C 26,8%, H 4,0%, N 13,9%, S 7,9%, Br 39,6%)

EKSEMPEL 17Fremstilling av 2-[3-(4(5)-imidazolyl)-propylamino]-tiazolin-4-on-dihydrobromid

En oppløsning av N-[3-(4(5)-imidazolyl-propyl)-tiourinstoff-hydrobromid (2,65 g) i dimetylformamid (30 ml) inneholdende bromeddiksyre (1,39 g) ble holdt ved romtemperatur i 20 timer. Tilsetningen av eteroverskudd førte til utfelning av en olje, som krystalliserte etter behandling med etanol. Det fremstilte faste stoff (1,3 g, smeltepunkt 229-231°C) ble omkrystallisert i vandig etanol, hvilket ga 2-[3-(4(5)-imidazolyl)-propylamino]-tiazolin-4-on-dihydrobromid (0,9 g), smeltepunkt 230-232°C.

(Funnet: C 28,3%, H 3,6%, N 14,4%, S 8,3%, Br 41,1%
C₉H₁₂N₄OS, 2HBr krever: C 28,0%, H 3,7%, N 14,5%, S 8,3%, Br 41,4%)

EKSEMPEL 18Fremstilling av N,S-dimetyl-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiourinstoffdihydrogenjodid og dihydroklorid.

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

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

(Funnet C 48,4%, H 7,1%, N 28,0%, S 15,9%
 $C_9H_{14}N_4S$ krever: C 48,5%, H 7,1%, N 28,3%, S 16,2%).

(ii) Det rå tiourinstoff (4,8 g) ble omdannet til dets jodhydrogensalt med 66% jodhydrogensyre (2,7 ml). Det ble oppløst i metanol (50 ml), metyljodid (3,42 g) ble tilsatt, og oppløsningen ble oppvarmet under tilbakelöp i 2 timer. Konsentrering ga en olje, som krystalliserte i kontakt med nitrometan/eter. Ytterligere omkrystallisasjon i nitrometan/eter ga rent N,S-dimetyl-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiourinstoffdihydrogenjodid (8,2 g), smeltepunkt 143-145°C.

(Funnet: C 23,1%, H 3,7%, N 11,9%, S 6,8%
 $C_9H_{16}N_4S, 2HI$ krever: C 23,1%, H 3,9%, N 12,0%, S 6,9%).

(iii) Det rå isotiourinstoffhydrogenjodidsalt fremstil som beskrevet ovenfor fra N-metyl-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoffhydrogenjodid (13 g) og metyljodid (8,5 g) i metanol ble omdannet til dets pikrat (23,8 g) smeltepunkt 187-189°C. Behandling med saltsyre og fjerning av pikrinsyre på vanlig måte etterfulgt av omkrystallisasjon av produktet i isopropylalkohol/heksan ga N,S-dimetyl-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiourinstoffdihydroklorid (3,6 g) smeltepunkt 194-196°C.

(Funnet: C 38,1%, H 6,4%, N 19,4%, S 10,9%, Cl 24,9%
 $C_9H_{16}N_4S, 2HCl$ krever: C 37,9%, H 6,2%, N 19,6%, S 11,2%, Cl 24,9%).

133197EKSEMPEL 19Fremstilling av S-etyl-N-metyl-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiourinstoffdihydrogenjodid

Rått N-metyl-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoffhydrogenjodid fremstilt som beskrevet i eksempel 21 fra 4(5)-(3-aminopropyl)-imidazol (6,0 g) ble oppløst i absolutt etanol (100 ml) inneholdende vann (2 ml). Etyljodid (8,75 g) ble tilsatt og oppløsningen oppvarmet under tilbaketrekning i 23 timer. Konsentrering etterfulgt av omkrystallisering i etanol/eter/etylacetat ga S-etyl-N-metyl-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)propyl]-isotiourinstoffdihydrogenjodid (4,5 g), smeltepunkt 134-135°C

(Funnet: C 25,0%, H 4,4%, N 11,6%, S 6,9%, I 52,5%
 $C_{10}H_{18}N_4S$, 2HI krever: C 24,9%, H 4,2%, N 11,6%, S 6,7%, I 52,6%)

EKSEMPEL 20Fremstilling av N-etyl-S-metyl-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiuroniumsulfat

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

(Funnet: C 51,2%, H 7,8%, N 26,6%, S 15,1%
 $C_9H_{16}N_4S$ krever: C 50,9%, H 7,6%, N 26,4%, S 15,1%).

(ii) Tiourinstoffet (4,0 g) ble omdannet til dets jodhydrogen-

salt og omsatt med metyljodid i overensstemmelse med den i eksempel 21 beskrevne metode. Det fremstilte rå produkt ble direkte omdannet til dets sulfat ved anvendelse av Amberlite ionbytterharpiks IRA 401 (SO_4^{--}). Omkrystallisasjon i etanol/iso-propylalkohol ga N-etyl-S-metyl-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiouroniumsulfat (1,0 g), smeltepunkt 151-153°C).

(Funnet: C 37,0%, H 6,5%, N 17,4%, S 19,4%
 $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{S}, \text{H}_2\text{SO}_4$ krever: C 37,0%, H 6,2%, N 17,3%, S 19,8%).

EKSEMPEL 21

Fremstilling av N,S-dietyl-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiouroniumsulfat

N-etyl-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoff (4,0 g) ble bragt til å reagere med etyljodid ved hjelp av en fremgangsmåte tilsvarende den i eksempel 23 beskrevne, hvilket til sist ga N,S-dietyl-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiouroniumsulfat (3,0 g).

(Funnet: C 39,2%, H 6,8%, N 16,5%
 $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}, \text{H}_2\text{SO}_4$ krever: C 39,0%, H 6,6%, N 16,5%).

EKSEMPEL 22

Fremstilling av N-(n-butyl)-S-metyl-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiourinstoffdihydroklorid

(i). Reaksjonen av n-butyliisotiocyanat (9,2 g) med 4(5)-(3-aminopropyl)-imidazol (10,0 g) i acetonitril (50 ml) i overensstemmelse med den i eksempel 23 beskrevne metode ga N-(n-butyl)-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoff (19 g). En analytisk ren prøve, smeltepunkt 93-98°C, ble fremstilt ved omkrystallisasjon i vandig isopropylalkohol.

(Funnet: C 54,7%, H 8,5%, N 23,5%, S 13,3%
 $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}$ krever: C 55,0%, H 8,4%, N 23,3%, S 13,3%).

(ii) Tiourinstoffet (6,4 g) ble bragt til å reagere med overskudd av metyljodid, og det fremstilte produktet ble derpå omdannet til et hydrokloridsalt via et pikratmellomprodukt (smeltepunkt 150-151°C) ved hjelp av en fremgangsmåte tilsvarende den i eksempel 21 beskrevne. Omkrystallisasjon av sluttproduktet i etanol/eter ga N-(n-butyl)-S-metyl-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiourinstoffdihydroklorid (3,3 g), smeltepunkt 152-155°C.

(Funnet C 44,0%, H 7,6%, N 17,2%, S 9,8%, Cl 21,5%
 $C_{12}H_{22}N_4S \cdot 2HCl$ krever: C 44,0%, H 7,4%, N 17,1%, S 9,8%, Cl 21,7%)

EKSEMPEL 23

Fremstilling av S-metyl-N-fenyl-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiourinstoffdihydrogenjodid

(i) Reaksjonen av fenylisotiocyanat (3,25 g) med 4(5)-(3-aminopropyl)-imidazol (3,0 g) i acetonitril (10 ml) i overensstemmelse med den i eksempel 23 beskrevne metode ga N-fenyl-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoff.

(ii) Tiourinstoffet ble behandlet med 66% vandig jodhydrogensyre (2,4 ml) i metanol, og det fremstilte jodhydrogensaltet ble bragt til å reagere med overskudd av metyljodid i metanol i 18 timer. Konsentrering etterfulgt av gjentatt utfelning fra isopropylalkohol/kloroform/eter ga til slutt S-metyl-N-fenyl-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiourinstoffdihydrogenjodid som et særdeles hygroskopisk fast stoff (4,0 g).

(Funnet: C 31,4%, H 3,8%, N 10,8%, S 5,7%, I 47,8%
 $C_{14}H_{18}N_4S \cdot 2HI$ krever: C 31,7%, H 3,8%, N 10,6%, S 6,0%, I 47,9%).

EKSEMPEL 24

Fremstilling av 2-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-amino-2-tiazolinhydrogenjodid

En oppløsning av 2-metylmerkpto-2-tiazolinhydrogenjodid (2,6 g)

og 4(5)-(3-aminopropyl)-imidazol (1,3 g) i etanol (20 ml) ble oppvarmet under tilbakelöp i 5 1/2 time. Konsentrering etterfulgt av omkrystallisasjon i etanol/metanol ga 2-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-amino-2-tiazolinhydrogenjodid (1,79 g), smeltepunkt 208-210°C.

(Funnet: C 31,8%, H 4,3%, N 16,4%, S 9,3%, I 37,6%
C₉H₁₄N₄S, HI krever: C 32,0%, H 4,5%, N 16,6%, S 9,5%, I 37,5%).

EKSEMPEL 25

Fremstilling av S-metyl-N-[4-(4(5)-imidazolyl)-butyl]-isotio-uroniumsulfat

(i) Senzoylisotiocyanat (7,5 g) ble tildryppet til en opplösning av 4(5)-(4-aminobutyl)-imidazol (4,8 g) i kloroform (350 ml) inneholdende en liten mengde etanol (1,6 g), og blandingen ble kokt under tilbakelöp i 3 timer og derpå konsentrert under redusert trykk. Resten ble opplöst i varm etanol, og derpå ble destillert vann tilsatt, inntil utfelning av en olje begynte. Blandingene inneholdt etter lagring ved 0°C i 16 timer et kornet fast stoff, som ble oppsamlet og krystallisert i 10% vandig etanol, hvilket ga tiocyanatsaltet av N-benzoyl-N'-[4-(4(5)-imidazolyl)-butyl]-tiourinstoff som fargeløse krystaller (5,0 g), smeltepunkt 139-140°C.

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

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

(ii) N-benzoyl-N'-[4-(4(5)-imidazolyl)-butyl]-tiourinstoff-hydrotiocyanat (1,5 g) ble tilsatt under omröring til 2,5N kaliumhydroksyd (30 ml) ved 65-70°C. Etter 15 minutter ble blandingen avkjölt, surgjort med fortynnet saltsyre og etter 2 timer ved 5°C ble utfelt benzosyre frafiltrert. Filtratet ble gjort basisk med vannfri kaliumkarbonat og konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket ga en rest som ble ekstra-

hert med varm etanol. Ekstraktet ble konsentrert til 5 ml og avkjølt, hvilket ga fargeløse krystaller. Sistnevnte utgjorde etter omkrystallisasjon i vann (9 ml) N-[4-(4(5)-imidazolyl)-butyl]-tiourinstoff (0,7 g) med et smeltepunkt 166-167°C.

(Funnet: C 48,7%, H 7,1%, N 28,2%, S 16,0%
 $C_8H_{14}N_4S$ krever: C 48,5%, H 7,1%, N 28,3%, S 16,2%).

(iii) En oppløsning av N-[4-(4(5)-imidazolyl)-butyl]-tiourinstoff (0,6 g) i metanol (10 ml) inneholdende 55% vandig jodhydrogensyre (0,4 g) og metyljodid (0,94 g) ble oppvarmet under tilbakeløp i 4 timer. Blandingen ble konsentrert, og resten ble oppløst i vann og omdannet til dets sulfat ved å la det passere gjennom en ionbytterharpiks (Amberlite, IRA 401, SO_4^{--}) og eluering med vann. Konsentrering og krystallisasjon i etanol/eter ga S-metyl-N-[4-(4(5)-imidazolyl)-butyl]-isotio-uroniumsulfat (0,7 g), smeltepunkt 199-201°C.

(Funnet: C 35,4%, H 6,1%, N 18,1%, S 20,1%
 $C_9H_{16}N_4S \cdot H_2SO_4$ krever: C 34,8%, H 5,9%, N 18,1%, S 20,6%).

Produktet ble ytterligere karakterisert som dets pikrat, smeltepunkt 195-196°C.

(Funnet: C 37,6%, H 3,2%, N 20,6%, S 4,8%
 $C_9H_{16}N_4S \cdot 2C_6H_3N_3O_7$ krever: C 37,6%, H 3,3%, N 20,9%, S 4,8%).

EKSEMPEL 26

Fremstilling av S-metyl-N-[2-(4(5)-imidazolyl)etyl]-isotiourinstoffdihydrogenjodid

(i) En oppløsning av benzoylisotiocyanat (32,6 g) i kloroform ble tilsatt til en oppløsning av histamin (22,2 g) i kloroform (300 ml). Den erholdte oppløsningen ble oppvarmet ved tilbakeløpstemperaturen i 2 timer og konsentrert under redusert trykk. Resten ble oppløst i det minimale dimetylformamidvolumet og tilsatt til et overskudd av destillert vann, hvilket ga N-benzoyl-N'-[2-(4(5)-imidazolyl)-etyl]-tiourinstoff (39 g), smeltepunkt

159-160°C. Det rene stoffet med smeltepunkt 162-163,5°C ble fremstilt ved omkrystallisasjon i etanol/etylacetat. Monohydrokloridet hadde smeltepunktet 201-202°C.

(Funnet: C 49,8%, H 4,9%, N 17,8%, Cl 11,3%, S 10,3%
 $C_{13}H_{14}N_4OS \cdot HCl$ krever: C 50,2%, H 4,9%, N 18,0%, Cl 11,4%, S 10,3%)

(ii) Benzoyltiourinstoffet (17,45 g) ble oppløst i 2,5N kaliumhydroksyd (600 ml), og oppløsningen ble oppvarmet under tilbake-löp i 1/2 time. Etter avkjöling og surgjöring med saltsyre etterfulgt av fjernelse av benzosyre ved filtrering ble filtratet gjort basisk med fast kaliumkarbonat. Etter konsentrering under redusert trykk ble den törrre rest ekstrahert adskillige ganger med varm absolutt alkohol. De forente alkoholekstrakter ble konsentrert og resten krystallisert i en minimal vannmengde, hvilket ga N-[2-(4(5)-imidazolyl)-etyl]-tiourinstoff (7,5 g), smeltepunkt 170-173°C. Monohydrokloridet hadde smeltepunktet 100°C (ca.).

(Funnet: C 34,1%, H 5,6%, N 26,5%, S 14,8%
 $C_6H_{10}N_4S \cdot HCl \cdot 0,25 H_2O$ krever: C 34,1%, H 5,5%, N 26,5%, S 15,2%)

(iii) Tiourinstoffet (10,0 g) ble omdannet til dets jodhydrogensalt (smeltepunkt 156-158°C) og bragt til å reagere med metyljodid i metanol i overensstemmelse med den i eksempel 1 beskrevne metode. Omkrystallisasjon i isopropylalkohol ga S-metyl-N-[2-(4(5)-imidazolyl)-etyl]-isotiourinstoffdihydrogenjodid (13,0 g), smeltepunkt 158-159°C.

(Funnet: C 19,3%, H 3,0%, N 12,8%, S 7,4%, I 57,8%
 $C_7H_{12}N_4S \cdot 2HI$ krever: C 19,1%, H 3,2%, N 12,7%, S 7,3%, I 57,7%).

EKSEMPEL 27

Fremstilling av S-(2-fenyletyl)-N-[2-(4(5)-imidazolyl)-etyl]-isotiourinstoffdihydrobromid

Vandig bromhydrogensyre (49%, 0,7 ml) ble tildryppet under omröring til en avkjölt suspensjon av N-[2-(4(5)-imidazolyl)-

133197

24

etyl]-tiourinstoff (0,9 g) i etanol. Ved tilsetning av eter-overskuddet ble hydrobromidsaltet utfelt, hvorefter det ble oppløst igjen i absolutt alkohol (20 ml) inneholdende vann (1 ml). 2-fenyletylbromid (1,0 g) ble tilsatt og den resulterende oppløsning oppvarmet under tilbakesløp i 24 timer. Omkrystallisasjon av produktet i isopropylalkohol ga S-(2-fenyletyl)-N-[2-(4(5)-imidazolyl)-etyl]-isotiourinstoffdihydrobromid (1,0 g), smeltepunkt 170-171°C.

(Funnet: C 38,8%, H 4,7%, N 13,0%, S 7,5%, Br 36,8%
C₁₄H₁₈N₄S₂HBr krever: C 38,6%, H 4,6%, N 12,9%, S 7,4%, Br 36,6%)

EKSEMPEL 28

Fremstilling av N,S-dimetyl-N'-[2-(4(5)-imidazolyl)etyl]-isotiourinstoffdihydrogenjodid

(i) Metylisotiocyanat (11 g) ble bragt til å reagere med histamin (16,7 g) i kloroform i overensstemmelse med den i eksempel 21 beskrevne fremgangsmåten. N-metyl-N'-[2-(4(5)-imidazolyl)-etyl]-tiourinstoff ble isolert som dets hydrokloridsalt (28,5 g), smeltepunkt 134-136°C.

(ii) Hydrogenjodidsaltet ble fremstilt av hydrokloridet (4,7 g) via basemellomproduktet og bragt til å reagere med metyljodid (2,8 g) i metanol i overensstemmelse med den i eksempel 21 beskrevne fremgangsmåten. Omkrystallisasjon av produktet i etanol/eter ga N,S-dimetyl-N'-[2-(4(5)-imidazolyl)-etyl]-isotiourinstoffdihydrogenjodid (4,2 g), smeltepunkt 193-195°C.

(Funnet: C 21,5%, H 3,5%, N 12,5%, S 7,1%, I 56,0%
C₈H₁₄N₄S₂HI krever: C 21,2%, H 3,6%, N 12,3%, S 7,1%, I 55,9%).

EKSEMPEL 29Fremstilling av S-(2-hydroksyetyl)-N-[3-(4(5)-imidazoly])-propyl]-isotiouroniumsulfat

Oppløsningen fremstilt ved tilsetning av 2-brometanol (1,9 g) til N-[3-(4(5)-imidazoly])-propyl]-tiourinstoffhydrobromid (4,0 g) i absolutt etanol (35 ml) inneholdende vann (1 ml) ble oppvarmet under tilbakelöp i 20 timer. Behandling av det rå produktet med pikrinsyre ga S-(2-hydroksyetyl)-N-[3-(4(5)-imidazoly])-propyl]-isotiouroniumdipikrat (5,2 g), smeltepunkt 145-147°C.

(Funnet: C 36,9%, H 3,1%, N 20,3%, S 4,7%
 $C_9H_{16}N_4OS, 2C_6H_3N_3O_7$ krever: C 36,7%, H 3,2%, N 20,4%, S 4,7%).

Pikratet ble omdannet til det tilsvarende hydroklorid på vanlig måte ved anvendelse av saltsyre. Dette ble til slutt omdannet til S-(2-hydroksyetyl)-N-[3-(4(5)-imidazoly])-propyl]-isotiouroniumsulfat (1,9 g) ($IRA\ 401\ SO_4^{--}$), som ble oppnådd som et glass.

(Funnet: C 33,8%, H 5,9%, N 18,0%
 $C_9H_{16}N_4OS, 0,9\ H_2SO_4$: C 34,1%, H 5,7%, N 17,7%).

EKSEMPEL 30Fremstilling av S-metyl-N-benzyl-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiouroniumsulfat

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

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

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

(Funnet: C 28,0%, H 4,1%, N 12,3%, S 18,7%, I 36,9%
C₈H₁₃N₃S₂2HI krever: C 28,0%, H 4,1%, N 12,2%, S 18,7%, I 37,0%).

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

propyl]-tiourinstoff (2,3 g), smeltepunkt 126-127°C.

(Funnet: C 61,5%, H 6,7%, N 20,7%, S 11,7%

C₁₄H₁₈N₄S krever: C 61,3%, H 6,6%, N 20,4%, S 11,7%).

(iv) N-benzyl-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoff (2,74 g) ble omdannet til dets hydrogenjodidsalt og omsatt med metyljodid (1,41 g) i overensstemmelse med den i eksempel 1 beskrevne metode. Det fremstilte produkt ble ledet gjennom en søyle av ionbytterharpiks Amberlite IRA-401 (SO₄⁻⁻⁻). Omkrystallisasjon til slutt i vandig metanol ga S-metyl-N-benzyl-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiouroniumsulfat som hemihydratet (1,88 g), smeltepunkt 139-140°C.

(Funnet: C 45,7%, H 5,7%, N 14,4%, S 16,1%

C₁₅H₂₀N₄S·H₂SO₄·0,5H₂O krever: C 45,6%, H 5,9%, N 14,2%, S 16,2%)

EKSEMPEL 31

Fremstilling av S-benzyl-N-(n-butyl)-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiouroniumsulfat

N-(n-butyl)-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-tiourinstoff (6,2 g) ble omdannet til dets hydrobromidsalt og omsatt med benzylbromid (13,7 g) i overensstemmelse med den i eksempel 25 beskrevne metode. Det fremstilte produktet ble ledet gjennom en søyle av ionbytterharpiks Amberlite IRA 401 (SO₄⁻⁻⁻). Konsentrering av det vandige eluat ga S-benzyl-N-(n-butyl)-N'-[3-(4(5)-imidazolyl)-propyl]-isotiouroniumsulfat som et hygroskopisk, fast stoff (4,0 g).

(Funnet: C 50,2%, H 6,6%, N 13,4%, S 14,6%

C₁₈H₂₆N₄S·H₂SO₄ krever: C 50,5%, H 6,6%, N 13,1%, S 15,0%).

EKSEMPEL 32Fremstilling av N,S-dimetyl-N'-5-[4(5)-imidazolyl]-pentyliisotiouroniumsulfat

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

(Funnet:

C 39,2%, H 3,3%, N 20,3%

$C_8H_{15}N_3, 2C_6H_3O_7$ krever: C 39,3%, H 3,5%, N 20,6%).

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

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

(Funnet:

C 53,2%, H 8,1%, N 25,1%

$C_{10}H_{18}N_4S$ krever:

C 53,1%, H 8,0%, N 24,8%).

(iii) Tiourinstoffet (2,26 g) ble omdannet til dets jodhydrogensalt og omsatt med metyljodid (1,42 g) i overensstemmelse med den i eksempel 21 beskrevne metoden. Det fremstilte produkt ble omdannet direkte til dets sulfat ved anvendelse av Amberlite ioneutvekslerharpiks IRA 401 (SO_4^{--}). Omkrystallisasjon fra metanol/eter ga N,S-dimetyl-N'-[5-(4(5)-imidazolyl)-pentyl]-isotiouroniumsulfat (2,2 g), smeltepunkt 220-221°C.

(Funnet: C 39,2%, H 6,8%, N 16,7%, S 18,8%
 $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}\cdot\text{H}_2\text{SO}_4$ krever: C 39,0%, H 6,6%, N 16,6%, S 19,0%).

EKSEMPEL 33

S-(2-fenyletyl)-N-[4-(4(5)-imidazolyl)butyl] isotiourinstoff-dihydrobromid

(i) Vandig bromhydrogensyre (49%, 0,53 ml) ble tilsatt langsomt til en oppløsning av N-[4-(4(5)-imidazolyl)butyl]tiourinstoff (2,0 g) i absolutt etanol. Fortynning med eter ga hydrobromidsaltet (2,68 g), s.p. 194-197°C.

(ii) En oppløsning av hydrobromidsaltet (2,5 g) og overskudd av 2-fenyletylbromid i vandig etanol ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 17 timer. Konsentrasjon og omkrystallisasjon fra isopropylalkohol-eter ga S-(2-fenyletyl)-N-[4-(4(5)-imidazolyl)butyl]isotiourinstoff-dihydrobromid (2,6 g), s.p. 214-215°C.

Funnet: C 41,3%, H 5,2%, N 12,1%, S 6,8%, Br 34,2.
 $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{S}\cdot 2\text{HBr}$ krever: C 41,4%, H 5,2%, N 12,1%, S 6,9%,
 Br 34,4%).

EKSEMPEL 34

Fremstilling av N,S-dimetyl-N'-[4-(4(5)-imidazolyl)butyl] isotiourinstoffdihydrojodid.

(i) 4(5)-(4-aminobutyl)imidazol (15,0 g, inneholdende ca.

12 vekt/vekt% etanol) ble oppløst i varm acetonitril (100 ml). Oppløsningen ble filtrert, metylisotiocyanat (7,3 g) ble tilsatt, og den resulterende oppløsning ble varmet opp under tilbakeløpskjøling i 1 1/2 time. Etter konsentrering ble den gjenværende olje findelt adskillige ganger med varm isopropylacetat, som ga tiourinstoffet i krystallinsk form.

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

(Funnet: C 51,2, H 7,8, N 26,2, S 14,9%.

C₉H₁₆N₄S krever: C 50,9, H 7,6, N 26,4, S 15,1%)

(ii) En oppløsning av 4(5)-(4-aminobutyl)imidazol (32,0 g som inneholder ca. 4 vekt/vekt% etanol) og metylisotiocyanat (17,5 g) i etanol (300 ml) ble varmet opp under tilbakeløpskjøling i 0,5 timer. Konsentrasjon til det halve volum og tilsetning til isopropylacetat (400 ml) ga produktet i to porsjoner (32 g, smeltepunkt 128-129°C, 10 g, smeltepunkt 125-128°C). OmkrySTALLISASJON fra vann ga det analytisk rene produkt, smp. 129-130°C.

(iii) Tiourinstoffet (1,5 g) ble omdannet til dets hydrojodid-salt og omsatt med metyljodid ved hjelp av fremgangsmåten som er beskrevet i eksempel 1 til dannelselse av N,S-dimetyl-N'-[4-(4(5)-imidazolyl)butyl]-isotiourestoff, dihydrojodid (1,2 g), smeltepunkt 155-157°C (fra nitrometan)

(Funnet: C 24,8, H 4,2, N 11,4, S 6,7

C₁₀H₁₈N₄S-2HI krever: C 24,8, H 4,2, N 11,6 og S 6,7).

EKSEMPEL 35Fremstilling av S-metyl-N-(2-fenyletyl)-N'-[4(4(5)-imidazolyl)butyl]-isotiourinstoff, dihydrojodid

(i) 4(5)-(4-aminobutyl)-imidazol (2,5 g inneholdende 8 vekt/vekt% etanol) ble bragt til omsetning med 2-fenyletylisotiocyanat (2,71 g) ved en fremgangsmåte lignende den i eksempel 37 beskrevne. Det oppnådde produkt ble omdannet til dets maleatsalt med maleinsyre i etylacetat. Omkrystallisasjon fra isopropylalkohol-eter ga N-(2-fenyletyl)-N'-[4-(4(5)-imidazolyl)butyl]tiourinstoff, maleat (2,8 g), smeltepunkt 124-126°C.

(Funnet: C 57,5, H 6,4, N 13,5, S 7,5%
 $C_{16}H_{22}N_4S \cdot C_4H_3O_4$ krever: C 57,4, H 6,3, N 13,4, S 7,7%).

(ii) Tiourinstoffet ble omdannet til dets hydrojodidsalt og omsatt med metyljodid ved hjelp av fremgangsmåten som er beskrevet i eksempel 1, til dannelsen av den i overskriften angitte forbindelse.

EKSEMPEL 36Fremstilling av S-metyl-N-(2-(p-hydroksyfenyl)etyl)-N'-(4-(4(5)-imidazolyl)butyl)isotiourinstoff, dihydrojodid.

(i) Tyraminhydroklorid (4,4 g) ble omdannet til dets base med natrium (0,6 g) i etanol. En oppløsning fremstilt fra basen i etanol (200 ml) og vann (6,5 ml) ble tilsatt til en oppløsning fremstilt fra merkuriacetat (5,7 g) i etanol (100 ml) inneholdende vann (3,3 ml). Den resulterende oppløsning ble fortynnet med litt vann (3,5 ml) og langsomt tilsatt til karbondisulfid (65 ml) under tilbaketilbakekjøling. Etter tilsetning ble oppvarming fortsatt i 3 timer, blandingen ble filtrert fra merkurisulfid og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Resten ble ekstrahert med acetonitril, filtrert og filtratet konsentrert til p-hydroksyfenyletylisotiocyanat som en lysegul olje.

Denne ble umiddelbart deretter oppløst i etanol og 4-4(5)-aminobutylimidazol (2,2 g) ble tilsatt. Oppløsningen ble varmet opp i 4 timer under tilbakeskjøling og konsentrert under redusert trykk. Resten ble kromatografert på en kolonne av silicagel under anvendelse av etylacetat som elueringsmiddel. Det oppnådde produkt ble omkrystallisert to ganger fra isopropylalkohol-eter, hvilket ga N-(2-(p-hydroksyfenyl)etyl)-N'-(4-(4(5)-imidazolyl)butyl)tiourinstoff (2,1 g), smeltepunkt 170-172°C.

(Funnet: C 60,5, H 7,1, N 17,5, S, 10,1%.

C₁₆H₂₂N₄OS krever: C 60,4, H 7,0, N 17,6, S, 10,1%).

(ii) Tiourinstoffet ble omdannet til dets hydrojodidsalt og omsatt med metyljodid ved hjelp av fremgangsmåten som er beskrevet i eksempel 1, til dannelsen av den i overskriften angitte forbindelse.

EKSEMPEL 37

Fremstilling av N,S-dimetyl-N'-(4-(2-metyltio-4(5)imidazolyl)butyl)isotiourinstoff, dihydrojodid

(i) En oppløsning av 4(5)-(4-aminobutyl)imidazol-2-tion (6 g) i metanol (200 ml) mettet med hydrogenklorid ble kokt under tilbakeskjøling i 3 timer og derpå konsentrert i vakuum. Det resulterende faste stoff ble omkrystallisert fra etanol, hvilket ga 2-metyl-4(5)-(4-aminobutyl)imidazol-dihydroklorid, (5,6 g), smp. 181-182°C. Sistnevnte (4,5 g) ble nøytralisert med natriumhydroksyd (1,4 g) i etanol (100 ml) ved 0°C, blandingen ble deretter filtrert fra natriumklorid, kokt under tilbakeskjøling i 2 timer med metylisotiocyanat (1,46 g) og endelig konsentrert under redusert trykk. Det resulterende faste stoff ble ekstrahert med isopropanol (3 x 100 ml) ved 50°C og de forenede ekstrakter ble kjølt til 0°C. Materialet som krystalliserte ut ble isolert og omkrystallisert fra 85%'s etanol, hvilket ga det analytisk rene produkt, smp. 185-186°C.

(Funnet: C 46,6, H 7,2, N 21,6, S 24,6,
 $C_{10}H_{18}N_4S_2$ krever: C 46,5, H 7,0, N 21,7, S 24,8).

(ii) Tiourinstoffet ble omdannet til dets hydrojodidsalt og omsatt med metyljodid ved hjelp av fremgangsmåten, som er beskrevet i eksempel 1, til dannelsen av den i overskriften angitte forbindelse.

EKSEMPEL 38

Fremstilling av N,S-dimetyl-N'-(4-(4-metyl-S-imidazolyl)butyl) isotiourinstoff-dihydrojodid

(i) 1-brometyl-2'-tienylketon (160 g) ble tilsatt dråpevis under omrøring og i løpet av 90 minutter til formamid (2,35 l) ved $180^{\circ} \pm 5^{\circ}C$ i en nitrogenatmosfære. Etter 3,5 timer ved denne temperatur ble blandingen satt bort over natten og overskytende formamid fjernet under redusert trykk. Resten ble oppløst i 10% saltsyre (300 ml), behandlet med trekull, filtrert og filtratet ble gjort basisk til pH 10 med 10%'s natriumhydroksyd. Det utfelte faste stoff ble samlet opp, vasket med vann og omkrySTALLISERT fra etanol og deretter to ganger fra isopropylacetat, hvilket ga 4-metyl-5-(2'-tienyl)-imidazol (43 g) som hvite nåler, s.p. $174-6^{\circ}C$.

(Funnet: C 58,7%, H 17,3%, N 17,3%, S 19,8%.
 $C_8H_8N_2S$ krever: C 58,5%, H 4,9%, N 17,1%, S 19,5%).

(ii) 4-metyl-5-(2'-tienyl)imidazol (4,5 g) ble oppløst i etanol (50 ml) og omdannet til nitratsaltet, s.p. $168^{\circ}C$ (spaltning) ved tilsetningen av salpetersyre.

133197

Nitratsaltet (21,0 g ble tilsatt porsjonsvis til omrørt, konsentrert svovelsyre (420 ml) ved 4-6°C i løpet av 30 min. Etter 1 time ved 0-5°C ble blandingen helt på is og gjort basisk til pH 9 med 40% natriumhydroksydoppløsning, idet temperaturen ble holdt under 40°C. Det bunnfelte faste stoff ble isolert og tilsatt til kokende vann (600 ml), omrørt i 10 min. og filtrert varmt. Flere omkrystallisasjoner fra vandig dimetylformamid ga 4-metyl-5-(5'-nitro-2'-tienyl)imidazol som et gult fast stoff (12,0 g), smeltepunkt 275-280°C.

(Funnet: C 46,1, H 3,3, N 20,2, S 15,2,
 $C_8H_7N_3O_2S$ krever: C 45,9, H 3,4, N 20,1, S 15,4).

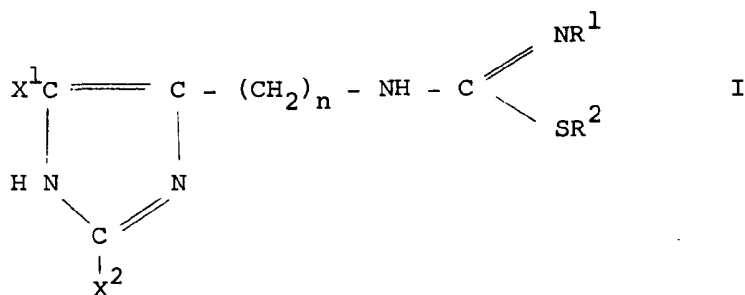
(iii) 4-metyl-5-(5'-nitro-2'-tienyl)imidazol (2,1 g) oppløst i en blanding av etanol (25 ml), vann (25 ml) og ammoniumhydroksyd (5,6, O-88, 10 ml). Raney-nikkel (50 g) ble tilsatt og suspensjonen ble rørt om og oppvarmet under tilbaketilbakekjøling i 18 timer. Filtrering og konsentrasjon ga en restolje, som ble løst opp i etanol og behandlet med pikrinsyre (5,2 g) i etanol. Omkrystallisasjon fra vann ga 4-metyl-5-(4-aminobutyl)imidazol, dipikrat.

(iv) En oppløsning av metylisotiocyanat (2,92 g) og 4-metyl-S-(4-aminobutyl)imidazol (6,13 g, oppnådd ved pikratet ved behandling med saltsyre fulgt av basifisering) i etanol ble varmet opp under tilbaketilbakekjøling i 3 timer. Konsentrasjon fulgt av krystallisasjon ga N-metyl-N'-(4-(4-metyl-5-imidazolyl)butyl)tiourinstoff.

(v) Tiourinstoffet ble omdannet til dets hydrojodidsalt og omsatt med metyljodid ved hjelp av fremgangsmåten som er beskrevet i eksempel 1, til dannelsen av den i overskriften angitte forbindelse.

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av farmakologisk virksomme isotiourinstoffer av formelen



og salter derav hvor

X^1 er hydrogen eller lavere alkyl,

X^2 er hydrogen eller lavere alkyltio,

n er fra 2 til 5,

R^1 er hydrogen, lavere alkyl, fenyl, fenyletyl,

hydroksyfenyletyl eller benzyl, og

R^2 er lavere alkyl, allyl, propargyl eller $(\text{CH}_2)_m\text{Z}$

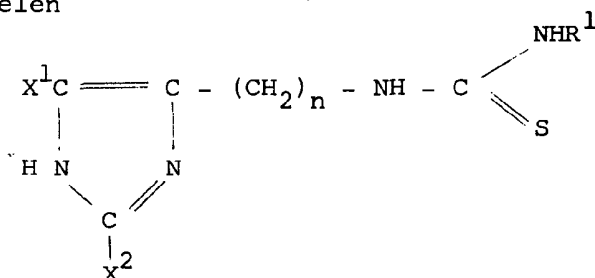
hvor m er fra 1 til 3 og Z er fenyl, eventuelt

substituert med hydroksy eller halogen,

hydroksy, dialkylamino, cyano, karboksy eller

fenoksy, eller R^1 kan sammen med R^2 og de tilstötende karbon-, nitrogen- og svovelatomene danne en tiazolin- eller tiazolinonring.

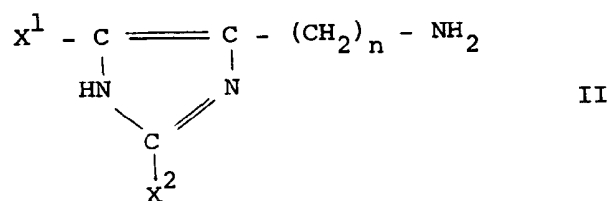
k a r a k t e r i s e r t v e d at et tiourinstoff av formelen



hvor X^1 , X^2 , n og R^1 har foran nevnte betydninger, behandles med en forbindelse med formelen R^2Y , hvor R^2 har samme betydning som R^2 angitt foran når R^1 og R^2 sammen med tilstötende karbon-, nitrogen- og svovelatomer ikke danner en tiazolin- eller tiazolinonring, og $\text{R}^{2'}$ har betydningen en halogenetylen- respektiv eddiksyrerest når R^1 og R^2 sammen med tilstötende karbon-, nitrogen- og svovelatomer danner en

133197

tiazolinonring,
 eller når R^1 og R^2 sammen med tilstøtende karbon-,
 nitrogen- og svovelatomer danner en tiazolinring,
 at et amin av formelen



hvor X^1 , X^2 og n har samme betydningen som foran
 nevnt,
 behandles med 2-metylmerkaptio-2-tiazolin.