

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 772293 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 772293

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 27.07.1977

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 27.07.1977

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 29.01.1978

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

28.07.1976 GB 7631391

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Smith Kline & French Laboratories, Mundells, Welwyn Garden City, Hertfordshire, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Durant, Graham John, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 •Ganellin, Charon Robin, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Farmakologisesti aktiiviset yhdisteet

Farmakologiskt aktiva föreningar

SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED, Mundells, Welwyn Garden
City, Hertfordshire, Iso-Britannia

Farmakologisesti aktiivisia yhdisteitä -
Farmakologiskt aktiva föreningar

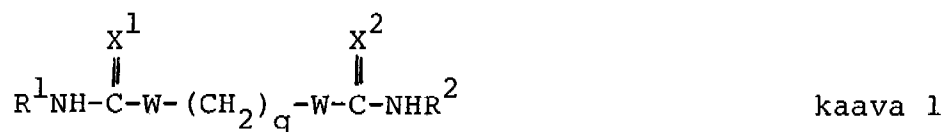
Esillä oleva keksintö koskee farmakologisesti aktiivisia yhdisteitä, menetelmiä näiden yhdisteiden valmistamiseksi ja näitä yhdisteitä sisältäviä farmaseuttisia seoksia, ja menetelmiä histamiini- H_2 -reseptorien salpaamiseksi annostelemalla näitä yhdisteitä. Keksinnön mukaiset yhdisteet voivat esiintyä happoadditiosuoloina, mutta mukavuussyistä käsitellään tässä selityksessä perusyhdisteitä.

Useilla fysiologisesti aktiivisilla aineilla on biologinen vaikutus sen johdosta, että ne vaikuttavat määrättyihin kohtiin, joita nimitetään reseptoreiksi. Histamiini on tällainen aine ja sillä on joukko biologisia vaikutuksia. Tällaiset biologiset histamiinin vaikutukset, jotka voidaan estää sellaisten lääkkeiden avulla, joita yleisesti nimitetään "antihistamiineiksi", ja joista mepyramiini difeenihydramiini ja klorofeeni-iramiini ovat tyypillisiä esimerkkejä, välittyvät histamiini- H_1 -reseptorien välityksellä [Ash ja Schild Brit. J. Pharmac. Chemother 27 427 (1966)]. Muita histamiinin biologisia vaikutuksia eivät "antihistamiinit" kuitenkaan estä, ja sellaiset tämän tyyppiset vaikutukset, jotka estyvät yhdisteen johdosta, jonka on kuvannut Black ym. [Nature, 236, 385 (1972)], ja jota nimitetään burimamidiksi, välittyvät sellaisten reseptorien välityksellä, joille

Black ym. ovat antaneet nimen histamiini- H_2 -reseptorit. Täten voidaan histamiini- H_2 -reseptorit määritellä sellaisiksi histamiini-reseptoreiksi, joita mepyramiini ei salpaa, mutta jotka purimamidi salpaa. Sellaisia yhdisteitä, jotka salpaavat histamiini- H_2 -reseptorit, nimitetään histamiini- H_2 -antagonisteiksi.

Histamiini- H_2 -reseptorien salpauksella on käyttökelpoisuutta estettäessä histamiinin biologiset vaikutukset, joita "antihistamiinit" eivät estä. Histamiini- H_2 -antagonistit ovat tämän johdosta käyttökelpoisia esimerkiksi mahahapon erityystä estävinä aineina, tulehdusta estävinä aineina ja sellaisina aineina, jotka vaikuttavat sydänverisuonijärjestelmään, esimerkiksi histamiinin vaikutuksen estämiseksi verenpaineeseen. Määrättyjä tiloja, esimerkiksi tulehdusta, käsiteltäessä ja estettäessä histamiinin vaikutus verenpaineeseen, voidaan käyttää histamiini- H_1 - ja H_2 -antagonistien yhdistelmää.

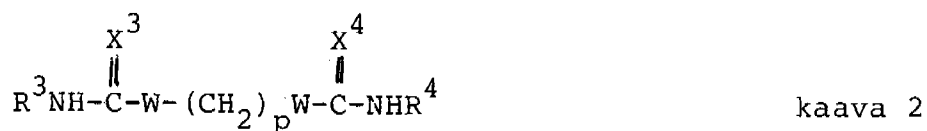
Saksalaisessa hakemusjulkaisussa 2 504 794 on kuvattu mm. sellaisia histamiini- H_2 -antagonisteja, joilla on kaava 1



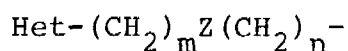
jossa kaavassa X^1 ja X^2 ovat rikki, $CHNO_2$ tai NY , jossa Y on vety, hydroksi, alempi alkyylili, syano tai $CONH_2$, W on NH , tai silloin, kun X^1 ja X^2 ovat molemmat MH , rikki, R^1 ja R^2 ovat heterosyklisiä alkyylili- tai heterosyklisiä alkyylitioalkyyli-ryhmiä, ja Q on kokonaisluku 2-8.

Yllättäen olemme nyt todenneet, että määrättyillä tämänkaltaisilla yhdisteillä, joissa Q on suurempi kuin 8, on käyttökelpoinen vaikutus histamiini- H_2 -antagonisteina, ja esillä oleva keksintö koskee näitä yhdisteitä.

Näin ollen aikaansaadaan keksinnön mukaisesti kaavan 2 mukaisia yhdisteitä, jotka ovat histamiini- H_2 -antagonisteja



jossa kaavassa X^3 ja X^4 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat kumpikin rikki, CHNO_2 tai NY , jossa Y on vety, hydroksi, alempi alkyylili, syano tai CONH_2 , R^3 ja R^4 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat kumpikin sellaisia ryhmiä, joilla on kaavassa 3 esitetty rakenne



kaava 3

jossa kaavassa Het on 2- tai 4-imidatsolyylirengas, joka mahdollisesti on substituoitu alempi alkyylillä (edullisesti metyyllillä), halogeenillä (edullisesti kloorilla tai bromilla), trifluorimetyyllillä tai hydroksimetyyllillä, 2-pyridyyli-rengas, joka mahdollisesti on substituoitu alempi alkyylillä (edullisesti metyyllillä), halogeenillä (edullisesti kloorilla tai bromilla), aminolla, hydroksilla tai alempi alkoksilla (edullisesti metoksilla), 2-tiatsolyyli-rengas, 3-isotiatsolyylirengas, joka mahdollisesti on substituoitu bromilla, tai tiadiatsolyylirengas, joka mahdollisesti on substituoitu kloorilla tai aminolla, Z on rikki tai metyleeniryhmä, m on 0, 1 tai 2 ja n on 2 tai 3 edellyttäen, että summa $m + n$ on 3 tai 4, tai kun X^3 tai X^4 on rikki, CHNO_2 tai NCN , voi summa $m + n$ viereisessä sivuketjussa R^3 ja R^4 mahdollisesti olla myös 2, W on NH , ja kun X^3 ja X^4 ovat molemmat NH , voi W olla myös rikki, p on kokonaisluku 9-12, tai näiden yhdisteiden farmaseuttisesti sopivia happoadditiosuoloja.

On ymmärrettävää, että kaavassa 2 esitetty rakenne on ainoastaan eräs useista mahdollisista esitystavoista, ja että esillä oleva keksintö kattaa myös muut tautomeeriset muodot. On myös ymmärrettävää, että johtuen molekyyliarakenteen symmetriasta voidaan ryhmien R^3 ja R^4 sekä X^3 ja X^4 merkitykset vaihtaa keskenään. Keksintö käsittää myös kaavan 2 mukaisten yhdisteiden hydraatit, farmaseuttisesti sopivat suolat ja hydratat farmaseuttisesti sopivat suolat.

Tässä selityksessä ja patenttivaatimuksissa termi "alempi alkyylili" tarkoittaa sellaista alkyyliryhmää, joka sisältää 1-4 hiiliatomia, ja termi "alempi alkoksi" tarkoittaa sellaista alkoksiryhmää, jossa on 1-4 hiiliatomia. Yhdisteiden eräässä edullisessa ryhmässä ovat R^3 ja R^4 samanlaiset. R^3 ja/tai R^4 ovat edullisesti $\text{Het-CH}_2\text{S}-(\text{CH}_2)_2-$, ja on erittäin edullista, että Het on 4-imidatsolyylirengas, joka mahdollisesti on substituoitu metyyllillä tai halogeenillä, 2-tiatsolyylirengas, 3-isotiatsolyylirengas tai 2-pyridyyli-rengas, joka on mah-

dollisesti substituoitu metyyllillä, metoksilla, kloorilla tai bromilla.

X^3 tai X^4 on edullisesti NH ja kaikkein edullisimmin sekä X^3 että X^4 ovat NH. Kaikkein edullisimmin p on 9 tai 10. Esimerkkejä sellaisista yhdisteistä, jotka lankeavat keksinnön piiriin ovat seuraavat:

1,9-bis- $\overline{N}'$ -(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)-etyyli)-
quanidino7nonaani

1,9-bis- $\overline{N}'$ -syano- N'' -(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)-
etyyli)quanidino7nonaani

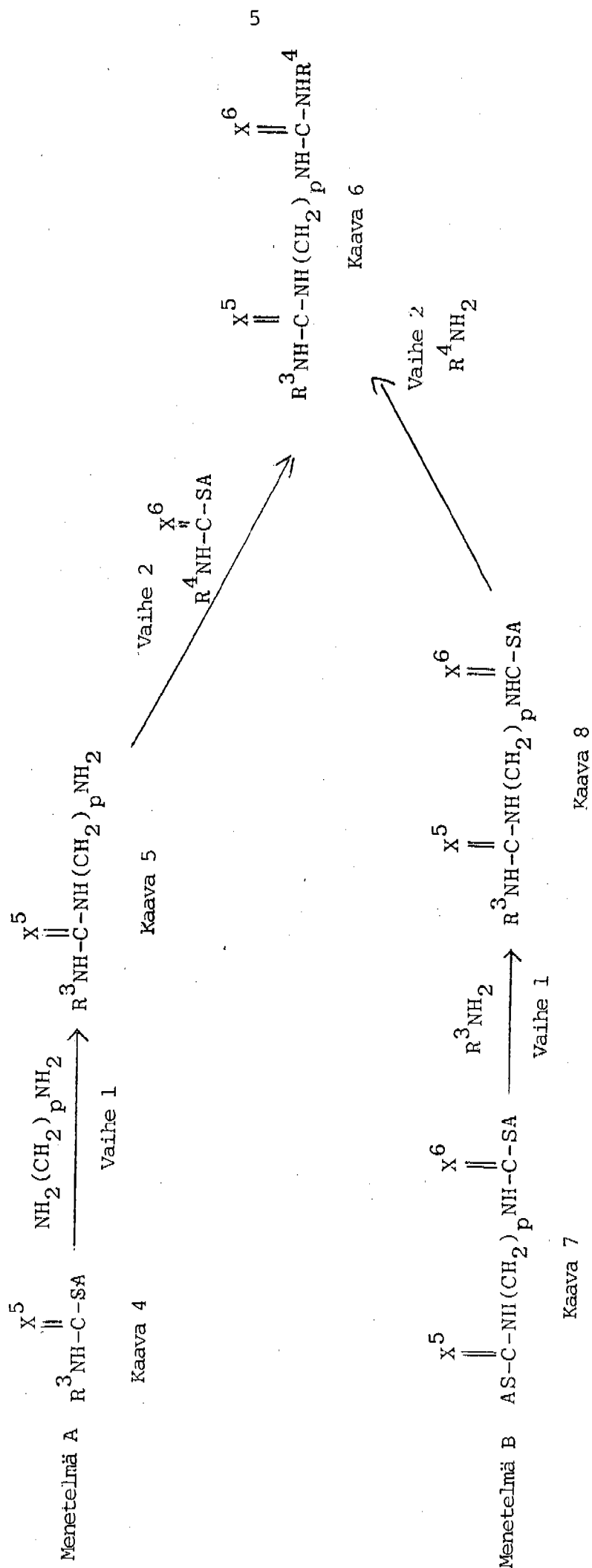
1,10-bis- $\overline{N}'$ -(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)-
quanidino7dekaani

1,12-bis- $\overline{N}'$ -(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)-
quanidino7dodekaani

1,10-bis- $\overline{N}'$ -(2-(2-tiatsolyylimetyyllitio)etyyli)quanidino7dekaani.

Sellaisia kaavan 2 mukaisia yhdisteitä, joissa W on NH ja X^3 ja X^4 ovat rikki, $CHNO_2$, NH, N(alempi alkyyli), NCN tai $CONH_2$, voidaan valmistaa kaaviossa 1 esitetyn menetelmän avulla.

Kaavio 1



Kaaviossa 1 on A alempi alkyyli, R^3 ja R^4 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, on määriteltä kaavassa 2, ja X^5 ja X^6 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat rikki, $CHNO_2$, NH , N -(alempi alkyyli), NCN tai NY' , jossa Y' on guanidiini-suojaryhmä, kuten bentsoyyli, bentsyylioksikarbonyyli tai etoksikarbonyyli. Kaaviossa 1 ei X^5 ole edullisesti NH tai N -(alempi alkyyli) ellei R^3 ole sama kuin R^4 . Sellaisia kaavan 2 mukaisia yhdisteitä, joissa X^3 ja X^4 ovat molemmat NH ja R^3 ei ole sama kuin R^4 , voidaan valmistaa hydrolysoimalla hapon avulla sellaisia kaavan VI mukaisia yhdisteitä, joissa X^5 ja X^6 ovat NCN tai N -bentsoyyli. Sellaisia kaavan 2 mukaisia yhdisteitä, joissa X^3 ja/tai X^4 ovat $CONH_2$, voidaan valmistaa hydrolysoimalla heikosti happamissa olosuhteissa sellaista vastaavaa kaavan 6 mukaista syanoquanidiinia, jossa X^5 ja/tai X^6 on NCN .

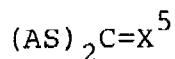
Menetelmän A vaihe 1 voidaan toteuttaa käyttäen liuotinta tai ilman sitä. Tämä reaktio toteutetaan edullisesti käyttäen ylimäärin amiinia $NH_2(CH_2)_pNH_2$ liuottimenä. Menetelmän A vaihe 2 toteutetaan edullisesti ilman liuotinta tai polaarisen liuottimen, kuten alemman alkoholin tai pyridiinin, läsnäollessa. Tämä reaktio toteutetaan edullisesti korotetussa lämpötilassa esimerkiksi $100^\circ C$. Kun R^3 ja R^4 ovat samanlaisia ja X^5 ja X^6 ovat myös samanlaisia, voidaan menetelmän A vaiheet 1 ja 2 toteuttaa samanaikaisesti erottamatta kaavan 5 mukaista välituotetta.

Menetelmän B molemmat vaiheet toteutetaan edullisesti polaarisisessa liuottimessa, kuten alempi alkoholissa tai pyridiinissä, ja korotetussa lämpötilassa, esimerkiksi $100^\circ C$. Kun R^3 ei ole sama kuin R^4 , käytetään edullisesti 1 ekvivalentti amiinia R^3NH_2 menetelmän B ensimmäisessä vaiheessa ja ylimäärin amiinia R^4NH_2 käytetään toisessa vaiheessa.

Kaavan R^3NH_2 mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa menetelmillä, jotka on kuvattu brittiläisissä patenttijulkaisuissa n:o 1 305 547, 1 338 169 ja 1 421 999, ja saksalaisessa hakemusjulkaisussa n:o 2 634 433.

Sellaisia kaavan 4 mukaisia yhdisteitä, joissa X^5 on rikki, voidaan valmistaa kaavan R^3NH_2 mukaisesta amiinista peräkkäisten reaktioiden avulla hiilidisulfidin ja alkyloimisaineen, kuten metyylijodidin, kanssa.

Sellaisia kaavan 4 mukaisia yhdisteitä, joissa X^5 on CHNO_2 , N-bentsoyyli tai NCN , voidaan valmistaa käsittelemällä yhdistettä, jolla on kaava 9



kaava 9

jossa X^5 on CHNO_2 , N-bentsoyyli tai NCN , ja A on alkyyli, ekvivalenttisella määrällä sellaista amiinia, jolla on kaava R^3NH_2 . Tämä reaktio toteutetaan sopivasti liuottimessa, kuten etanolissa. Sellaisia kaavan 4 mukaisia yhdisteitä, joissa X^5 on CHNO_2 , voidaan vaihtoehtoisesti valmistaa käsittelemällä l-metyylisulfinyyli-l-metyylitio-2-nitroetyleenä (kuvattu saksalaisessa hakemusjulkaisussa 2 634 430) ekvivalenttisella määrällä amiinia, jolla on kaava R^3NH_2 .

Sellaisia kaavan 4 mukaisia yhdisteitä, joissa X^5 on NH , voidaan valmistaa sopivasti alkyloimalla tioureaa, jolla on kaava $\text{R}^3\text{NHCSNH}_2$. Tällainen tiourea voidaan valmistaa käsittelemällä amiinia, jolla on kaava R^3NH_2 , bentsoyyli-isotiosyanaatilla ja hydrolysoimalla tuote alkaalisissa olosuhteissa.

Kaavan 7 mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa analogisilla menetelmillä niihin verrattuna, jotka on kuvattu kaavan 4 mukaisten yhdisteiden valmistuksen yhteydessä.

Sellaisia kaavan 2 mukaisia yhdisteitä, joissa X^3 ja/tai X^4 ovat NY ja Y on hydroksi tai alempi alkyyli, voidaan valmistaa vastaavista kaavan 2 mukaisista tioureyhdisteistä, joissa X^3 ja/tai X^4 ovat rikki eikä X^3 eikä X^4 ole NH , alkyloimalla tiourea esimerkiksi käsittelemällä metanolissa olevalla kloorivedyllä tai metyylijodidilla ja käsittelemällä tämän jälkeen saatua isotioureaa hydroksyyliamiinilla tai vastaavasti alempi alkyyliamiinilla.

Sellaisia kaavan 2 mukaisia yhdisteitä, joissa X^3 ja/tai X^4 ovat NCN , voidaan vaihtoehtoisesti valmistaa vastaavista tioureyhdisteistä, joilla on kaava 2, jossa kaavassa X^3 ja/tai X^4 ovat rikki, eikä X^3 eikä X^4 ole NH , alkyloimalla ja käsittelemällä saatua tuotetta syanamidilla ja voimakkaalla emäksellä, kuten kalium-t-butoksidilla.

Sellaisia kaavan 2 mukaisia yhdisteitä, joissa X^3 tai X^4 ovat NCN , voidaan myös valmistaa vastaavista sellaisista kaavan 2 mukaisista yhdisteistä, joissa X^3 tai X^4 ovat rikki, saattamalla viimeainitut

reagoimaan syanamidin raskaan metallisuolan, kuten lyijy-, elohopea- tai kadmiumsyanamidin kanssa, liuottimessa, kuten asetonitriilissä ja/tai dimetyyliformamidissa.

Sellaisia kaavan 2 mukaisia yhdisteitä, joissa W on rikki ja X^3 ja X^4 ovat molemmat NH, voidaan valmistaa alkyloimalla tioureaa, jolla on kaava $R^3NHCSNH_2$, jossa kaavassa R^3 on määritelty kaavan 2 yhteydessä, sellaisella dihaloalkaanilla, jolla on kaava $Hal-(CH_2)_p-Hal$, jossa kaavassa Hal on kloori, bromi tai jodi. Tämä reaktio toteutetaan edullisesti tioureaan happoadditiosuolaa käyttäen. Hal on edullisesti bromi ja reaktio toteutetaan liuottimessa, kuten etanolissa. Kun R^3 ei ole sama kuin R^4 , suoritetaan tämä reaktio kahdessa vaiheessa. Tällöin käytetään edullisesti ylimäärin yhdistettä, jolla on kaava $Hal-(CH_2)_p-Hal$, reaktion ensimmäisessä vaiheessa.

Kaavan 2 mukaiset yhdisteet salpaavat histamiini- H_2 -reseptoreja, so. ne estävät histamiinin biologiset vaikutukset, joita "antihistamiinit", kuten mepyramiini, eivät estä, mutta jotka pyrimamidi estää. Keksinnön mukaisen yhdisteen on esim. todettu estävän mahahapon histamiinin stimuloiman erittymisen sellaisten rottien lumen-perfusoiduista mahalaukuista, jotka on anestetisoitu uretaanilla käyttäen annoksia 0,5-256 mikromoolia 1 kg kohden intravenööttisesti. Tämä menetelmä on kuvattu edellä mainitussa kirjoituksessa, jonka tekijät ovat Ash ja Schild. Näiden yhdisteiden aktiivisuus histamiini- H_2 -antagonisteina on myös voitu osoittaa niiden kyvyn johdosta estää histamiinin muita vaikutuksia, jotka edellä mainitun Ash'in ja Schild'in kirjoituksen mukaan eivät välity histamiini- H_1 -reseptorien avulla. Ne estävät esimerkiksi histamiinin vaikutuksen eristettyyn marsun atriumiin ja eristettyyn rotan uterukseen.

Keksinnön mukaiset yhdisteet estävät mahahapon erottumisen ja myös sellaisen mahahapon erottumisen, joka on stimuloitu pentagastriniin tai ravinnon avulla.

Lisäksi voidaan tavanomaisella kokeella, kuten mittaamalla anestetisoidun rotan verenpaine, todeta keksinnön mukaisten yhdisteiden esto-vaikutus histamiinin verisuonia laajentavaan vaikutukseen. Keksinnön mukaisten yhdisteiden aktiivisuusmäärä kuvataan sellaisena tehokkaana annoksena, joka aikaansaa 50 %:sen mahahapon erottumisen estymisen anestetoidussa rotassa, ja sinä annoksena, joka aikaansaa

histamiinin avulla aikaansaadun takygyrdian 50 %:sen estymisen erotetussa marsun atriumissa.

Terapeuttisessa tarkoituksessa annostellaan keksinnön mukaisia farmakologisesti aktiivisia yhdisteitä tavallisesti sellaisen farmaseuttisen seoksen muodossa, joka sisältää aktiivisena aineosana tai pääasiallisena aktiivisena aineosana ainakin yhtä tällaista yhdistettä perusmuodossa tai farmaseuttisesti sopivan hapon additiosuolana ja yhdessä farmaseuttisesti sopivan kantajan kanssa. Tällaisiin additiosuoloihin sisältyvät suolat kloorivety-, bromivety-, jodivety-, rikki- ja maleiinihappojen kanssa ja ne voidaan sopivasti muodostaa vastaavista kaavan 2 mukaisista emäksistä tavanomaisilla menetelmillä esimerkiksi käsittelemällä emästä hapolla alemmassa alkanolissa tai käyttämällä ioninvaihtohartseja halutun suolan muodostamiseksi joko suoraan emäksestä tai jostain toisesta additiosuolasta.

Sellaiset farmaseuttiset seokset, jotka sisältävät farmaseuttisesti sopivaa kantajaa ja kaavan 2 mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti sopivaa happoadditiosuolaa, ja menetelmät histamiini- H_2 -reseptorien salpaamiseksi, jotka käsittävät kaavan 2 mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti sopivan happoadditiosuolan antamisen eläimelle, kuuluvat myös keksinnön piiriin. Käytetty farmaseuttinen kantaja voi olla joko kiinteä tai nestemäinen. Esimerkkejä kiinteistä kantajista ovat laktoosi, maissi ja peruna tai modifioidut tärkkelykset, dikalsiumfosfaatti, terra alba, sakkaroosi, selluloosat, talkki, gelatiini, mikrohieno piioksidi, agar, pektiini, akaasia, magnesiumstearaatti, steariinihappo yms. Esimerkkejä nestemäisistä kantajista ovat siirappi, maapähkinäöljy, oliiviöljy, alkoholi, propyleeniglykoli, polyetyleeniglykolit, vesi yms.

Voidaan käyttää hyvin erilaisia farmaseuttisia muotoja. Niinpä kiinteätä kantajaa käytettäessä voidaan valmiste tabletoida, sovittaa kovaan gelatiinikapseliin jauheen tai pillerin muodossa tai rakeen tai suspension muodossa. Kiinteän kantajan määrä vaihtelee laajoissa rajoissa, mutta on edullisesti välillä noin 25 mg ja 1 g. Nestemäistä kantajaa käytettäessä voi valmiste olla siirapin, emulsion, pehmeän gelatiinikapselin, steriilin injektoitavan nesteen tai vesipitoisen tai vettä sisältämättömän nestesuspension muodossa. Muita lisäaineita, kuten säilöntäaineita, esimerkiksi hapetuksenestoaineita tai bakteereja tappavia aineita ja/tai maku- tai väriaineita, voidaan myös

käyttää. Nestemäiset muodot voidaan myös valmistaa kiinteiksi gelatiinikapseleiksi tai mikrokapseleiksi. Steriili liuos voidaan valmistaa ampulleiksi, useita annoksia sisältäviksi pulloiksi tai annosyksiköiden muotoon, jotka voidaan antaa ruiskeena. Valmiste voi olla myös puolikiinteässä muodossa, kuten voiteena, tahnana tai geelinä, tai nestemäisessä tai aerosolin muodossa pinnallista annostelua varten.

Farmaseuttiset seokset valmistetaan tavanomaisilla menetelmillä, joihin sisältyvät sellaiset menetelmät, kuten sekoitus, rakeistaminen ja puristaminen tai aineosien liuottaminen valmistustavasta riippuen.

Aktiivinen aineosa esiintyy seoksissa tehokkaassa määrässä salpaamaan histamiini- H_2 -reseptorit. Annostustapa voi olla oraallinen tai parenteraalinen.

Kukin annosyksikkö sisältää aktiivista aineosaa edullisesti määrässä noin 50-250 mg.

Aktiivinen aineosa annostellaan edullisesti 1-6 kertaa vuorokaudessa. Päivittäinen annos on edullisesti noin 150-1500 mg.

Seos muodostetaan edullisesti sellaisen annosyksikön muotoon, joka on sopiva halutun annostelutavan suorittamiseksi, esimerkiksi tabletti, kapseliksi, injektoitavaksi liuokseksi tai salvaksi tai voiteeksi pinnallista annostelua varten.

Seuraavat esimerkit, joissa lämpötilat on esitetty Celsius-asteina, kuvaavat, mutta eivät rajoita, keksintöä.

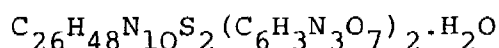
Esimerkki 1

1,10-bis($\bar{N}$)-(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyylitio)etyyli)-
guanidino)dekaani

(a) Liuosta, jossa oli N - $\sqrt{2}$ -(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyylitio)-etyyli $\sqrt{7}$ tioureaa (2,29 g) ja metyylijodidia (1,56 g) metanolissa (5 ml), pidettiin huoneen lämpötilassa 18 tuntia, jolloin saatiin S -metyyli- N - $\sqrt{2}$ -(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyylitio)etyyli $\sqrt{7}$ isotio-uroniumjodidia (2,3 g), sp. 128-131°C.

(b) 1,10-diaminodekaania (1,72 g) lisättiin liuokseen, jossa oli S-metyyli-N- $\sqrt{2}$ -(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli $\sqrt{7}$ isotio-uroniumjodidia (7,44 g) vedessä (25 ml) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 2 tuntia. Väkevöimisen jälkeen muutettiin jäännös dipikraatiksi käyttäen natriumpikraatin vesiliuosta. Kiteytettäessä uudelleen etanolista saatiin otsikossa mainittu yhdiste dipikraattina (4,79 g), sp. 104-105°.

(Todettu: C 43,65; H 5,4; N 21,1; S 6,0;



Vastaa C 43,8; H 5,4; N 21,5; S 6,2 %)

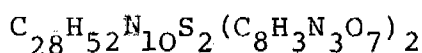
Dipikraatti liuotettiin metanolivesiliuokseen ja käsiteltiin ioninvaihtohartsilla IRA 400 (Cl⁻) otsikossa mainitun yhdisteen dihydrokloridin saamiseksi.

Esimerkki 2

1,12-bis- $\sqrt{N}$ '-(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)-
guanidino $\sqrt{7}$ dodekaani

Käytettäessä 1,12-diaminododekaania 1,10-diaminodekaanin sijasta esimerkin 1 (b) mukaisessa menetelmässä saatiin otsikossa mainitun yhdisteen dipikraatti, sp. 68-70°.

(Todettu: C 45,75; H 5,6; N 20,75; S 6,0



vastaa C 45,7; H 5,6; N 21,3; S 6,1 %)

Dipikraatti liuotettiin vesipitoiseen metanoliin ja sitä käsiteltiin ioninvaihtohartsilla IRA 400 (Cl⁻), jolloin saatiin otsikossa mainitun yhdisteen dihydrokloridi.

Esimerkki 3

1,9-bis- $\sqrt{N}$ '-(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)-
guanidino $\sqrt{7}$ nonaani

Käytettäessä 1,10-diaminodekaanin sijasta 1,9-nonaania esimerkin 1 (b) mukaisessa menetelmässä saatiin otsikossa mainitun yhdisteen dipikraatti, sp. 90-93°. Tämä dipikraatti liuotettiin vesipitoiseen metanoliin ja sitä käsiteltiin ioninvaihtohartsilla IRA 400 (Cl⁻), jolloin saatiin otsikossa mainitun yhdisteen dihydrokloridi.

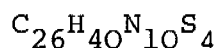
Esimerkki 4

1,10-bis- $\sqrt{N}$ '-(2-(2-tiatsolyylimetyyllitio)etyyli)guanidino $\sqrt{7}$ -dekaani

a) Seosta, jossa oli S-metyyli-N-syano-N'- $\sqrt{2}$ -(2-tiatsolyylimetyyllitio)

etyyli-7-isotioureaa (2,72 g), 1,10-diaminodekaania (0,9 g) ja etanolia (5 ml), kuumennettiin höyryhauteella 20 tuntia ja seosta käsiteltiin kromatograafisesti piioksidigeelillä ja elutoitiin etyyliasetaatilla/isopropanolilla (5:1). Raakatuote kiteytettiin uudelleen vesipitoisesta etanolista, jolloin saatiin 1,10-bis- $\sqrt{N}$ '-syano-N''-(2-(2-tiatsolyylimetyyllitio)etyyli)guanidino-7-dekaania (0,49 g), sp. 74-75°.

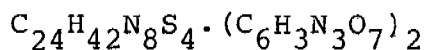
Todettu: C 50,15; H 6,6; N 22,7; S 20,7



vastaa C 50,3; H 6,5; N 22,6; S 70,7 %

b) 1,10-bis- $\sqrt{N}$ '-syano-N''-(2-(2-tiatsolyylimetyyllitio)etyyli)-guanidino-7-dekaania (2,0 g) kuumennettiin palautusjäähdyttämällä väkevän suolahapon kanssa (25 ml) 24 tuntia ja seos haihdutettiin kuiviin. Jäännöstä hangattiin jääkylmän etanolin kanssa, ammoniumkloridi erotettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin otsikossa mainittu yhdiste, joka muutettiin dipikraatiksi käsittelemällä ylimäärin käytetyllä natriumpikraattiliuoksella. Dipikraatti kiteytettiin uudelleen nitrometaanista ja sen sp. oli 155-157°.

Todettu: C 41,55; H 4,8; N 19,1; S 11,8



vastaa C 42,0; H 4,7; N 19,1; S 12,5 %

Dipikraatti muutettiin otsikossa mainitun yhdisteen tetrahydroklooridiksi käsittelemällä tuotteella IRA 400 (Cl^-) ja hapettamalla pH-arvoon 2 väkevän kloorivetyhapon avulla.

Esimerkki 5

1,9-bis- $\sqrt{N}$ '-(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)-tioureido-7-nonaani

Seosta, jossa oli S-metyyli-N- $\sqrt{2}$ -(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli-7-ditiokarbamaattia, 1,9-diaminononaania ja isopropanolia, kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 24 tuntia ja seos haihdutettiin kuiviin ja jäännös puhdistettiin kromatograafisesti piioksidigeelin avulla, jolloin saatiin otsikossa mainittu tuote.

Esimerkki 6

1,9-bis- $\sqrt{I}$ -(2-(5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyyllitio)etyyliamino)-2-nitrovinyyli-1-amino-7-nonaani

Liuosta, jossa oli 1-nitro-2-metyyllitio-2- $\sqrt{2}$ -(5-metyyli-4-imidatso-

lyyli)-metyyliitio)etyyliamino $\overline{7}$ etyleeninä (1,15 g) ja 1,9 diaminononaania (0,31 g) etanolissa (15 ml) kuumennettiin palautusjäähdyttään 2 tuntia. Tuote puhdistettiin ioninvaihtohartsin $\overline{7}$ CG 50(H+) $\overline{7}$ avulla ja sitten piidioksidigeelin avulla, jolloin saatiin otsikossa mainittu yhdiste.

Esimerkki 7

- a) 1,9-diaminononaania käsiteltiin 2 moolilla dimetyyli-N-syano-ditiokarbamaattia etanolissa huoneen lämpötilassa, jolloin saatiin 1,9-bis(N'-syano-S-metyyliitioureido)nonaania.
- b) 1,9-bis-(N'-syano-S-metyyliitioureido)nonaania käsiteltiin 1-ekvivalentilla 2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyliitio)etyyliamiinia ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään pyridiinissä 12 tuntia. Pyridiini poistettiin haihduttamalla ja jäännös puhdistettiin kromatograafisesti piioksidigeelillä, jolloin saatiin 1-(N'-syano-S-metyyliitioureido)-9- $\overline{7}$ N'-syano-N"-(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyliitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ nonaania.
- c) 1-(N'-syano-S-metyyliitioureido)-9- $\overline{7}$ N'-syano-N"-(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyliitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ nonaania käsiteltiin 2 moolilla 2-(2-tiatsolyylimetyyliitio)etyyliamiinia ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään pyridiinissä 12 tuntia. Pyridiini poistettiin haihduttamalla ja jäännös puhdistettiin kromatograafisesti piioksidigeelillä, jolloin saatiin 1- $\overline{7}$ N'-syano-N"-(2-(2-tiatsolyylimetyyliitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ -9- $\overline{7}$ N'-syano-N"-(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyliitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ nonaania.
- Tätä guanidiinia kuumennettiin palautusjäähdyttään väkevän kloorivetyhapon kanssa 24 tuntia, jolloin saatiin 1- $\overline{7}$ N'-(2-(2-tiatsolyylimetyyliitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ -9- $\overline{7}$ N'-(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyliitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ nonaani-tetrahydrokloridia.
- d) Käytettäessä yhdisteitä
- (a) 2-(2-imidatsolyylimetyyliitio)etyyliamiini
 - (b) 2-(4-imidatsolyylimetyyliitio)etyyliamiini
 - (c) 2-(5-bromi-4-imidatsolyylimetyyliitio)etyyliamiini
 - (d) 2-(5-trifluorimetyyli-4-imidatsolyylimetyyliitio)etyyliamiini
 - (e) 2-(5-hydroksimetyyli-4-imidatsolyylimetyyliitio)etyyliamiini
 - (f) 2-(2-pyridyylimetyyliitio)etyyliamiini

- (g) 2-(3-metyyli-2-pyridyylimetyyllitio)etyyliamiini
 - (h) 2-(3-metoksi-2-pyridyylimetyyllitio)etyyliamiini
 - (i) 2-(3-kloori-2-pyridyylimetyyllitio)etyyliamiini
 - (j) 2-(3-amino-2-pyridyylimetyyllitio)etyyliamiini
 - (k) 2-(3-hydroksi-2-pyridyylimetyyllitio)etyyliamiini
 - (l) 2-(3-isotiatsolyylimetyyllitio)etyyliamiini
 - (m) 2-(4-bromi-3-isotiatsolyylimetyyllitio)etyyliamiini
 - (n) 2-(3- $\overline{1}$,2,5 $\overline{7}$ -tiadiatsolyylimetyyllitio)etyyliamiini
 - (o) 2-(4-kloori-3- $\overline{1}$,2,5 $\overline{7}$ -tiadiatsolyylimetyyllitio)etyyliamiini
 - (p) 2-(5-amino-2- $\overline{1}$,3,4 $\overline{7}$ -tiadiatsolyylimetyyllitio)etyyliamiini
- 2-(2-tiatsolyylimetyyllitio)etyyliamiinin sijasta menetelmässä (c) saatiin seuraavat yhdisteet:

- (a) 1- $\overline{N}$ '-syano-N''-(2-(2-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ -9- $\overline{N}$ '-syano-N''-(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)-guanidino $\overline{7}$ nonaani
- (b) 1- $\overline{N}$ '-syano-N''-(2-(4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ -9- $\overline{N}$ '-syano-N''-(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)-guanidino $\overline{7}$ nonaani
- (c) 1- $\overline{N}$ '-syano-N''-(2-(5-bromi-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)-guanidino $\overline{7}$ -9- $\overline{N}$ '-syano-N''-(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ nonaani
- (d) 1- $\overline{N}$ '-syano-N''-(2-(5-trifluorimetyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ -9- $\overline{N}$ '-syano-N''-(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ nonaani
- (e) 1- $\overline{N}$ '-syano-N''-(2-(5-hydroksimetyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ -9- $\overline{N}$ '-syano-N''-(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ nonaani
- (f) 1- $\overline{N}$ '-syano-N''-(2-(2-pyridyylimetyyllitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ -9- $\overline{N}$ '-syano-N''-(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)-guanidino $\overline{7}$ nonaani
- (g) 1- $\overline{N}$ '-syano-N''-(2-(3-metyyli-2-pyridyylimetyyllitio)etyyli)-guanidino $\overline{7}$ -9- $\overline{N}$ '-syano-N''-(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ nonaani
- (h) 1- $\overline{N}$ '-syano-N''-(2-(3-metoksi-2-pyridyylimetyyllitio)etyyli)-guanidino $\overline{7}$ -9- $\overline{N}$ '-syano-N''-(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ nonaani
- (i) 1- $\overline{N}$ '-syano-N''-(2-(3-kloori-2-pyridyylimetyyllitio)etyyli)-guanidino $\overline{7}$ -9- $\overline{N}$ '-syano-N''-(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ nonaani

- (j) 1- $\overline{N}$ -syano- N'' -(2-(3-amino-2-pyridyyylimetyyllitio)etyyli)-
quanidino $\overline{7}$ -9- $\overline{N}'$ -syano- N'' -(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyylli-
tio)etyyli)quanidino $\overline{7}$ nonaani
- (k) 1- $\overline{N}'$ -syano- N'' -(2-(3-hydroksi-2-pyridyyylimetyyllitio)etyyli)-
quanidino $\overline{7}$ -9- $\overline{N}'$ -syano- N'' -(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyylli-
tio)etyyli)quanidino $\overline{7}$ nonaani
- (l) 1- $\overline{N}'$ -syano- N'' -(2-(3-isotiatsolyylimetyyllitio)etyyli)quanidino $\overline{7}$ -
9- $\overline{N}'$ -syano- N'' -(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)-
etyyli)quanidino $\overline{7}$ nonaani
- (m) 1- $\overline{N}'$ -syano- N'' -(2-(4-bromi-3-isotiatsolyylimetyyllitio)etyyli)-
quanidino $\overline{7}$ -9- $\overline{N}'$ -syano- N'' -(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyylli-
tio)etyyli)quanidino $\overline{7}$ nonaani
- (n) 1- $\overline{N}'$ -syano- N'' -(2-(3- $\overline{1,2,5}$ -tiadiatsolyylimetyyllitio)etyyli)-
quanidino $\overline{7}$ -9- $\overline{N}'$ -syano- N'' -(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyylli-
tio)etyyli)quanidino $\overline{7}$ nonaani
- (o) 1- $\overline{N}'$ -syano- N'' -(2-(4-kloori-3- $\overline{1,2,5}$ -tiadiatsolyylimetyyllitio)-
etyyli)quanidino $\overline{7}$ -9- $\overline{N}'$ -syano- N'' -(2-(5-metyyli-4-imidatsolyyli-
metyyllitio)etyyli)quanidino $\overline{7}$ nonaani
- (p) 1- $\overline{N}'$ -syano- N'' -(2-(5-amino-2- $\overline{1,3,4}$ -tiadiatsolyylimetyyllitio)-
etyyli)quanidino $\overline{7}$ -9- $\overline{N}'$ -syano- N'' -(2-(5-metyyli-4-imidatsolyyli-
metyyllitio)etyyli)quanidino $\overline{7}$ nonaani

ja suoritettaessa happohydrolyysi saatiin vastaavat N,N' -substituoi-
dut guanidiinijohdannaiset.

Käsiteltäessä edellä mainittuja amiineja bentsoyyli-isotiosyanaatil-
la ja hydrolysoitaessa tuotteet saatiin vastaavat tioureayhdisteet,
jotka, kun niitä käytetään N - $\overline{2}$ -(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)-
etyyli $\overline{7}$ tioureaan sijasta esimerkin mukaisessa menetelmässä, voidaan
muuttaa bis-guanidinodekaaneiksi.

Esimerkki 8

(1) Saatettaessa 2-kloori-3-nitropyridiini reagoimaan 2-(2-syano-
etyyli)malonihappo-dietyyliesterin ja natriumhydridin kanssa tetra-
hydrofuraanissa saadaan 1-(3-nitro-2-pyridyyli)-1,1-bis-(karbetoksi)-
butyronitriiliä, sp. 93,5-94,5°, josta alkalisen hydrolyysin ja ha-
pottamisen jälkeen saadaan 2-(3-syanopropyyli)-3-nitropyridiini-
hydrokloridia, sp. 142-145,5°. Suoritettaessa pelkistys vedyn ja
hiilellä olevan palladiumin avulla saadaan 3-amino-2-(3-syanopropyy-
li)pyridiiniä, ja käsiteltäessä tätä natriumnitriitillä ja rikki-

hapolla ja lämmitettäessä tämän jälkeen saadaan 2-(3-syanopropyyli)-3-hydroksipyridiiniä. Suoritettaessa metylointi metyylijodidilla ja natriumetoksidilla dimetyylisulfoksidissa ja pelkistettäessä tämän jälkeen litiumaluminiumhydridillä saadaan 4-(3-metoksi-2-pyridyyli)butyyliamiinia. Pelkistettäessä 3-amino-2-(3-syanopropyyli)-3-hydroksipyridiinililiumaluminiumhydridillä saadaan 4-(3-amino-2-pyridyyli)-pyridyyli)-butyyliamiinia. Diatsotoitaessa 4-(3-amino-2-pyridyyli)-butyyliamiini pH-arvossa 1 ja käsiteltäessä kuprokloridilla tai kuprobromidilla saadaan 4-(3-kloori-2-pyridyyli)butyyliamiinia ja vastaavasti 4-(3-bromi-2-pyridyyli)-butyyliamiinia.

(2) Käytettäessä yhdisteitä

- (a) 4-(4-imidatsolyyli)butyyliamiini
- (b) 4-(3-metoksi-2-pyridyyli)butyyliamiini
- (c) 4-(3-kloori-2-pyridyyli)butyyliamiini
- (d) 4-(3-bromi-2-pyridyyli)butyyliamiini
- (e) 4-(3-amino-2-pyridyyli)butyyliamiini

2-(2-tiatsolyylimetyyllitio)etyyliamiinin sijasta esimerkin 7 (c) mukaisessa menetelmässä saadaan seuraavat yhdisteet:

- (a) 1- $\overline{N}'$ -syano- N'' -(4-(4-imidatsolyyli)butyyli)guanidino $\overline{7}$ -9- $\overline{N}'$ -syano- N'' -(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)-guanidino $\overline{7}$ nonaani
- (b) 1- $\overline{N}'$ -syano- N'' -(4-(3-metoksi-2-pyridyyli)butyyli)guanidino $\overline{7}$ -9- $\overline{N}'$ -syano- N'' -(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)-etyyli)-guanidino $\overline{7}$ nonaani
- (c) 1- $\overline{N}'$ -syano- N'' -(4-(3-kloori-2-pyridyyli)butyyli)guanidino $\overline{7}$ -9- $\overline{N}'$ -syano- N'' -(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)-guanidino $\overline{7}$ nonaani
- (d) 1- $\overline{N}'$ -syano- N'' -(4-(3-bromi-2-pyridyyli)butyyli)guanidino $\overline{7}$ -9- $\overline{N}'$ -syano- N'' -(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)-guanidino $\overline{7}$ nonaani
- (e) 1- $\overline{N}'$ -syano- N'' -(4-(3-amino-2-pyridyyli)butyyli)guanidino $\overline{7}$ -9- $\overline{N}'$ -syano- N'' -(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)-guanidino $\overline{7}$ nonaani

ja suoritettaessa happohydrolyysi saadaan vastaavan N,N' -substituoituja guanidiinijohdannaisia.

Käsiteltäessä edellä mainittuja amiineja bentsoyyli-isotiosyanaatilla ja hydrolysoitaessa tuotteet saadaan vastaavia tioureayhdisteitä, jotka, kun niitä käytetään N - $\overline{2}$ -(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)-

etyyli $\overline{7}$ tioureaan sijasta esimerkin 1 mukaisessa menetelmässä, voidaan muuttaa bis-guanidinodekaaneiksi.

Esimerkki 9

Käytettäessä yhdisteitä

- (a) 2- $\overline{2}$ -(4-imidatsolyyli)etyyllitio $\overline{7}$ etyyliamiini
- (b) 3-(4-imidatsolyylimetyyllitio)propyyliamiini
- (c) 3-(2-tiatsolyyli)propyyliamiini

2-(2-tiatsolyylimetyyllitio)etyyliamiinin sijasta esimerkin 7 (c) mukaisessa menetelmässä saadaan seuraavat yhdisteet:

- (a) 1- $\overline{N'}$ -syano-N"- (2-(2-(4-imidatsolyyli)etyyllitio)etyyli)guanidin $\overline{9}$ -9- $\overline{N'}$ -syano-N"- (2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)-etyyli)guanidino $\overline{7}$ nonaani
- (b) 1- $\overline{N'}$ -syano-N"- (3-(4-imidatsolyylimetyyllitio)propyyli)guanidino $\overline{7}$ -9- $\overline{N'}$ -syano-N"- (2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)-guanidino $\overline{7}$ nonaani
- (c) 1- $\overline{N'}$ -syano-N"- (3-(2-tiatsolyyli)propyyli)guanidino $\overline{7}$ -9- $\overline{N'}$ -syano-N"- (2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)-guanidino $\overline{7}$ nonaani

ja hydrolysoitaessa hapon avulla kaksi ensin mainittua yhdistettä saadaan vastaavat N,N'-substituoidut guanidiini johdannaiset.

Esimerkki 10

N- $\overline{2}$ -(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli $\overline{7}$ tioureahydrobromidia kuumennetaan palautusjäähdyttäen 1,9-dibrominonaanin kanssa etanolissa, jolloin saadaan 1,9-bis- $\overline{S}$ -(N-(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli))isotioureido $\overline{7}$ nonaani-tetrahydrobromidia.

Esimerkki 11

Käsiteltäessä 1,9-bis- $\overline{N'}$ -syano-N"- (2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ nonaania laimealla kloorivetyhapolla lämpötilassa 40° saadaan 1,9-bis- $\overline{N'}$ -karbamoyyli-N"- (2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ nonaania.

Esimerkki 12

1) Kuivan kloorivedyn annetaan poreilla sellaisen liuoksen lävitse, jossa on 1,9-bis- $\overline{N'}$ -(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)-tioureido $\overline{7}$ nonaania metanolissa, lämpötilassa 80° 12 tuntia ja liuotin poistetaan, jolloin saadaan 1,9-bis- $\overline{S}$ -metyyli-N'- (2-(5-metyyli-

4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)isotioureido7nonaanitetrahydrokloridia.

2) Tätä tuotetta käsitellään (a) hydroksyyliamiinihydrokloridilla ja kaliumbikarbonaatilla kuivassa dimetyyliformamidissa tai (b) metyyliamiinilla etanolissa, jolloin saadaan yhdisteet:

- (a) 1,9-bis- $\sqrt{N'}$ -hydroksi- N'' -(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)-etyyli)guanidino7nonaani tai
- (b) 1,9-bis- $\sqrt{N'}$ -metyyli- N'' -(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)-etyyli)guanidino7nonaani.

Esimerkki 13

N-syano- N' - $\sqrt{2}$ -(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli7-S-metyyliisotiureaa lisätään ylimäärin 1,9-diaminononaaniin ja seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 15 tuntia ja uutetaan eetterillä. Jäänös puhdistetaan kromatograafisesti piioksidigeelillä ja elutoidaan isopropanolilla, jolloin saadaan N-syano- N' -(9-aminononyyli)- N'' - $\sqrt{2}$ -(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli7guanidiiniä. Tätä aminononyyliguanidiiniä kuumennetaan palautusjäähdyttämällä isopropanolissa seuraavien yhdisteiden kanssa

- (a) S-metyyli- N' - $\sqrt{2}$ -(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli7-tioureaahydrojodidi
- (b) S-metyyli- N' - $\sqrt{2}$ -(2-tiatsolyylimetyyllitio)etyyli7-tioureaahydrojodidi
- (c) 1-nitro-2-metyyllitio-2- $\sqrt{2}$ -((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyyllitio)etyyliamino7etyyleeni
- (d) S-metyyli- N' - $\sqrt{2}$ -((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyyllitio)etyyli7-ditiokarbamaatti

jolloin saadaan seuraavat yhdisteet:

- (a) 1- $\sqrt{N'}$ -syano- N'' -(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)-guanidino7-9- $\sqrt{N'}$ - $\sqrt{2}$ -(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli7-guanidino7nonaani
- (b) 1- $\sqrt{N'}$ -syano- N'' -(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)-guanidino7-9- $\sqrt{N'}$ - $\sqrt{2}$ -(2-tiatsolyylimetyyllitio)etyyli7-guanidino7nonaani
- (c) 1- $\sqrt{N'}$ -syano- N'' - $\sqrt{2}$ -(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli7-guanidino7-9- $\sqrt{1}$ -(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyliamino)-2-nitrovinyyli-1-amino7nonaani

- (d) 1- $\overline{N}'$ -syano- N'' - $\overline{2}$ -(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli- $\overline{7}$ -
 guanidino $\overline{7}$ -9- $\overline{N}'$ -(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)-
 tioureido $\overline{7}$ nonaani

ja hydrolysoitaessa nämä tuotteet saadaan seuraavat yhdisteet:

- (a) 1,9-bis- $\overline{N}'$ -(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)-
 guanidino $\overline{7}$ nonaani
- (b) 1- $\overline{N}'$ -(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ -
 9- $\overline{N}'$ -(2-(2-tiatsolyylimetyyllitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ nonaani
- (c) 1- $\overline{N}'$ -(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ -
 9- $\overline{I}$ -(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyliamino)-2-
 nitrovinyyli-1-amino $\overline{7}$ nonaani
- (d) 1- $\overline{N}'$ -(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ -
 9- $\overline{N}'$ -(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)tioureido $\overline{7}$ -
 nonaani.

Esimerkki 14

Aineosat

Määrät

1,9-bis- $\overline{N}'$ -(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyylli- tio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ nonaani-dihydrokloridia	150 mg
sakkaroosia	75 mg
tärkkelystä	25 mg
talkkia	5 mg
steariinihappoa	2 mg

Aineosat seulotaan, sekoitetaan keskenään ja täytetään koviin gelatiinikapseleihin.

Esimerkki 15

Liuottamalla 50 mg 1,9-bis- $\overline{N}'$ -(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyylli-
tio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ nonaani-dihydrokloridia 2 ml:aan steriiliä
 vettä, normaalia suolaliuosta tai puskuroitua suolaliuosta, valmis-
 tetaan sellainen farmaseuttinen seos, joka on sopiva parenteraalis-
 ta annostelua varten.

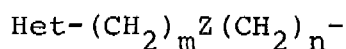
Samalla tavoin voidaan muut kaavan 1 mukaiset yhdisteet muodostaa
 farmaseuttisiksi seoksiksi esimerkkien 14 ja 15 mukaisilla menetel-
 millä. Nämä farmaseuttiset seokset annostellaan potilaille käyttäen
 edellä esitettyjä määriä histamiini- H_2 -reseptorien salpaamiseksi.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava 1



jossa kaavassa X^3 ja X^4 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat kumpikin rikki, CHNO_2 tai NY , jossa Y on vety, hydroksi, alempi alkyylili, syano tai CONH_2 , R^3 ja R^4 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat kumpikin ryhmä, jolla on rakenne



jossa kaavassa Het on 2- tai 4-imidatsolyylirengas, joka mahdollisesti on substituoitu alempi alkyylillä, halogeenilla, trifluorimettylillä tai hydroksimettylillä, 2-pyridyyli-rengas, joka mahdollisesti on substituoitu alempi alkyylillä, halogeenilla, aminolla, hydroksililla tai alempi alkoksilla, 2-tiatsolyyli-rengas, 3-isotiatsolyylirengas, joka mahdollisesti on substituoitu bromilla, tai tiadiatsolyyli-rengas, joka mahdollisesti on substituoitu kloorilla tai aminolla, Z on rikki tai metyleeniryhmä, m on 0, 1 tai 2 ja n on 2 tai 3 edellyttäen, että summa $m + n$ on 3 tai 4, tai kun X^3 tai X^4 on rikki, CHNO_2 tai NCN , voi summa $m + n$ viereisessä sivuketjussa R^3 ja R^4 mahdollisesti olla myös 2, W on NH, ja kun X^3 ja X^4 ovat molemmat NH, voi W olla myös rikki, p on kokonaisluku 9-12, t u n n e t t u siitä, että se käsittää vaiheina

(a) kun W on NH ja X^3 ja X^4 ovat kumpikin rikki, CHNO_2 , NH, NCN tai N-(alempi alkyylili), sellaisen yhdisteen käsittelemisen, jolla on kaava R^3NHE , jossa E on vety tai X^5 (jossa kaavassa A on alempi alkyylili, X^5 ja X^3 tai NY' , jossa Y' on guanidiini-suojaryhmä, bentsoyli, bentsoylioksikarbonyyli tai etoksikarbonyyli), sellaisen yhdisteen kanssa, jolla on kaava GNHR^4 , jossa G on X^5 X^6

$\begin{array}{ccc} & \text{X}^6 & \\ & \parallel & \\ \text{AS}-\text{CNH}(\text{CH}_2)_p & & \text{NHC}- \\ & \parallel & \\ & \text{X}^5 & \end{array}$

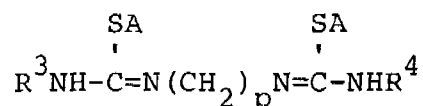
kun E on vety ja G on $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_p\text{NHC}-$ kun E on X^5

-NHCSA (jossa A ja X^5 on määritelty edellä ja X^6 on X^4 tai NY' , jossa Y' on määritelty edellä) kaavan ASH mukaisen merkaptaanin eliminoinemiseksi, ja kun X^5 tai X^6 on NY' , guanidiino-suojaryhmän poistamisen sellaisen yhdisteiden saamiseksi, joissa X^3 tai X^4 on NH, tai

(b) kun W on rikki ja X^3 ja X^4 ovat molemmat NH, sellaisen yhdisteen käsittelemisen, jolla on kaava $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_p\text{-Hal}$, jossa Hal on

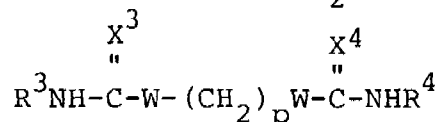
kloori, bromi tai jodi, sellaisella tiourealla, jolla on kaava $R^3NHCSNH_2$, tai kun R^3 ei ole sama kuin R^4 , peräkkäisen käsittelyn sellaisilla tioureayhdisteillä, joilla on kaavat $R^3NHCSNH_2$ ja $R^4NHCSNH_2$, tai

(c) kun W on NH ja X^3 ja X^4 ovat molemmat =NY (jossa Y on hydroksi tai alempi alkyylili) sellaisen isotiurean käsittelymisen, jolla on kaava



alkyyli), yhdisteellä, jolla on kaava YNH_2 , jossa Y on hydroksi tai alempi alkyylili, tai

(d) kun X^3 tai X^4 on =NCONH₂, saattamalla sellainen yhdiste, jolla on kaava



jossa X^3 tai X^4 on NCN, heikkoon happohydrolyysikäsittelyyn.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että sellainen kaavan 1 mukainen yhdiste, jossa X^3 on NH, valmistetaan hydrolysoimalla hapon kanssa yhdiste, jolla on kaava 1, jossa X^3 on NCN.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että sellainen kaavan 1 mukainen yhdiste, jossa X^4 on NH, valmistetaan hydrolysoimalla hapon kanssa yhdistettä, jolla on kaava 1, jossa X^4 on NCN.

4. Menetelmä sellaisten farmaseuttisten seosten valmistamiseksi, joita voidaan käyttää histamiini- H_2 -antagonistisina aineina, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on patenttivaatimuksessa 1 esitetty kaava ja joka on emäksen tai happoadditiosuolan muodossa farmaseuttisesti sopivan hapon kanssa, sekoitetaan farmaseuttisesti sopivan laimennus- tai kantaja-aineen kanssa.