



SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

**[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 60393**

C (45) Patentti myönnetty 11 01 1982

Patent meddelat

**C 07 D 233/64, 213/28, 231/12,
(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ 237/08, 239/26, 241/12, 249/08,
261/08, 263/32, 275/02, 277/22, 285/04**

(21) Patentihakemus — Patentansöknin 580/72

(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 03.03.72

(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag 03.03.72

(41) Tulot julkisiksi — Blivit offentlig 10.09.72

**(44) Nähtävöksiäminen ja kuul.julkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utskriften publicerad 30.09.81**

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 09.03.71

**22.07.71 Iso-Britannia-Storbritannien(GB)
6352/71, 34334/71**

- (71) Smith Kline & French Laboratories Limited, Mundells, Welwyn Garden City, Hertfordshire, Englanti-England(GB)
- (72) Graham John Durant, Welwyn Garden City, Herts., John Colin Emmett, Kimpton, Herts., Charon Robin Ganellin, Welwyn Garden City, Herts., Englanti-England(GB)
- (74) Berggren Oy Ab
- (54) Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten heterosyklisen urea- tai tioureayhdisteiden valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva heterocykliska urea- eller tioureaföreningar

Tämä keksintö koskee menetelmää valmistaa terapeuttisesti aktiivisia heterosyklisiä urea- tai tioureayhdisteitä.

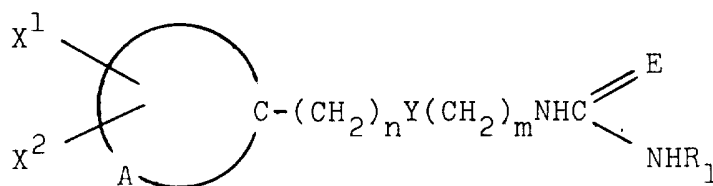
Histamiinia vastaan vaikuttavia aineita on tunnettu jo vuodesta 1937, esim. D. Bovet, A.M. Staub, C.R. Séanc, Soc.Biol., 124(1937)547. Nämä histamiini-antagonistit eli antihistamiinit estävät useita histamiinin vaikutuksia, kuten esim. keuhkoputken kourumaa, verisuonten läpäisevyyttä lisäävää vaikutusta ja vaikutusta eristettyyn merisian sykkärsuoleen. Antihistamiineja käytetään terapeuttisesti pääasiassa estämään allergisten reaktioiden tai esim. nokkosten tai hyönteisten pistosten vuoksi kehoon vapautuneen histamiinin vaikutusta. Joissakin tapauksissa ei kuitenkaan ole voitu terapeuttisesti käyttää hyväksi tätä histamiinia estävää vaikutusta, kuten esim. matkapahoinvoinnissa.

Bovetin ja Staubin löytämät histamiinivaikutuksen aikaansaavat ja antihistamiinilla estyvät reseptorit sijaitsevat pääasiallisesti sileissä lihaksissa. Näitä reseptoreita kutsutaan H₁-reseptoreiksi, Ash, Schild, Brit.J.Pharmac.Chemother, 27(1966)427, ja näillä on myös histamiinivaikutuksia, joihin tavanomaiset antihistamiinit eivät vaikuta, esim. sydämen stimuloiva vaikutus, mahanesteiden erityksen stimuloiva vaikutus ja rotan kohdun sähköisesti sti-

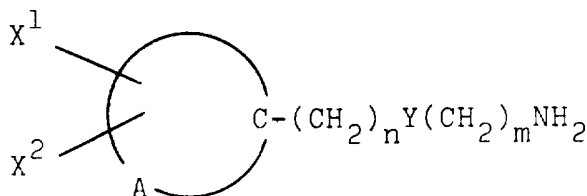
muloidun supistuksen estävä vaikutus. Histamiinin tällaisia vaikutuksia estäviä yhdisteitä kutsutaan histamiini- H_2 -reseptoriantagonisteiksi, J.W. Black, W.A.M. Duncan, G.J. Durant, C.R. Ganellin, E.M. Parsons, Nature, 236(1972)385-390.

FI-patenttihakemusten 2901/70 ja 1187/71 mukaan tietyt heterosykliset isotiourea- ja guanidiiniyhdisteet omaavat histamiini H_2 -reseptoriantagonisti-aktiivisuutta. Näille yhdisteille on tunnusomaista se, että metyleeniryhmistä koostuva ketju yhdistää heterosyklisen renkaan isotiourea- tai guanidiiniryhmään. Tämä keksintö koskee menetelmää samankaltaisten urea- tai tioureyhdisteiden valmistamiseksi, mutta joissa yhdisteissä on happi- tai rikkiatomi heterosykliin sitoutuneessa metyleeniryhmäketjussa. Tämä rakenteen muutos saa aikaan muunnetun histamiini- H_2 -reseptoriantagonisti-aktiivisuuden.

Tämän keksinnön kohteena on analogiamenetelmä terapeuttisesti aktiivisen heterosyklisen urea- tai tioureyhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava



jossa A muodostaa yhdessä esitetyn hiiliatomin kanssa imidatsoli-, pyridiini-, tiatsoli-, isotiatsoli-, oksatsoli-, isoksatsoli-, pyratsoli-, triatsoli-, tiadiatsoli-, pyrimidiini-, pyratsiini- tai pyridatsiinirenkaan, tähteen A hiiliatomiin sitoutunut X^1 tarkoittaa vety- tai halogeeniatomia, 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyli ryhmää, hydroksyyli- tai aminoryhmää, tähteen A sekundääriin sitoutunut X^2 tarkoittaa vetyatomia tai 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyli ryhmää, n on 0, 1 tai 2, m on 2 tai 3 ja $n + m$ on 3 tai 4, Y on happi- tai rikkiatomi ja E on happi- tai rikkiatomi, ja R_1 on vetyatomi, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli ryhmä tai dimetyyliaminoetyyli ryhmä, ja menetelmälle on tunnusomaista se, että yhdiste, jolla on kaava



jossa A, X^1 , X^2 , n, m ja Y tarkoittavat samaa kuin yllä, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava R_2NCE , jossa E tarkoittaa samaa kuin yllä ja R_2 on natrium- tai kaliumatomi, asyyliiryhmä, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä tai dimetyyliaminoetyyli-ryhmä; ja kun R_2 on asyyliiryhmä, tuote lopuksi deasyloidaan, jolloin saadaan yhdiste, jossa R_1 on vety. Sopivasti A amiinilähtöaineessä on sellainen, että typpi-atomi on lähinnä esitettyä hiiliatomia, ja sopivimmin sellainen, että se yhdessä tämän hiiliatomin kanssa muodostaa imidatsoli-, tiatsoli- tai pyridiinirenkaan. Sopivimmin X_1 on vety, metyyli, bromi, amino tai hydroksyyli, ja X_2 on vety. Keksinnön mukainen menetelmä on erityisen edullinen kun lähtöaineet Y ja E ovat rikkiatomeja, n on luku 1, m on luku 2 ja R_1 on metyyli. Erikoisesti seuraavat keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettavat yhdisteet on todettu erittäin edullisiksi:

N-metyyli-N'- $\bar{2}$ -((4-imidatsolyyli)-metyylitio)etyyli $\bar{7}$ -tiovirtsa-aine,

N-metyyli-N'- $\bar{2}$ -((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyylitio)etyyli $\bar{7}$ -tiovirtsa-aine,

N-metyyli-N'- $\bar{2}$ -((5-bromi-4-imidatsolyyli)metyylitio)etyyli $\bar{7}$ -tiovirtsa-aine,

N-metyyli-N'- $\bar{2}$ -((1-metyyli-2-imidatsolyyli)metyylitio)etyyli $\bar{7}$ -tiovirtsa-aine,

N-metyyli-N'- $\bar{2}$ -((2-imidatsolyyli)metyylitio)etyyli $\bar{7}$ -tiovirtsa-aine,

N-metyyli-N'- $\bar{2}$ -((2-tiatsolyyli)metyylitio)etyyli $\bar{7}$ -tiovirtsa-aine,

N-metyyli-N'- $\bar{2}$ -((3-hydroksi-2-pyridyyli)metyylitio)etyyli $\bar{7}$ -tiovirtsa-aine,

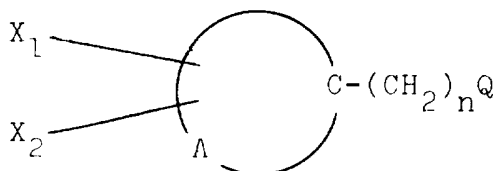
N-metyyli-N'- $\bar{2}$ -(5-amino-2-(1,3,4-tiadiatsolyyli)metyylitio)etyyli $\bar{7}$ -tiovirtsa-aine,

N-metyyli-N'- $\bar{2}$ -(3-(1,2,4-triatsolyyli)metyylitio)etyyli $\bar{7}$ -tiovirtsa-aine ja

N-metyyli-N'- $\bar{3}$ -(2-tiatsolyyli)tiopropyli $\bar{7}$ -tiovirtsa-aine.

Tämän keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetut tuotteet voidaan haluttaessa myös eristää additiosuoloinaan.

Amiinilähtöaineet, joissa Y on rikki ja n on luku 1 tai 2, voidaan valmistaa menetelmällä, jossa yleisen kaavan mukainen yhdiste

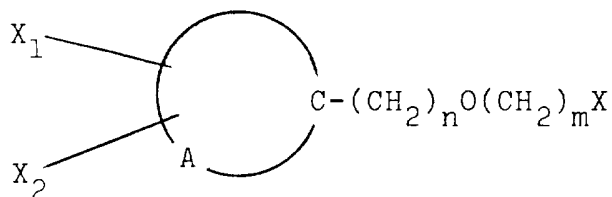


jossa Q on hydroksyyli, halogeeni tai metoksi, saatetaan reagoimaan kaavan $\text{HS}(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$ mukaisen sopivan aminomerkaptaanin kanssa.

Kun Q on halogeeni, tämä reaktio voidaan suorittaa voimakkaasti emäksisissä olosuhteissa, esim. natriummetoksidin tai natriumhydroksidin läsnäollessa. Koska aminomerkaptaani on primääri-amiini, voi olla tarpeellista suojata aminoryhmä esim. ftaaliimidoryhmällä, joka myöhemmin voidaan poistaa happaman hydrolyysin tai hydratsinolyysin avulla. Kun Q on hydroksyyli tai halogeeni, reaktio tapahtuu happamissa olosuhteissa, esim. halogeenihapon kuten 48-prosenttisen bromivetyliuoksen tai jääetikkaa sisältävän halogeenihapon läsnäollessa. Kun Q on metoksi, tapahtuu reaktio myös 48-prosenttisen bromivetyhapon läsnäollessa.

Kun Y on rikki ja n on 0 voidaan amiinilähtöaineet valmistaa antamalla vastaavan heterosyklisen tiolilyhdisteen happamissa olosuhteissa reagoida 3-aminopropanolin tai 4-amino-butanolin kanssa tai emäksisissä olosuhteissa 3-halogeenipropyylimiinin tai 4-halogeenibutyylimiinin kanssa, aminoryhmän ollessa tarpeen mukaan väliaikaisesti suojattuna esim. ftaaliimidoryhmällä.

Näitä menetelmiä käyttäen valmistettu amiinilähtöaine voi luonnollisesti olla myös happoadditiosuolan muodossa ja vapaa emäs voidaan saada happoadditiosuolasta käsittelemällä sitä sopivalla emäksellä, esim. alkalimetallialkoksidilla kuten natriumetoksidilla tai epäorgaanisella emäksellä kuten kaliumkarbonaatilla. Amiinilähtöaineita voidaan myös valmistaa antamalla heterosyklisen halogeenialkyyliyhdisteen, jolla on kaava



jossa X on halogeeni, reagoida diolin $\text{HO}(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ natriumjohdannaisen kanssa, jota seuraa saadun eetterialkoholin käsittely tionyylihalogenidilla, ja saatu tuote saatetaan reagoimaan alkalimetalliat-
sidin kanssa ja sen jälkeen pelkistetään hydraamalla platinadioksidikatalyytin yllä.

Tuotteita, joissa R_1 on vety, voidaan valmistaa saattamalla amiinilähtöaine reagoimaan asyyli-isosyanaatin tai -isotiosyanaatin R_2NCE , esim. bensoyyli-isotiosyanaatin kanssa sopivassa liuot-
timessa kuten kloroformissa, jota seuraa alkaalinen hydrolyysi

kaliumhydroksidin tai kaliumkarbonaatin vesiliuoksen kanssa.

Tuotteita, joissa R_1 on vety, voidaan myös valmistaa suoraan amiinilähtöaineesta saattamalla se kohotetussa lämpötilassa reagoimaan natriumin tai kaliumin syanaatin tai tiiosyanaatin kanssa.

Tuotteet, joissa R_1 on alempi alkyyli tai dialkyyliaminoalkyyli, voidaan valmistaa saattamalla amiinilähtöaine reagoimaan isosyanaatin tai isotiosyanaatin R_2NCE kanssa sopivassa liuottimessa kuten kloroformissa, etanolissa, isopropanolissa, asetonitrilissä tai vedessä.

Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettujen yhdisteiden on todettu omaavan farmakologista aktiivisyyttä kehossa vasta-aineina histamiinin sellaisten tiettyjen vaikutusten suhteen, joita eivät "antihistamiinit" kuten mepyramiini, estä. Esimerkiksi niiden on todettu selektiivisesti estävän histamiiniärsytyksestä johtuvan vatsahapon erityksen uretaanilla nukutettujen rottien mahoissa. Samoin näiden yhdisteiden toimiminen vasta-aineina histamiinin vaikutusten suhteen voidaan monissa tapauksissa osoittaa myös muissa kudoksissa, jotka edellämainitun Ash & Schild'in kirjoituksen mukaan eivät ole $H-1$ reseptoreita. Esimerkkejä tällaisista kudoksista ovat läpihuuhdeltu (overgydt, perfused) eristetty marsun sydän, eristetty marsun sydämen oikeanpuoleinen eteinen ja eristetty rotan kohtu. Keksinnön mukaisten yhdisteiden on myös todettu estävän sellaisen vatsahapon erittymisen, joka aiheutuu pentagastriin tai ruoan ärsytyksestä.

Sitä aktiivisuustasoa, joka saavutetaan tämän keksinnön mukaisia tiovirtsa-ainejohdannaisia sisältävillä valmisteilla, kuvaa nukutettuun rottaan vaikuttavan annoksen alue, joka, kuten edellä

on mainittu, on välillä 0,5-256 mikromoolia kilogrammaa kohti. Monet tämän keksinnön mukaiset yhdisteet aikaansaavat 50%:n eston tässä kokeessa annoksen ollessa 1-10 mikromoolia kilogrammaa kohti. Samanlaisia tuloksia on saatu koirilla ja ihmisillä.

Terapeuttista käyttöä varten tämän keksinnön mukaiset farmakologisesti aktiiviset yhdisteet annetaan potilaalle farmaseuttisena valmisteena, joka aktiivisena aineosana tai olennaisesti aktiivisena aineosana sisältää vähintään yhden tällaisen yhdisteen emäksisessä muodossa tai additiosuolan muodossa farmaseuttisesti hyväksyttävän hapon kanssa ja yhdistettynä farmaseuttiseen kantoaineeseen.

Muita farmakologisesti aktiivisia yhdisteitä voidaan tietyissä tapauksissa sisällyttää valmisteeseen. Edullisesti valmiste voi olla tehty käyttötapaan sopivaan annosyksikkömuotoon, esim. tabletiksi, kapseliksi, injektio-liuokseksi tai voiteeksi ulkonaista käyttöä varten.

Keksintöä kuvataan lähemmin seuraavilla esimerkeillä:

Esimerkki 1

N-metyyli-N'-72-((4-imidatsolyyli)metyylitio)etyyli7tiovirtsa-aine (1)(a) Liuosta, joka sisälsi 67 g 4(5)-hydroksimetyyli-imidatsoli-hydrokloridia ja 56,8 g systeamiinihydrokloridia bromivedyn vesiliuoksessa (1 litra, 48%), kuumennettiin paluuvirtausta käyttäen yön yli. Jäähdytyksen jälkeen liuos haihdutettiin kuiviin, jäljellejäänyt kiinteä aine pestiin etanoli/eetteri-seoksella ja saatiin 156 g yhdistettä 4(5)-7(2-aminoetyyli)tiometyyli7imidatsoli-dihydrobromidi, sulamispiste 178-179°C.

(b) 2 g ftaali-imidoetaanitiolia lisättiin annoksittain samalla hämmentäen natriumetoksidin liuokseen (valmistettu 0,23 g:sta natriumia) 20 ml:ssa etanolia lämpötilassa 0° ja typpi-atmosfäärissä. Kun seosta oli edelleen hämmennetty 2 1/2 tuntia lämpötilassa 0°, muodostunut keltainen liuos jäähdytettiin jääsuola-kylvyssä, ja 0,76 g 4(5)-kloorimetyyli-imidatsoli-hydrokloridia 5 ml:ssa metanolia sisältävä liuos lisättiin siihen tipottaen 10 minuutin aikana. Tämän lisäyksen jälkeen seosta hämmennettiin huoneen lämpötilassa yön yli, jonka jälkeen seos tehtiin happamaksi etanolisella kloorivedyllä ja haihdutettiin kuiviin. Veden lisääminen saosti reagoimattoman ftaali-imidoetaanitiolin (0,6 g), joka poistettiin suodattamalla. Suodos väkevöitiin ja tehtiin emäksiseksi natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella, jolloin muodostuneesta valkoisesta sakasta, kiteyttämällä uudelleen vesipitoisesta etanolista, saatiin 0,75 g yhdistettä

4(5)-/7(2-ftaali-imidoetyyli)tiometyyli/7imidatsoli, sulamispiste 136-137°C. Seosta, joka sisälsi 0,62 g tätä ftaali-imidojohdannaista bromivedyn vesiliuksessa (40 ml, 18%), kuumennettiin hämmentäen ja paluuvirtausta käyttäen yön yli. Kun seos oli jäähdytetty lämpötilaan 0°, muodostunut kirkas liuos suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännöksen kiteyttäminen uudelleen etanolista tuotti 0,52 g yhdistettä 4(5)-/7(2-aminoetyyli)tiometyyli/7imidatsolidihydrobromidi, sulamispiste 178-179°C.

(c) Systeamiinihydrokloridin (118-8 g) suspensio etanolissa (200 ml, kuivattuna molekyyliseulojen yllä) lisättiin annoksittain lämpötilassa 0° natriumetoksidin (valmistettuna 48 g:sta natriumia) liuokseen 1 litrassa etanolia typpiatmosfäärin alaisena. Kun seosta oli hämmennetty edelleen 2 tuntia lämpötilassa 0°, siihen lisättiin ti-pottain 45 minuutin aikana liuos, joka sisälsi 80 g 4(5)-kloorime-tyyli-imidatsolihydrokloridia 400 ml:ssa etanolia, pitäen lämpötila arvossa -1° ± 2°C. Lisäyksen jälkeen seosta hämmennettiin huoneenlämpötilassa yön yli, seos suodatettiin, ja suodos tehtiin happamaksi väkevällä kloorivetyhapolla. Sitten liuos haihdutettiin kuiviin, jäännös liuotettiin 1 litraan etanolia, ja liuokseen lisättiin ylimäärä pikriinihappoa kuumassa etanolissa. Muodostunut raaka pikraatti liuotettiin veteen (2,7 litraan) ja liukenemattomasta öljystä dekan-toimisen jälkeen liuoksen annettiin jäähtyä, jolloin muodostui yh-distettä 4(5)-((2-aminoetyyli)tiometyyli)imidatsolidipikraatti, su-lamispiste 194-195°C. Tämän pikraatin käsittely bromivetyhapolla ja sen jälkeen suoritettu uutos tolueenilla tuotti dihydrobromidia, sulamispiste 178-179°C, kun seos oli haihdutettu kuiviin ja raaka jäännös oli kiteytetty uudelleen etanolista.

(2) Liuos, joka sisälsi 10 g 4(5)-((2-aminoetyyli)tiometyyli)imi-datsolidihydrobromidia 25 ml:ssa vettä, tehtiin emäksiseksi pH-arvoon 11 saakka lisäämällä siihen liuos, joka sisälsi 8,7 g kaliumkarbo-naattia 25 ml:ssa vettä. Saatu liuos haihdutettiin kuiviin, jäännös uutettiin isopropyylialkoholilla, ja viimeisetkin vesijätteet pois-tettiin atseotrooppisella tislauksella isopropyylialkoholia käyttäen. Jäljellejäänyt amiini uutettiin erilleen epäorgaanisesta aineesta iso-propyylialkoholilla, uutteet väkevöitiin tilavuuteen n. 70 ml ja lisättiin liuos, joka sisälsi 2,3 g metyyli-isotiosyanaattia 5 ml:ssa isopropyylialkoholia. Reaktioseosta kuumennettiin sitten 1 1/2 tunnin ajan paluuvirtausta käyttäen ja seos haihdutettiin jäähdytyksen jäl-keen kuiviin. Jäljelle jäänyt öljy liuotettiin asetoniin, liuos suoda-tettiin epäorgaanisen aineen tähteiden poistamiseksi, ja suodos vä-

kevöitiin, jolloin saatiin 4,1 g N-metyyli-N'-(2-(4-imidatsolyyli-metyylitio)etyyli)tiovirtsa-ainetta, sulamispiste 96-98°C. Acetonista uudelleenkiteytetyn koetteen sulamispiste oli 98-99°C. (Analyysitulokseksi saatiin C 41,8; H 6,4; N 24,4; S 27,6. $C_8H_{14}N_4S_2$ edellyttää: C 41,7; H 6,1; N 24,3; S 27,8).

Esimerkki 2

N-metyyli-N'-/2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyylitio)etyyli7tio-virtsa-aine

(1)(a) Liuosta, joka sisälsi 30,0 g 4-hydroksimetyyli-5-metyyli-imidatsolihydrokloridia ja 23,0 g systeamiinihydrokloridia 200 ml:ssa etikkahappoa, kuumennettiin 10 tunnin ajan paluuvirtausta käyttäen. Lämpötilaan 15-20°C suoritettun jäähdytyksen jälkeen kiteytynyt kiinteä aine erotettiin ja pestiin isopropyylialkoholilla, jolloin saatiin 45,5 g 4-metyyli-5-/7(2-aminoetyyli)tiometyyli7imidatsolidihydrokloridia, sulamispiste 189-192°C.

(b) Liuosta, joka sisälsi 30,0 g 4-hydroksimetyyli-5-metyyli-imidatsolihydrokloridia ja 23,0 g systeamiinihydrokloridia 450 ml:ssa väkevää suolahappoa, kuumennettiin 17 tunnin ajan paluuvirtausta käyttäen. Veden kanssa suoritettua uudelleen haihdutusta seuraava väkevöiminen aikaansai jäännöksen, joka liuotettiin isopropyylialkooliin, väkevöitiin pieneen tilavuuteen ja jäähdytettiin, jolloin saatiin 40,6 g 4-metyyli-5-/7(2-aminoetyyli)tiometyyli7imidatsolidihydrokloridia, sulamispiste 185-191°C.

(c) Seosta, joka sisälsi 15,0 g 4-hydroksimetyyli-5-metyyli-imidatsolihydrokloridia, 11,5 g systeamiinihydrokloridia ja bromivedyn liuoksen etikkahapossa (48%, 225 ml), kuumennettiin 7 tunnin ajan paluuvirtausta käyttäen. Jäähdytyksen jälkeen saatiin 21,6 g 4-metyyli-5-/7(2-aminoetyyli)tiometyyli7imidatsolidihydrobromidia, sulamispiste 208-211°C.

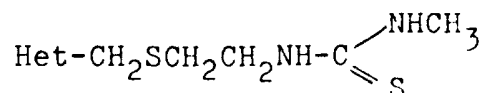
(2) 7,75 g kaliumkarbonaattia lisättiin liuokseen, joka sisälsi 14,6 g 4-metyyli-5-/7(2-aminoetyyli)tiometyyli7imidatsolidihydrokloridia 120 ml:ssa vettä. Liuosta hämmennettiin 15 minuuttia huoneenlämpötilassa, ja siihen lisättiin 5,15 g metyyli-isotiosyanaattia. Kun liuosta oli kuumennettu 30 minuutin ajan paluuvirtausta käyttäen, se jäähdytettiin hitaasti lämpötilaan 5°C.

Tuote (13,1 g) erotettiin ja kiteytettiin uudelleen vedestä, jolloin saatiin yhdiste N-metyyli-N'-/2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)-metyylitio)etyyli7tiovirtsa-aine, sulamispiste 150-152°C.

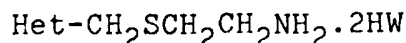
(Analyysitulokset: C 44,5; H 6,7; N 23,0; S 26,2. $C_9H_{16}N_4S_2$ edellyttäen: C 44,2; H 6,6; N 22,9; S 26,2).

Esimerkit 3-24

Kaksivaiheisilla menetelmillä, jotka ovat olennaisesti samantyyppiset kuin esimerkeissä 1 (1) ja (2) esitetyt, valmistettiin seuraavan kaavan mukaisia tiovirtsa-aineyhdisteitä:

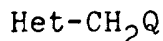


jossa Het merkitsee seuraavassa taulukossa 1 ilmoitettua ryhmää. Liuotin, josta tuote kiteytettiin, tuotteen sulamispiste ja alkuaineanalyysiarvot on myös ilmoitettu taulukossa samoinkuin sen välituotteena olleen amiinisuolan sulamispiste, jolla on kaava



jossa W on pikraattianioni tai bromidianioni sen mukaan kuin taulukossa on mainittu.

Lähtöaineet, joilla on kaava



jossa Q on hydroksyyli, halogeeni tai metoksi, ovat kaikki tunnettuja yhdisteitä paitsi ne, joita on käytetty esimerkeissä 3, 4 ja 13, ja joiden valmistus on selostettu taulukon 1 jälkeen. Kussakin tapauksessa lähtöaine saatettiin reagoimaan systeamiinihydrokloridin kanssa bromivetyhapossa kuten on esitetty esimerkissä 1 (1)(a). Milloin oli tarpeellista, saatu amiini puhdistettiin muuttamalla pikraattiksi, jota muutosta seurasi käsittely suolahapolla tai bromivetyhapolla sekä pikriinihapon poisto, jolloin tuloksena oli vastaava hydrokloridi tai hydrobromidi (kuten on esitetty esimerkissä 1 (1)(c)).

Tämän hydrokloridin tai hydrobromidin muuttaminen vapaaksi emäkseksi lisäämällä kaliumkarbonaattia ja sen jälkeen tapahtunut väkevöiminen sekä uuttaminen isopropanolilla tai seoksella eetteri/etanoli (3:1) antoi tulokseksi uutteen, joka saatettiin reagoimaan metyyli-isotiosyanaatin kanssa sopivassa liuottimessa samoissa olosuhteissa kuin on esitetty esimerkissä 1 (2). Saadut tiovirtsa-ainetuotteet, jotka olivat kiteytettävissä, kiteytettiin uudelleen liuotimesta, joka on mainittu taulukossa 1.

Esimerkkien 3, 4 ja 13 lähtöaineiden valmistus:

(a) 4-etyyli-5-hydroksimetyyli-imidatsolihydrokloridi (esimerkki 3)

60393

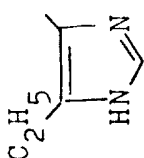
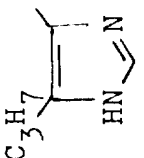
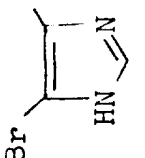
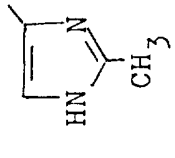
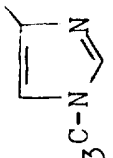
286 g sulfuryylikloridia lisättiin lämpötilassa 10-15°C ti-pottain liuokseen, joka sisälsi 300 g etyyli-3-okso-pentanoaattia 250 ml:ssa kloroformia. Lisäyksen jälkeen seosta hämmennettiin yön yli huoneen lämpötilassa, kuumennettiin paluuvirtausta käyttäen 1/2 tunnin ajan ja jäähdytettiin. Vedellä, natriumvetykarbonaattiliuoksella ja vedellä suoritettun pesun jälkeen liuos kuivattiin (natriumsulfaatti), väkevöitiin ja jakotislattiin, jolloin saatiin yhdistettä etyyli-2-kloori-3-okso-pentanoaatti, kiehumapiste 94-96°C paineessa 14 mmHg.

Seosta, joka sisälsi 178 g etyyli-2-kloori-3-okso-pentanoaattia, 450 g vasta tislattua formamidia ja 38 ml vettä, kuumennettiin lämpötilassa 140-148°C, jonka jälkeen seos jäähdytettiin ja lisättiin laimeaan suolahappoon. Liukenemattomasta aineesta suoritettun dekantoinnin jälkeen liuos tehtiin emäksiseksi ammoniumhydroksidillä, jolloin muodostui kiinteä aine, joka etanolin vesiliuoksesta ja etanoli-etyyliasetaatista suoritettun uudelleenkiteyttämisen jälkeen tuotti 29 g 4-etyyli-5-karbetoksi-imidatsolia, sulamispiste 170-172°C. 14,0 g tätä esteriä pelkistettiin 4,6 g:lla litiumalumiinihydridiä tetrahydrofuraanissa, ja tuotetta käsiteltiin kloorivedyllä, jolloin saatiin 10,6 g 4-etyyli-5-hydroksimetyyli-imidatsolihydrokloridia, sulamispiste 141-143°C (isopropyylialkoholi-eetteristä).

Taulukko 1

Aminisuuola-
välituote

Tuote: N-metyyli-N'-[2-(*)*)metyylitio)etyyli7tiovirtsa-aine

Esim. n:o	Het	Sp. (°C)	W	Kitey- tetty liuot- timesta	Sp. (°C)	Molekyyli- kaava	Alkuaineanalyysi Saatu	Edellytetty	*)*)*)
							C H N S C H N S		
3		-	bro- midi	etanolin vesi- liuos	187- 189	C ₁₀ H ₁₈ N ₄ S ₂ 2 pikrolo- naatti	46,3 5,0 21,2 12,1 46,0 5,1 21,4 12,3	12,3	5-etyy- li-4- imidat- soly- li
4		170- 172,5	pik- raat- ti	isopro- pyyli- asetaat- ti/eet- teri	86- 87	C ₁₁ H ₂₀ N ₄ S ₂	48,5 7,6 20,8 23,6 48,5 7,4 20,6 23,5	23,5	5-iso- propy- li-4- imidat- soly- li
5		180- 181	bro- midi	aseto- nitrili	152- 153	C ₈ H ₁₃ BrN ₄ S ₂	31,1 4,4 18,1 20,4 31,1 4,2 18,1 20,7	20,7	5-bro- mi-4- imidat- soly- li
6		181- 2	bro- midi	vesi	119- 122	C ₉ H ₁₆ N ₄ S ₂	44,0 6,6 22,7 25,9 44,2 6,6 22,9 26,2	26,2	2-metyy- li-4- imidat- soly- li
7		196- 8	bro- midi	metyyli- etyyli- ketoni	114- 115	C ₉ H ₁₆ N ₄ S ₂	44,5 6,7 22,8 25,7 44,2 6,6 22,9 26,2	26,2	1-metyy- li-4- imidat- solyli

Taulukko 1 (jatkoa)

Tuote: N-metyyli-N'-/2-(x x x)metyyllitio)etyyli7tiovirtsa-aine

Aminisuola-
välituoteKitey-
tetty

Esim. n:o	Het	W	Sp. (°C)	liuot- times- ta	Sp. (°C)	Molekyyli- kaava	Alkuaineanalyysi							x x x	
							C	H	N	S	C	H	N		S
8		bro- mi- di	195- 197	etyyli- ase- taatti/ petroo- lieetteri	76- 78	C ₈ H ₁₄ N ₄ S ₂	41,8	6,1	24,3	27,9	41,7	6,1	24,3	27,8	2-imidat- solyyli
9		pik- raat- ti	172- 174	isopro- pyyli- asetat- ti/eta- noli	114- 116	C ₉ H ₁₆ N ₄ S ₂	44,5	6,8	23,0	26,2	44,2	6,6	23,0	26,2	1-metyyli- 2-imidat- solyyli
10		bro- mi- di	-	isopro- pyyli- ase- taatti	105- 107	C ₁₀ H ₁₈ N ₄ S ₂	46,4	6,8	21,6	24,8	46,5	7,0	21,7	24,8	1,5-dime- tyyli-2- imidat- solyyli
11		Bro- mi- di	-	vesi	96- 98	C ₉ H ₁₅ ClN ₄ S ₂	38,6	5,3	19,9	22,6	38,8	5,4	20,1	23,0	5-kloori- 1-metyy- li-2-imi- datso- lyyli
12		bro- mi- di	177- 179	etano- li/eet- teri	97- 99	C ₇ H ₁₃ N ₅ S ₂	36,1	5,7	30,1	28,0	36,3	5,7	30,3	27,7	3-(1,2,4- triatso- lyyli)
13		bro- mi- di	175- 177	vesi	154- 155	C ₈ H ₁₅ N ₅ S ₂	39,3	6,0	28,7	26,2	39,2	6,2	28,5	26,1	4-metyy- li-3- (1,2,4- triatso- lyyli)

60393

Taulukko 1 (jatkoa)

Aminisuuola
välituote

Tuote: N-metyyli-N'-/2-(x x)metyylitio)etyyli7tiovirtsa-aine

Kitey-
tetty

Esim.
n:o

Het

Sp.
(°C)

Sp.
(°C)

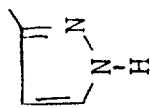
Molekyyli-
kaava

Alkuaineanalyysi

Saatu
N H C

Edellytetty
H N

x x x



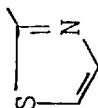
bro-
mi-
di

-

C₈H₁₄N₄S₂

41,9 6,1 23,7 41,7 6,1 24,3

3-pyrat-
solyli



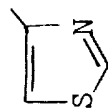
bro-
mi-
di

iso-
pro-
pyyli-
ase-
taatti

114-
116 C₈H₁₃N₃S₃

38,8 5,4 17,0 38,9 38,8 5,3 17,0 38,9

2-tiatso-
lyyli



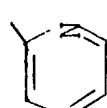
bro-
mi-
di

isopro-
pyyli-
ase-
taatti/
isopro-
panoli

78-
80,5 C₈H₁₃N₃S₃

38,8 5,3 17,2 38,7 38,8 5,3 17,0 38,9

4-tiatso-
lyyli



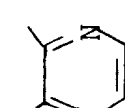
bro-
mi-
di

-

C₁₀H₁₅N₃S₂

49,4 6,3 17,3 26,2 49,8 6,3 17,4 26,6

2-pyri-
dyli



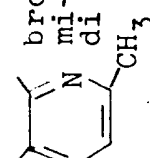
bro-
mi-
di

-

C₁₁H₁₇N₃S₂

51,4 6,5 16,2 24,8 51,7 6,7 16,5 25,1

3-metyyli-
2-pyri-
dyli



bro-
mi-
di

iso-
pro-
pyyli-
ase-
taatti

82-
83 C₁₁H₁₇N₃S₂

51,8 7,0 16,6 21,6 51,7 6,7 16,5 25,1

6-metyyli-
2-pyri-
dyli

Taulukko 1 (jatkoa)

Aminisuuola
vältuote

Tuote: N-metyyli-N'-[2-(*)metyylitio)etyyli]tiovirtsa-aine

Kitey-

tety

liuot-

times-

ta

Sp.
(°C)

W

Het

Esim.
n:o

20

meta-
noli-
eet-
teribro-
midi185-
7Sp.
(°C)Molekyyli-
kaava

Alkuaineanalyysi

Saatu

Edellytetty

* * *



21

-

bro-
midi236-
8

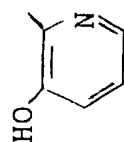
-

C₁₀H₁₅N₃S₂

C 49,9 6,5 17,3 26,3 49,8 6,3 17,4 26,6

H 6,2 17,3 26,5 49,8 6,3 17,4 26,6

S 6,3 17,4 26,6

3-pyri-
dyli

22

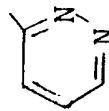
vesi

231-
2130-
133C₁₀H₁₅N₃OS₂

C 46,4 5,9 16,1 24,8 46,7 5,9 16,3 24,9

H 5,9 16,1 24,8 46,7 5,9 16,3 24,9

S 5,9 16,3 24,9

3-hydrok-
si-2-py-
ridylyli

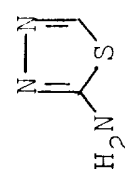
23

aseto-
nieet-
teri145-
8110-
111C₉H₁₄N₄S₂

C 44,5 5,9 23,0 26,3 44,6 5,8 23,1 26,5

H 5,9 23,0 26,3 44,6 5,8 23,1 26,5

S 5,8 23,1 26,5

3-pyri-
datsi-
nyyli

24

etano-
lin ve-
siliuos229-
232143-
145C₇H₁₃N₅S₃

C 32,0 5,0 26,7 36,2 32,0 5,0 26,6 36,5

H 5,0 26,7 36,2 32,0 5,0 26,6 36,5

S 5,0 26,6 36,5

5-(2-ami-
no-1,3,4-
tiadiat-
solylyli)

- (b) 4-isopropyyli-5-hydroksimetyyli-imidatsoli-hydrokloridi
(esimerkki 4)

Liuos, joka sisälsi 43,8 g natriumnitriittiä 92 ml:ssa vettä, lisättiin lämpötilassa 0° tipottain liuokseen, joka sisälsi 100,3 g etyyli-isobutyryyliasettaattia 80 ml:ssa etikkahappoa, samalla hämmennetään. Kun seosta oli hämmennetty lämpötilassa 0° 30 minuuttia ja sen jälkeen huoneenlämpötilassa 3 tuntia, siihen lisättiin 100 ml vettä, ja seos uutettiin eetterillä. Uutteet pestiin vedellä, kylälästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella ja vedellä. Kuivauksen (CaSO_4) jälkeen liuos haihdutettiin ja saatiin 112 g yhdistettä etyyli-2-oksimino-4-metyyli-3-okso-pentanoaatti-raakaöljyn muodossa.

Liuos, joka sisälsi 219 g tätä oksiminoketonia 280 ml:ssa etanolia, lisättiin suspensioon, joka sisälsi ennakolta pelkistettyä palladioitua puuhiiltä (10 g, 10 %) 1 litrassa etanolia ja 512 ml kyllästettyä etanolista kloorivetyä, ja seosta hydrattiin huoneenlämpötilassa ja -paineessa, kunnes teoreettinen määrä vetyä oli sitoutunut. Seos suodatettiin, suodos väkevöitiin ja siihen lisättiin etyyliasettaattia, jolloin saatiin 230,6 g 2-amino-4-metyyli-3-okso-pentanoaatti-hydrokloridia, sulamispiste $129-131^{\circ}\text{C}$ (dek.). 50,5 g tästä aminoketonista liuotettiin 180 ml:aan uudelleentislattua formamidia, ja liuosta kuumennettiin lämpötilassa 120°C kaksi tuntia, lämpötilassa 130°C yksi tunti ja lopuksi lämpötilassa 140°C kaksi tuntia. Jäähdytyksen jälkeen seos suodatettiin, ja kiteinen tuote pestiin vedellä, jolloin saatiin 22 g yhdistettä etyyli-4-isopropyyli-5-karbetoksi-imidatsoli, sulamispiste $177-178^{\circ}\text{C}$.

108 g tätä esterä vietiin soxhlet-laitteeseen ja pelkistettiin käyttäen 34,5 g litiumalumiinihydridiä tetrahydrofuraanissa, jolloin saatiin 62,3 g yhdistettä 4-hydroksimetyyli-5-isopropyyli-imidatsoli, sulamispiste $121-123^{\circ}\text{C}$.

- c) 4-metyyli-3-hydroksimetyyli-1,2,4-triatsoli (esimerkki 13)

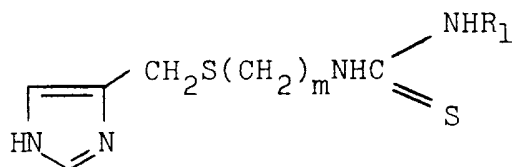
57 g etoksiasetyylikloridia lisättiin hitaasti lämpötilassa $0,5^{\circ}\text{C}$ liuokseen, joka sisälsi 53,5 g 4-metyylitiosemikarbatsidia 500 ml:ssa kuivaa pyridiiniä. Seoksen annettiin lämmitä huoneenlämpötilaan ja hämmennystä jatkettiin 18 tunnin ajan. Alennetussa paineessa suoritettua väkevöinnin jälkeen jäännöstä käsiteltiin liuoksella, joka sisälsi 21,4 g natriumia 500 ml:ssa etanolia, ja seosta kuumennettiin 24 tunnin ajan paluuvirtausta käyttäen. Väkevöinnin ja suolahapolla suoritettua happamaksi tekemisen jälkeen muodostui kiinteä aine. Osittaisen väkevöinnin jälkeen kiinteä aine erotet-

tiin ja kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista, jolloin saatiin 53 g yhdistettä 3-etoksimetyyli-4-metyyli-1,2,4-triatsoliini-5-tioni, sulamispiste 137-138°C.

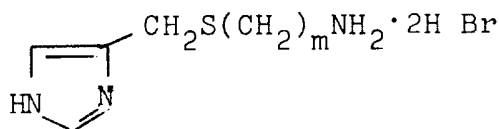
44 g:sta tionia poistettiin rikki lisäämällä siihen lämpötilassa 15-20°C hitaasti liuos, joka oli valmistettu 75 ml:sta suolahappoa, 150 ml:sta vettä ja 1,5 g:sta natriumnitriittiä. Kun seos oli tehty emäksiseksi natriumkarbonaatilla ja väkevöity, jäännös uutettiin etanoli-eetteriseoksella (1:1) ja tislattiin, jolloin saatiin 30 g yhdistettä 3-etoksimetyyli-4-metyyli-1,2,4-triatsoli, kiehumapiste 154-156°C paineessa 0,05 mmHg. Liuosta, joka sisälsi 15 g yllämainittua yhdistettä 48 %:ssa kloorivedyn vesiliuoksessa (150 ml), kuumennettiin 24 tunnin ajan paluuvirtausta käyttäen, liuos väkevöitiin kuiviin, ja jäännös käytettiin välittömästi reaktioon systeamiinihydrokloridin ja bromivetyhapon kanssa.

Esimerkit 25-27

Kaksivaiheisia menetelmiä, joita on kuvattu esimerkeissä 3-24, käytettiin seuraavan kaavan



jossa R:llä on taulukossa 2 ilmoitettu merkitys, mukaisten yhdisteiden valmistamiseen. Jokaisessa tapauksessa välituotteena olevan amiinin kaava oli muotoa:



Taulukossa 2 on esitetty symbolien m ja R₁ arvot sekä kunkin tuotteen uudelleenkiteyttämisluiotin, sulamispiste ja alkuaiananalyysi.

Esimerkki 28

N-metyyli-N'-(2-(2-(4-imidatsolyyli)etyyli)tioetyyli)tiovirtsa-aine-dihydrojodidi

(1) Liuos, joka sisälsi 13,6 g 4(5)-(2-kloorietyyli)imidatsoli-hydrokloridia ja 9,3 g systeamiinihydrokloridia 100 ml:ssa tislattua vettä, lisättiin 30 minuutin aikana hämmentäen liuokseen, joka sisälsi kaliumhydroksidia (15,8 g, 85%) 40 ml:ssa vettä, huoneenlämpötilassa ja typpiatmosfäärissä. Lisäyksen jälkeen liuosta kuumennettiin 4 tuntia lämpötilassa 50°C. Ajoittain oli tarpeen lisätä muutamia tippoja kaliumhydroksidiliuosta tarkoituksena estää reaktioseoksen pH pienenemästä alle arvon 11. Sitten reaktioseos tehtiin happamaksi 2n-suolahapolla, haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa ja viimeiset vesijätteet poistettiin atseotrooppisen tislauksen avulla n-propanolia käyttäen. Jäännös uutettiin useita kertoja isopropyyli-alkoholilla, ja yhdistetyt uutteen lisättiin pikriinihapon kuumaan liuokseen isopropyylialkoholissa. Jäähdytyksen jälkeen saatiin 42,3 g yhdistettä 4(5)-(2-(2-aminoetyyli)tioetyyli)imidatsolidipikraatti, sulamispiste 225-226°C.

(2) Tämä dipikraatti muutettiin dihydrokloridiksi lisäämällä 200 ml väkevää suolahappoa ja sen jälkeen uuttamalla tolueenilla (5 x 50 ml). Vesiliuos haihdutettiin kuiviin, jäännös liuotettiin veteen ja liuos tehtiin emäksiseksi lisäämällä kaliumkarbonaatin vesiliuosta. Seos haihdutettiin kuiviin, ja jäännös uutettiin n-propanolilla, jolloin saatiin 4(5)-(2-(2-aminoetyyli)tioetyyli)imidatsolin raaka emäs n-propanolin poistamisen jälkeen. Liuosta, joka sisälsi 3,3 g tätä emästä ja 1,9 g metyyli-isotiosyanaattia 15 ml:ssa etanolia, kuumennettiin 30 minuutin ajan paluuvirtausta käyttäen. Jäähdytyksen jälkeen liuos haihdutettiin kuiviin, ja jäännös kromatografoitiin silikageeliä käyttäen. Eluutio etyyliasetaatti/metanoli-seoksella (3:2) ja tiettyjen värifraktioitten haihdutus aikaansaivat öljymäisen jäännöksen, joka tehtiin happamaksi jodivetyhapon vesiliuoksella (64%). Useaan kertaan suoritettu dekantoiminen eetterillä antoi tulokseksi keltaisen sakan, josta asetonitriilillä ja sen jälkeen eetterillä suoritettun pesun jälkeen saatiin yhdiste N-metyyli-N'-(2-(2-(4-imidatsolyyli)etyyli)tioetyyli)tiovirtsa-aine-dihydrojodidi, sulamispiste 143-145°C, likaisen valkoisena kiinteänä aineena. (Analyysitulokseksi saatiin: C 21,6; H 3,7; N 11,1; S 12,9; J 50,7. $C_9H_{16}N_4S_2 \cdot 2HJ$ edellyttää: C 21,6; H 3,6; N 11,2; S 12,8; J 50,7).

Esimerkki 29

N-(2-(4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)tiovirtsa-aine

(1) Liuosta, joka sisälsi 6,0 g 4(5)-(2-aminoetyyli)tiometyyli)-imidatsolia ja 6,0 g bentsoyyli-isotiosyanaattia 150 ml:ssa kloroformia, kuumennettiin 1 tunnin ajan paluuvirtausta käyttäen. Väkevöinnin ja etyyliasetaatti-isopropyliasetaatista suoritettun uudelleenkiteyttämisen jälkeen saatiin 7,5 g N-bentsoyyli-N'-(2-(4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)tiovirtsa-ainetta. Analyytteisesti puhtaan koetteen (vesipitoisesta isopropyylialkoholista) sulamispiste oli 126-128°C.

(2) 6,0 g bentsoyylivirtsa-ainetta lisättiin liuokseen, joka sisälsi 1,4 g kaliumkarbonaattia 80 ml:ssa vettä, lämpötilan ollessa 60°C. Liuos pidettiin tässä lämpötilassa 1 tunnin ajan, väkevöitiin pieneen tilavuuteen ja tehtiin happamaksi suolahapolla. Bentsoehappo poistettiin suodattamalla, ja suodos tehtiin emäksiseksi kaliumkarbonaatilla sekä väkevöitiin alennetussa paineessa. Isopropyylialkoholilla suoritettun uuttamisen ja väkevöinnin jälkeen tuote kiteytettiin isopropyliasetaatista. Uudelleenkiteytys vedestä tuotti 2,5 g N-(2-(4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)tiovirtsa-ainetta, sulamispiste 135-137°C. Analyysitulokseksi saatiin: C 38,9; H 5,5; N 26,1; S 29,6. $C_7H_{12}N_4S_2$ edellyttää: C 38,9; H 5,6; N 25,9; S 29,6.

Esimerkki 30

N-7(2-(4-metyyli-5-imidatsolyyli)metyyllitio)etyyli7tiovirtsa-aine

(a) Reaktio, jossa 5,0 g 4-metyyli-5-((2-aminoetyyli)tiometyyli)-imidatsolia ja 23,8 g bentsoyyli-isotiosyanaattia saatettiin reagoida keskenään esimerkissä 29 (1) esitettyä menetelmää käyttäen, antoi tulokseksi 24 g N-bentsoyyli-N'-7(2-(4-metyyli-5-imidatsolyyli)metyyllitio)etyyli7tiovirtsa-ainetta, sulamispiste 138-140°C (seoksesta isopropyylialkoholi-etyyliasetatti-eetteri). Vesipitoisesta isopropyylialkoholista suoritettun uudelleenkiteyttämisen jälkeen saadun analyytteisesti puhtaan koetteen sulamispiste oli 165-166°C.

(b) 22 g raakaa bentsoyylitiovirtsa-ainetta hydrolysoitiin kaliumkarbonaatilla käyttäen menetelmää, joka on esitetty esimerkissä 29 (1), jolloin saatiin 7,5 g N-7(2-(4-metyyli-5-imidatsolyyli)metyyllitio)etyyli7tiovirtsa-ainetta. Edelleen suoritettu uudelleenkiteyttäminen vedestä ja sen jälkeen seoksesta isopropyylialkoholi-eetteri antoi tulokseksi puhtaan tuotteen (3,8 g), sulamispiste 110-112°C. Analyysitulokseksi saatiin C 41,9; H 6,3; N 24,5; S 28,0.

$C_8H_{14}N_4S_2$ edellyttää: C 41,7; H 6,1; N 24,3; S 27,8.

Esimerkki 31

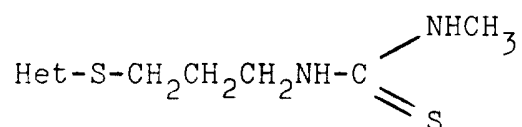
N-metyyli-N'-(3-(2-imidatsolyyilitio)propyyli)tiovirtsa-aine

(1) Liuosta, joka sisälsi 2 g 2-merkaptimidatsolia ja 1,14 ml 3-aminopropanolia bromivetyhapossa (48 %, 25 ml), kuumennettiin 25 tunnin ajan paluuvirtausta käyttäen. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin ja jäljelle jäänyt öljymäinen kiinteä aine kiteytettiin uudelleen kaksi kertaa etanoli/eetteri-seoksesta, jolloin saatiin 3,55 g yhdistettä 2-(3-aminopropyylimerkaptio)imidatsolidihydrobromidi, sulamispiste 160-162°C.

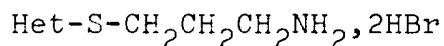
(2) 7 g tätä amiinidihydrobromidia muutettiin vapaaksi emäkseksi ja 1,75 g metyyli-isotiosyanaattia saatettiin reagoimaan tämän emäksen kanssa käyttäen esimerkissä 1 (2) esitettyä menetelmää, jolloin reaktioseoksen haihdutuksen jälkeen saatiin raakaa keltaista kiinteätä ainetta. Tämä raakatuote pestiin seoksella asetoni/isopropyyliasetaatti (1:1) ja kiteytettiin uudelleen vedestä, jolloin saatiin 3,46 g yhdistettä N-metyyli-N'-(3-(2-imidatsolyyilitio)propyyli)tiovirtsa-aine, sulamispiste 139-141°C. Analyysitulokseksi saatiin: C 41,5; H 6,1; N 24,1; S 27,7. $C_8H_{14}N_4S_2$ edellyttää: C 41,7; H 6,1; N 24,3; S 27,8.

Esimerkit 32-35

Esimerkeissä 31 (1) ja (2) esitettyä kaksivaihemenetelmää käytettiin kaavan



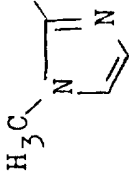
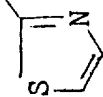
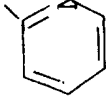
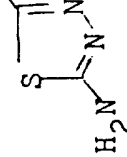
jossa symbolilla Het on seuraavassa taulukossa 3 mainittu merkitys. Liuotin, josta tuote kiteytettiin, sekä tuotteen sulamispiste ja alkuaineanalyysi on ilmoitettu taulukossa samoin kuin vastaavan välituotteena olevan kaavan



mukaisen amiinisuolan sulamispiste.

Taulukko 3

Tuote: N-metyyli-N'-/(3-(x x)tio)propyyli7tiovirtsa-aine

Esim. n:o	Het	Välituo- tedihyd- robromi- din Sp. (°C)	Kitey- tetty liuot- timesta (°C)	Sp. (°C)	Molekyyli- kaava	Alkuaineanalyysi					x x x
						C	H	N	S	Edellytetty C H N S	
32		164- 166	vesi	109- 111	$C_9H_{16}N_4S_2$	44,5	6,5	23,1	26,3	44,2 6,6 22,9 26,2	1-metyyli- 2-imidi- datso- lyyli
33		175- 178	vesi	67- 68	$C_8H_{13}N_3S_3$	38,6	5,3	16,9	38,9	38,8 5,3 17,0 38,9	2-tiat- soly- li
34		186- 188	etanoli- eetteri	40- 42	$C_{10}H_{15}N_3S_2 \cdot HCl$	43,4	6,0	15,1	23,0	43,2 5,8 15,1 23,1	2-pyri- dyli
35		185- 188	etanoli- eetteri	109- 110	$C_7H_{13}N_5S_3$	31,5	5,0	26,2	36,1	31,9 5,0 26,6 36,5	5-amino- 2-(1,3,4)- tiadiat- solyli

Esimerkki 36

N-metyyli-N'- β -(2-oksatsolyyli)tiopropyli γ tiovirtsa-aine

(1) 90 ml suolahappoa lisättiin hämmentäen liuokseen, joka sisälsi kaliumtiosyanaattia 1,8 litrassa etanolia. Epäorgaanisesta aineesta suoritettun suodatuksen jälkeen lisättiin 35,9 g glykolialdehydiä, ja saatua liuosta kuumennettiin 24 tunnin ajan paluuvirtausta käyttäen. Väkevöinti ja sitä seuraava jäähdytys antoi tulokseksi valkoisen kiinteän aineen, joka etanolista suoritettun uudelleenkiteyttämisen jälkeen antoi tulokseksi 30 g yhdistettä oksatsoli-2-tioli, sulamispiste 143-144°C.

(2) 13,4 g 3-bromipropyyliftaali-imidiä lisättiin hämmennettyyn liuokseen, joka sisälsi natriumetoksidia (1,15 g:sta natriumia) ja 5,1 g oksatsoli-2-tiolia 100 ml:ssa etanolia. Saatua liuosta kuumennettiin 2 1/2 tunnin ajan paluuvirtausta käyttäen, jonka jälkeen liuos väkevöitiin alennetussa paineessa. Jäännös hierrettiin 100 ml suuruisen vesierän kanssa, ja saatiin 14 g yhdistettä 2-(3-ftaaliimidopropyylitio)oksatsoli, sulamispiste 101°C. Uudelleenkiteyttämisen etanolista antoi tulokseksi puhtaan oksatsolin, sulamispiste 102-103°C.

(3) 5,3 g hydratsiinihydraattia lisättiin hämmentäen varovaisesti liuokseen, joka sisälsi 10 g 2-(3-ftaaliimidopropyylitio)oksatsolia 173 ml:ssa etanolia. Sitten liuosta kuumennettiin 25 minuutin ajan paluuvirtausta käyttäen. Jäähdytyksen ja ftaalihydratsidista suoritettun suodatuksen jälkeen suodos väkevöitiin alennetussa paineessa ja jäännös haihdutettiin uudelleen etanolista, jolloin saatiin raakaa 2-(3-aminopropyylitio)oksatsolia, joka pestiin kaksi kertaa eetterillä ja liuotettiin 60 ml:aan etanolia. 2,54 g metyyliisotiosyanaattia lisättiin, ja liuosta kuumennettiin 30 minuutin ajan paluuvirtausta käyttäen. Jäähdytyksen ja liukenemattomista aineista suoritettun suodatuksen jälkeen suodos väkevöitiin öljyksi, joka kromatografoitiin silikageelipylvässä etyyliasetaatin ollessa eluentina. Saatu tuote kiteytyi seoksesta etanoli-eetteri-n-heksaani ja antoi tulokseksi 2,4 g yhdistettä N-metyyli-N'- β -(2-oksatsolyyli)tiopropyli γ tiovirtsa-aine, sulamispiste 43-45°C. Analyysituloksena saatiin: C 41,7; H 5,9; N 18,3; S 27,5. $C_8H_{13}N_3OS_2$ edellyttäen: C 41,5; H 5,7; N 18,2; S 27,7.

Esimerkki 37

N-metyyli-N'- β -(4-metyyli-2-oksatsolyyli)tiopropyli γ tiovirtsa-aine

(1) Reaktio, jossa 5,8 g 4-metyylioksatsoli-2-tiolia ja 13,4 g

3-bromipropyyliftaali-imidiä saatettiin reagoimaan keskenään käyttäen esimerkissä 36 esitettyjä ehtoja, antoi tulokseksi 14 g yhdistettä 4-metyyli-2-(3-ftaali-imidopropyylitio)oksatsoli, sulamispiste $92-93^{\circ}\text{C}$ (etanoli-eetteri).

(2) Käsiteltäessä keskenään 3,0 g ftaali-imidoyhdistettä ja 1,53 g hydratsiinia ja saattamalla sen jälkeen tuote reagoimaan suoraan metyyli-tioisosyanaatin (0,73 g) kanssa käyttäen esimerkissä 36 esitettyjä ehtoja, saatiin tulokseksi 1,0 g yhdistettä N-metyyli-N'- $\overline{13}$ -(4-metyyli-2-oksatsolyyli)tiopropyyli $\overline{7}$ tiovirtsa-aine, sulamispiste $73-74^{\circ}\text{C}$ (seoksesta etanoli-eetteri-n-heksaani). Analyysitulokseksi saatiin C 44,0; H 6,2; N 17,1; S 25,9. $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}_2$ edellyttää: C 44,1 H 6,2; N 17,1; S 26,1.

Esimerkki 38

N-metyyli-N'- $\overline{12}$ -(4-imidatsolyylimetoksi)etyyli $\overline{7}$ tiovirtsa-aine

(1) Suspensiota, joka sisälsi 14,7 g 4-(2-kloorietoksimetyyli)-imidatsolihydrokloridia ja 9,8 g natriumatsidia 103 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia, hämmennettiin 5 tunnin ajan lämpötilassa 95°C , jonka jälkeen seoksen annettiin seistä huoneenlämpötilassa yön yli. Vedellä suoritettun laimennuksen ja suodatuksen jälkeen suodos väkevöitiin ja jäännös puhdistettiin kromatografian avulla kuivassa alumiinioksidipylväässä etanolia käyttäen. Tuote tehtiin emäksiseksi liuoksella, joka sisälsi 6,5 g kaliumkarbonaattia 3 ml:ssa vettä, ja vedetön jäännös uutettiin isopropyylialkoholilla (3 x 50 ml). Uutteiden väkevöinti antoi tulokseksi 7,2 g yhdistettä 4-(2-atsidoetoksimetyyli)imidatsoli. Kun 7,2 g atsidoyhdistettä hydrattiin 142 ml:ssa isopropyylialkoholia platinaoksidikatalyytin (3,0 g) yllä, saatiin 6,48 g yhdistettä 4-(2-aminoetoksimetyyli)imidatsoli. Monopikraattimonohydrokloridikoetteen sulamispiste oli $139-140^{\circ}\text{C}$ (nitrometaanista). Analyysituloksena saatiin: C 35,4; H 3,8; N 20,5; Cl 8,8. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_6\text{O}_8$ edellyttää: C 35,4; H 3,7; N 20,7; Cl 8,7.

(2) 2,24 g 4-(2-aminoetoksimetyyli)imidatsolia saatettiin tavannukaisesti reagoimaan sellaisen liuoksen kanssa, joka sisälsi 1,21 g metyyli-isotiosyanaattia 25 ml:ssa isopropyylialkoholia. Raakatuote puhdistettiin kromatografian avulla ensin silikageelipylväässä etyyliasetaatin ollessa eluenttina ja sen jälkeen kuivassa alumiinioksidipylväässä kloroformia käyttäen. Lopullinen tuote kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista ja saatiin 0,80 g N-metyyli-N'- $\overline{12}$ -(4-imidatsolyylimetoksi)etyyli $\overline{7}$ tiovirtsa-ainetta, sulamispiste $96-98^{\circ}\text{C}$. Analyysitulokseksi saatiin: C 44,6; H 6,5; N 26,0; S 14,7. $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$

edellyttää: C 44,8; H 6,6; N 26,2; S 15,0.

Esimerkki 39

N-metyyli-N'-/2-((4-metyyli-5-imidatsolyyli)metyylitio)etyyli7-virtsa-aine

Seosta, joka sisälsi 5,1 g 4-metyyli-5-((2-aminoetyyli)tio-metyyli)imidatsolia ja 2,0 g metyyli-isosyanaattia asetonitriilissä, kuumennettiin 18 tuntia paineastiassa lämpötilan ollessa 100°C. Jäähdytyksen jälkeen muodostunut kiinteä aine erotettiin ja kiteytettiin uudelleen isopropyylialkoholi-asetonitriilistä, jolloin saatiin 4,0 g N-metyyli-N'-/2-((4-metyyli-5-imidatsolyyli)metyyli-tio)etyyli7virtsa-ainetta, sulamispiste 158-159°C. Analyysitulokseksi saatiin: C 47,4; H 7,1; N 24,5; S 14,4. C₉H₁₆N₄OS edellyttää: C 47,3; H 7,1; N 24,5; S 14,0.

Esimerkki 40

N-metyyli-N'-/72-(5-tiatsolyyli)metyylitio)etyyli7tiovirtsa-aine

(1) Reaktio, jossa 2,01 g 5-hydroksimetyyllitiatsolia ja 1,99 g systeamiinihydrokloridia saatettiin reagoimaan keskenään bromivedyn vesiliuoksessa käyttäen esimerkissä 1 (1)(a) esitettyä menetelmää, antoi tulokseksi 4,85 g yhdistettä 5-((2-aminoetyyli)tio-metyyli)-tiatsolidihydrobromidi, sulamispiste 191-194°C (metanolista).

(2) Reaktio, jossa 2,24 g 5-((2-aminoetyyli)tiometyyli)tiatsolia ja 0,94 g metyyli-isotiosyanaattia saatettiin reagoimaan keskenään 10 ml:ssa etanolia, antoi tulokseksi tiovirtsa-aineen, joka puhdistettiin kromatografian avulla silikageelipylvässä etyyliasetaatin ollessa eluenttina. Uudelleenkiteytys seoksesta isopropyyli-asetaatin-metyylietyyliketoni-eetteri tuotti 2,1 g yhdistettä N-metyyli-N'-/72(5-tiatsolyyli)metyylitio)etyyli7tiovirtsa-aine, sulamispiste 86-88°C. Analyysitulokseksi saatiin: C 38,6; H 5,4; N 16,9; S 38,6. C₈H₁₃N₃S₃ edellyttää: C 38,8; H 5,3; N 17,0; S 38,9.

Esimerkki 41

N-metyyli-N'-/72-(2-pyridyyli)metyylitio)etyyli7virtsa-aine

Reaktio, jossa 7,0 g 2-/72-aminoetyyli)tiometyyli7pyridiiniä ja 2,7 g metyyli-isosyanaattia saatettiin reagoimaan keskenään esimerkissä 39 esitetyllä tavalla, antoi tulokseksi N-metyyli-N'-/72-(2-pyridyyli)metyylitio)etyyli7virtsa-ainetta, sulamispiste 63-66°C (seoksesta asetonitriili/eetteri).

Esimerkki 42

N-metyyli-N'- $\bar{2}$ -((3-amino-2-pyridyyli)metyylitio)etyyli $\bar{7}$ tiovirtsa-aine

(1) Litiumaluminiumhydridiä (3,2 g) lisättiin annoksena liuokseen, jossa oli etyyli-3-aminopikolinaattia (6,8 g) kuivassa eetterissä (150 ml) typpi-atmosfäärissä sekoittaen ja jäähdyttäen. Lisäyksen jälkeen suspensiota kuumennettiin palautusjäähdyttään 30 min ja laimennettiin eetterillä (150 ml), sen jälkeen se jäähdytettiin lisäten vettä (3,2 ml), laimeaa natriumhydroksidia (3,2 ml) ja vettä (9,6 ml). Lietettä sekoitettiin huoneen lämpötilassa 30 min, magnesiumsulfaattia lisättiin ja kaikki suodatettiin, jäännös pestiin hyvin eetterillä. Väkevöimällä ja käsittelemällä jäännöstä sen jälkeen kloorivedyllä eetterissä, antoi 3-amino-2-hydroksimetyylylipyridiini-hydrokloridia (0,2 g), sp. 292-300°C, joka uudelleenkiteytettiin metanoli-eetteristä ilman, että sulamispiste olisi muuttunut.

(2) Liuosta, jossa oli 3-amino-2-hydroksimetyylylipyridiinihydrokloridia 3,4 g ja kysteamiinihydrokloridia (2,38 g) vesipitoisessa bromivetyhapossa (50 ml 48 %) keitettiin palautusjäähdyttään 12 tuntia. Väkevöimällä alennetussa paineessa ja uudelleen haihuttamalla jäännös etanolin kanssa antoi keltaisen kiintoaineen (7,5 g), joka uudelleenkiteytettiin metanoli-eetteristä, jolloin saatiin 3-amino-2- $\bar{7}$ (2-aminoetyyli)tiometyyli $\bar{7}$ pyridiiniidihydrobromidia (5,8 g), sp. 195-196°C.

(3) 3-amino-2- $\bar{7}$ (2-aminoetyyli)tiometyyli $\bar{7}$ pyridiiniä (3,0 g, valmistettiin dihydrobromidin ja kaliumkarbonaatin vesipitoisesta lietteestä uuttamalla etanoli-eetterillä 2:1) liuotettiin etanoliin (25 ml), metyyli-isotiosyanaattia (1,16 g) lisättiin ja liuosta keitettiin sen jälkeen palautusjäähdyttään 30 min. Jäännös trituroitiin eetterillä, jolloin saatiin kiinteä aine (3,4 g, sp. 98-100°C). Uudelleenkiteyttämällä isopropyyliaasetaatista saatiin N-metyyli-N'- $\bar{2}$ -((3-amino-2-pyridyyli)metyylitio)etyyli $\bar{7}$ tiovirtsa-ainetta kolmena fraktiona, sp. 99,5-100,5 (1,33 g), sp. 100-101°C (1,04 g) ja sp. 99-100°C (1,0 g).

Analyysitulokseksi saatiin: C 47,2; H 6,3; N 21,7; S 24,4;

C₁₀H₁₆N₄S₂ edellyttää: C 46,8; H 6,3; N 21,9; S 25,0.

Esimerkki 43

N-metyyli-N'- $\bar{2}$ -(3-isoksatsolyylimetyylitio)etyyli $\bar{7}$ tiovirtsa-aine

a) Liuosta, jossa oli 3-kloorimetyyli-isoksatsolia (5,8 g) ja kysteamiinihydrokloridia (6,25 g) vesipitoisessa bromivetyhapossa

(48 %, 100 ml) keitettiin palautusjäähdyttään 6 tuntia. Väkevöimällä veden läsnäollessa ja sen jälkeen n-propanolin läsnäollessa ja uudelleenkiteyttämällä jäännös sen jälkeen isopropyylialkoholi-etanolista saatiin 3-7(2-aminoetyyli)tiometyyli7isoksatsolihydrobromidi, sp. 131-133°C.

Analyysitulokseksi saatiin: Br 33,6; S 13,7;

C₆H₁₀N₂OSHBBr edellyttää: Br 33,4; S 13,4.

b) Liuosta, jossa oli 3-7(2-aminoetyyli)tiometyyli7isoksatsolia (2,44 g, uutettiin hydrobromidista ja kaliumkarbonaatista eetteri-etanolilla 3:1) ja metyyli-isotiosyanaattia (1,36 g) absoluutisessa etanolissa (40 ml) keitettiin palautusjäähdyttään 1,5 tuntia. Väkevöimällä ja puhdistamalla sen jälkeen kromatograafisesti piigeelikolonnilla käyttäen eetteriä eluointiaineena saatiin N-metyyli-N'-7(3-isoksatsolyylimetyyllitio)etyyli7tiovirtsa-ainetta värittömänä öljynä (2,5 g).

Analyysitulokseksi saatiin: C 41,3; H 6,2; N 18,2; S 27,3;

C₈H₁₃N₂O₂S edellyttää: C 4,5; H 5,7; N 18,2; S 27,7.

Esimerkki 44

N-metyyli-N'-7(1,4-dimetyyli-2-imidatsolyyli)metyyllitio)etyyli7tiovirtsa-aine

(1) 1,4-dimetyyli-imidatsolin (5,65 g) reaktio n-butyylilitiumin kanssa, jota seurasi käsittely formaldehydillä 3-hydroksimetyyli-5,6,7,8-tetrahydroimidatso71,5-a7pyridiinin valmistamiseksi selostetun menetelmän mukaisesti, antoi 1,4-dimetyyli-2-hydroksimetyyli-imidiatsolia (2,71 g), sp. 125-126°C (etyyliasetatti-petrolieetteri).

(2) 1,4-dimetyyli-2-hydroksimetyyli-imidatsolin (2,5 g) reaktio kysteamiinihydrokloridin (2,5 g) kanssa vesipitoisessa bromivetyhapossa esimerkissä 1 (1) (a) selostetulla menetelmällä antoi 1,4-dimetyyli-2-7(2-aminoetyyli)tiometyyli7imidatsolidihydrobromidia (6,2 g), sp. 161-163°C (isopropyylialkoholi-metanolista).

(3) 1,4-dimetyyli-2-7(2-aminoetyyli)tiometyyli7imidatsolin (valmistettu 6,2 g:sta dihydrobromidia) reaktio metyyli-isotiosyanaatin (1,34 g) kanssa etanolissa (50 ml), ja seuraava kromatografointi piigeelikolonnilla etyyliasetatti-etanolilla (9:1) eluointiaineena, antoi N-metyyli-N'-7(1,4-dimetyyli-2-imidatsolyyli)metyyllitio)etyyli7tiovirtsa-ainetta (2,1 g).

Analyysitulokseksi saatiin: C 46,8; H 6,9; N 21,5; S 24,9;

C₁₀H₁₈N₄S₂ edellyttää: C 46,5; H 7,0; N 21,7; S 24,8.

Esimerkki 45

N-metyyli-N'- $\underline{2}$ -(4-trifluorimetyyli-5-imidatsolyyli)metyyllitio)-etyyli $\underline{7}$ tiovirtsa-aine

Seosta, jossa oli etyyli-2-kloori-4,4,4-trifluoriasetaattia (65,7 g), tislattua formamidia (135 g) ja 11 ml vettä kuumennettiin 128-130°C:ssa 1,5 tuntia. Jäähdytyksen jälkeen lisättiin yhtä suuri tilavuus jääkylmää vettä 4-trifluorimetyyli-5-karbetoksi-imidatsolin aikaansaamiseksi, sp. 184-186°C (vesipitoisesta metanolista).

Esterin (9,4 g) pelkistäminen 2,4 g:lla litiumaluminiumhydridiä tetrahydrofuraanissa antoi 5-hydroksimetyyli-4-trifluorimetyyli-imidatsolia, erotettuna sen pikraattina, sp. 135,5-137,5°C (vesipitoisesta isopropyylialkoholista).

Pikraatti (5,3 g) liuotettiin 48 %:seen bromivetyhapon vesiliuokseen ja uutettiin tolueenilla pikriinihapon poistamiseksi. 1,52 g kysteamiinihydrokloridia lisättiin vesifaasiin ja hapanta liuosta keitettiin palautusjäähdyttään 12 tuntia. Väkevöimällä ja trituroimalla jäännöstä etanoli-eetterillä saatiin 4-trifluorimetyyli-5- $\underline{7}$ (2-aminoetyyli)tiometyyli-imidatsolididihydrobromidia (3,2 g) sp. 179-182°C. Tekemällä emäksiseksi ja sen jälkeen käsittelemällä metyyli-isotiosyanaatilla saatiin N-metyyli-N'- $\underline{2}$ -(4-trifluorimetyyli-5-imidatsolyyli)metyyllitio)etyyli $\underline{7}$ tiovirtsa-ainetta.

Esimerkki 46

N-metyyli-N'- $\underline{2}$ -(2-pyrimidyyli)metyyllitio)etyyli $\underline{7}$ tiovirtsa-aine

Seosta, jossa oli 5,6 g 5-bromi-2-hydroksimetyylipyrimidiiniä ja 5,6 g magnesiumoksidia vesi/etanolissa (2:1) saatettiin alttiiksi hydrogenolyysille 10 % palladium-hiilellä yli 0,5 tunnin ajan. Suodattamalla, väkevöimällä ja uuttamalla eetterillä jäännöksen vesiliuoksesta saatiin 1,85 g 2-hydroksimetyylipyrimidiiniä juoksevan nesteen muodossa.

2-hydroksimetyylipyrimidiinin reaktio kysteamiinin kanssa, jota seurasi tuotteen lisäreaktio metyyli-isotiosyanaatin kanssa esimerkeissä 1 ja 2 selostettujen menetelmien mukaisesti, antoi N-metyyli-N'- $\underline{2}$ -(2-pyrimidyyli)metyyllitio)etyyli $\underline{7}$ tiovirtsa-ainetta.

Esimerkki 47

N-metyyli-N'- $\underline{2}$ -(2-pyratsinyyli)metyyllitio)etyyli $\underline{7}$ tiovirtsa-aine

(1) 2-kloorimetyylipyratsiinia (6,4 g) lisättiin 20 minuutin kuluessa liuokseen, joka oli vasta valmistettu 0,23 g:sta natriumia etanolissa (50 ml), johon 5,7g kysteamiinihydrokloridia oli lisätty asteittain 0°C:ssa ja sekoitettiin tässä lämpötilassa 2 tuntia.

Lopuksi saatua suspensiota sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli, hapotettiin suolahapolla (pH 5) ja väkevöitiin alennetussa paineessa. Kuivaa jäännöstä uutettiin etanolilla ja uutteen suodatettiin sekä väkevöitiin, jolloin saatiin raakatuotetta. Uuttamalla isopropyylialkoholilla poistaen hieman polymeeriä ainetta ja lisäämällä eetteriä saatiin 3,5 g kermanväristä kiintoainetta, joka uudelleen kiteytettiin etanoli-eetteristä 2-(2-aminoetyyli)tiometyyli-pyratsiinihydrokloridin aikaansaamiseksi, sp. 144-146°C.

(2) Amiinihydrokloridi (1,6 g) saatettiin reagoimaan vapaaksi emäkseksi käyttäen kaliumkarbonaattia ja saatettiin reagoimaan 0,61 g:n kanssa metyyli-isotiosyanaattia etanolissa tavanomaista tietä. Uudelleenkiteyttämällä etanolista saatiin N-metyyli-N'-2-(2-pyratsiinyli)metyylitio)etyyli-tiovirtsa-ainetta 0,88 g, sp. 99,5-100,5°C. Analyysitulokseksi saatiin: C 44,6; H 5,9; N 22,8; S 26,5; $C_9H_{14}N_4S$ edellyttää: C 44,6; H 5,8; N 23,1; S 26,5.

Esimerkki 48

N-2-(4-metyyli-5-imidatsolyyli)metyylitio)etyyli-tiovirtsa-aine

Liuosta, jossa oli 3,33 g 4-metyyli-5-2-(2-amino-etyyli)tio-metyyli-imidatsoli-dihydrobromidia, 0,81 g kaliumsyanaattia ja 0,69 g kaliumkarbonaattia 30 ml:ssa vettä kuumennettiin 80-90°C:ssa 3 tuntia. Väkevöimällä alennetussa paineessa ja uuttamalla jäännös n-propanolilla antoi raakatuotteen, joka kromatografoitiin piigeelekolonilla käyttäen etyyliasetatti-etanolia (5:1) eluointiaineena. Uudelleenkiteyttämällä isopropyylialkoholii-eetteristä ja lopuksi asetonitriilistä antoi 0,8 g N-2-(4-metyyli-5-imidatsolyyli)metyylitio)etyyli-tiovirtsa-ainetta, sp. 148-149°C.

Analyysitulokseksi saatiin: C 44,6; H 6,5; N 25,7; S 15,0;

$C_8H_{14}N_4OS$ edellyttää: C 44,8; H 6,6; N 26,1; S 15,0.

Esimerkki 49

N-metyyli-N'-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)metyylitio)etyyli-tiovirtsa-aine

(1) Seosta, jossa oli 9,0 g 2-amino-4-kloorimetyylitiatsolihydrokloridia ja 55,3 g kysteamiinihydrokloridia 100 ml:ssa etikkahappoa keitettiin palautusjäähdyttämällä 18 tuntia. Väkevöinnin jälkeen saatua raakatuotetta käsiteltiin pikriinihapolla etanolissa, jolloin saatiin 2-amino-4-2-(2-aminoetyyli)tiometyyli-tioatsolidipikraattia, sp. suurin piirtein 200-210°C (etanolista).

(2) Pikraatti saatettiin reagoimaan vapaaksi emäkseksi lisäämällä

suolahappoa, poistamalla pikriinihappo tolueeniuuttauksella, teke-
mällä emäksiseksi kaliumkarbonaatilla ja uuttamalla vesipitoinen
jäännös etanoli-eetterillä. Emäksen (1,89 g) reaktio 0,73 g:n kanssa
metyyli-isotiosyanaattia 10 ml:ssa etanolia antoi tavanomaiseen ta-
paan raakaa tiiovirtsa-ainetta. Kromatografoimalla piigeelekolonnilla
käyttäen etyyliasetaattia eluointiaineena ja uudelleenkiteyttämällä
sen jälkeen isopropyylialialkoholi-isopropyyliasetaatista antoi
N-metyyli-N'- $\bar{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)metyyllitio)etyyli $\bar{7}$ tiiovirtsa-
ainetta 1,0 g, sp. 136-140°C.

Analyysitulokseksi saatiin: C 37,1; H 5,5; N 20,8; S 36,3;

$C_8H_{14}N_4S_3$ edellyttää: C 36,6; H 5,4; N 21,3; S 36,7.

Esimerkki 50

N-metyyli-N'- $\bar{3}$ -(4-imidatsolyylimetoksi)propyyli $\bar{7}$ tiiovirtsa-aine

(1) 13,5 g natriumia lisättiin 3 tunnin aikana 450 ml:an propaani-
1,3-diolia typpi-atmosfäärissä 70°C:ssa sekoittaen. Tätä liuosta li-
sättiin 20 minuutin aikana 4-kloorimetyyli-imidatsoli-hydrokloridin
(50,0 g) sekoitettuun liuokseen typpi-atmosfäärissä 40-60°C:ssa.
Kuumentamalla sen jälkeen 60-65°C:ssa 3 tuntia ja jäädyttämällä sen
jälkeen yön yli, suodattamalla ja väkevöimällä saatiin 4-(3-hydroksi-
propoksi)metyyli-imidatsolia. Seuraava reaktio tienylykloridin
kanssa antoi 4-(3-klooripropoksi)metyyli-imidatsoli-hydrokloridia
(38,3 g).

(2) Saattamalla tämä kloridi (36,2 g) reagoimaan 22,4 g:n kanssa
natriumatsidia kuivassa dimetyyli-formamidissa 95°C:ssa 3 tuntia
ja kuiva-kolonnikromatografoimalla aluminiumilla käyttäen etanolia
eluointiaineena, saatiin 4-(3-atsidopropoksi)metyyli-imidatsolia,
jota puhdistettiin edelleen samalla menetelmällä käyttäen kloro-
formia eluointiaineena. 2,95 g atsidia 200 ml:ssa etanolia hydrat-
tiin platinaoksidi-katalysaattorilla, jolloin saatiin 2,42 g 4-(3-
aminopropoksi)metyyli-imidatsolia.

(3) Saattamalla 2,42 g amiinia reagoimaan 1,25 g:n kanssa metyyli-
isotiosyanaattia etanolissa huoneen lämpötilassa 65 tuntia ja kroma-
tografoimalla tuotetta sen jälkeen piigeelekolonnilla käyttäen etyy-
liasetaattia eluointiaineena, saatiin N-metyyli-N'- $\bar{3}$ -(4-imidatso-
lyylimetoksi)propyyli $\bar{7}$ tiiovirtsa-ainetta 0,49 g alhaisessa lämpötilas-
sa sulavana kiinteänä aineena.

Esimerkki 51

N-metyyli-N'- $\bar{2}$ -(3-isotiatsolyylimetyyllitio)etyyli $\bar{7}$ tiiovirtsa-aine

Valmistettiin liuos lisäämällä asteittain 2,03 g kysteamiinihydrokloridia 0,83 g:n natriumia liuotettuna 50 ml:an etanolia sekoittaen 0°C:ssa typpi-atmosfäärissä. Kahden tunnin sekoituksen jälkeen 0°C:ssa lisättiin 3,2 g 3-bromimetyyli-isotiatsolia tipottaen 15 minuutin aikana 0°C:ssa, minkä jälkeen reaktioseos pantiin syrjään yön yli huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen kun oli hapotettu pH-arvoon 3,5 suolahapolla, väkevöity ja uudestaan haihdutettu etanolilla, liuotettiin jäännös etanoliin, suodatettiin ja väkevöitiin, jolloin saatiin 3,5 g 3-/(2-aminoetyyli)tiometyyli/7isotiatsolihydrokloridia. Tämä muutettiin suoraan vapaaksi emäkseksi käsittelemällä kaliumkarbonaatin vesiliuoksella ja uuttamalla eetterillä. Uutot kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin amiiniemäksen valmistamiseksi öljynä (1,56 g). Amiini liuotettiin 10 ml:an etanolia, 0,66 g metyyli-isotiosyanaattia lisättiin ja liuosta keitettiin palautusjäähdyttään 30 min. Väkevöimällä ja sen jälkeen puhdistamalla raakatuotetta kromatografoimalla piigeelekolonnilla käyttäen etyyliasetaattia eluointiaineena ja sen jälkeen kromatografoimalla aluminiumoksidikolonnilla käyttäen eluointiaineena benseeni/etyyliasetaattia, saatiin N-metyyli-N'-/2-(3-isotiatsolyyli-metyylitio)etyyli/7tiovirtsa-ainetta.

Analyysitulokseksi saatiin: C 38,9; H 5,4; N 16,5; S 38,3;

$C_8H_{13}N_3S_3$ edellyttää: C 38,8; H 5,3; N 17,0; S 38,9.

Esimerkki 52

N-metyyli-N'-/2-((4-bromi-3-isotiatsolyyli)metyylitio)etyyli/7tiovirtsa-aine

4-bromi-3-(bromimetyyli)isotiatsolin (8,5 g) reaktio 3,76 g:n kanssa kysteamiinia (kysteamiinihydrokloridista) suoritettiin samoissa olosuhteissa kuin on selostettu esimerkissä 51. Reaktiosta saatiin 4-bromi-3-/(2-aminoetyyli)tiometyyli/7isotiatsolihydrobromidia, joka uudelleenkiteyttämisen jälkeen etanoli-eetteristä ja asetonitriilistä antoi 4,05 g neuloja, sp. 111-112°C. 2,73 g amiiniemästä erotettiin tekemällä emäksiseksi natriumhydroksidilla ja uuttamalla kloroformilla ja liuottamalla sen jälkeen etanoliin ja käsittelemällä 0,78 g:lla metyyli-isotiosyanaattia. Liuosta keitettiin palautusjäähdyttään 30 min, väkevöitiin ja jäännös trituroitiin eetterillä, jolloin saatiin 2,9 g kiteistä tiovirtsa-ainetta, sp. 60-61°C. Uudelleenkiteyttämällä isopropyliasetaatista saatiin N-metyyli-N'-/2-((4-bromi-3-isotiatsolyyli)metyylitio)etyyli/7tiovirtsa-ainetta 2,3 g neuloina, sp. 62-63°C.

Analyysitulokseksi saatiin: C 29,5; H 3,8; N 12,9; Br 24,6; S 29,3;
 $C_8H_{12}BrN_3S_3$ edellyttää: C 29,5; H 3,7; N 12,9; Br 24,5; S 29,5.

Esimerkki 53

N-metyyli-N'- $\frac{1}{2}$ -((5-hydroksi-2-pyridyyli)metyylitio)etyyli $\frac{1}{2}$ tio-
 virtsa-aine

(a) Seos, jossa oli 16,2 g 2-hydroksimetyyli-5-hydroksipyridiini-
 hydrokloridia ja 11,4 g kysteamiinihydrokloridia palautusjäähdytetys-
 sä kiehuvaassa 48 %:ssa bromivetyhapossa antoi 23 g 2-((2-amino-
 etyyli)-tiometyyli)-5-hydroksipyridiinidihydrobromidia
 sp. 210-212°C (metanoli).

(b) 2-((2-aminoetyyli)tiometyyli-5-hydroksipyridiinin (dihydro-
 bromidista 13,5 g) reaktio metyyli-isotiosyanaatin (2,84 g) kanssa
 antoi 7,5 g N-metyyli-N'- $\frac{1}{2}$ -((5-hydroksi-2-pyridyyli)metyylitio)-
 etyyli $\frac{1}{2}$ tiovirtsa-ainetta, sp. 130-132°C (vesi).

Analyysitulokseksi saatiin: C 46,9; H 5,7; N 16,5; S 24,9 %;
 $C_{10}H_{15}N_3OS_2$ edellyttää: C 46,7; H 5,9; N 16,3; S 24,9 %.

Esimerkki 54

N-metyyli-N'- $\frac{1}{2}$ -(3-bromi-2-pyridyyli)metyylitio)etyyli $\frac{1}{2}$ tiovirtsa-
 aine

(a) Liuosta, jossa oli 2,38 g natriumnitriittiä 10 ml:ssa vettä
 lisättiin tipottain sekoitettuun seokseen, jossa oli 4,8 g 3-amino-
 2-hydroksimetyylipyridiiniä bromivetyhapon vesiliuoksessa (48 %, 10 ml) ja vedessä (5 ml) 0-5°C:ssa. Diatsoniumsuolan liuos lisättiin
 kupari(I)bromidin kuumaan liuokseen (2,5 g) 60 %:ssa bromivety-
 hapossa ja typen kehittymisen loputtua kuumennettiin seosta höyry-
 hauteella 1/2 tuntia, laimennettiin vedellä ja kyllästettiin rikki-
 vedyllä. Suodattamalla, väkevöimällä alhaiseen tilavuuteen ja uutta-
 malla kloroformilla saatiin 4,8 g 3-bromi-2-hydroksimetyyli-pyri-
 diiniä. Tämä liuotettiin bromivetyhapon vesiliuokseen (48 %, 50 ml),
 3,22 g kysteamiinihydrokloridia lisättiin ja saatua liuosta keitet-
 tiin palautusjäähdyttäen 6 tuntia. Väkevöimällä ja uudelleenkiteyt-
 tämällä sen jälkeen etanolin vesiliuoksesta saatiin 6,1 g 2-((2-
 aminoetyyli)-tiometyyli)-3-bromipyridiinidihydrobromidia, sp. 252-254
 °C.

Analyysitulokseksi saatiin: C 23,7; H 3,4; N 6,7; S 7,9;
 $C_8H_{11}BrN_2S \cdot 2HBr$ edellyttää: C 23,5; H 3,2; N 6,9; S 7,8.

(b) Saattamalla 3,48 g 2-((2-aminoetyyli)-tiometyyli)-3-bromi-
 pyridiiniä reagoimaan 1,23 g:n kanssa metyyli-isotiosyanaattia

60 ml:ssa etanolia, saatiin 1,4 g N-metyyli-N'- $\underline{2}$ -((3-bromi-2-pyridyylimettyylitio)etyyli $\underline{7}$ tiovirtsa-ainetta alhaisessa lämpötilassa sulavana kiintoaineena, kun oli kromatografoitu piigeelekolonnilla etyyliasetaatilla eluoiden.

Analyysitulokseksi saatiin: C 37,1; H 4,7; N 13,2; Br 25,1; S 19,9 %;
 $C_{10}H_{14}BrN_3S_2$ edellyttää: C 37,5; H 4,4; N 13,1; Br 25,0; S 20,0 %.

Esimerkki 55

N-metyyli-N'(3-(2-pyrimidyyli)tiopropyyli)tiovirtsa-aine

(1) Seosta, jossa ol 5,6 g pyrimidiini-2-tiolia ja 13,4 g 3-bromipropyyli $\underline{7}$ ftalimidia 100 ml:ssa etanolia, joka sisälsi 1,15 g natriumia, keitettiin palautusjähdyttään 20 tuntia, jolloin saatiin 2-(3-ftalimidopropyyli $\underline{7}$ tio)pyrimidiiniä, sp. 81,5-82,5 (etanoli-vedestä).

Analyysitulokseksi saatiin: C 60,1; H 4,6; N 13,9; S 10,6 %;
 $C_{15}H_{13}N_3O_2S$ edellyttää: C 60,2; H 4,4; N 14,0; S 10,7 %.

(2) Saattamalla 3,7 g ftalimido-yhdistettä reagoimaan 1,86 g:n kanssa hydratsiinia ja saattamalla tuote sen jälkeen reagoimaan suoraan 0,83 g:n kanssa metyyli-isotiosyanaattia, saatiin 1,9 g N-metyyli-N'- $\underline{3}$ -(2-pyrimidyyli)tiopropyyli $\underline{7}$ tiovirtsa-ainetta, sp. 120-121°C (etanoli-eetteristä).

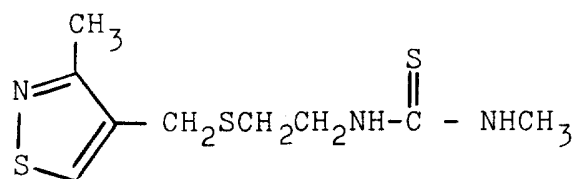
Analyysitulokseksi saatiin: C 44,7; H 5,8; N 22,8; S 26,1 %;
 $C_9H_{14}N_4S_2$ edellyttää: C 44,6; H 5,8; N 23,1; S 26,5 %.

Esimerkki 56

Saattamalla 3,0 g 4-hydroksimetyyli-3-metyyli-isotiatsolia reagoimaan 2,8 g:n kanssa kysteamiinihydrokloridia 50 ml:ssa 48 %:sta bromivetyhapon vesiliuosta esimerkin 1 (1) (a) mukaan saatiin 3-metyyli-4- $\underline{7}$ (2-aminoetyyli)tiometyyli $\underline{7}$ isotiatsoli $\underline{7}$ hydrobromidia. Emäs aikaansaadaan tekemällä emäksiseksi kaliumkarbonaatin vesiliuoksella, uuttamalla kloroformilla, kuivaamalla uutteen magnesiumsulfaatilla ja väkevöimällä. Saattamalla 5,0 g amiinia reagoimaan 1,94 g:n kanssa metyyli-isotiosyanaattia 25 ml:ssa etanolia keittäen palautusjähdytyksellä 30 min ja puhdistamalla tuotetta aluminiumoksidikolonnilla käyttäen bentseeniä eluointiaineena, saadaan N-metyyli-N'- $\underline{2}$ -(3-metyyli-4-isotiatsolyylimettyylitio)etyyli $\underline{7}$ tiovirtsa-ainetta keltaisena öljynä.

Analyysitulokseksi saatiin: C 40,8; H 5,9; N 16,1; S 36,4;
 $C_9H_{15}N_3S_3$ edellyttää: C 41,3; H 5,8; N 16,1; S 36,8.

N.M.R. (60 mHz DMSO-D₆:ssa)



Delta-arvo	Piikin tyyppi	Vastaavat protonit	Todettujen protonien lukumäärä
8,80	singletti	$\text{S}-\text{CH}_2-\text{H}$	1
7,5	multipletti	$\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}$	2
3,83	singletti	$\text{CH}_2\text{S}-$	-
3,62	multipletti	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$	
2,83	dubletti	NHCH_3	
2,6	multipletti	SCH_2CH_2	
2,43	singletti	CH_3	-

Esimerkki 57

N-2-(3-bromi-2-pyridylimetyyli)tioetyyli7virtsaa-aine

0,4 g kaliumsyanaattia ja 0,34 g kaliumkarbonaattia lisättiin liuokseen, jossa oli 2,0 g 2-(3-bromi-2-pyridylimetyyli)tioetyyliamiini-dihydrobromidia 10 ml:ssa vettä ja seosta kuumennettiin 80-85°C:ssa 3 tuntia ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös uutettiin n-propanolilla ja tämä aine puhdistettiin kromatograafisesti piigeelellä eluoiden etyyliasetatti/isopropanolilla (10:1) ja uudelleenkiteyttämällä etanolista otsikon yhdisteen aikaansaamiseksi, sp. 125°C.

Esimerkki 58

N-metyyli-N'-2-(2,5-dimetyyli-4-imidatsolyylimetyylitio)etyyli7-tiovirtsa-aine

Seosta, jossa oli 1,85 g 2-(2,5-dimetyyli-4-imidatsolyylimetyylitio)etyyliamiinia, 0,803 g metyyli-isotiosyanaattia ja 60 ml absoluuttista etanolia keitettiin palautusjäähdyttäen 8 tuntia

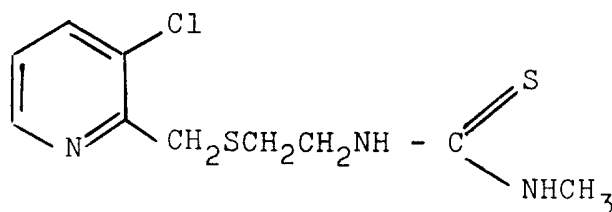
ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös uudelleenkiteytettiin 3 kertaa isopropanolista ja puhdistettiin kromatograafisesti piigeeelillä eluoiden etyyliasetaatti/metanolilla (2:1) otsikon yhdisteen aikaansaamiseksi (0,6 g), joka uudelleenkiteyttämisen jälkeen isopropanolista antoi sulamispisteekseen 119-121°C.

Analyysitulokseksi saatiin: C 46,6; H 7,3; N 21,2;

C₁₀H₁₈N₄S₂ edellyttää: C 46,5; H 7,0; N 21,7 %.

Esimerkki 59

N-metyyli-N'-2-(-3-kloori-2-pyridyyli⁻metyyli⁻tio)etyyli⁷tiovirtsa-aine
2-(3-kloori-2-pyridyyli⁻metyyli⁻tio)etyyliamiinidihydrobromidia, sp. 250-255°C, valmistettiin samalla tavalla kun on selostettu esimerkissä 1 (1) a, ja muutettiin vapaaksi emäkseksi käsittelemällä kaliumkarbonaatin vesiliuoksella ja uuttamalla eetteri/etanolilla (3:1). Tätä vapaata emästä käsiteltiin metyyli-isotiosyanaattilla esimerkin 1 (2) yleisissä olosuhteissa otsikon yhdisteen aikaansaamiseksi alhaisessa lämpötilassa sulavana kiintoaineena.

N.M.R. (60 MHz DMSO-D₆:ssa)

Delta-arvo	Piikin tyyppi	Vastaavat protonit	Todettujen protonien lukumäärä
2,61	multipletti	<u>SCH₂CH₂</u>)	5
2,84	dubletti	<u>NHCH₃</u>)	
		)	
3,62	multipletti	<u>CH₂CH₂NH</u>	2
3,99	singletti	<u>CH₂S</u>	2
7,2-7,7	multipletti	<u>NH-C(=S)-NH</u>)	3
"	multipletti	<u>H</u>)	
		)	
		)	
7,94	dubletti	<u>H</u>)	1
		)	
8,48	dubletti	<u>H</u>)	1
		)	

Esimerkki 60

N-metyyli-N'-[2-(3-fluori-2-pyridyylimetyylitio)etyyli]tiovirtsa-
aine.

2 cm³ tionyylikloridia lisättiin 15 minuutin aikana sekoitet-
tuun liuokseen, jossa oli 1,015 g 3-fluori-2-hydroksimetyylipyri-
diiniä 25 cm³:ssa etanolivapaata kloroformia huoneen lämpötilassa
ja seosta sekoitettiin vielä tunnin. Sen jälkeen liuos haihdutet-
tiin kuiviin, jolloin saatiin 1,54 g 3-fluori-2-kloorimetyylipyri-
diinihydrokloridia, sp. 95-98°C (suljettu koeputki).

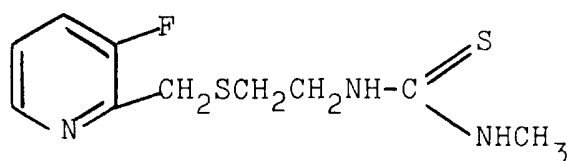
1,023 g kysteamiinihydrokloridia lisättiin liuokseen, jossa oli 0,621 g natriumia 40 cm³:ssa etanolia ja seosta sekoitettiin, jäähdytettiin 7°C:een, 1,49 g 3-fluori-2-kloorimetyylipyridiinihydrokloridia 30 cm³:ssa etanolia lisättiin 30 minuutin aikana ja seos jätettiin seisomaan yön yli huoneen lämpötilaan. Seos suodatettiin ja suodate haihdutettiin, jolloin saatiin jäännös, joka trituroitiin 50 cm³:lla natriumilla kuivattua eetteriä ja suodate haihdutettiin, jolloin saatiin 1,085 g 2-(2'-aminoetyylitiometyyli)-3-fluoripyridiiniä meripihkanvärisenä öljynä.

500 mg N-metyyli-isotiosyanaattia sekoitettiin liuoksen kanssa, jossa oli 196 mg 2-(2'-aminoetyylitiometyyli)-3-fluoripyridiiniä 5 ml:ssa etanolia huoneen lämpötilassa ja jätettiin yön yli. Liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin jäännös, joka kromatografoitiin piigeeilillä käyttäen eluointiainena 10 %:sta metanoli/kloroformia ja haihdutettiin kuiviin tyhjössä 55°C:ssa otsikon yhdisteen aikaansaamiseksi värittömänä öljynä (485 mg).

Analyysitulokseksi saatiin: C 46,11; H 5,66; N 16,40; S 22,50;

C₁₀H₁₄N₃F O₂ edellyttäen: C 46,31; H 5,44; N 16,20; S 24,72 %.

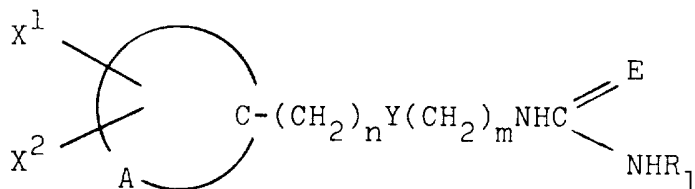
N.M.R.-spektri CDCl_3 :ssa 100 MHz:ssa osoitti seuraavat resonanssit:



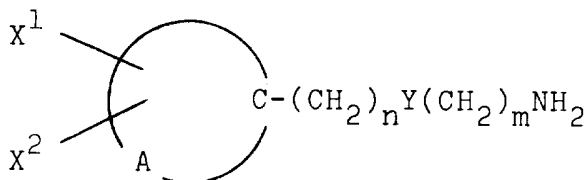
Delta-arvo	Piikin tyyppi	Vastaavat protonit	Todettujen protonien lukumäärä
8,33	multipletti		1
7,35	multipletti		2
6,87	multipletti		2
3,92	dubletti		4
3,75	multipletti		
2,93	dubletti		3
2,79	multipletti		2

Patenttivaatimukset

1. Analogiamenetelmä terapeuttisesti aktiivisen heterosyklisen urea- tai tioureayhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava



jossa A muodostaa yhdessä esitetyn hiiliatomin kanssa imidatsoli-, pyridiini-, tiatsoli-, isotiatsoli-, oksatsoli-, isoksatsoli-, pyratsoli-, triatsoli-, tiadiatsoli-, pyrimidiini-, pyratsiini- tai pyridatsiinirenkaan, tähteen A hiiliatomiin sitoutunut X^1 tarkoittaa vety- tai halogeeniatomia, 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää, hydroksyyli- tai aminoryhmää, tähteen A sekundääriseen tyypiatomiin sitoutunut X^2 tarkoittaa vetyatomia tai 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää, n on 0, 1 tai 2, m on 2 tai 3 ja $n + m$ on 3 tai 4, Y on happi- tai rikkiatomi ja E on happi- tai rikkiatomi, ja R_1 on vetyatomi, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä tai dimetyyliaminoetyyliryhmä, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on kaava

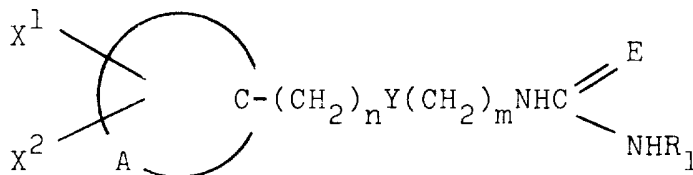


jossa A, X^1 , X^2 , n , m ja Y tarkoittavat samaa kuin yllä, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava R_2NCE , jossa E tarkoittaa samaa kuin yllä ja R_2 on natrium- tai kaliumatomi, asyyliiryhmä, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, tai dimetyyliaminoetyyli-ryhmä; ja kun R_2 on asyyliiryhmä tuote lopuksi deasyloidaan, jolloin saadaan yhdiste, jossa R_1 on vety.

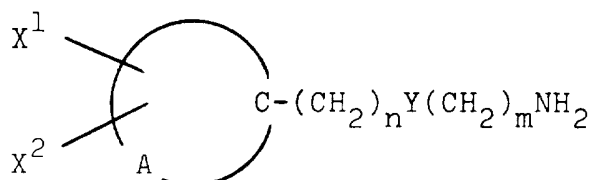
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Y ja E tarkoittavat rikkiä, n on 1, m on 2 ja R_1 on metyyli.

Patentkrav

1. Analogiförfarande för framställning av terapeutiskt aktiv heterocyklisk urea- eller tioureaförening med formeln



där A tillsammans med den förevisade kolatomen bildar en imidazol-, pyridin-, tiazol-, isotiazol-, oxazol-, isoxazol-, pyrazol-, triazol-, tiadiazol-, pyrimidin-, pyrazin- eller pyridazinring, X¹ som är bunden till kolatomen i resten A är en väte- eller halogenatom, en alkylgrupp med 1-4 kolatomer, en hydroxyl- eller aminogrupp, X² som är bunden till den sekundära kväveatomen i resten A är en väteatom eller en alkylgrupp med 1-4 kolatomer, n är 0, 1 eller 2, m är 2 eller 3 och n + m är 3 eller 4, Y är en syre- eller svavelatom, E är en syre- eller svavelatom, och R₁ är en väteatom, en alkylgrupp med 1-4 kolatomer eller en dimetylaminoetylgrupp, k ä n n e t e c k n a t av att en förening med formeln



där A, X¹, X², n, m och Y betecknar detsamma som ovan, bringas att reagera med en förening med formeln R₂NCE, där E betecknar detsamma som ovan och R₂ är en natrium- eller kaliumatom, en acylgrupp, en alkylgrupp med 1-4 kolatomer eller en dimetylaminoetylgrupp; och då R₂ betecknar en acylgrupp deacyleras slutligen produkten, varvid en förening där R₁ är väte erhålles.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t av att Y och E betecknar svavel, n är 1, m är 2 och R₁ är metyl.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia:-Offentliga finska patentansökningar: 1187/71 (C 07 D 233/64).

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 56 001.