

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 771285 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 771285

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **22.04.1977**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **22.04.1977**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **04.11.1977**

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

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

03.05.1976 US 682876

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Merck & Co Inc, Rahway N.J., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Rooney, C.S., Canada, KANADA, (CA)

2 •Rokach, Joshua, Canada, KANADA, (CA)

3 •Cragoe, Edward Jethro, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

4 •Gal, George, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

2-iminotiazolidiini- ja tiatsoliinijohdannaiset

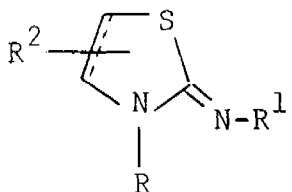
2-iminotiazolidin- och tiazolinderivat

23

2-iminotiatsolidiini- ja tiatsoliinijohdannaiset - 2-iminotiazolidin- och tiazolinderivat

Tämä keksintö koskee 2-iminotiatsolidiini- ja 2-iminotiatsoliinijohdannaisia, jotka indoliamiini-N-metyylitransferaasia inhiboivan kykynsä vuoksi ovat hyödyllisiä eräiden ihmisen mielenhäiriöiden, kuten skitsofrenian, hoidossa.

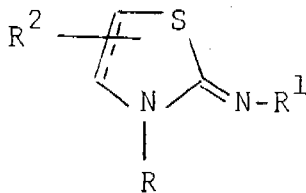
Tämä keksintö koskee myös tämän keksinnön mukaisten imiinin valmistusmenetelmiä, uusia imiinejä sisältäviä farmaseuttisia seoksia ja mielenhäiriöiden, kuten skitsofrenian, hoitomenetelmää, jossa annetaan uusia imiinejä tai niiden seoksia. Uudet imiinit voidaan esittää seuraavalla yleisellä rakennekaavalla:



N,N-dimetyyli-indoliamiinit, kuten dimetyyliserotoniini ja dimetyylitryptamiini, ovat psykotomimeettisiä aineita, joita uskotaan

syntyvän liiallisia määriä ihmisissä, joilla on eräitä tavallisesti skitsofreniaksi luokiteltavia mielenhäiriöitä. Indoliamiini-N-metyylitransferaasi on entsyymi, joka katalysoi metylointivaiheita näiden yhdisteiden biosynteesissä. Alaan perehtyneet uskovat, että tämän entsyymin inhibiittoreilla on hoidollista merkitystä säädel- täessä kehon kemiallista toimintaa ja siten lievitettäessä eräitä sairauden oireita henkilöillä, joilla on mielenhäiriöitä, kuten skitsofreniaa. Niinpä tämän keksinnön tarkoituksena onkin tarjota edellä kuvatut imiinit ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, näiden yhdisteiden valmisusmenetelmiä, näitä yhdisteitä si- sältäviä farmaseuttisia seoksia ja hoitomenetelmiä, joissa annetaan näitä yhdisteitä tai seoksia, kun halutaan hoitaa/hallita mielen- häiriöitä, kuten skitsofreniaa.

Tämän keksinnön uudet yhdisteet ovat rakennekaavan I mukai- sia



tai näiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, joissa R on

1) alempi alkyyli, edullisesti joko suora- tai haaraketjuinen, C₁₋₃-alkyyli, kuten metyyli, etyyli tai propyyli,

2) C₃₋₅-alkenyyli, kuten allyyli,

3) alempi alkynyyli, edullisesti C₃₋₅-alkynyyli, kuten pro- pargyyli, R¹ on

0
1) -C-R³, missä R³ on

a) alempi alkyyli, edullisesti C₁₋₅-alkyyli, joka on substi- tuoitu ryhmällä, jona on

i) amino,

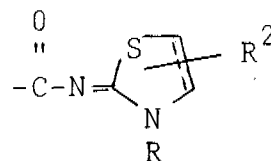
ii) alempi alkanoyyliamino, edullisesti C₂₋₄-alkanoyyliamino,

iii) fenyyli ja alempi alkanoyyliamino,

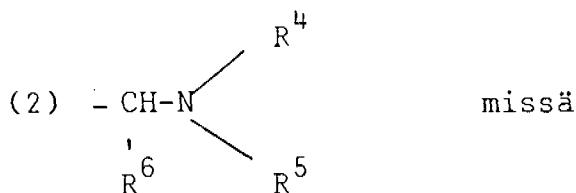
iv) karboksi,

v) alempi alkanoyyli, edullisesti C₂₋₄-alkanoyyli tai

vi) karboksiamido, kuten



b) pyridyyli,



R^6 on

a) vety,

b) alempi alkyyli, edullisesti C_{1-5} -alkyyli,

c) fenyylä, joko substituoimaton tai yhdellä tai kahdella alemmalla alkoksiryhmällä, edullisesti C_{1-3} -alkoksi-ryhmillä, substituoitu,

d) pyridyyli,

R^4 on

a) vety tai

b) alempi alkyyli, edullisesti C_{1-3} -alkyyli

R^5 on

a) alempi alkyyli, edullisesti C_{1-3} -alkyyli,

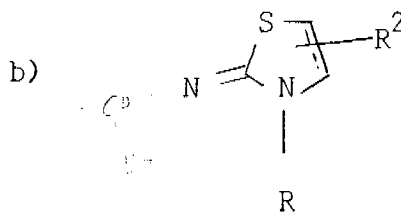
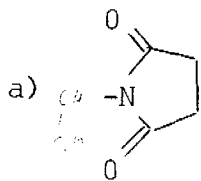
b) $-\text{COR}^7$, missä

R^7 on

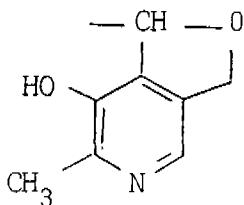
i) alempi alkyyli, edullisesti C_{1-3} -alkyyli,

ii) fenyylä tai

R^4 ja R^5 yhdessä typpiätoimin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, voivat muodostaa ryhmän:



3)



R^2 on

- 1) vety
- 2) alempi alkyyli, edullisesti C_{1-3} -alkyyli, tai
- 3) trifluorimetyyli.

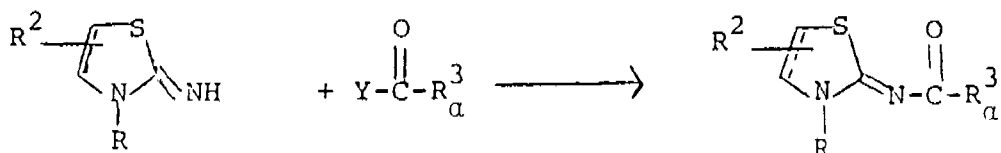
Edullisia uusia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa R^1 on $-COR^3$.

Vielä edullisempia uusia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa R^1 on $-COR^3$ ja R^3 on pyridyyli, alempi alkanoyyliaminometyyli, alempi alkanoyyliamino(bentsyyli)metyyli tai 2-(3-metyylitiatsolidin-2-ylideeniaminokarbonyyli)etyyli.

Tässä keksinnössä tarkoitetut farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat ovat muodostuneet uudesta yhdisteestä ja sellaisesta orgaanisesta tai epäorgaanisesta haposta, jonka tiedetään muodostavan farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja, kuten hydrokloridi, hydrobromidi, divetyfosfaatti, sulfaatti, sitraatti, panoaatti, pyruvaatti, nafsylaatti, isetionaatti, maleaatti, fumaatti tms.

Jos uudessa yhdisteessä on vapaa karboksyylihapporyhmä, farmaseuttisesti hyväksyttävä suola voi olla myös ammoniumionin, maaalkalimetallin tai alkalimetallin ja karboksylaattiryhmän muodostama, kuten natrium-, kalium-, kalsiumsuola tms.

Ryhmä uusia amidiyhdisteitä valmistetaan seuraavan yhtälön mukaisesti:



missä Y on Cl^- , $p\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-O-}$, $(\text{C}_{1-4}\text{-alkyyli})\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CO-}$ tai N_3 ja R^3_{α}

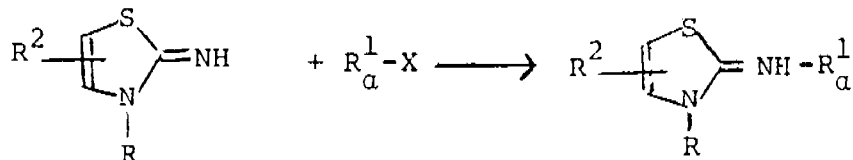
on aminoalempialkyyli, alempialkanoyylimainoalempialkyyli, alempialkanoyyliaminofenyylialempialkyyli, pyridyyli, alempialkanoyli-alempialkyyli tai karboksiamidoalempialkyyli. Kun R^3_{α} on aminoalempialkyyli, reaktio suoritetaan siten, että aminoryhmä on suojattu esim. tert.-butoksykarbonyylillä. Kun Y on

(C₁₋₄-alkyyli)⁰OCO-, asylointireagenssi voidaan muodostaa in situ käsittelemällä vastaava vapaa karboksyylihapporyhmä C₁₋₄-alempialkyyliklooriformiaatilla. Reaktio suoritetaan -5 - 10°C:ssa 1-72 tunnissa inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten klooratussa hiilivedyissä, joita ovat esim. metyleenikloridi tai kloroformi, tai dimetyyliformamidissa.

Kun R³_α on karboksialempialkyyli, yhdisteet valmistetaan käsittelemällä 2-iminoyhdistettä 1-6 tuntia karboksyylihappoanhydridillä, kuten meripihkahapon anhydridillä, klooratussa hiilivedyissä, kuten metyleenikloridissa, lämpötilassa, joka on 25°C ja refluksointilämpötilan välillä.

Kun R³_α on asetylimetyyli, se voidaan myös valmistaa käsittelemällä 2-iminoyhdiste diketeenillä 0-10°C:ssa alemmassa alkanolissa, kuten etanolissa, ja antamalla seoksen lämmetä huoneenlämpötilaan.

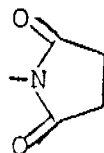
Toinen ryhmä tämän keksinnön uusia yhdisteitä valmistetaan seuraavan yhtälön mukaisesti:



missä X on Cl tai -N(CH₃)₂ ja R¹ on $-\text{CH}_2 - \text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{R}^4_{\alpha} \\ \diagdown \text{R}^5_{\alpha} \end{array}$, missä

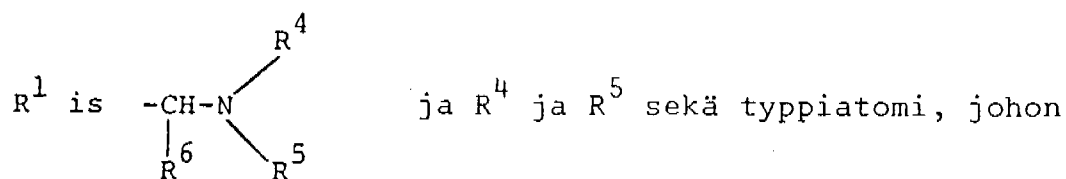
R⁴_α on vety tai alempi alkyyli ja

R⁵_α on alempi alkyyli tai -COR⁷, missä R⁷ on alempi alkyyli tai fenyyl, tai R⁴_α ja R⁵_α sekä typpi atomi, johon ne ovat kiinnittyneet, voivat yhdessä muodostaa ryhmän

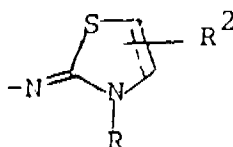


Kun X on Cl, menetelmä suoritetaan sekoittamalla molemmat lähtöaineet 0-10°C:ssa inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten klooratussa hiilivedyssä, edullisesti metyleenikloridissa, ja kuumentamalla seos korkeintaan noin 6 tunniksi lämpötilaan, joka on huoneenlämpötilan ja 50°C välillä. Kun X on $(\text{CH}_3)_2\text{N}-$, menetelmä suoritetaan kuumentamalla lähtöaineseosta 10-24 tuntia inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten bentseenissä, lämpötilassa, joka on 50°C ja refluksointilämpötilan välillä.

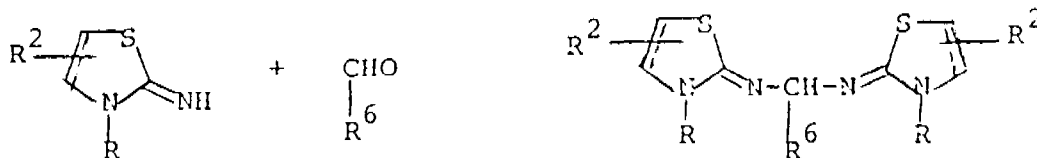
Vielä eräs uusien yhdisteiden ryhmä eli se, jossa R^1 on



ne ovat kiinnittyneet, muodostavat yhdessä ryhmän:



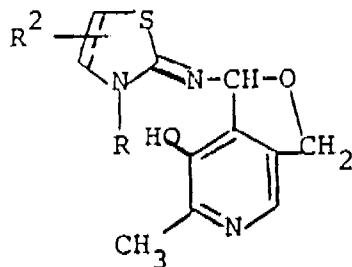
valmistetaan seuraavan yhtälön mukaisesti:



Yllä olevassa reaktiossa on reagenssi yksinkertaisuuden vuoksi merkitty aldehydiksi, mutta on tarkoitus, että se sisältää myös funktionaaliset ekvivalentit, kuten aldehydiprekursorit, joita ovat esim. paraformaldehydi, aminaalit tms. Menetelmä suoritetaan sekoittamalla lähtöaine ja aldehydi tai aldehydiprekursori keskenään inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten bentseenissä, toluenissa tms. ja kuumentamalla seos lämpötilaan, joka on 50°C ja refluksointi-

lämpötilan välillä, ja poistamalla kondensaatioreaktiossa syntyvä vesi, esim. lisäämällä reaktioseokseen molekyyliseulaa tai refluksuimalla Dean-Stark-laitteessa.

Samanlaisissa olosuhteissa saadaan pyridoksaalista yhdiste, jonka kaava on:



Tämän keksinnön mukaisessa uudessa hoitomenetelmässä voi anto tapahtua suun kautta, peräsuolen kautta, laskimonsisäisesti, lihaksensisäisesti tai vatsaontelonsisäisesti. Yleensä riittää, jos vaikuttavaa ainetta annetaan 0,10 - 100 mg/kg/vrk, edullisesti 1-10 mg/kg/vrk, ja on edullista, jos vuorokausiannos jaetaan osiin, jotka annetaan 2-4 kertaa vuorokaudessa.

On syytä huomauttaa, että tarkka annosmuoto ja annostaso riippuvat hoidettavan henkilön sairauden laadusta ja tämän vuoksi asia jää hoitavan terapeutin päätettäväksi.

Uudessa hoitomenetelmässä käytettävää vaikuttavaa ainetta sisältävät farmaseuttiset seokset voivat olla missä tahansa alalla tunnetussa suun kautta annettavassa muodossa kuten tabletteina, lääkenappeina, pastilleina, vesi- tai öljysuspensioina, dispergoituvina jauheina, rakeina, emulsioina, kova- tai pehmeäkapseleina, siirappeina tai eliksiireinä. Laskimonsisäistä, lihaksensisäistä ja vatsaontelonsisäistä käyttöä varten farmaseuttiset seokset voivat olla alalla tunnettuina steriileinä injektointavina valmisteina kuten steriileinä vesi- tai öljyliuoksina tai -suspensioina. Edellä mainittujen farmaseuttisten seosten yksikköannokset voivat sisältää vaikuttavaa aineosaa 1-500 mg.

Esimerkki 13,5-dimetyyli-2-iminotiatsolidiinifumaraattiVaihe A: Metyyli-N-(2-hydroksipropyli)ditiokarbamaatin valmistus

40 g (0,242 moolia) 1-amino-2-propanolioksalaattia suspensoitiin 180 ml:aan pyridiiniä ja lisättiin 101 g trietyyliamiinia. Seosta sekoitettiin 1 tunti, jäädytettiin 0°C:een ja lisättiin tipottain 39 g (0,5 moolia) hiilidisulfidia. Kun sekoitusta jatkettiin 2 tuntia 0°C:ssa, lisättiin tipottain 36 g (0,254 moolia) metyylijodidia, lähes kaikki kiinteä aine liukeni. Seosta säilytettiin yön yli jääkaapissa (0-5°C), Seos kaadettiin 2,4 litraan 3N rikkihappoa ja uutettiin kolme kertaa eetterillä. Kun eetteriuutteen pestiin vedellä, 3N rikkihapolla, vedellä, natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja vedellä, kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin, saatiin 18,79 g (47 %) öljymäistä metyyli-N-(2-hydroksipropyli)ditiokarbamaattia.

Vaihe B: 5-metyyli-2-metyylitio-2-tiatsoliinin valmistus

Seos, jossa oli 17,37 g vaiheessa A valmistettua ditiokarbamaattia 30 ml:ssa kuivaa eetteriä, lisättiin 0-5°C:ssa 73 ml:aan tionyylikloridia. Seosta sekoitettiin 2 tuntia 0°C:ssa ja sen jälkeen sitä säilytettiin yön yli jääkaapissa. Tionyylikloridi haihdutettiin 30°C:ssa, jäljelle jäänyt öljy (sisälsi alkuaainerikkiä) kaadettiin kyllästettyyn natriumvetykarbonaattiliuokseen ja uutettiin eetterillä. Eetterijae uutettiin laimealla suolahapolla. Vesijae tehtiin natriumhydroksidiliuoksella emäksiseksi ja uutettiin eetterillä. Kun eetteri haihdutettiin, saatiin 6,65 g nestemäistä jäännöstä. Kun jäännös erotettiin kromatografisesti käyttämällä bentseeniä eluenttina, saatiin 2,5 g (16,2 %) öljymäistä 5-metyyli-2-metyylitio-2-tiatsoliinia.

Vaihe C: 3,5-dimetyyli-2-metyylitio-2-tiatsoliinifluoriboraatin valmistus

588 mg vaiheen B S-metyylititiatsoliinia ja 592 mg trimetyylioksoniumfluoriboraattia sekoitetaan 40 ml:ssa metyleenikloridia yön yli huoneenlämpötilassa. Fluoriboraatti liukenee hitaasti reagoiessaan samalla. Kun reaktioseos haihdutettiin kuiviin, saatiin väritön öljy, joka käytettiin välittömästi seuraavassa vaiheessa.

Vaihe D: 3,5-dimetyyli-2-iminotiatsolidiinifumaraatin valmistus

Vaiheen C epäpuhtas fluoriboraattisuola liuotettiin 40 ml:aan alkoholia ja liuos kyllästettiin ammoniakkikaasulla. Liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3 tuntia. Liuos haihdutettiin kuiviin. Öljymäinen jäännös sekoitettiin 10 ml:aan vettä, sekoitettiin 40 ml kloroformia ja lisättiin 40 % natriumhydroksidiliuosta niin, että vesijae tuli voimakkaasti emäksiseksi. Kerrokset erotettiin ja vesikerros uutettiin kloroformilla. Kun yhdistetyt kloroformikerrokset kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin, saatiin 630 mg öljyä. Kun yhdiste muunnettiin fumaraatiksi ja kiteytettiin isopropanolii-eetteriseoksesta, saatiin 720 mg kermanvärisiä kiteitä, sp. 130-138°C, kokonaissaanto 73 %. Kun fumaraatti uudelleenkiteytettiin isopropanolii-eetteriseoksesta, saatiin 470 mg 3,5-dimetyyli-2-iminotiatsolidiinifumaraattia, sp. 133-136°C.

Esimerkki 2

2-imino-3-metyyli-4-trifluorimetyyli-4-tiatsoliinifluorisulfonaatti

336 mg 2-amino-4-trifluorimetyylitiatsolia liuotettiin 15 mg:aan metyleenikloridia. Pullo laitettiin jäähauteeseen ja lisättiin 240 mg $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{F}$ 5 ml:ssa metyleenikloridia. Sitten seos laitettiin viikonlopuksi jääkaappiin. Kun värittömät kiteet suodatettiin talteen, saatiin 450 gm (80 %) 2-imino-3-metyyli-4-trifluorimetyyli-4-tiatsoliinifluorisulfonaattia, sp. 177-178°C.

Esimerkki 3

2-imino-3-metyyli-4-tiatsoliini

Seosta, jossa on 1,0 g 2-aminotiatsolia ja 2 ml metyylijodidia 10 ml:ssa isopropanolia, refluksoitiin 2 tuntia. Kuuma liuos käsiteltiin aktiivihieillä, suodatettiin ja suodos jäähdytettiin jääkaapissa. Kun sakka suodatettiin talteen, pestiin isopropanolilla ja kuivattiin, saatiin 1,377 g (57 %) 2-imino-3-metyyli-4-tiatsoliinia.

Esimerkki 4

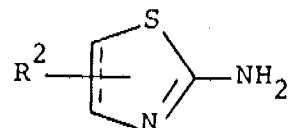
2-imino-3-metyylitiatsolidiini, HCl. $1/2 \text{H}_2\text{O}$

Liuos, jossa oli 44,5 g vastaavaa hydrojodidia 300 ml:ssa vettä, lisättiin suspensioon, jossa oli 52,5 g hopeakloridia (0,366 moolia) 300 ml:ssa vettä. Seosta sekoitettiin 3 1/2 tuntia

80°C:ssa, jäädytettiin ja suodatettiin. Kun suodos haihdutettiin kuiviin ja kiinteä aine kiteytettiin isopropanolista ja pienestä määrästä eetteriä, saatiin 23,73 g (85 %) 2-imino-3-metyyli-tiatsoliidiini.HCl.1/2 H₂O, so. 73-76°C.

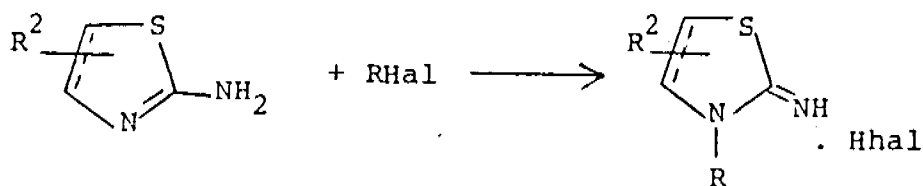
Kun emäliuos väkevöitiin, saatiin vielä 4.17 g tuotetta.

Kun noudatetaan oleellisilta osiltaan samaa menettelyä kuin esimerkissä 3, mutta korvataan siinä käytetty metyylijodidi ja 2-amino-tiatsoli ekvimolaarisella määrällä kaavan R-hal mukaista orgaanista halidia ja seuraavan kaavan mukaista yhdistettä:



saadaan yhtälön I mukaisesti taulukossa I luetellut 3-R-2-imino-tiatsolidiinit ja -tiatsoliinit

Yhtälö I



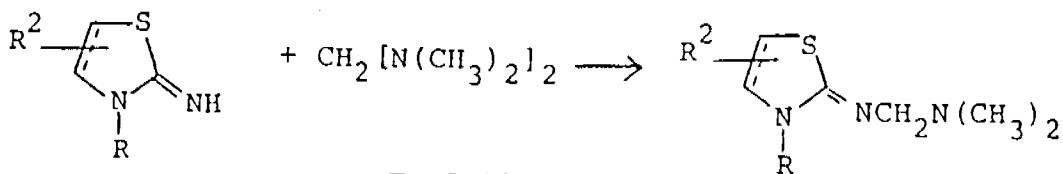
Taulukko I

R	R'	R ²	Hal	sp. (°C.)
<u>Tiatsolidiinit</u>				
CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	H	H	Br	121-123
CH ₃ CH ₂ -	H	H	I	80-83 (maleaattisuolana)
CH ₂ =CHCH ₂	H	H	Br	112-116
CH≡C-CH ₂ -	H	H	Br	143-145
<u>Tiatsoliinit</u>				
CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	H	H	Br	-
CH ₃ CH ₂ -	H	H	I	-
CH ₂ =CHCH ₂	H	H	Br	-
CH≡C-CH ₂ -	H	H	Br	-

Esimerkki 52-dimetyyliaminometyyli-imino-3-metyylitiatsolidiini

Seosta, jossa oli 600 mg 2-imino-3-metyylitiatsolidiinia, 10 mg sen jodivetysuolaa ja 550 mg bis(dimetyyliamino)metaania 10 ml:ssa bentseeniä, refluksoitiin yön yli. Kun seos väkevöitiin kuiviin, jäännös sekoitettiin kahdesti kloroformiin ja haihdutettiin kuiviin, saatiin 200 mg 2-dimetyyliaminometyyli-imino-3-metyylitiatsolidiinia, kp. $98-102^{\circ}\text{C}$ (2,5 mm Hg).

Kun noudatetaan esimerkin 5 menettelyä, mutta korvataan siinä käytetty 2-imino-3-metyylitiatsolidiini ekvivalenttisella määrällä taulukossa II lueteltuja 2-imino-3-R-tiatsolidiineja ja -tiatsoliineja, saadaan yhtälön II mukaisesti taulukossa II luetellut 2-dimetyyliaminometyyli-imino-3-R-tiatsolidiinit ja -tiatsoliinit.

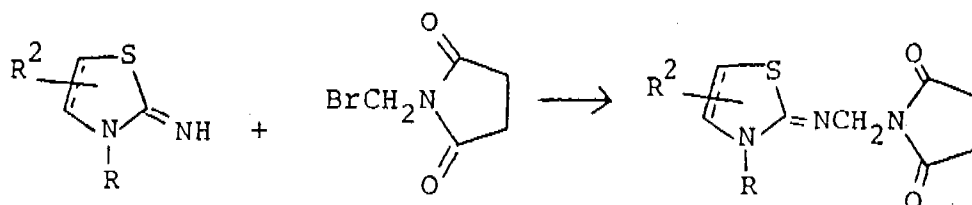
Yhtälö IITaulukko II

<u>R</u>	<u>R²</u>
<u>Tiatsoliinit</u>	
CH ₃ -	4-CF ₃
CH ₃ -	H
<u>Tiatsolidiinit</u>	
CH ₃ -	5-CH ₃
C ₂ H ₅ -	H
C ₃ H ₇ -	H
CH ₂ ≡CH-CH ₂ -	H

Esimerkki 63-metyyli-2-sukkinimidometyyli-iminotiatsolidiini

53,9 g bromimetyylisukkinimidiä lisättiin pienissä erissä seokseen, jossa oli 32,7 g 2-imino-3-metyylitiatsolidiinia ja 42 ml trietyyliamiinia 150 ml:ssa metyleenikloridia. Reaktio tapahtui spontaanisti. Seos haihdutettiin kuiviin ja jäännös sekoitettiin kloroformin ja natriumhydroksidiliuoksen seokseen. Vesikerros erotettiin ja uutettiin kolme kertaa kloroformilla. Yhdistetyt kloroformiuutteet kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Kun jäännös kiteytettiin kahdesti bentseenistä, saatiin 13,5 g 3-metyyli-2-sukkinimidometyyli-iminotiatsolidiinia, sp. 142-144°C.

Kun noudatettiin esimerkin 6 menettelyä, mutta korvattiin siinä käytetty 2-imino-3-metyylitiatsolidiini ekvimolaarisella määrällä taulukossa III lueteltuja 2-imino-3-R-tiatsolidiineja ja -tiatsoliineja, saatiin yhtälön III mukaisesti taulukossa III luetellut 2-sukkinimidometyyli-imino-3-R-tiatsolidiinit ja -tiatsolit.

Yhtälö IIITaulukko III

R	R ²
<u>Tiatsoliinit</u>	
CH ₃ -	4-CF ₃
CH ₃ -	H
<u>Tiatsoliinit</u>	
CH ₃ -	5-CH ₃ -
C ₂ H ₅ -	H
C ₃ H ₇ -	H
CH ₂ =CH-CH ₂ -	H
CH≡C-CH ₂ -	H

Esimerkki 72-bentsamidometyyli-imino-3-metyylitiatsolidiinimaleaatti

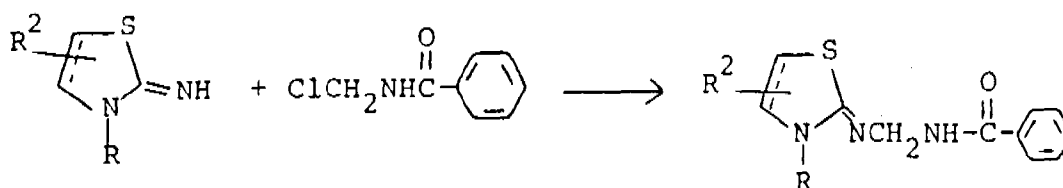
Liuos, jossa oli 676 mg N-kloorimetyyli-bentsamidia 15 ml:ssa metyleenikloridia, lisättiin hitaasti jääkylmään seokseen, jossa oli 2,0 ml trietyyliamiinia, 488 mg 2-imino-3-metyylitiatsolidiinia ja 25 ml metyleenikloridia. Seosta sekoitettiin 2 tuntia huoneenlämpötilassa ja sen jälkeen se haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin metyleenikloridiin, pestiin vedellä ja laimealla suolahapolla. Yhdistetyt vesikerrokset tehtiin emäksisiksi natriumbikarbonaatilla ja uutettiin metyleenikloridilla. Metyleenikloridi pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös hierrettiin eetteriin ja tuotteeksi saatu vapaa emäs (250 mg) suodatettiin talteen.

Maleaattisuola valmistettiin 11,0 g:sta vapaata emästä ja 5,12 g:sta maleiinihappoa 100 ml:ssa etanolia ja, kun eristettiin lisäämällä eetteriä alkavaan sameuteen, ympäämällä ja jäähdyttämällä, saatiin 10,42 g 2-bentsimidometyyli-imino-3-metyylitiatsolidiinimaleaattia, sp. 120-121°C.

Emäliuoksesta saatiin vielä 4,28 g tuotetta, sp. 119-120°C.

Kun noudatettiin oleellisilta osin samaa menettelyä kuin esimerkissä 8, mutta korvattiin siinä käytetty N-kloorimetyyli-bentsamidi ekvivalenttisella määrällä N-kloorimetyylipropionamidia, saatiin 2-propionamidometyyli-imino-3-metyylitiatsolidiini melaattisuolanaan.

Kun noudatetaan esimerkin 8 menettelyä, mutta siinä käytetty 2-imino-3-metyylitiatsolidiini korvataan ekvivalenttisella määrällä taulukossa IV lueteltuja 2-imino-3-R-tiatsolidiineja ja -tiatsoliineja, saadaan yhtälön IV mukaisesti taulukossa IV luetellut 2-bentsamidometyyli-imino-3-R-tiatsolidiinit ja -tiatsoliinit.

YhtälöTaulukko IV

<u>R</u>	<u>R²</u>
<u>Tiatsoliinit</u>	
CH ₃ -	4-CF ₃
CH ₃ -	H
<u>Tiatsolidiinit</u>	
CH ₃ -	5-CH ₃
C ₂ H ₅	H
C ₃ H ₇ -	H
CH ₂ ≡CH-CH ₂ -	H

Esimerkki 8Bis[3-metyylitiatsolidin-2-ylideeniamino]metaani

Seosta, jossa oli 25 g 2-imino-3-metyylitiatsolidiinia, 6,5 g paraformaldehydiä, 75 g molekyyliseulaa ja 250 ml bentseeniä, refluksoitiiin 5 tuntia. Molekyyliseulaa (30 g) ja 6,5 g paraformaldehydriä lisättiin ja refluksointia jatkettiin yön yli. Molekyyliseula suodatettiin talteen ja pestiin hyvin bentseenillä. Kun suodos ja pesuliuokset yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin, saatiin 21 g kiteistä bis[3-metyylitiatsolidin-2-ylideeniamino]metaania, sp. 57-59°C.

Hydrokloridisuola valmistettiin liuottamalla 35- mg tuotetta liuokseen, jossa oli 2 ml vettä ja 2 ml 6N suolahappoa, ja haihduttamalla liuos öljymäiseksi jäännökseksi. Kun jäännöksestä haihdutettiin asetoni, isopropanoli ja bentseeni ja hierrettiin, saatiin kiteinen hydrokloridisuola.

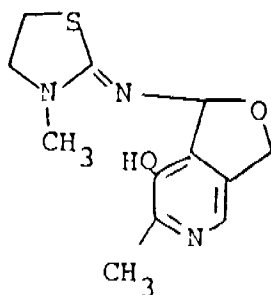
Kun noudatettiin oleellisilta osin samaa menettelyä kuin esimerkissä 8, mutta siinä käytetty paraformaldehydi korvattiin ekvimolaarisella määrällä asetaldehydiä, bentsaldehydiä (tai amiinaalia), 3,4-dimetoksibentsaldehydiä, 4-pyridiinikarboksialdehydiä ja pyridoksaalia, saatiin vastaavasti:

1,1-bis(3-metyylitiatsolidin-2-ylideeniamino)etaanidihydrokloridi, sp. 292°C,

α, α -bis(3-metyylitiatsolidin-2-ylideeniamino)tolueeni, sp. 167-169°C,

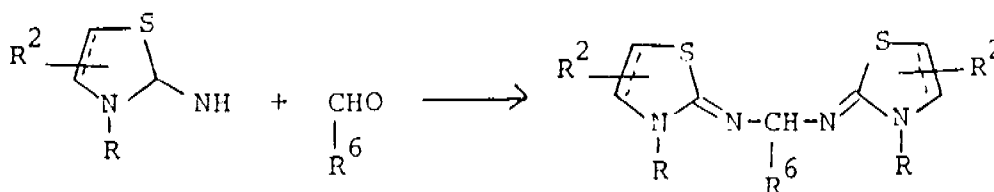
α, α -bis(3-metyylitiatsolidin-2-ylideeniamino)-3,4-dimetoksitolueeni, sp. 144-145°C,

α, α -bis(3-metyylitiatsolidin-2-ylideeniamino)- γ -pikoliini, sp. 110-113°C ja



sp. 172-175°C.

Kun noudatetaan esimerkin 8 menettelyä, mutta siinä käytetyt 2-imino-3-metyylitiatsolidiini ja paraformaldehydi, korvataan ekvivalentilla määrällä taulukossa V lueteltuja 2-imino-3-R-tiatsolidiineja ja -tiatsoliineja ja aldehydejä, saadaan yhtälön V mukaisesti taulukossa V luetellut bis[3-R-tiatsolidin-2-ylideeniamino]-R³-metaanit ja bis[3-R-tiatsolin-2-ylideeniamino]-R³-metaanit.

Yhtälö VTaulukko V

R	R^2	R^3
<u>Tiatsoliinit</u>		
CH_3-	4- CF_3	H
CH_3-	H	H
<u>Tiatsoliinit</u>		
CH_3-	5- CH_3	H
C_2H_5	H	$-CH_3$
C_3H_7	H	
$CH_2=CH-CH_2-$	H	
$CH\equiv C-CH_2-$	H	

Reagenssi on aminaali, N,N,N',N'-tetrametyylitolueenidiamiini.

Esimerkki 9

N,N'-bis-[3-metyylitiatsolidin-2-ylideeni]sukkinamidi

Vaihe A: bis-(4-nitrofenyyli)sukkinaatin valmistus

Seosta, jossa oli 2,36 g (20 mmoolia) meripihkahappoa, 6,516 g (44 mmoolia) 4-nitrofenolia ja 8,24 g (40 mmoolia) N,N'-di-sykloheksyylikarbodi-imidiä 225 ml:ssa etyyliasetaattia, sekoitettiin 2 vuorokautta huoneenlämpötilassa. Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin. Kun jäännös hierrettiin 40 ml:lla kloroformia,

mia, kiinteä aine suodatettiin talteen ja kuivattiin ilmassa, saatiin 1,38 g bis-(4-nitrofenyyli)sukkinaattia, sp. 176-178°C.

Vaihe B: N,N'-bis-(3-metyylitiatsolidin-2-ylideeni)sukkinamidin valmistus

Seosta, jossa oli 80 mg 2-imino-3-metyylitiatsolidiinia, 118 mg bis-(4-nitrofenyyli)sukkinaattia ja 8 ml kloroformia, refluksoitiin 5,5 tuntia. Seos laimennettiin kloroformilla, pestiin kahdesti natriumkarbonaattiliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin. Kun jäännös uudelleenkiteytettiin 2 ml:sta metanolia, saatiin 68 ml N,N'-bis-(3-metyylitiatsolidin-2-ylideeni)sukkinamidia, sp. 181-183°C.

Esimerkki 10

N-(3-metyylitiatsolidin-2-ylideeni)aminoasetamididihydrokloridi

Vaihe A: N-(3-metyylitiatsolidin-2-ylideeni)-tert.-butoksykarbonyyliaminoasetamidin valmistus

0,25 ml -5°C:ista etyyliklooriformiaattia lisättiin -5°C:iseen liuokseen, jossa oli 350 mg tert.-butoksykarbonyyliaminoetikkahappoa ja 0,4 ml trietyyliamiinia 10 ml:ssa metyleenikloridia. Seosta sekoitettiin 5 minuuttia -5°C:ssa ja sen jälkeen siihen lisättiin -5°C:inen liuos, jossa oli 610 mg 2-imino-3-metyylitiatsolidiinihydrojodidia ja 1,0 ml trietyyliamiinia 10 ml:ssa metyleenikloridia.

Sekoitusta jatkettiin 15 minuuttia -5°C:ssa ja 1 tunti huoneenlämpötilassa. Reaktioseos pestiin 40 ml:lla 20 % (paino/tilav.) sitruunahappoliuosta, natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä, kuivatettiin ja väkevöitiin kuiviin. Kun jäännös hierrettiin eetteriin, petrolieetteriin ja eetteriin ja lopuksi suodatettiin talteen, saatiin puhdasta N-(3-metyylitiatsolidin-2-ylideeni)-tert.-butoksykarbonyyliaminoasetamidia.

Vaihe B: N-(3-metyylitiatsolidin-2-ylideeni)aminoasetamididihydrokloridin valmistus

2,0 g vaiheessa A saatua tuotetta liuotettiin 100 ml:aan kloroformia ja liuos kyllästettiin kloorivetykaasulla antamalla sen kuplia liuoksen läpi 20 minuuttia. Seosta pidettiin 2 tuntia huoneenlämpötilassa ja sen jälkeen ylimääräinen kloorivety poistettiin antamalla typpikaasun kuplia liuokseen. Kun saostunut tuote kerättiin talteen ja ilmakuivattiin työssä, saatiin 1,66 g N-(3-metyylitiatsolidin-2-ylideeni)aminoasetamididihydrokloridia, sp. 190-194°C.

Kun noudatettiin oleellisilta osin samaa menettelyä kuin esimerkin 10 vaiheessa A, mutta siinä käytetty tert.-butoksykarbonyyliaminoetikkahappo korvattiin ekvimolaarisella määrällä 2-asetyyliamino-2-bentsyylietikkahappoa, nikotiinihappoa, asetoetikkahappoa ja 3-metyyli-2-sukkinyyli-iminotiatsolidiinia (ks. esim. 11), saatiin vastaavasti:

N-(3-metyylitiatsolidin-2-ylideeni)-2-asetyyliamino-2-bentsyyliasetamidi, sp. 142-149°C,

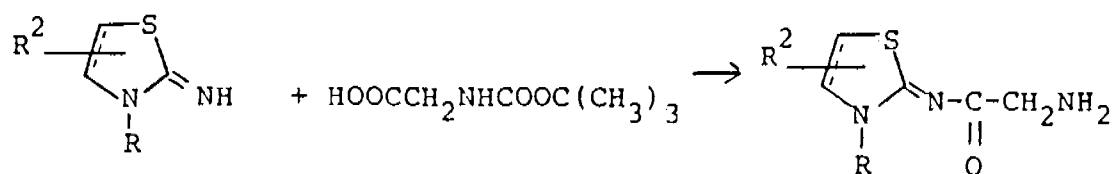
N-(3-metyylitiatsolidin-2-ylideeni)nikotiiniamidi, sp. 108-109°C

N-(3-metyylitiatsolidin-2-ylideeni)-asetoasetamidi, sp. 43-45°C,

N,N'-bis-(3-metyylitiatsolidin-2-ylideeni)-sukkinamidi, sp. 183-184°C.

Kun noudatetaan esimerkin 10 menettelyä, mutta korvataan siinä käytetty 2-imino-3-metyylitiatsolidiini ekvivalenttisella määrällä taulukossa VIII lueteltuja 2-imino-3-R-tiatsolidiineja ja -tiatsoliineja, saadaan yhtälön VI mukaisesti taulukossa VI luetellut N-(3-R-tiatsolidin-2-ylideeni)aminoasetamidit ja N-(3-R-tiatsolidin-2-ylideeni)aminoasetamidit:

Yhtälö VI



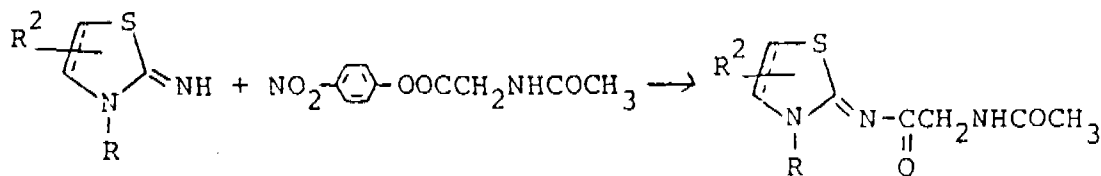
Taulukko VI

<u>R</u>	<u>R²</u>
<u>Tiatsoliinit</u>	
CH ₃ -	4-CF ₃
CH ₃ -	H
<u>Tiatsolidiinit</u>	
CH ₃	5-CH ₃
C ₂ H ₅	H
C ₃ H ₇ -	H
CH ₂ =CH-CH ₂ -	H
CH≡C-CH ₂ -	H

Esimerkki 11N-(3-metyylitiatsolidin-2-ylideeni)asetyyliaminoasetamidi

1,19 g 4-nitrofenyyliasetyyliaminoasettaattia lisättiin pienessä erissä liuokseen, jossa oli 580 mg 2-imino-3-metyylitiatsolidiinia 60 ml:ssa kloroformia. Liuosta sekoitettiin 2 tuntia huoneenlämpötilassa ja sen jälkeen se haihdutettiin kuiviin. Jäännös hierrettiin eetteriin ja suodatettiin talteen. Epäpuhtas tuote liuotettiin kloroformiin, pestiin natriumbikarbonaattiliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Kun hierrettiin eetterillä, saatiin 600 mg N-(3-metyylitiatsolidin-2-ylideeni)-asetyyliaminoasetamidia, sp. 138-139°C.

Kun noudatetaan esimerkin 11 menettelyä, mutta korvataan siinä käytetty 2-imino-3-metyylitiatsolidiini ekvivalenttisella määrällä taulukossa VII lueteltuja 2-imino-3-R-tiatsolidiineja ja -tiatsoliineja, saadaan yhtälön VII mukaisesti taulukossa VII luetellut N-(3-R-tiatsolidin-2-ylideeni)asetyyliaminoasetamidit ja N-(3-R-tiatsolin-2-ylideeni)asetyyliaminoasetamidit:

Yhtälö VIITaulukko VII

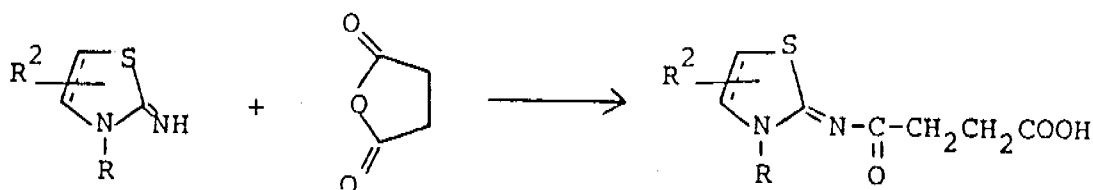
<u>R</u>	<u>R²</u>
<u>Tiatsoliinit</u>	
CH ₃ -	4-CF ₃
CH ₃ -	H
<u>Tiatsolidiinit</u>	
CH ₃ -	5-CH ₃
C ₂ H ₅ -	H
C ₃ H ₇	H
CH ₂ =CH-CH ₂ -	H
CH≡C-CH ₂ -	H

Esimerkki 123-metyyli-2-sukkinyyli-iminotiatsolidiini

2,0 g meripihkahapon anhydridiä lisättiin liuokseen, jossa oli 2-imino-3-metyylitiatsolidiinia 70 ml:ssa metyleenikloridia. Seosta refluksoitettiin 3 tuntia ja sen jälkeen se suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin. Kun jäännös hierrettiin eetterillä ja suodatettiin talteen, saatiin 3,63 g 3-metyyli-2-sukkinyyli-iminotiatsolidiinia, sp. 90-105°C.

Esimerkin 12 tuotteesta tehtiin natriumsuola siten, että 864 mg tuotetta liuotettiin 25 ml:aan vettä ja lisättiin 336 mg natriumbikarbonaattia. Seos haihdutettiin kuiviin ja jäännös hierrettiin isopropanoliin. Kun kiinteä aine suodatettiin talteen, saatiin 730 mg 3-metyyli-2-sukkinyyli-iminotiatsolidiinin natriumsuolaa, sp. 205-210°C.

Kun noudatettiin esimerkin 12 menettelyä, mutta korvattiin siinä käytetty 2-imino-3-metyylitiatsolidiini ekvivalenttisella määrällä taulukossa VIII lueteltuja 2-imino-3-R-tiatsolidiineja ja -tiatsoliineja, saatiin yhtälön VIII mukaisesti taulukossa VIII luetellut 3-R-sukkinyyli-iminotiatsolidiinit ja 3-R-sukkinyyli-iminotiatsoliinit:

Yhtälö VIIITaulukko VIII

<u>R</u>	<u>R²</u>
<u>Tiatsoliinit</u>	
CH ₃ -	4-CF ₃
CH ₃ -	H

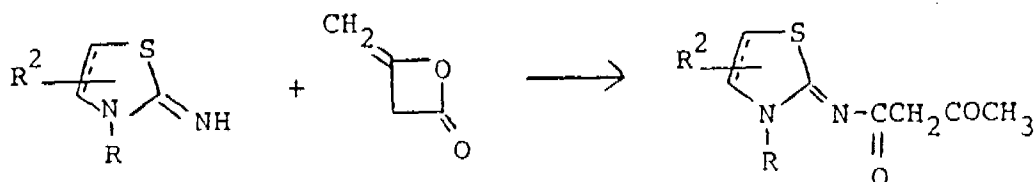
Taulukko VIII (jatkoa)

R	R ²
<u>Tiatsolidiinit</u>	
CH ₃ -	5-CH ₃
C ₂ H ₅ -	H
C ₃ H ₇	H
CH ₂ =CH-CH ₂ -	H
CH≡C-CH ₂	H

Esimerkki 132-asetoasetyyli-imino-3-metyylitiatsolidiini

Liuos, jossa oli 13 g diketeeniä 100 ml:ssa etanolia, lisättiin tipottain jääkylmään liuokseen, jossa oli 18 g 2-imino-3-metyylitiatsolidiinia 100 ml:ssa etanolia. Seoksen annettiin itsestään lämmetä huoneenlämpötilaan ja sen jälkeen se haihdutettiin kuiviin. Kun jäännös hierrettiin eetteriin, suodatettiin talteen ja kuivattiin dessikaattorissa, saatiin 2-asetoasetyyli-imino-3-metyylitiatsolidiinia, sp. 43-45°C.

Kun noudatettiin esimerkin 13 menettelyä, mutta substituoitiin siinä käytetty 2-imino-3-metyylitiatsolidiini ekvivalenttisella määrällä taulukossa IX lueteltuja 2-imino-3-R-tiatsolidiineja ja -tiatsoliineja, saatiin yhtälön IX mukaisesti taulukossa IX luetellut 2-asetoasetyyli-imino-3-R-tiatsolidiinit ja 2-asetasetyyli-imino-3-R-tiatsoliinit:

Yhtälö IX

Taulukko IX

R	R ²
<u>Tiatsoliinit</u>	
CH ₃ -	4-CF ₃
CH ₃ -	H
<u>Tiatsolidiinit</u>	
CH ₃ -	5-CH ₃ -
C ₂ H ₅ -	H
C ₃ H ₇ -	H
CH ₂ =CH-CH ₂ -	H
CH≡C-CH ₂ -	H

Esimerkki 14Farmaseuttisia seoksia

Tyypilliset tabletit, jotka sisältävät 5 mg N-(3-metyylitiatsolidin-1-ylideeni)asetyyliaminoasetamidia tablettia kohti, valmistetaan sekoittamalla keskenään vaikuttava aine, kalsiumfosfaatti, laktoosi ja tärkkelys jäljempänä annettuina määrinä. Kun aineosat on sekoitettu perusteellisesti, kuivaa seosta sekoitetaan vielä 3 minuuttia. Sitten seos puristetaan tableteiksi, joista kukin painaa noin 129 mg. Samalla tavalla valmistetaan tabletteja, jotka sisältävät N-(3-metyylitiatsolidin-2-ylideeni)-2-asetyyliamino-2-bentsyyliasetamidia, N-(3-metyyli-tiatsolidin-2-ylideeni)nikotiiniamidia tai N,N'-bis-(3-metyyli-tiatsolidin-2-ylideeni)sukkinamidia.

Tablettiseos

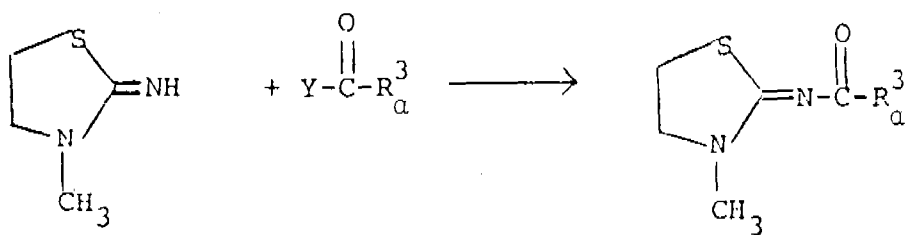
<u>Aineosa</u>	<u>mg per tabletti</u>
N-(3-metyylitiatsolidin-2-ylideeni)-asetyyliaminoasetamidi	5 mg
Kalsiumfosfaatti	52 mg
Laktoosi	60 mg
Tärkkelys	10 mg
Magnesiumstearaatti	1 mg

<u>Tablettiseos</u>	
<u>Aineosa</u>	<u>mg per tabletti</u>
N-(3-metyylitiatsolidin-2-ylideeni)- 2-asetyyliamino-2-bentsyyliasetamidi	5 mg
Kalsiumfosfaatti	52 mg
Laktoosi	60 mg
Tärkkelys	10 mg
Magnesiumstearaatti	1 mg

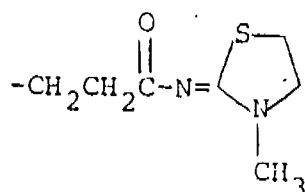
<u>Tablettiseos</u>	
<u>Aineosa</u>	<u>mg per tabletti</u>
N-(3-metyylitiatsolidin-2-ylideeni)- nikotiiniamidi	5 mg
Kalsiumfosfaatti	52 mg
Laktoosi	60 mg
Tärkkelys	10 mg
Magnesiumstearaatti	1 mg

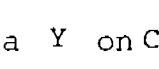
<u>Tablettiseos</u>	
<u>Aineosa</u>	<u>mg per tabletti</u>
N,N'-bis-(3-metyylitiatsolidin-2-ylideeni)- sukkinamidi	5 mg
Kalsiumfosfaatti	52 mg
Laktoosi	60 mg
Tärkkelys	10 mg
Magnesiumstearaatti	1 mg

Edellä olleeseen menetelmien selostukseen kuuluu seuraava kondensointi, jolla saadaan N,N'-bis-(3-metyylitiatsolidin-2-ylideeni)sukkinamidi.

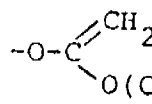
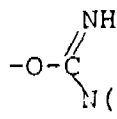
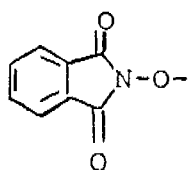
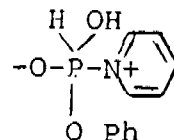
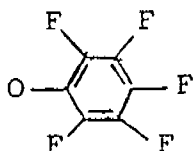
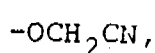


missä R^3 on karboksiamidoalempialkyyli, kuten



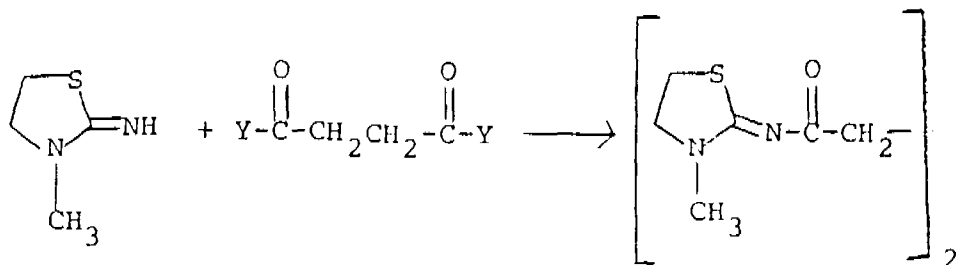
ja Y on Cl, NO_2 ——O—,

$(\text{C}_{1-4} \text{---alkyyli}) \text{COO} \text{---} \text{N}_3$. Tässä reaktiossa Y voi olla myös



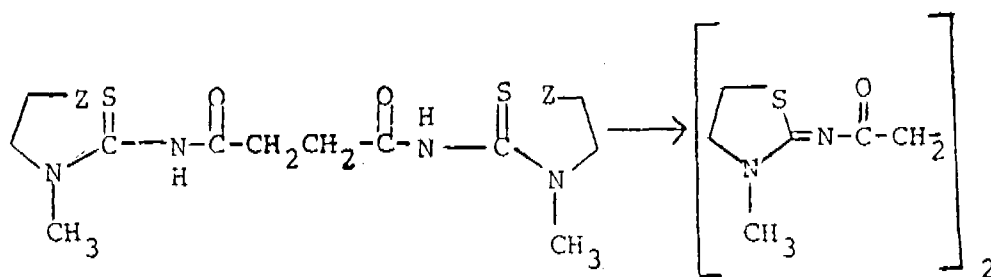
tai $\text{---O}(\text{C}_{1-4} \text{---alkyyli})$.

N,N'-bis-(3-metyylitiatsolidin-2-ylideeni)sukkinamidi voidaan valmistaa myös seuraavasti:



missä Y on edellä määriteltä. Nämä kondensaatioreaktiot suoritetaan vedettömässä inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten kloroformissa, tetrahydrofuraanissa, tolueenissa tms. 1-72 tunnin aikana lämpötilassa, joka on -10°C ja refluksointilämpötilan välillä.

Vielä eräs N,N'-bis(3-metyylitiatsolidin-2-ylideeni)sukkinamidin syntetisointimenetelmä on seuraava:



missä Z on $-\text{OH}$, $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$ tai jokin muu poistuva ryhmä, kuten tosyylioksi, mesyylioksi tms. Renkaanmuovostus tapahtuu happamassa vesiliuoksessa, ja hapon vahvuus ja reaktioaika riippuvat ryhmän Z luonteesta. Kun Z on $-\text{OH}$, tarvitaan väkevää suolahappoa tai muuta yhtä vahvaa epäorgaanista happoa reaktioajan ollessa 10-48 tuntia, ja kun Z on halogeeni tai tosyylioksi, riittää renkaansulkemista katalysoimaan esim. se pieni happomäärä, joka syntyy renkaanmuodostusreaktiossa, joten näin ollen reaktioaika on paljon lyhyempi, esim. muutama minuutti ja miedommat happamuusolosuhteet riittävät.

Esimerkeissä 15-18 esitetään N,N'-bis-(3-metyylitiatsolidin-2-ylideeni)sukkinamidin valmistus edellä kuvattujen menetelmien mukaisesti.

Esimerkki 15

Seokseen, jossa on 21,6 g 3-metyyli-2-sukkinyyli-iminotiatsoolidiinia (esimerkki 12) ja 10,2 g trietyyliamiinia 80 ml:ssa vedetöntä kloroformia, lisätään tipottain $-5-0^{\circ}\text{C}$:ssa 13,7 g isobutyylieklooriformiaattia. Seosta sekoitetaan 30 minuuttia ja sen jälkeen siihen lisätään 10,2 g 2-imino-3-metyylitiatsolidiinia 50 ml:ssa kloroformia ja lämpötila pidetään 0°C :ssa ulkoisella jäähdytyksellä. Seosta pidetään ympäristön lämpötilassa 1 tunti ja sen jälkeen saostunut trietyyliamiinihydrokloridi suodatetaan pois. Kloroformisuodos pestään natriumbikarbonaattiliuoksella, kuivataan (Na_2SO_4) ja liuotin

haihdutetaan vakuumissa.

Kun jäännös uudelleenkiteytetään metanolista, saadaan N,N'-bis-(3-metyylitiatsolidin-2-ylideeni)sukkinamidia.

Esimerkki 16

Seosta, jossa on 3,1 g meripihkahappoa, 7,4 g trietyyliamiinia ja 10,1 g klooriasetonitriiliä 50 ml:ssa etyyliasetaattia, refluksoidaan 3 tuntia. Saostunut trietyyliamiinihydrokloridiliuoksella, kuivataan (Na_2SO_4) ja väkevöidään vakuumissa.

Epäpuhdas disyaanometyylisukkinaatti (3,9 g) liuotetaan 80 ml:aan tetrahydrofuraania. Lisätään 3,88 g 2-imino-3-metyyli-tiatsolidiinia ja 0,8 ml etikkahappoa ja reaktioseoksen annetaan seisoa ympäristön lämpötilassa 48 tuntia.

Seos kaadetaan 300-350 g:aan jäävettä ja uutetaan etyyliase-taattilla. Yhdistetyt uutteen pestään ensin natriumbikarbonaattiliuok-sella ja sitten vedellä. Etyyliase-taattikerros kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan vakuumissa. Kun jäännös uudelleenkiteytetään metanolista, saadaan N,N'-bis-(3-metyylitiatsolidin-2-ylideeni)sukkinamidia.

Esimerkki 17

Seosta, jossa on 15,5 g sukkinyylikloridia ja 20,5 g 2-imino-3-metyylitiatsolidiinia 150 ml:ssa kuivaa tolueenia, refluksoidaan kunnes on muodostunut kaksi ekvivalenttia kloorivetyä. Liuos jäähdytetään huoneenlämpötilaan ja pestään kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella. Kun liuotin poistetaan vakuumissa ja jäännös uudelleenkiteytetään metanolista, saadaan N,N'-bis-(3-metyylitiatsolidin-2-ylideeni)sukkinamidia.

Edellä selostettu reaktio voidaan suorittaa myös niin, että käytetään ekvivalenttinen määrä tertiääristä emästä kuten trietyyliamiinia tai dimetyylianiiliinia tms., ympäristön lämpötilassa.

Esimerkki 18

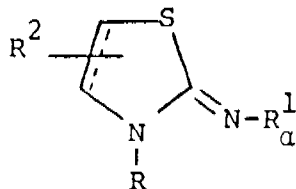
Liuokseen, jossa on 20 g sukkinyyliidi-isotiosyanaattia (J. Chem. Soc. 67 565) 50 ml:ssa asetonia, lisätään 7,51 g -metyyliaminoetanolia 20 ml:ssa asetonia. Reaktioseosta refluksoidaan 30 minuuttia, sitten se jäähdytetään huoneenlämpötilaan ja kaadetaan 350-400 ml:aan jääkylmää vettä. Saostunut N-sukkinyyli-N'-metyyli-N'-2-hydroksietyyli-tiourea suodatetaan talteen ja puhdistetaan kiteyttämällä etanolista.

Substituoitu urea liuotetaan 100 ml:aan 75 % rikkihappoa ja annetaan seisoa 24 tuntia ympäristön lämpötilassa. Kun seos kaadetaan jääveteen, jota on 5-6 kertaa reaktioseoksen määrä, saostuu N,N'-bis-(3-metyylitiatsolidin-2-ylideeni)sukkinamidi. Kun uudelleen kiteytetään metanolista, saadaan puhdasta N,N'-bis-(3-metyylitiatsolidin-2-ylideeni)sukkinamidia.

24

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on:

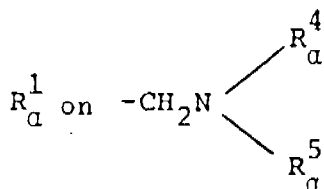


jossa

R on (1) alempi alkyyli
 (2) alempi alkenyyli tai
 (3) alempi alkynyyli

R² on

(1) vety
 (2) alempi alkyyli tai
 (3) trifluorimetyyli ja

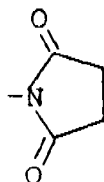


missä

R⁴ on (a) vety tai
 (b) alempi alkyyli
 R⁵ on (a) alempi alkyyli tai
 (b) -COR⁷, missä

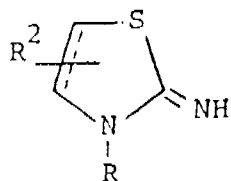
R⁷ on i) alempi alkyyli tai
 ii) fenyyli tai

R⁴ ja R⁵ muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, ryhmän:

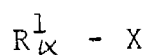


tai tämän yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan, valmistamiseksi, tunnettu siitä, että saatetaan yhdiste, jonka

kaava on:

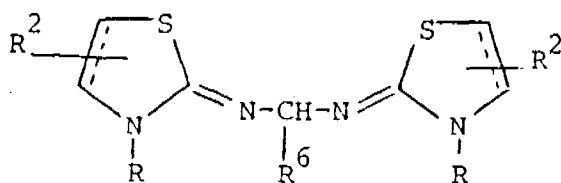


reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on:



jossa X on kloori- tai $-N(CH_3)_2$.

2. Menetelmä, jolla valmistetaan yhdiste, jonka kaava on:



tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa

- R on 1) alempi alkyyli
 2) alempi alkenyyli tai
 3) alempi alkynyyli

R^2 on

- 1) vety,
 2) alempi alkyyli tai
 3) trifluorimetyyli ja

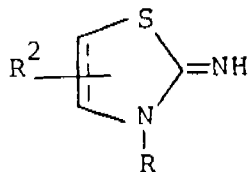
R^6 on

- 1) vety,
 2) alempi alkyyli,
 3) fenyylili,
 4) yhdellä tai useammalla alkoksiryhmällä substituoitu

fenyyli tai

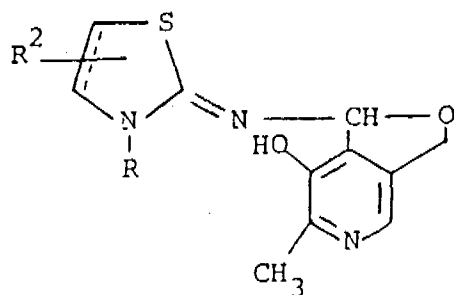
- 5) pyridyyli

t u n n e t t u siitä, että saatetaan yhdiste, jonka kaava on:



reaktioon yhdisteen kanssa, jonka kaava on $R^6\text{-CHO}$, tai sen funktionaalisen ekvivalentin kanssa, missä R^6 on edellä määriteltä.

3. Menetelmä, jolla valmistetaan yhdiste, jonka kaava on:



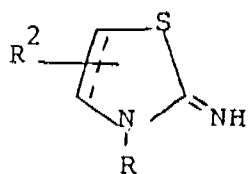
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa

- R on 1) alempi alkyyli,
2) alempi alkenyyli tai
3) alempi alkynyyli ja

R^2 on

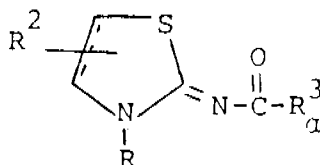
- 1) vety,
2) alempi alkyyli tai
3) trifluorimetyyli

t u n n e t t u siitä, että saatetaan yhdiste, jonka kaava on:



reaktioon pyridoksaalin kanssa.

4. Menetelmä, jolla valmistetaan yhdiste, jonka kaava on:



tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa

- R on 1) alempi alkyyli,
 2) alempi alkenyyli tai
 3) alempi alkynyyli

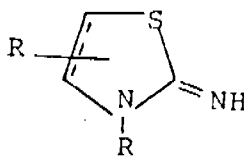
R^2 on

- 1) vety,
 2) alempi alkyyli tai
 3) trifluorimetyyli ja

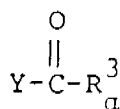
R_α^3 on

- a) alempi alkyyli, joka on substituoitu ryhmällä,
 1) amino,
 2) alempi alkanoyyliamino,
 3) fenyyli ja alempi alkanoyyliamino,
 4) alempi alkanoyyli tai
 5) karboksiamido tai
 b) pyridyyli,

t u n n e t t u siitä, että saatetaan yhdiste, jonka kaava on:



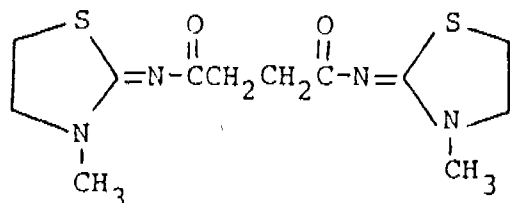
reaktioon yhdisteen kanssa, jonka kaava on:



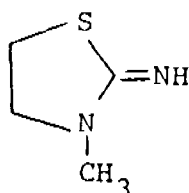
missä Y on kloori ,

$p\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-O}$, -N_3 , tai $(\text{C}_{1-4}\text{-alkyyli})\text{OCO-}$.

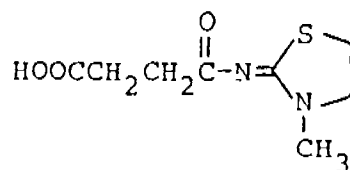
5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, jolla valmistetaan yhdiste, jonka kaava on:



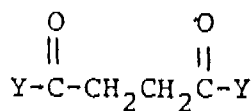
tunnettu siitä, että käsitellään yhdiste, jonka kaava on:



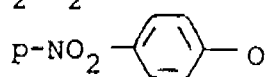
yhdisteellä, jonka kaava on:



etyyliklooriformiaatin läsnäollessa, tai yhdisteellä, jonka kaava on:



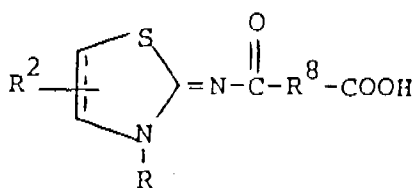
missä Y on kloori,



, -N₃, tai

(C₁₋₄alkyyli)OCO-.

6. Menetelmä, jolla valmistetaan yhdiste, jonka kaava on:



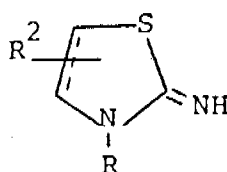
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa

R on 1) alempi alkyyli,
 2) alempi alkenyyli tai
 3) alempi alkynyyli

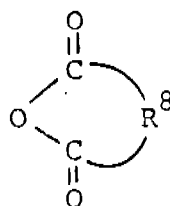
R^2 on 1) vety,
 2) alempi alkyyli tai
 3) trifluorimetyyli ja

R^8 on alempi alkyleeni,

t u n n e t t u siitä, että saatetaan yhdiste, jonka kaava on:

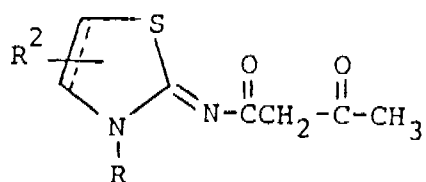


reaktioon yhdisteen kanssa, jonka kaava on:



missä R^8 on alempi alkyleeni..

7. Menetelmä, jolla valmistetaan yhdiste, jonka kaava on:

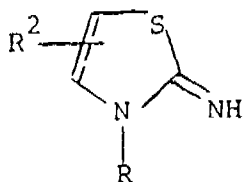


tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa

R on 1) alempi alkyyli,
 2) alempi alkenyyli tai
 3) alempi alkynyyli,

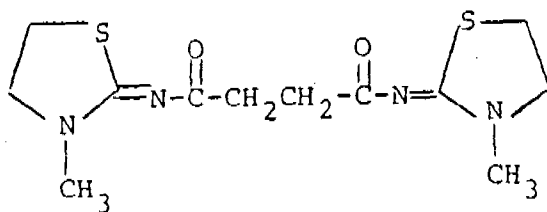
R^2 on
 1) vety,
 2) alempi alkyyli tai
 3) trifluorimetyyli

t u n n e t t u siitä, että saatetaan yhdiste, jonka kaava on:

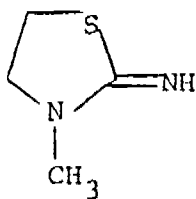


reaktioon diketeenin kanssa.

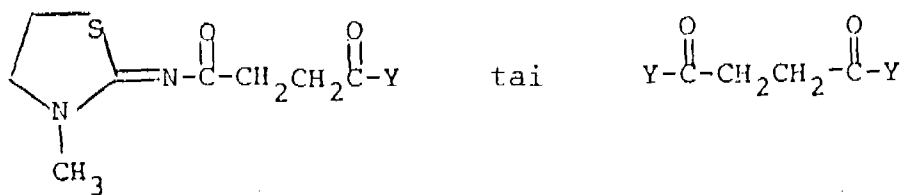
8. Menetelmä, jolla valmistetaan yhdiste, jonka kaava on:



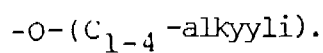
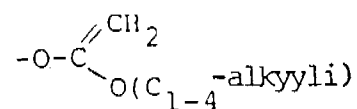
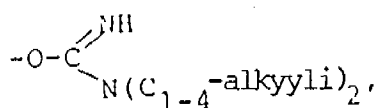
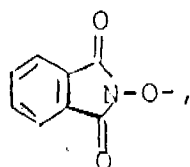
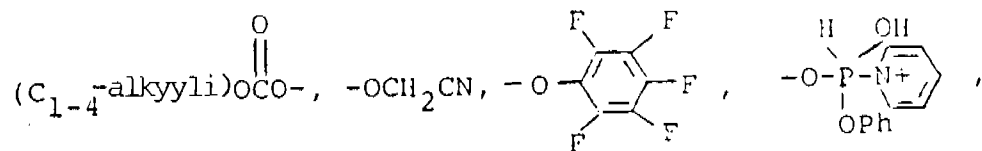
t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jonka kaava on:



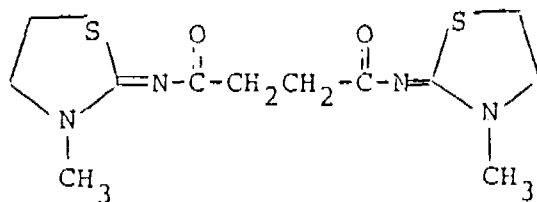
käsitellään yhdisteellä, jonka kaava on:



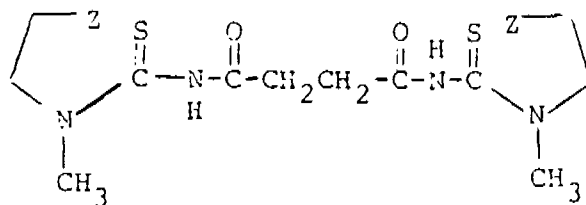
missä Y on kloori, NO_2 --O-, N_3



9. Menetelmä, jolla valmistetaan yhdiste, jonka kaava on:



t u n n e t t u siitä, että syklisoidaan yhdiste, jonka kaava on:

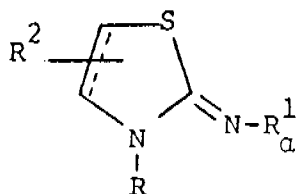


missä Z on poistuva ryhmä, joka voi olla -OH, -Br, -Cl, -O-tosyyli tai -O-mesyyli.

25

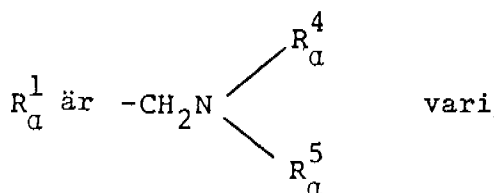
Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av en förening med strukturformeln:



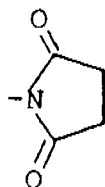
eller farmaceutiskt godtagbart salt därav, varvid

- R är (1) lägre alkyl,
 (2) lägre alkenyl, eller
 (3) lägre alkynyl;
 R² är (1) väte;
 (2) lägre alkyl, eller
 (3) trifluormetyl; och

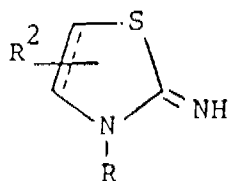


- R⁴_α är (a) väte, eller
 (b) lägre alkyl;
 R⁵_α är (a) lägre alkyl, eller
 (b) -COR⁷, vari R⁷ är
 i) lägre alkyl, eller
 ii) fenyl, eller

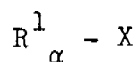
R⁴_α och R⁵_α tagna tillsammans med kvävet vid vilka de är bundna, bildar:



k ä n n e t e c k n a t därav, att det omfattar reagerande av en förening med strukturformeln:

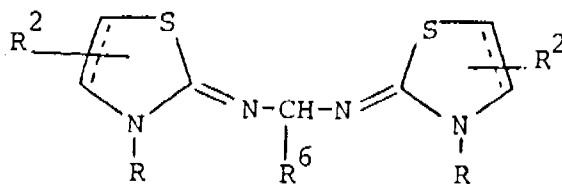


med en förening med formeln:



vari X är klor eller $-N(CH_3)_2$.

2. Förfarande för framställning av en förening med strukturformeln:



eller farmaceutiskt godtagbart salt därav, varvid

R är (1) lägre alkyl,
(2) lägre alkenyl, eller
(3) lägre alkynyl,

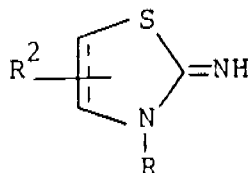
R^2 är (1) väte,
(2) lägre alkyl, eller
(3) trifluormetyl; och

R^6 är (1) väte,
(2) lägre alkyl,
(3) fenyl,
(4) fenyl substituerad med 1 eller flera lägre alkoxi-

grupper eller

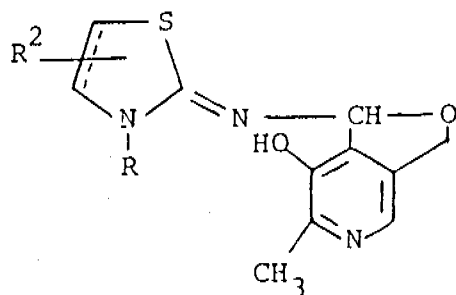
(5) pyridyl,

k ä n n e t e c k n a t därav, att det omfattar reagerande av en förening med strukturformeln:



med en förening med formeln R^6 -CHO eller med en funktionell ekvivalent därav varvid R^6 är som ovan definierats.

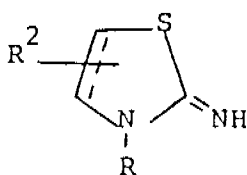
3. Förfarande för framställning av en förening med strukturformeln:



eller farmaceutiskt godtagbart salt därav, varvid

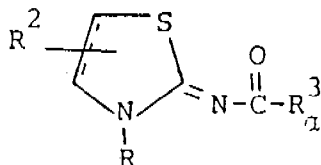
- R är (1) lägre alkyl,
 (2) lägre alkenyl, eller
 (3) lägre alkynyl; och
 R² är (1) väte,
 (2) lägre alkyl, eller
 (3) trifluormetyl;

k ä n n e t e c k n a t därav, att det omfattar reagerande av en förening med strukturformeln:



med pyridoxal.

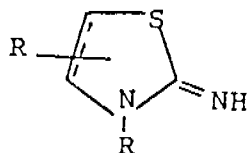
4. Förfarande för framställning av en förening med strukturformeln:



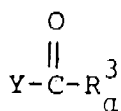
eller farmaceutiskt godtagbart salt därav, varvid

- R är (1) lägre alkyl,
 (2) lägre alkenyl, eller
 (3) lägre alkynyl,
 R² är (1) väte,
 (2) lägre alkyl, eller
 (3) trifluormetyl; och
 R³_α är (a) lägre alkyl substituerad med en eller flera av
 (1) amino,
 (2) lägre alkanoylamino,
 (3) fenyl,
 (4) lägre alkanoyl, eller
 (5) karboxamido; eller
 (b) pyridyl;

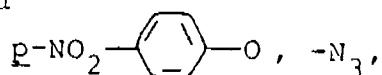
k ä n n e t e c k n a t därav, att det omfattar reagerande av en förening med strukturformeln:



med en förening med strukturformeln:

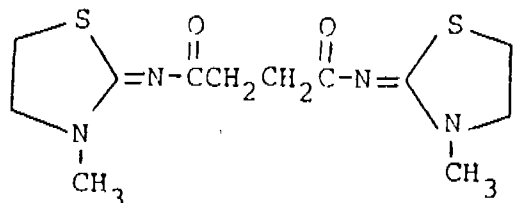


vari Y är klor,

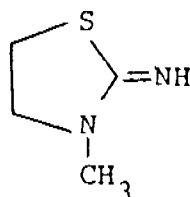


eller (C₁₋₄-alkyl)OCO-.

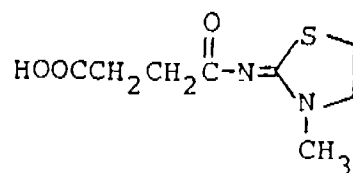
5. Förfarande enligt patentkravet 4 för framställning av en förening med formeln:



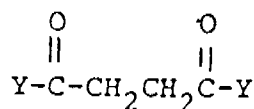
k ä n n e t e c k n a t därav, att det omfattar behandlande av en förening med formeln:



med en förening med formeln:



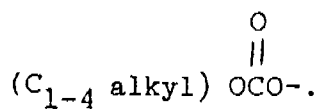
i närvaro av etylkloroformat, eller med en förening med formeln:



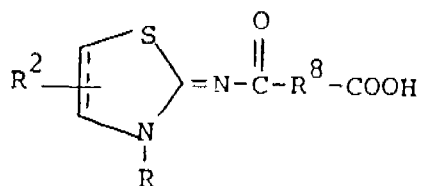
vari Y är klor



, -N₃, eller



6. Förfarande för framställning av en förening med formeln:



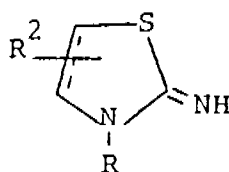
eller farmaceutiskt godtagbart salt därav, varvid

R är (1) lägre alkyl,
(2) lägre alkenyl, eller
(3) lägre alkynyl;

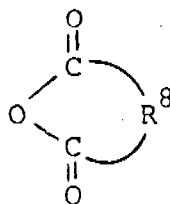
R^2 är (1) väte,
(2) lägre alkyl, eller
(3) trifluormetyl; och

R^8 är lägre alkylen;

k ä n n e t e c k n a t därav, att det omfattar reagerande av en förening med formeln:

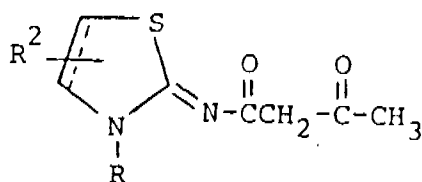


med en förening med formeln:



vari R^8 är lägre alkylen.

7. Förfarande för framställning av en förening med strukturformeln:

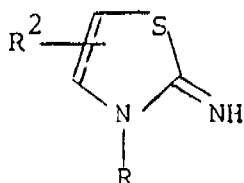


eller farmaceutiskt godtagbart salt därav, varvid

R är (1) lägre alkyl,
(2) lägre alkenyl, eller
(3) lägre alkynyl;

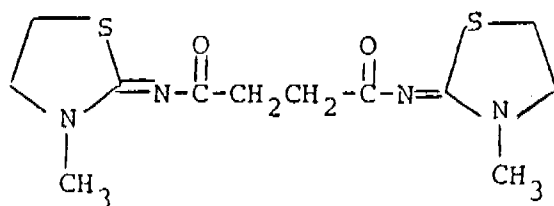
R^2 är (1) väte,
(2) lägre alkyl, eller
(3) trifluormetyl;

k ä n n e t e c k n a t därav, att det omfattar reagerande av en förening med strukturformeln:

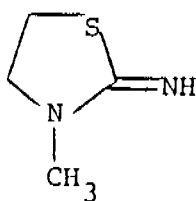


med diketen.

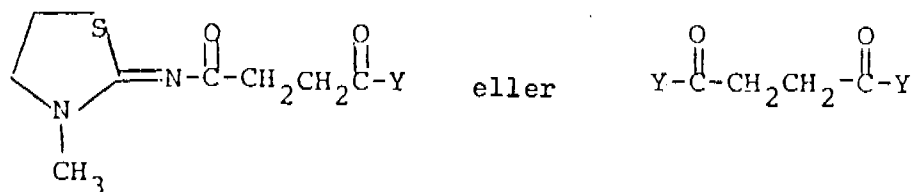
8. Förfarande för framställning av en förening med formeln:



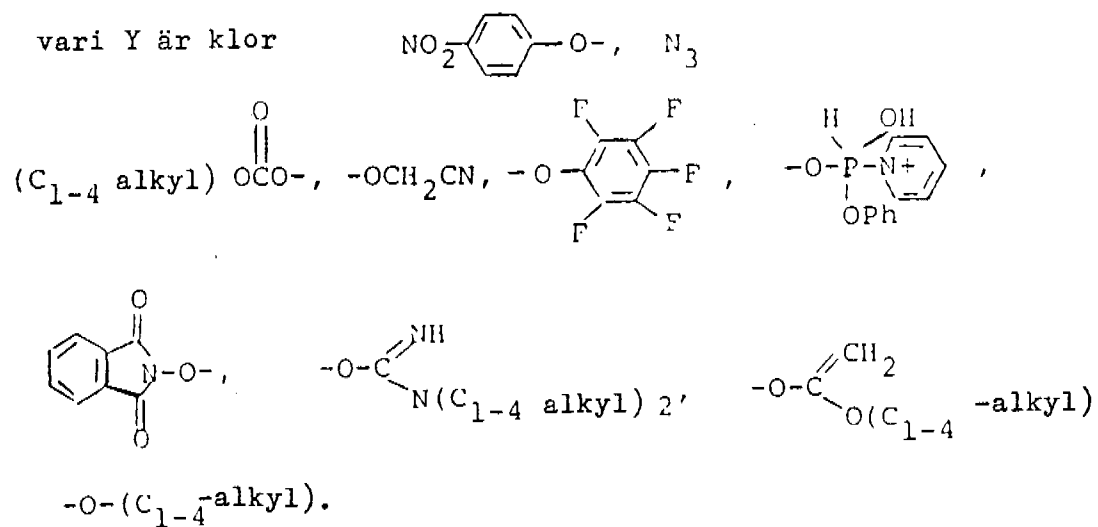
k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln:



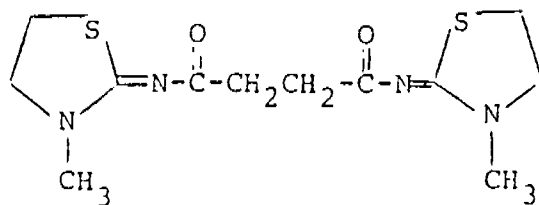
behandlas med en förening med formeln:



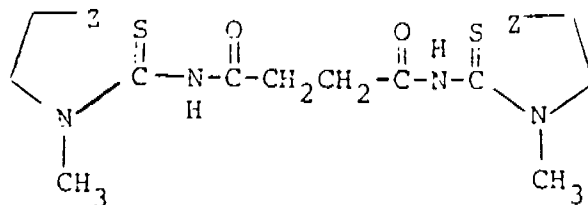
vari Y är klor



9. Förfarande för framställning av en förening med formeln:



k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med strukturformeln:



vari Z är en avgående grupp vald bland $-\text{OH}$, $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{O-tosyl}$ eller $-\text{O-mesyl}$, cykliseras.