(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 830879 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 830879

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification (IPC^4)
C07D277/28

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **16.03.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **16.03.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **20.09.1983**

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

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

19.03.1982 US 360_034

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Eli Lilly and Company,** 307 East McCarty Street, Indianapolis, Ind. 46206, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Pioch, Richard Paul,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

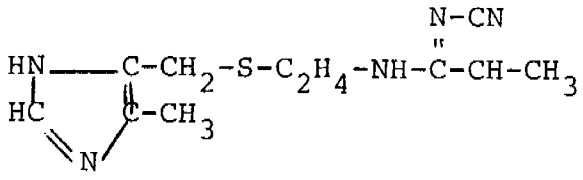
Menetelmä haavauman vastaisina lääkeaineina käyttökelpoisten tiatsolijohdannaisten valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av tiazolderivat användbara såsom sårbildning motverkande läkemedel.

Menetelmä haavauman vastaisina lääkeaineina käyttökelpoisten triatsolijohdannaisten valmistamiseksi

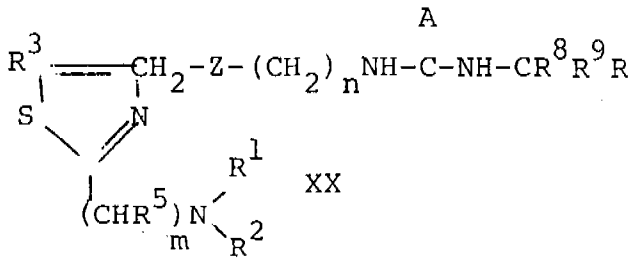
Tämä keksintö koskee tiettyjä uusia titasolijohdannaisia, joiden on havaittu olevan tehokkaita histamiini-H_2-reseptoriantagonisteja ja jotka sen vuoksi ovat käyttökelpoisia peptisten haavojen hoidossa.

Menestyksekkäin tähän mennessä kehitetyistä H_2-antagonisteista on imidatsolijohdannainen nimeltä simetidiini: N-syaani-N'-metyyli-N''-/2-(/(5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)metyyli/tio)etyyli/guanidiini, jota voidaan esittää rakennekaavalla:



katso myös esim. Brit. J. Pharmacol. 53,s. 435 (1975). Tämä yhdiste on saavuttanut suuren suosion ihmisten peptisten haavojen hoidossa.

Tämän keksinnön mukaisesti on nyt havaittu, että tiatsolijohdannaiset, joilla on kaava XX:



XX

jossa R^1 ja R^2 kumpikin erikseen on H tai (C_1-C_4)-alkyyli tai toinen radikaaleista R^1 ja R^2 voi olla bentsyyli tai bentsoyyli tai R^1 ja R^2 yhdessä typen kanssa, johon ne ovat liittyneet, muodostavat heterosyklisen renkaan, jossa on 5 - 7 rengasatomia mukaanluettuna 1 tai 2 heteroatomia; paitsi että vain joko R^1 tai R^2 voi olla H kun Z on CH_2;

R^3 on H tai (C_1-C_3)-alkyyli;

Z on O, S tai CH_2;

n on 2 tai 3, kun Z on O tai S, ja n on 1, 2 tai 3, kun Z on CH_2;

R^5 on H tai CH_3;

m on 1, 2 tai 3;

ja jossa A on N-CN, $N-NO_2$, $N-(C_1-C_4)$-alkyyli, $CH-NO_2$, S, O, NH, $N-SO_2$-aryyli, $N-SO_2-(C_1-C_4)$-alkyyli, $N-CO-NH_2$, $N-CO-(C_1-C_4)$-alkyyli, $N-CO_2-(C_1-C_4)$-alkyyli, $CH-SO_2$-aryyli tai $CH-SO_2-(C_1-C_4)$-alkyyli, joissa aryyli on fenyyli, halogeenifenyyli, (C_1-C_4)-alkyylifenyyli tai (C_1-C_4)-alkyylioksifenyyli; R^8 ja R^9 kumpikin erikseen on H, CH_3, tai C_2H_5, niin että hiiliatomien kokonaismäärä ryhmässä CR^8R^9R on pienempi kuin 7; R on (C_2-C_4)-alkenyyli tai (C_2-C_4)-alkynyyli; sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ovat erityisen tehokkaita H_2-reseptoriantagonisteja.

Yllä esitetyn kaavan mukaisiin emäksiin kuuluvat:

N-allyyli-N'-2-(2-dimetyyliaminoetyyli-5-metyyli-4-tiatsolyylimetyylitio)etyyliguanidiini

N-metyyliallyyli-N'-3-/2-(metyylietyyliaminometyyli)-4-tiatsolyylimetyylitio/propyyliguanidiini

N-krotyyli-N'-2-(2-aminometyyli-5-n-propyyli-4-tiatsolyylimetyylitio)etyyli-N''-nitroguanidiini

N-metyyliallyyli-N'-2-/2-(dietyyliaminoetyyli)-4-tiatsolyylimetyylitio/etyyli-N''-p-kloorifenyylisulfonyyliguanidiini

N-2-pentynyyli-N'-2-(2-metyyliaminoetyyli-5-metyyli-4-tiatsolyylimetyylitio)etyylitiourea

N-2-pentenyyli-N'-3-(2-/2-(etyyliaminoetyyli)/-5-etyyli-4-tiatsolyylimetyylitio)propyyliguanidiini

N-2-etyylipropenyyli-N'-2-(2-/2-(dietyyliamino)propyyli/-5-metyyli-4-tiatsolyylimetyylitio)etyyli-2-(o-bromifenyylisulfonyyli)- 1,1-eteenidiamiini eli 1-(o-bromifenyylisulfonyyli)-2-(2-etyylipropenyyliamino)-2-(2-/2-die-

tyyliaminopropyyli)-5-etyyli-4-tiatsolyylimetyylitio/etyyliamino)etyleeni

N-2-metyyli-2-butenyyli-N'-2-(2-isopropyyliaminome-tyyli-4-tiatsolyylimetyylitio)etyyli-2-metaanisulfonyyli-1,1-eteenidiamiini

N-2-pentenyyli-N'-3-/2-/2-(dietyyliamino)etyyli/-5-propyyli-4-tiatsolyylimetyylitio/propyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiini

N-(1-metyyli-2-butenyyli)-N'-2-(2-n-propyyliamino-metyyli)-5-etyyli-4-tiatsolyylimetyylitio)etyyli-2-o-tolyylisulfonyyli-1,1-eteenidiamiini

N-(1,1-dimetyylipropargyyli)-N'-2-/2-(etyyli-n-propyyli)-aminometyyli-5-n-propyyli-4-tiatsolyylimetyylitio/etyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiini

N-2-butynyyli-N'-2-(2-piperidinometyyli-4-tiatsolyymetyylitio)etyyli-N''-syaaniguanidiini

N-allyyli-N'-3-(2-aminometyyli-4-tiatsolyylimetyylitio)propyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiini

N-krotyyli-N'-4-(2-etyyliaminometyyli)-5-metyyli-4-tiatsolyyli)-1-butyyli-N''-syaaniguanidiini

N-2-(3-butyn-2-yyli)-N'-2-(2-dimetyyliaminometyyli)-4-tiatsolyylimetyylitio)etyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiini

N-2-pentenyyli-N'-2-/2-(4-morfolinometyyli)-5-etyyli-4-tiatsolyylimetyylioksi/etyyliguanidiini

N-2-pentynyyli-N'-3-(2(1-pyrrolidinometyyli)-4-tiatsolyylimetyylioksi/propyyliurea

N-metyyliallyyli-N'-3-/2-metyyliaminopropyyli)-4-tiatsolyylimetyylioksi/propyylitiourea

N-2-butynyyli-N'-3-/2-(etyyliaminoetyyli)-4-tiatsolyyli/propyyliquanidiini

N-metyyliallyyli-N'-3-/2-dietyyliaminometyyli-5-metyyli-4-tiatsolyylimetyylitio/propyyli-N''-nitroguanidiini

N-dimetyylipropargyyli-N'-2-/2-(di-n-propyyli)amino-metyyli-4-tiatsolyylimetyylitio/etyyli-N''-metoksikarbonyyliguanidiini

N-2-metyyli-2-butenyyli-N'-5-(2-[2-(dietyyli)amino-etyyli]-4-tiatsolyyli)pentyyli-N''-asetyyliguanidiini

N-allyyli-N'-4-[2-(1-pyrrolidino)metyyli)-4-tiatsolyyli]butyyli-N''-aminokarbonyyliguanidiini

N-metyyliallyyli-N'-2-[2-(4-morfolinometyyli)-5-metyyli-4-tiatsolyylimetyylitio]etyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiini

N-2-etyyliallyyli-N'-2-[2-(1-pyrrolidinometyyli)-4-tiatsolyylimetyylitio]etyyli-2-metaanisulfonyyli-1,1-eteenidiamiini ja niiden kaltaiset.

Edullisia yhdisteitä ovat ne, joissa R^1 ja R^2 kumpikin erikseen tarkoittaa vetyä tai (C_1-C_4)-alkyyliä, bentsyyliä tai bentsoyyliä, jolloin vain joko R^1 tai R^2 voi tarkoittaa bentsyyliä tai bentsoyyliä ja toinen on (C_1-C_4)-alkyyli; tai joissa R^1 ja R^2 yhdessä niiden viereisen typpiatomin kanssa tarkoittavat piperidino-, pyrrolidino- tai morfolinoryhmää, edellyttäen, että vain toinen radikaaleista R^1 ja R^2 voi olla vety kun Z on CH_2; joissa R^3 on vety tai (C_1-C_4)-alkyyli; R^5 on vety tai metyyli; A on N-CN, $N-NO_2$, $N-(C_1-C_4)$-alkyyli, $CH-NO_2$, S, O, NH, $N-SO_2$-aryyli, $N-SO_2-(C_1-C_4)$-alkyyli, N-CO-NH_2, N-CO-(C_1-C_4)-alkyyli, $N-CO_2-(C_1-C_4)$-alkyyli, $CH-SO_2$-aryyli tai $CH-SO_2-CH_3$, joissa aryyli on fenyyli, halogeenifenyyli, (C_1-C_4)-alkyylifenyyli tai (C_1-C_4)alkyylioksifenyyli; ja R on vinyyli tai etynyyli, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät, myrkyttömät happoadditiosuolat.

Muita edullisia sovellutusmuotoja keksinnön mukaisista H_2-reseptoriantagonisteista ovat alla luetellut:

(a) Z on S;

(b) n on 2;

(c) R^3 on vety;

(d) R^5 on vety;

(e) m on 1;

(f) R^1 ja R^2 kumpikin on metyyli;

(g) ryhmä $-(CHR^5)_m-N<^{R^1}_{R^2}$ on dimetyyliaminometyyli;

(h) A on NCN, $N-SO_2-(C_1-C_4)$-alkyyli tai $CHNO_2$;

(i) R on etynyyli ja R^8 ja R^9 kumpikin on H.

Kaavassa XX termi (C_1-C_4)-alkyyli käsittää ryhmät metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyyli- isobutyyli jne. Täten ilmaisu (C_1-C_4)-alkyylifenyyli käsittäisi o-, m- ja p-tolyylin, o-, m- ja p-etyylifenyylin ja niiden kaltaiset. Vastaavasti ilmaisu (C_1-C_4)-alkyylioksifenyyli käsittää o-, m-, p-anisyylin, o- m- ja p-etoksifenyylin ja niiden kaltaiset. Ilmaisu halogeenifenyyli käsittää o-, m- ja p-kloorifenyylin, -bromifenyylin, -fluorifenyylin ja -jodifenyylin.

Ilmaisut (C_2-C_4)-alkenyyli ja (C_2-C_4)-alkynyyli käsittävät vinyylin, allyylin, propargyylin, 2-etyylivinyylin, 2-metyylivinyylin, 2,2-dimetyylivinyylin, etynyylin, 2-metyylietynyylin, 1-butynyylin ja niiden kaltaiset.

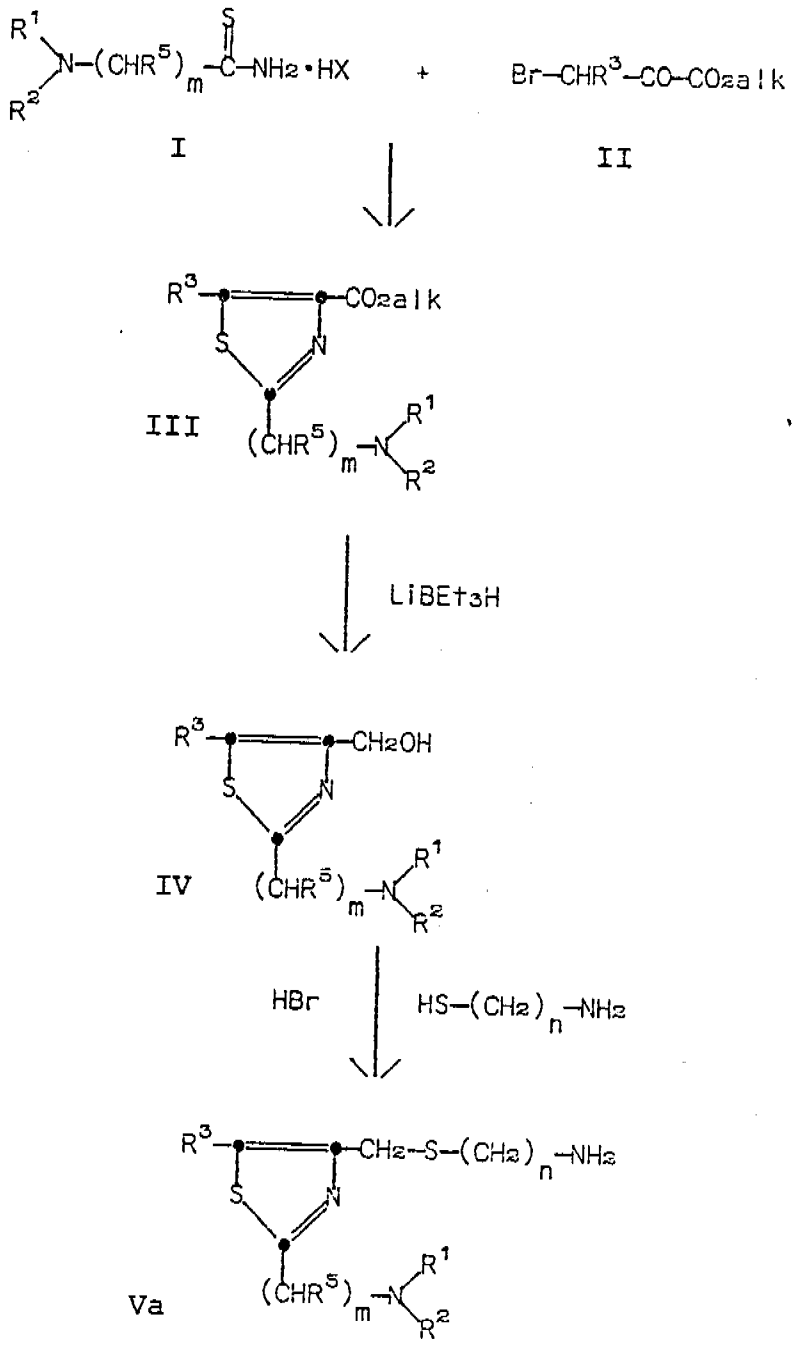
Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviin suoloihin kuuluvat happoadditiosuolat, joita muodostavat myrkyttömät epäorgaaniset hapot kuten esimerkiksi: vetykloridihappo, typpihappo, fosforihappo, rikkihappo, vetybromidihappo, vetyjodidihappo, fosforihapoke ja niiden kaltaiset, sekä happoadditiosuolat, joita muodostavat myrkyttömät orgaaniset hapot kuten esimerkiksi alifaattiset mono- ja dikarboksyylihapot, fenyylisubstituoidut alkaanikarboksyylihapot, hydroksialkaanikarboksyylihapot ja hydroksialkaanidikarboksyylihapot, aromaattiset hapot, alifaattiset ja aromaattiset sulfonaatit jne. Tällaisiin farmaseuttisesti hyväksyttäviin suoloihin kuuluvat siten sulfaatti, pyrosulfaatti, bisulfaatti, sulfiitti, bisulfiitti, nitraatti, fosfaatti, vetyfosfaatti, divetyfosfaatti, metafosfaatti, pyrofosfaatti, kloridi, bromidi, jodidi, fluoridi, asetaatti , propionaatti, dekanoaatti, kaprylaatti, akrylaatti, formaatti, isobutyraatti, kaprraatti, heptanoaatti, propiolaatti, oksalaatti, malonaatti, sukkinaatti, suberaatti, sebasaatti, fumaraatti, maleaatti,

mandelaatti, butyyni-1,4-dioaatti, heksyyni-1,6-diosaatti, bentsoaatti, klooribentsoaatti, metyylibentsoaatti, dinitrobentsoaatti, hydroksibentsoaatti, metoksibentsoaatti, ftalaatti, tereftalaatti, bentseenisulfonaatti, tolueenisulfonaatti, klooribentseenisulfonaatti, ksyleenisulfonaatti, fenyyliasetaatti, fenyylipropionaatti, fenyylibutyraatti, sitraatti, laktaatti, β-hydroksibutyraatti, glykollaatti, malaatti, tartaraatti, metaanisulfonaatti, propaanisulfonaatti, naftaleeni-1-sulfonaatti, naftaleeni-2-sulfonaatti ja niiden kaltaiset suolat.

Yllä esitetyn kaavan XX mukaisissa yhdisteissä on ainakin yksi emäksinen keskus, tiatsolirenkaan C-2-asemaan liittynyt aminoalkyyliryhmä, mutta niissä voi olla toinenkin suolan muodostava ryhmä. Esimerkiksi substituoidun amidiinin tai guanidiinin pääteryhmässä voi myös olla typpiatomeja, joista jokin voi substituutiosta riippuen olla riittävän emäksinen muodostaakseen suolan vahvahkojen myrkyttömien happojen kanssa. Siten monista kaavan XX mukaisista yhdisteistä voidaan valmistaa di-suoloja vetykloridin, vetybromidin ja muiden yhtä vahvojen happojen kanssa.

Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä, joissa Z on S tai O - toisin sanoen heteroatomi - voidaan valmistaa helposti 2-(2-aminoalkyyli-4-tiatsolyylimetyyli-heteroatomi)alkyyliamiinista. Näiden lähtöaineiden valmistusta on havainnollistettu seuraavassa reaktiokaaviossa A, jossa vain esimerkin vuoksi on käytetty yhdistettä, jossa heteroatomi on rikki.

Reaktiokaavio A



Yllä olevassa reaktiokaaviossa "alk" on sopivasti metyyli tai etyyli ja symboleilla R^1, R^2, R^3, R^5, m ja n on samat merkitykset kuin edellä on esitetty.

Edellä esitetytn menetelmän mukaan aminoalkyylitioasetamidin (I) happoadditiosuola saatetaan reagoimaan β-bromi-α-ketoesterin (II) kuten esimerkiksi etyylibromipyruvaatin (R^3=H) kanssa, jolloin saadaan alkyyli- (metyyli- tai etyyli-)-2-(aminoalkyyli)-4-tiatsolikarboksylaatti (III). Tämän esterin pelkistys sopivalla hydridipelkistimellä kuten litiumtrietyyliboorihydridillä, litiumalumiinihydridillä, natriumboorihydridillä, di-isobutyylialumiinihydridillä ja niiden kaltaisilla antaa vastaavan hydroksimetyyliyhdisteen (IV). 4-hydroksimetyylitiatsolin reaktio kysteamiinin tai sen korkeamman homologin, 3-merkaptopropyyliamiinin kanssa hapon läsnä ollessa antaa suoraan (2-aminoalkyyli-4-tiatsolyylimetyylitio)alkyyliamiinin (Va), joka mahdollisesti on susbtituoitu titasolirenkaan 5-asemaan liittyneellä alkyyliryhmällä.

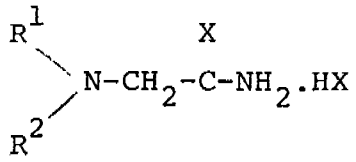
Reaktiokaaviossa A esitetyssä menetelmässä vaiheessa, jolla päästään yhdisteestä IV yhdisteeseen Va, voidaan hydroksimetyyliryhmä halogenoida esimerkiksi tionyylikloridilla, jolloin saadaan 4-kloorimetyylitiatsoli, ja kloorattu yhdiste puolestaan saattaa reagoimaan kyseessä olevan merkaptoalkyyliamiinin natriumsuolan kanssa. Itse asiassa tässä voidaan käyttää mitä tahansa tavanomaista lohkeavaa ryhmää (ryhmää, joka on labiili nukleofiilisen korvautumisen suhteen) kloorimetyylisivuketjun kloorin sijasta; tällaisiin ryhmiin kuuluvat esimerkiksi p-tosyylioksi, mesyylioksi (metaanisulfonyylioksi), bromi, jodi ja niiden kaltaiset.

Vaihtoehtoisesti voidaan 4-kloorimetyylitiatsolihydrokloridi (tai muu sopiva happoadditiosuola) kondensoida merkaptoalkyyliamiinin suolan kuten esimerkiksi hydrokloridisuolan kanssa, jolloin saadaan haluttu primaarinen

amiini (Va -- Z=S).

Jos halutaan valmistaa sivuketjussaan happea sisältävä Va-analogi (Z=O), voidaan käyttää menetelmää, jossa 2-kloorietyyliamiini tai 3-klooripropyyliamiini saatetaan reagoimaan 4-tiatsolimetanolin kanssa emäksisissä olsosuhteissa, tai myös analogista Williamsonin eetterimenetelmää, jossa käytetään hydroksialkyyliamiinin natriumsuolaa yhdessä 4-tiatsolyylimetyylihalogenidin kanssa.

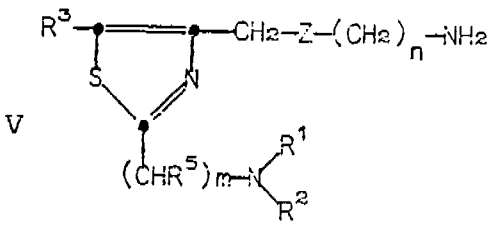
Reaktiokaaviossa A esiintyvät substituoidut aminotioasetamidihydrohalogenidit, joilla on rakenne



jossa R^1 ja R^2 ovat (C_1-C_4)-alkyylejä, ovat tunnettuja yhdisteitä, esimerkiksi dimetyyliaminotioasetamidi, dietyyliaminotioasetamidi jne. ja valmistettavissa menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa J. Org. Chem. (Neuvostoliitto), 6, 884 (1970) (englanniksi).

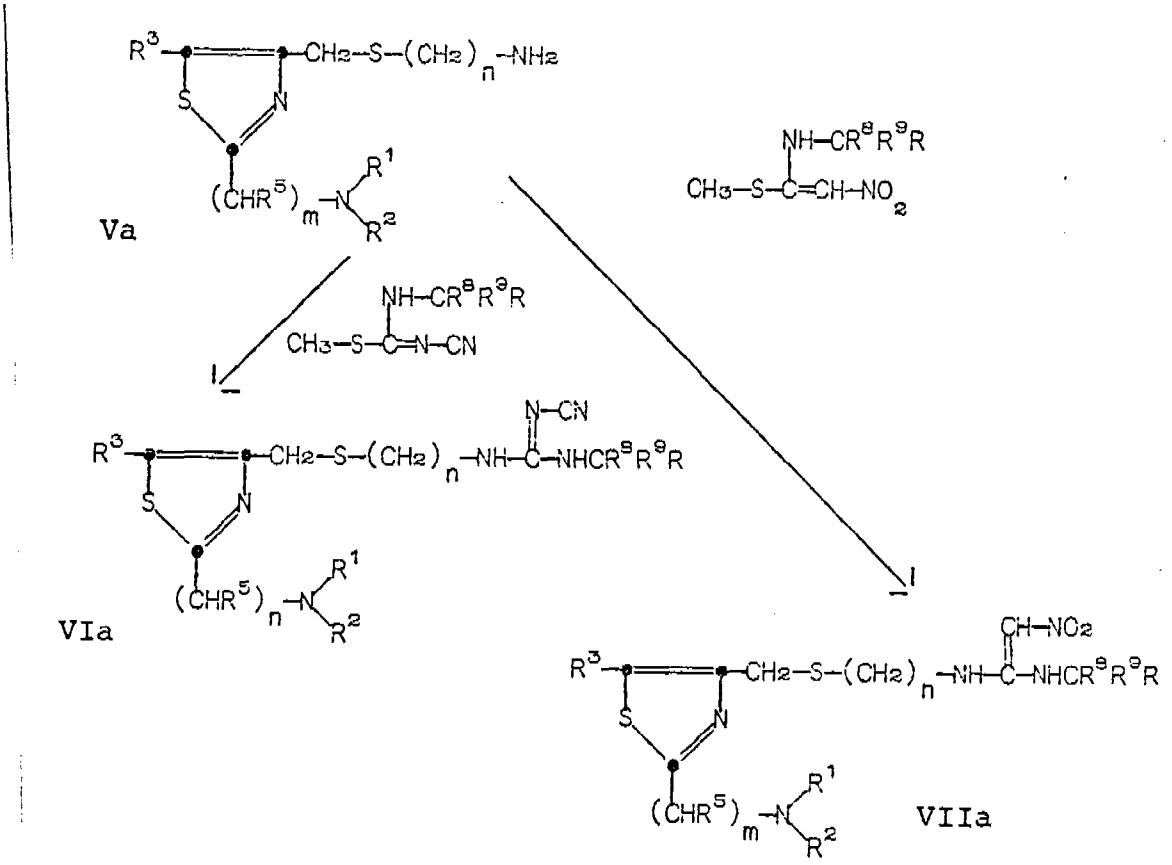
On käytettävissä useita reaktioteitä tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi välituotteena olevista yhdisteistä, joita esitetään kaavalla Va. Näissä reaktioteissä eli synteesireiteissä käytetään lähtöaineena amiinia, jolla on yleinen kaava

V



jossa Z on S, O tai CH_2. Näitä reaktioteitä havainnollistetaan seuraavassa reaktiokaavioilla B, C ja D. Reaktiokaavion B mukaan lähtöaineena käytettävä primaarinen amiini, reaktiokaavion A lopputuote (Va), (Z=S), saatetaan reagoimaan esimerkiksi N-alkenyyli- (tai N-alkynyyli)-1-metyylitio-2-nitroeteeniamiinin kanssa. Reaktiossa metyylimerkaptaanin alkuaineet uudelleenjärjestäytyvät ja haluttu lopputuote (VIIa) on N-2-(2-aminoalkyyli-5-/mahdollisesti substituoitu/-4-tiatsolyylimetyylitio)alkyyli-N'-alkenyyli- tai alkynyyli-2-nitro-1,1-diaminoetyleeni (eli-eteenidiamiini). Vastaavasti voidaan primaarinen amiini (Va) saattaa reagoimaan S-metyyli-N-alkenyyli- (tai N-alkynyyli)-N'-syaani-isotiourean kanssa, jolloin muodostuu haluttu tuote (VIa) - N-alkenyyli- (tai N-alkynyyli)-N'-2-(2-aminoalkyyli-5-/mahdollisesti susbtituoitu/-4-tiatsolyylimetyylitio)-etyyli-N''-syaaniguanidiini.

Reaktiokaavio B



jossa syboleilla R, R^1, R^2, R^3, R^5, R^8, R^9, m ja n on samat merkitykset kuin edellä, mutta R^1 ja R^2 eivät molemmat voi merkitä vetyä.

On ilmeistä, että yllä esitetyissä reaktioissa voitaisiin N-alkenyyli- (tai N-alkynyyli)-1-metyylitio-2-nitroetyleeniamiinin sijasta käyttää N-alkenyyli- (tai N-alkynyyli)-1-metyylitio-2-metyylisulfonyylietyleeniamiinia (tai 2-fenyylisulfonyylietyleeniamiinia). Jos halutaan valmistaa kaavan XX mukainen yhdiste, jossa A on N-SO_2- fenyyli, on tällaisten N''-fenyylisulfonyyliguanidiinien valmistuksessa käytettävä reagenssi dimetyyli-N-fenyylisulfonyyli-imidoditiokarbonaatti, joka on valmistettu julkaisussa Ber., 99, 2885 (1966) kuvatulla yleisellä menetelmällä. Metyylisulfonyyliguanidiineja taas saadaan dialkyyli-N-metyylisulfonyyli-imidoditiokarbonaateista, jotka on valmistettu samalla tavoin. Vastaavasti on ilmeistä, että N-alkenyyli- tai N-alkynyyli-1-metyylitio-2-aryylisulfonyylietyleeniamiinia (tai 2-metyylisulfonyylietyleeniamiinia) voitaisiin käyttää yllä olevassa reaktiokaaviossa esiintyvän N-alkenyyli- (tai N-alkynyyli)-1-metyylitio-2-nitroetyleeniamiinin sijasta. 2-aryylisulfonyyli-1-metyylitioetyleeniamiini, sulfonyyliryhmän sisältävä välituote, voidaan valmistaa saattamalla esimerkiksi 2-aryylisulfonyyli-1,1-bis-metyylitioetyleeni- (valmistettu menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa Bull. , Soc. Chem. Fr., 637 (1973)) reagoimaan yhden moolin kanssa amiinia $NH_2CR^8R^9R$. Välituotteina käyttökelpoisia 2-metyylisulfonyylijohdannaisia voidaan valmistaa samalla tavalla.

On selvää, että kaavan VI ja kaavan VII mukaisia yhdisteitä, joissa sivuketjun rikin tilalla on happi, valmistetaan korvaamalla Va reaktiokaaviossa B 2-aminoalkyyli-4-tiatsolyylimetyylioksialkyyliamiinilla.

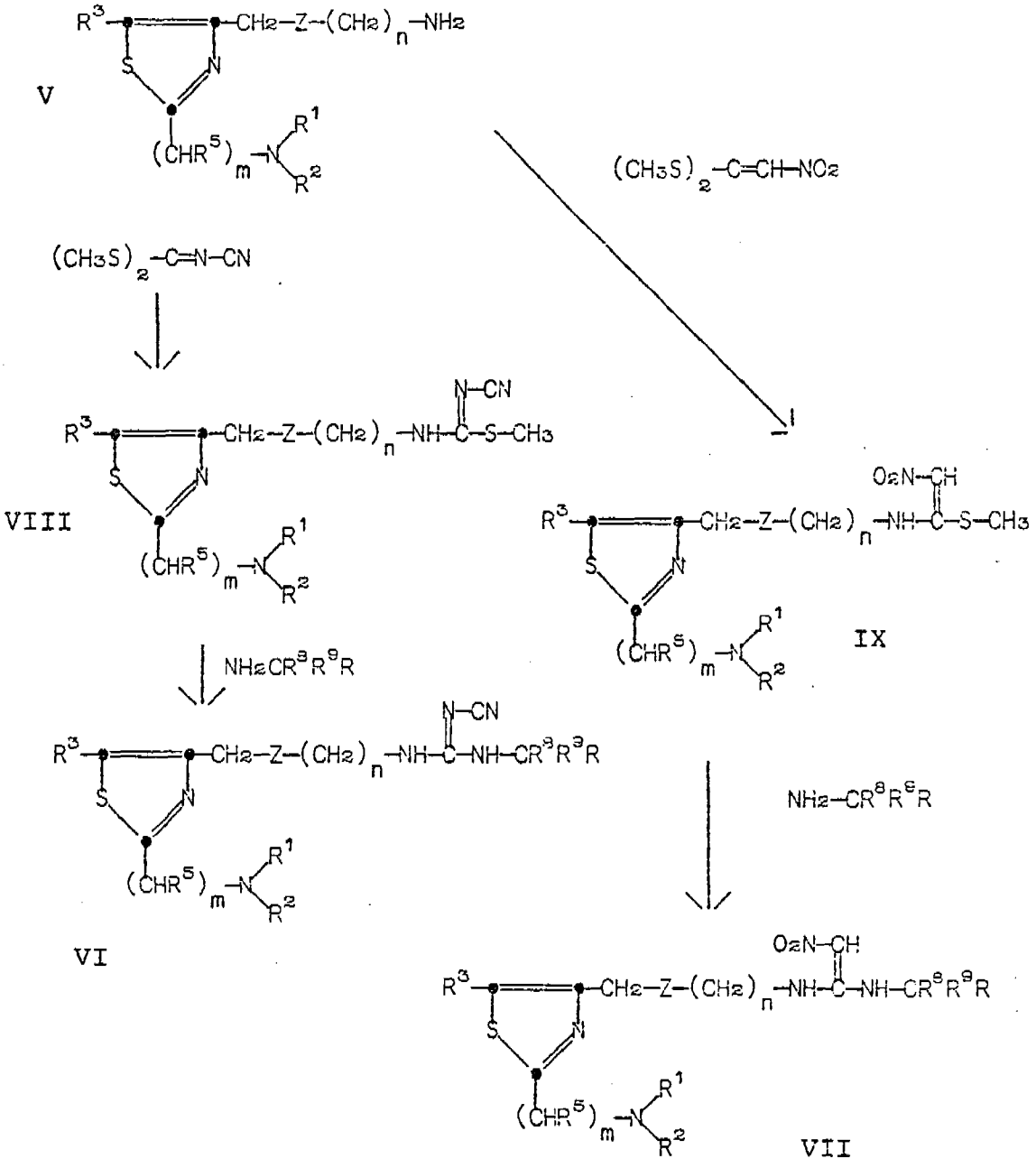
Siten, yleisesti esitettynä, kaavan (XX) mukaisia

yhdisteitä voidaan valmistaa saattamalla kaavan V mukainen välituoteamiini reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava $L^1\text{-}C(=NH)\text{-}CR^8R^9\text{-}A\text{-}R$, jossa L^1 on pois lohkeava ryhmä, valmistuksen helpottamiseksi edullisesti $(C_1\text{-}C_5)$-alkyylitio, bentsyylitio tai $(C_2\text{-}C_4)$-alkenyylimetyylitio, symbolien A, R^8, R^9 ja R tarkoittaessa samaa kuin edellä on määritelty.

Reaktiokaavion B reaktiot tulisi suorittaa polaarisessa liuottimessa kuten vedessä, $(C_1\text{-}C_4)$-alkanolissa tai asetonitriilissä, edullisesti lämpötila-alueella 20 -100°C, edullisimmin 40 - 50°C:ssa.

Vaihtoehtoista menetelmää tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi on havainnollistettu reaktiokaaviossa C. Tämän menetelmän mukaan sama tarvittava tiatsolivälituote (V) saatetaan reagoimaan 1,1-bis-metyylitio-2-nitro-(tai aryylisulfonyyli- tai metyylisulfonyyli-)-etyleenin kanssa, jolloin saadaan N-2-[(2-aminoalkyyli-5-[mahdollisesti substituoitu]-4-tiatsolyyli)metyylitio]etyyli-1-amino-1-metyylitio-2-nitro- (tai aryylisulfonyyli- tai metyylisulfonyyli-)-etyleeniamiini. Yhdisteitä, joissa Z on O, valmistetaan vastaavasti.

Reaktiokaavio C



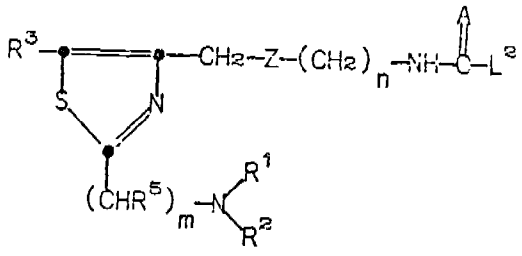
jossa Z, R, R^1, R^2, R^3, R^5, R^8, R^9, m ja n tarkoittavat samaa kuin edellä paitsi että R^1 ja R^2 eivät molemmat voi olla vetyjä.

Reaktiokaavion C mukainen metyylimerkaptoyhdisteen VIII tai IX reaktio primaarisen amiinin $NH_2CR^8R^9R$ kanssa antaa halutun tuotteen. Esimerkiksi dimetyylisyaaniditioimidokarbonaatti reagoi tiatsolyylimetyylitioalkyyliamiinin tai muun tiatsolyyli-sivuketjuisen amiinin (V) kanssa, jolloin muodostuu N-2-(2-aminoalkyyli-5-/mahdollisesti substituoitu/-4-tiatsolyylimetyylitio) etyyli- (tai -propyyli-)-S- metyyli-N'-syaanipseudotiourea (VIII, jossa Z on S). Tämän yhdisteen reaktio primaarisen amiinin $NH_2CR^8R^9R$ kanssa puolestaan antaa halutun tuotteen VI. Yhdisteitä, joissa A on $CH-NO_2$ kaavassa IX, valmistetaan samalla tavoin ja ne reagoivat samalla tavoin antaen analogisen lopputuotteen, jossa on eteenidiamiinipääteryhmä kuten yhdisteessä VII.

Reaktiossa, jolla päästään yhdisteestä V yhdisteeseen IX, voidaan käyttää 1-metyylisulfinyyli-1-metyylimerkapto-2-nitroetyleeniä 1,1-bis-metyylimerkapto-2-nitroetyleenin sijasta saman välituotteen IX saamiseksi, koska metyylisulfinyyliryhmän muuttuminen metyylimerkaptoryhmäksi on ensi sijainen reaktio.

Seurattaessa yllä esitettyä menettelyä voidaan tietyissä tapauksissa käyttää reagoivana yhdisteenä VIII sellaista yhdistettä, jossa on ryhmä OCH_3 ryhmän SCH_3 tilalla. Tämä metoksiryhmä korvautuu amiinin $NH_2R^8R^9R$ vaikutuksesta samoin kuin edellä havainnollistettu $S-CH_3$-ryhmä. Esimerkiksi yhdistettä, jolla on kaava $(CH_3O)_2-C=NCN$, tai yhdistettä, jossa on kaksi pois lohkeavaa ryhmää kuten esimerkiksi yhdistettä $CH_3O-\overset{N-CN}{\overset{\|}{C}}-S-CH_3$ voidaan käyttää reaktiivisena välituotteena.

Siten yleisesti yhdiste, jolla on kaava:

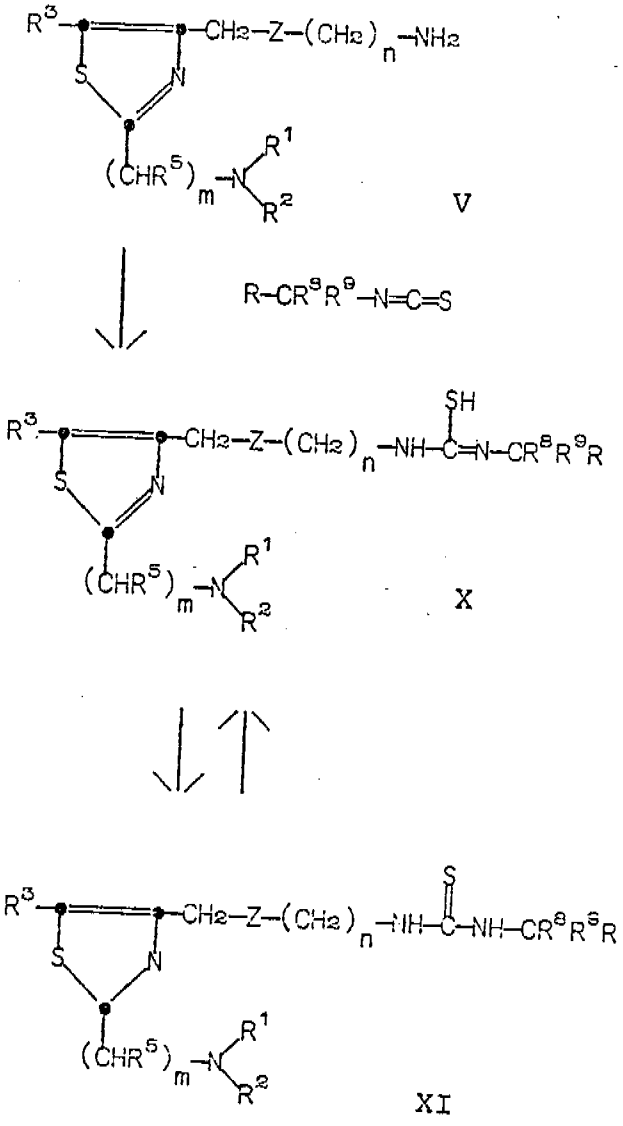


jossa L^2 on pois lohkeava ryhmä, edullisesti kaavan YR^4 mukainen ryhmä, jossa R^4 on alempi alkyyli ja Y on S tai O, voidaan saattaa reagoimaan kaavan $NH_2GR^8R^9R$ mukaisen amiinin kanssa kaavan XX mukaisen yhdisteen saamiseksi.

Reaktio saatetaan edullisesti tapahtumaan lämpötiloissa 20 - 100°C polaarisessa liuottimessa kuten esimerkiksi vedessä tai (C_1-C_4)-alkanolissa.

Kolmannen yhdistetyypin, joka kuuluu kaavan XX piiriin, muodostavat tioureat tai ureat, joissa A on Y. Esimerkkiä tällaisten yhdisteiden valmistuksesta havainnollistetaan reaktiokaaviossa D.

Reaktiokaavio D



jossa, R, R^1, R^2, R^3, R^5, R^8, R^9, Z, n ja m tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty, mutta molekyylissä voi vain joko R^1 tai R^2 olla vety.

Reaktiokaavion D mukaan lähtöaineena käytettävä amiini (V), esimerkiksi tiatsolyylimetyylitioalkyyliamiini (Z=S), saatetaan reagoimaan sopivasti substituoidun isotiosyanaatin kanssa, jolloin saadaan suoraan isotiourea (X), joka on tasapainossa itse tiourean (XI) kanssa. Vastaavasti voidaan käyttää isosyanaattia, $R-CR^8R^9-N=C=O$, vastaavan urean valmistamiseksi.

Yleisesti kaavan XX mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa siten, että kaavan V mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava

$$R-CR^8R^9-N=C=A$$

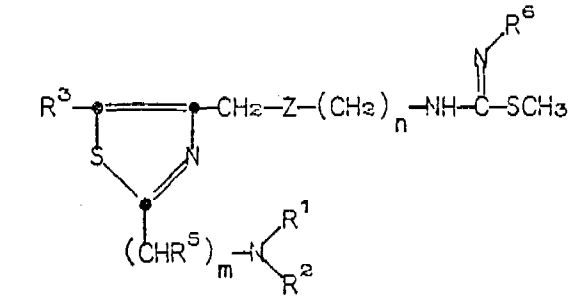
Silloin kun A on NCN, NSO_2-aryyli, jne., on tämä yhdiste karbodi-imidi; kun A on $CH-NO_2$ jne., on tämä yhdiste nitroketeeni-imiini; kun A on S, on tämä yhdiste isotiosyanaatti jne.

Reaktio saatetaan edullisesti tapahtumaan polaarisessa liuottimessa kuten esimerkiksi vedessä, (C_1-C_4)-alkanolissa tai asetonitriilissä. Kun A on happi, tulisi reaktio tavallisesti suorittaa asetonitriilissä. Edulliset reaktiolämpötilat ovat alueella 20 - 100°C, edullisimmin 40 - 50°C.

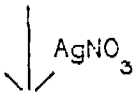
Yllä annetun kaavan XX mukaisia yhdisteitä, joissa A on $N-CO-NH_2$, so. yhdisteitä, joissa on rakenteen $-NH-\overset{N-CO-NH_2}{\overset{|}{C}}=N-CR^8R^9R$ omaava pääteryhmä, valmistetaan hydratoimalla vastaava syaaniyhdiste, $-NH-\overset{N-CN}{\overset{|}{C}}=N-CR^8R^9R$, laimeassa mineraalihapossa, esimerkiksi laimeassa suolahapon vesiliuoksessa.

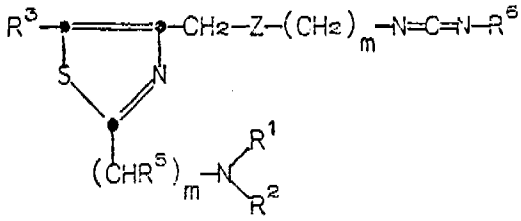
Lopuksi voidaan monia tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä, joissa R on (C_2-C_4)-alkenyyli, valmistaa helposti karbodi-imidivälituotteen kautta, kuten on havainnollistettu reaktiokaaviossa E.

Reaktiokaavio E

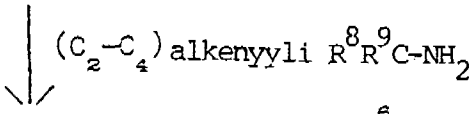


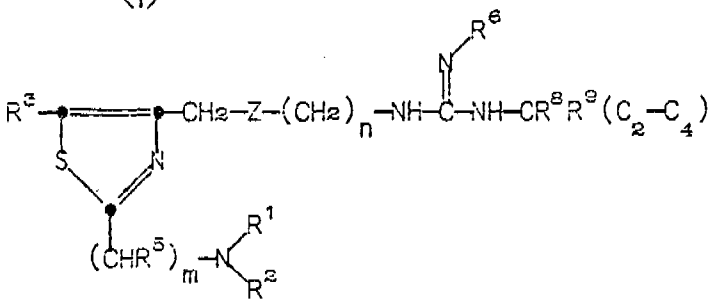
VIIIa





XIII



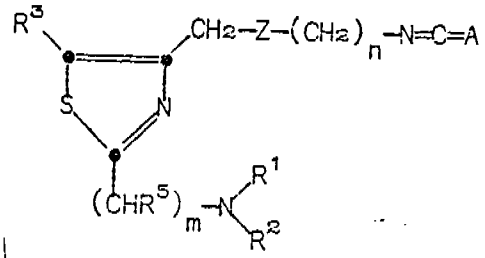


VI

jossa R^1,R^2, R^3, R^8,R^9, Z, n ja m tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty ja R^6 on CN, CO-(C_1-C_4)-alkyyli, CO_2-(C_1-C_4)-alkyyli, SO_2-aryyli tai SO_2CH_3, jossa aryyli on fenyyli, halogeenifenyyli.

Reaktiokaavion E mukaan isotiourea VIIIa (valmistettu reaktiokaavion C mukaisella menetelmällä tai sitä vastaavalla menetelmällä) saatetaan reagoimaan hopeanitraatin kanssa karbodi-imidin (XIII) saamiseksi, jonka reaktio primaarisen amiinin $NH_2CR^8R^9$-(C_2-C_4)-alkenyyli kanssa antaa tuotteeksi tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä, joissa A on NCN jne. (VI).

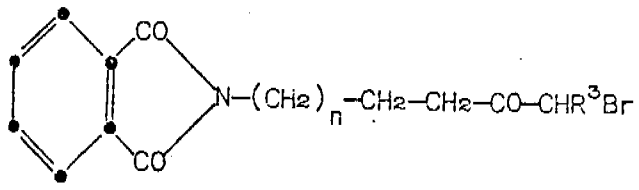
Yleisesti kaavan XX mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa saattamalla yhdiste, jolla on kaava:



reagoimaan kaavan $NH_2CH^8R^9$-(C_2-C_4) alkenyyli mukaisen amiinin kanssa.

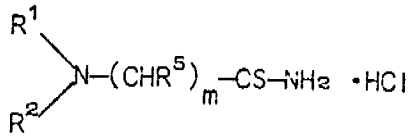
Yllä esitetyn kaavan (XX) mukaisia yhdisteitä, joissa Z on CH_2 ja n on 1, 2 tai 3, voidaan valmistaa menetelmällä, jota on havainnollistettu reaktiokaaviossa F.

Reaktiokaavio F

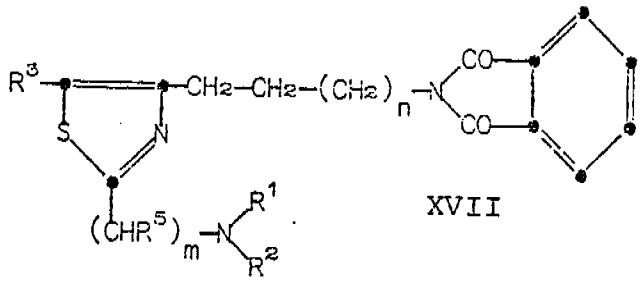


XVI

+

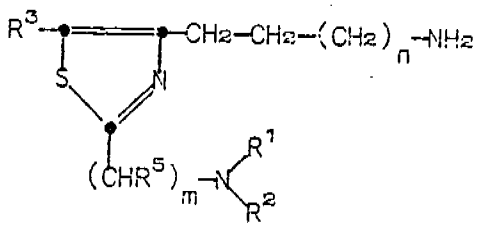


alempi | alkanoli
kuumennus



XVII

alempi alkanoli | $NH_2NH_2 \cdot H_2O$



Vc

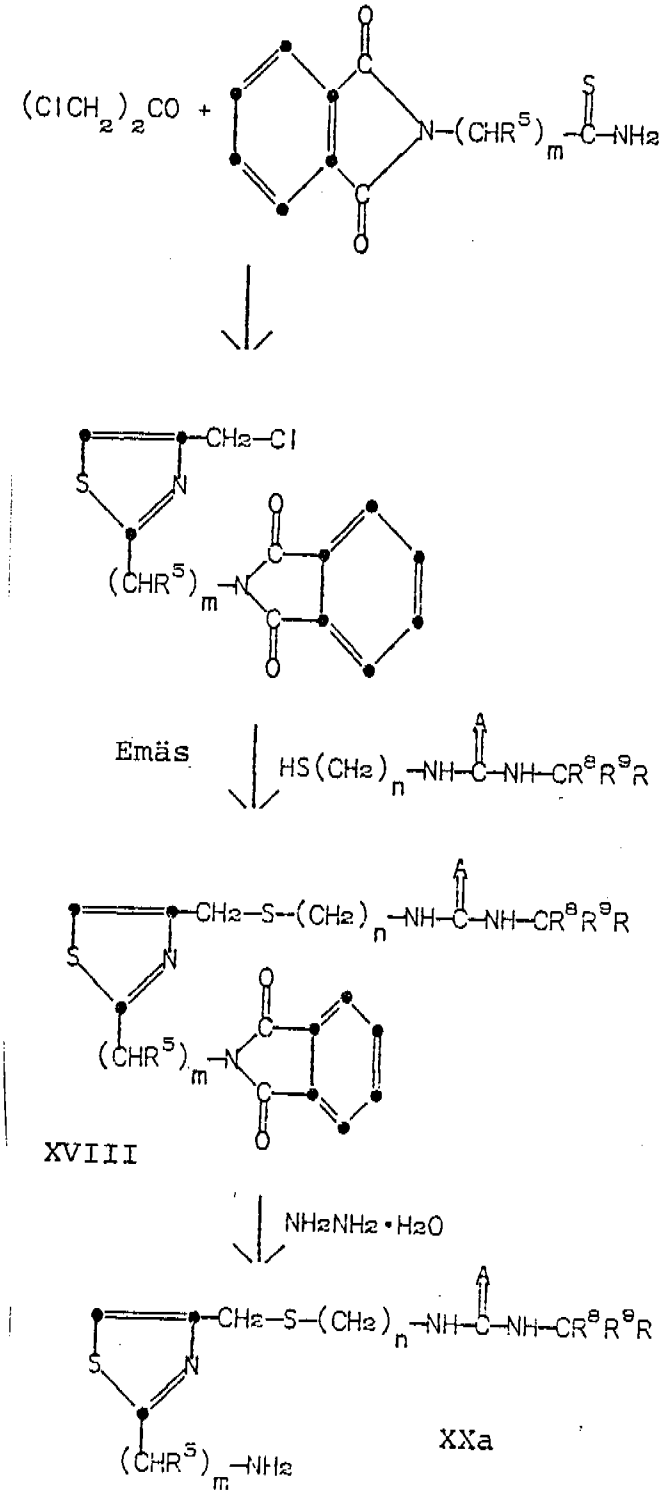
jossa R^1, R^2, R^3, R^5, n ja m tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty.

Reaktiokaavion F mukaan ω-(ftaalimido)alkyylihalogeenimetyyliketoni (XVI) saatetaan reagoimaan dimetyyliaminotioasetamidin hydrokloridin kanssa, jolloin saadaan 2-aminoalkyyli-5-/mahdollisesti substituoitu/-4-ω-(ftaalimido)alkyylitiatsoli (XVII). Ftaalimidoryhmä poistetaan hydrolysoimalla hydratsiinihydraatilla, jolloin saadaan 4-(ω-aminoalkyyli)tiatsoli (V_c). Voidaan käyttää myös emäksistä hydrolyysiä alkalimetallihydroksidilla, mitä seuraa käsittely laimealla suolahapolla. Tämä primaarinen amiinituote (Vc) vastaa reaktiokaavion A mukaisesti valmistettua lähtöainetta (V_a) ja sitä voidaan käyttää kaikissa reaktioissa, jotka on esitetty reaktiokaavioissa B-E ja joilla saadaan tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä, joissa kaavan XX on CH_2.

Yllä esitetyssä reaktiokaavioissa tiatsolirenkaan 2-asemaan liittyneen aminoalkyyliryhmän on esitetty säilyvän olennaisesti muuttumatta kaikissa reaktiovaiheissa käytetystä lähtöaineesta (I reaktiokaaviossa A) lähtien. Toisinaan on edullista käyttää vaihtoehtoisia menettelytapoja, mikäli joko R^1 tai R^2 tai kumpikin on vety. Esimerkiksi jos R^1 on vety mutta R^2 on alkyyli, on bentsyylisuojaryhmän käyttö mahdollista esitetyssä reaktiokaaviossa reaktiovaiheisessa, joilla päästään hydroksimetyylijohdannaiseen (IV), jossa kohdassa bentsyyliryhmä voidaan poistaa katalyyttisellä hydrauksella, jolloin muodostuu sekundaarinen amiiniryhmä NHR^2. Samalla tavalla voidaan käyttää asyylisuojaryhmää kuten esimerkiksi bentsyyliryhmää ja tämä suojaryhmä poistetaan pelkistämällä alkoholiksi litiumtrietyyliboorihydridillä suoritettavan pelkistysvaiheen aikana käyttäen ylimäärin pelkistintä. Vastaavasti, mikäli halutaan tiatsolirenkaan 2-asemaan primaarinen alkyyliaminoryhmä, voidaan käyttää suojaryhmänä esimerkiksi ftaaliamidoryhmää. Tällaisessa tapauksessa lähtöaine (I) olisi yhdiste, jossa R^1

ja R^2 yhdessä typpiatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet muodostavat ftaalimidoryhmän. Tämä ryhmä voidaan säilyttää kautta synteesin siihen saakka, kun se halutaan poistaa (sen jälkeen, kun etyyliamiini on reagoinut muodostaen sivuketjun), jolloin se hydrolysoidaan hydratsiinilla. Edullisessa, reaktiokaaviossa A esitetyssä synteesimenetelmässä tällainen tiatsolirenkaan 2-asemassa olevan sekundaarisen aminoalkyyliryhmän suojaus ei ole tarpeen.

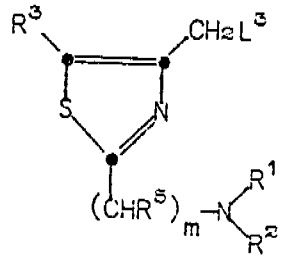
Vaihtoehtoisessa menetelmässä tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden (XX) synteesissä käytettävän lähtöaineen valmistamiseksi lähdetään diklooriasetonin ja susbtituoidun aminotioasetamidin välisestä reaktiosta. Reaktiossa saadun 4-kloorimetyyliatsolin, jossa enintään toinen radikaaleista R^1 ja R^2 on H, käyttöä on kuvattu edellä reaktiokaavion A yhteydessä. Tätä menettelyä on kuitenkin havainnollistettu seuraavassa reaktiokaaviossa G ja se on erityisen edullinen valmistettaessa tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä, joissa sekä R^1 että R^2 on H.


(ClCH2)2CO +
N–(CHR5)m–C(=S)–NH2
CH2–Cl
(CHR5)m
Emäs
HS(CH2)n–NH–C(=A)–NH–CR8R9R
CH2–S–(CH2)n–NH–C(=A)–NH–CR8R9R
(CHR5)m
XVIII
NH2NH2 • H2O
CH2–S–(CH2)n–NH–C(=A)–NH–CR8R9R
(CHR5)m–NH2
XXa

jossa R, R^5, R^8, R^9, A, m ja n tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty.

Reaktiokaavion G mukaan 2-ftaalimidoalkyylitioasetamidi reagoi diklooriasetonin kanssa, mitä seuraa julkaisun J. Am. Chem. Soc., 64, 90 (1942) mukainen menettely, jolloin saadaan 2-(ftaalimidoalkyyli)-4-kloorimetyylitiatsoli (XVIII). Tämän välituotteen reaktio kysteamiinijohdannaisen (tai homokysteamiinijohdannaisen) kanssa, jossa amiiniryhmä on susbtituoitu siten, että saadaan haluttu "amidiini"-pääteryhmä, emäksen läsnä ollessa antaa 2-(ftaalimido)-4-tiatsolyylijohdannaisen (XVIII), joka voidaan hydrolysoida hydratsiinilla, jolloin saadaan haluttu 2-aminoalkyylitiatsolijohdannainen (XXa, jossa R^1 ja R^2 ovat H ja A ja R tarkoittavat samaa kuin edellä).

Reaktiokaavion G vaihe 2 on erityinen esimerkki yleisestä menetelmästä, jossa kaavan:



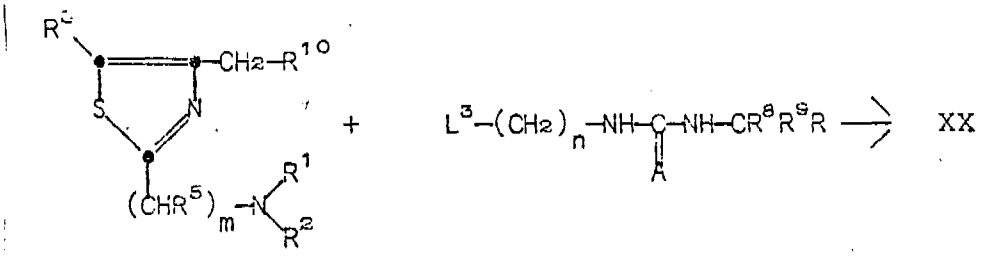
jossa L^3 on helposti pois lohkeava ryhmä kuten halogeeni, edullisesti kloori, tai esteri, esimerkiksi tosyylioksi, brosyylioksi tai mesyylioksi, mukaisen yhdisteen suola saatetaan reagoimaan kahden emäsekvivalentin läsnä ollessa kaavan

$$HS(CH_2)_n\text{-}NH\text{-}CA\text{-}NH\text{-}CR^8R^9R$$

mukaisen tiolin kanssa kaavan XX mukaisen yhdisteen saamiseksi.

Reaktiokaaviossa G edellä on esitetty menetelmä, jossa on pois lohkeava ryhmä - kloori - 4-tiatsolimetyyli-

runkoon liittyneenä ja tioliryhmä on esimerkiksi 1-(2-merkaptoetyyli- (tai 3-merkaptopropyyli)-amino-substituoitu)-1-alkyyliamino-2-nitroeteenidiamiini tai N-2-merkaptoetyyli-(tai 3-merkaptopropyyli-)-N'-syaani-N''-alkyyliguanidiini. Vaihtoehtoisesti voi pois lohkeava ryhmä olla liittyneenä eteenidiamiini- tai syaaniguanidiiniryhmään ja tioliryhmä olla sellaisenaan tai SH-ryhmän edeltäjänä dialkyyliamino-alkyylitiatsoliosassa kuten alla on esitetty.

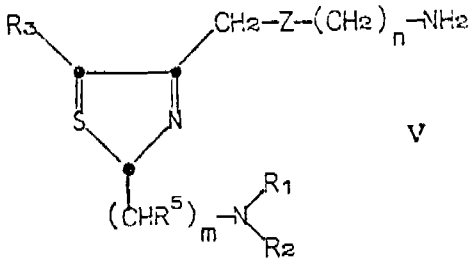


jossa R^{10} on SH tai S-C(=NH)-NH^2 ja R, R^1, R^2, R^5, R^8, R^9, m, n, A ja L^3 tarkoittavat samaa kuin edellä. L^3 on edullisesti Cl tai Br, A on edullisesti CH-NO_2 ja R^{10} on edullisesti SH.

Toinen yllä esitetyssä synteesissä käytettävä lähtöaine voidaan valmistaa saattamalla halutun 4-kloorimetyyli-2-aminoalkyylitiatsolin hydrokloridi tai muu sopiva suola (katso reaktiokaavion A jälkeen esitetty menetelmän kuvaus) reagoimaan tiourean kanssa. Toinen lähtöaine, jossa A on CH-NO_2, voidaan valmistaa menetelmällä, joka on esitetty belgialaisessa patentissa 886 997, ja lähtöaine, jossa A on N-CN, menetelmällä joka on esitetty US-patentissa 4 0 93 621.

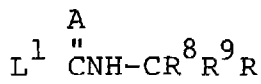
Keksinnön eräänä osana on aikaansaada menetelmä kaavan XX mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, jossa menetelmässä:

(a) saatetaan amiini, jolla on kaava V:



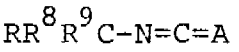
V

reagoimaan (i) yhdisteen kanssa,jolla on kaava

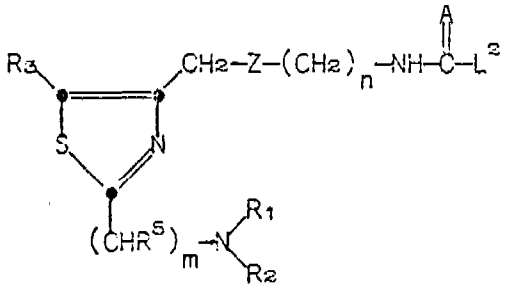


jossa L^1on pois lohkeava ryhmä,

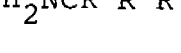
tai (ii) yhdisteen kanssa, jolla on kaava



(b) saatetaan yhdiste, jolla on kaava

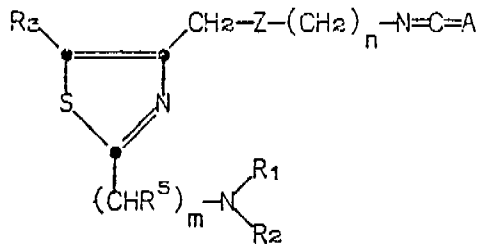


jossa L^2 on pois lohkeava ryhmä, reagoimaan kaava



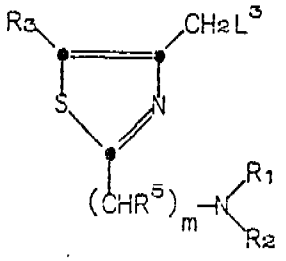
mukaisen amiinin kanssa,

(c) saatetaan yhdiste, jolla on kaava:



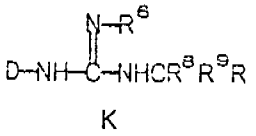
reagoimaan kaavan $H_2NCR^8R^9R$ mukaisen amiinin kanssa, jossa R on C_{2-4}-alkenyyli, tai

(d) saatetaan kaavan:



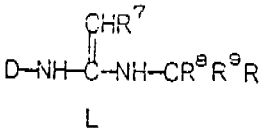
jossa L^3 on helposti pois lohkeava ryhmä, mukaisen yhdisteen suola reagoimaan kaavan $HS(CH_2)_n$-NH-CA-NH-CR^8R^9R mukaisen tiolin kanssa.

Edellä olevissa rakennekaavoissa on guanidiinit ja eteenidiamiinipääteryhmät esitetty rakenteina K ja L, koska nämä ovat oletettavasti ensisijaiset rakenteet



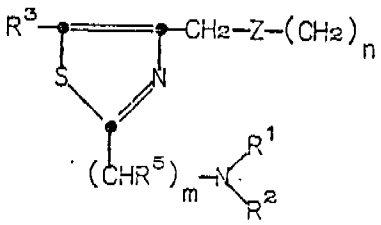
K

tai

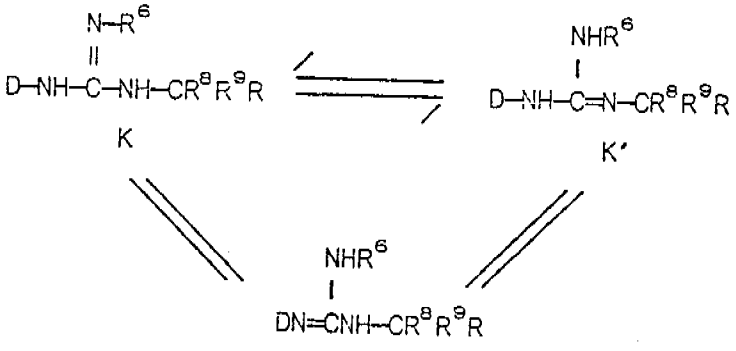


L

joissa D on

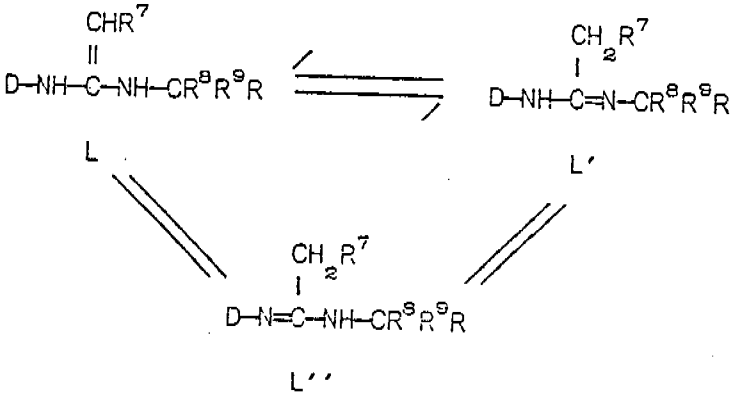


Kuitenkin, kuten on alalla tunnettua, K ja L esittävät kumpikin vain yhtä kolmesta tautomeerisesta rakenteesta muiden ollessa K', K'', L' ja L''.



K''

and



L''

Yllä olevassa kaavoissa R, R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^8, R^9, Z, m ja n tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty ja R^7 on NO_2, SO_2-CH_3 tai SO_2-aryyli. ALalla on tunnettua, että tautomeeriset muodot ovat keskenään tasapainossa ja riippuen ryhmistä R, R^6, R^7, jne. voi jokin muoto olla vallitsevampi tietyn substituution ollessa kysymyksessä. On myöskin ymmärrettävää, että tietyn tautomeerin esittäminen rakennekaavoissa johtuu vain mukavuussyistä ja että näin esitetty rakennekaava sulkee piiriinsä kaikki tautomeerit muodot.

Keksintöä valaistaan lisää seuraavilla esimerkeillä.

Esimerkki 1

Etyyli-2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolikarboksylaatin valmistus.

Valmistettiin reaktioseos, joka sisälsi 15,5 g dimetyyliaminotioasetamidin hydrokloridia, 20,5 g etyylibromipyruvaattia ja 100 ml etanolia. Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa noin neljän tunnin ajan, minkä jälkeen liuotin poistettiin tyhjössä kiertohauduttimessa. Jäännös, joka sisälsi edeltävässä reaktiossa muodostuneen 2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolikarboksylaattihydrokloridin, liuotettiin eetterin ja veden seokseen. Vesikerros erotettiin. Eetterikerrosta uutettiin yhtä suurella määrällä vettä ja poistettiin sen jälkeen. Saadut kaksi vesipitoista kerrosta yhdistettiin ja pestiin eetterillä. Eetterikerros poistettiin taas ja vesikerros jäähdytettiin lämpötila-alueelle 0-5°C.

Lisättiin kiinteätä kaliumkarbonaattia, kunnes vesifaasi antoi lakmuksella emäksisen reaktion. Erottui öljy, joka sisälsi etyyli-2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolikarboksylaatin vapaana emäksenä. Öljymäistä faasia uutettiin eetterillä ja eetteriuute erotettiin ja kuivattiin. Eetteri poistettiin haihduttamalla tyhjössä. Saatu jäännös puhdistettiin liuotingradientin avulla suurpaineisella nestekromatografialla (silika, etyyliasetaatti). Näin saadulla etyyli-2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolikarboksylaatilla oli seuraavat fysikaaliset ominaisuudet:

Analyysi: laskettu C 50,45; H 6,59; N 13,07; S 14,96
todettu: C 50,13; H 6,39; N 12,89; S 15,04.

NMR-spektri $CDCl_3$:ssa (TMS sisäisenä standardina) antoi seuraavat signaalit (δ): 1,43 (tripletti, 3H), 2,40 (singletti, 6H), 3,87 (sinletti, 2H), 4,47 (kvartetti, 2H), 8,20 (sinletti, 1H).

Seuraten edellä esitettyä menettelyä kuumennettiin liuosta, joka sisälsi 20,4 g etyylibromipyruvaattia ja 20,8 g etyylibromipyruvaattia ja 20,8 g N-metyyli-N-bentsoyylitioasetamidia 100 ml:ssa etanolia, palautusjäähdytyslämpötilassa noin 4 tuntia. Liuotin poistettiin haihduttamalla tyhjössä ja saatu jäännös liuotettiin 65 ml:aan 4,5-normaalista suolahapon vesiliuosta. Vesipitoista hapanta kerrosta uutettiin eetterillä ja eeteriuute poistettiin. 11,5 g natriumkarbonaattia lisättiin vesikerrokseen. Edellisessä reaktiossa muodostunut etyyli-2-(metyylibentsoyyliaminometyyli)-4-tiatsolikarboksylaatti, joka oli liukenematon ko. liuokseen, erottui ja uutettiin eetteriin. Eetteriuute erotettiin ja kuivattiin. Eetterin haihdutus antoi 20,2 g etyyli-2-(metyylibentsoyyliaminometyyli)-4-tiatsolikarboksylaattia, joka suli noin 151,5-153.5°C:ssa sen jälkeen, kun se oli uudelleenkiteytetty etyyliasetaatista.

Analyysi, laskettu: C 59,19; H 5,30; N 9,20;
todettu: C 58,98; H 5,25; N 8,90.

NMR-spektsi $CDCl_3$:ssa (TMS sisäisenä standardina) antoi seuraavat signaalit (δ): 1,42 (tripletti, 3H), 3,07 (singletti, 3H), 4,41 (kvartetti, 2H), 4,98 (singletti, 2H), 7,40 ilmeisesti singletti, 5H), 8,16 (singletti, 1H).

Esimerkki 2

2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolimetanolin valmistus

Valmistettiin liuos liuottamalla 12,5 g etyyli-2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolikarboksylaattia noin 35 ml:aan vedetöntä tetrahydrofuraania ja jäähdytettiin se noin 0°C:een typpiatmosfäärissä. Noin 130 ml litiumtrietyyliboorihydridin

1-molaarista liuosta THF:ssa lisättiin tipoittain samalla, kun lämpötila pidettiin alueella 0-5°C. Reaktioseosta sekoitettiin noin kahden tunnin ajan, minkä jälkeen lisättiin 36 ml 6-normaalista suolahapon vesiliuosta, jona aikana lämpötila pidettiin alueella -3°C:sta 0°C:een. Haihtuvat aineosat poistettiin tyhjössä kiertohaihduttimessa. Saatuun jäännökseen lisättiin vettä ja haihtuvat aineosat poistettiin uudelleen. Lisättiin taas jäännökseen vettä ja vesipitoista seosta uutettiin useita kertoja eetterillä. Eetterikerrokset erotettiin ja poistettiin. Vesipitoinen liuos jäähdytettiin sitten ja tehtiin emäksiseksi lisäämällä kiinteätä kaliumkarbonaattia. Muodostunutta alkalista vesipitoista seosta uutettiin etyyliasetaatilla. 2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolimetanoli, joka on liukenematon emäksiseen liuokseen, erottui ja sitä uutettiin useilla erillä etyyliasetaattia. Etyyliasetaattiuutteet yhdistettiin ja yhdistetyt uutteet pestiin kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella ja kuivattiin. Etyyliasetaatti poistettiin haihduttamalla. Jäännös, joka oli koostumukseltaan ruskea öljy ja joka painoi 7,7 g, sisälsi edellä tapahtuneessa reaktiossa muodostuneen 2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolimetanolin, jolla oli seuraavat fysikaaliset ominaisuudet.

Analyysi, laskettu: C 48,81; H 7,02 N 15,26;
todettu: C 48,71; H 6,77; N 15,85.

NMR-spektri $CDCl_3$:ssa (TMS sisäisenä standardina) antoi seuraavat signaalit (δ): 2,33 (singletti, 6H), 3,74 (singletti, 2H), 4,32 (singletti, 1H), 4,72 (singletti, 2H), 7,15 (singletti, 1H).

Kiehumispiste 102°C 0,5 torrissa.

Seuraten edellä esitettyä menettelyä liuotettiin 22,5 g etyyli-N-metyyli-N-bentsoyyli-2-aminometyyli-4-tiatsolikarboksylaattia 125 ml:aan kuivaa tetrahydrofuraania typpiatmosfäärissä. Lisättiin 320 ml 1-molaarista $LiEt_3BH$ THF:ssa. Ellä esitettyyn esimerkkiin nähden ylimäärä boorihydridiä tarvittiin, koska täytyi sekä pelkistää

etyyliesteriryhmä hydroksimetyyliryhmäksi että poistaa bentsoyyliryhmä bentsyylialkoholina, niin että muodostui sekundaarinen amiini). Reaktioseosta käsiteltiin edellä esitetyn menettelyn mukaisesti hajoittaen tuote 6-normaalisella suolahapon vesiliuoksella. Jäännös, joka jäi jäljelle, kun haihtuvat aineosat oli poistettu, oli paksu öljy, joka otettiin seokseen, jossa oli litra vettä ja 60 ml eetteriä. Lisättiin 1 ml 12-normaalista suolahapon vesiliuosta, niin että vesifaasi tuli voimakkaasti happamaksi. Eetterikerros erotettiin ja vesikerrosta uutettiin vielä viisi kertaa yhtä suurilla eetterierillä. Eetteriuutteet poistettiin, Vesikerros erotettiin ja vesi poistettiin haihduttamalla tyhjössä. Hapan jäännös tehtiin voimakkaasti emäksiseksi (samalla kun sitä jäähdytettiin) 50-prosenttisella natriumhydroksidin vesiliuoksella (6 g 6 ml:ssa vettä). Edellä tapahtuneissa reaktiovaiheissa muodostunut 2-metyyliaminometyyli-4-tiatsolimetanoli oli liukenematon alkaliseen liuokseen ja erottui. Yhdiste otettiin etyyliasetaattiin käyttäen jatkuvatoimista uuttolaitetta. Liuottimen poisto antoi kullanruskehtavan öljymäisen jäännöksen, joka painoi 10,7 g ja joka sisälsi 2-metyyliaminometyyli-4-tiatsolimetanolin. Yhdiste muutettiin hydrokloridikseen tavanomaisilla laboratoriomenetelmillä.

Vaihtoehtoisena menetelmänä seosta, jonka muodostui 2,14 g etyyli-2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolikarboksylaattia ja 0,38 g natriumboorihydridiä 20 ml:ssa isopropanolia, kuumennettiin sekoittaen palautusjäähdytyslämpötilassa noin 14 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin ja lisättiin varovasti 2 ml vettä ja sen jälkeen 4 ml 5 N suolahapon vesiluosta, Haihtuvat aineosat poistettiin haihduttamalla. Lisättiin metanolia (10 ml) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa noin tunnin ajan. Metanoli poistettiin haihduttamalla ja jäljelle jääneitä kiinteitä aineksia uutettiin 10 ml:lla isopropanolia höyryhauteella.

Isopropanoliliuos erotettiin dekantoimalla ja kiinteitä aineksia uutettiin uudelleen 10 ml:lla isorpropanolia. Isopropanoliliuokset ja uutteet yhdistettiin ja yhdistetty liuos suodatettiin kuumana liukenemattoman aineksen poistamiseksi. Suodos jäähdytettiin ja ilmaantui kiteinen kiinteä aine, joka erotettiin ja otettiin talteen suodattamalla. Suodatinkakun uudelleenkiteytys isopropanolista antoi 1,73 g 2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolimetanolihydrokloridia, joka suli 153-154°C:ssa.

Analyysi, laskettu: C 40,28; H 6,28; Cl 16,99; N 13,42;
todettu: C 40,38; H 6,04; Cl 17,24; N 13,12.

Tämän esimerkin menetelmällä valmistetut metanolijohdannaiset voidaan muuttaa helposti vastaaviksi tiatsolimetyylikloridеiksi seuraavan menetelmän mukaan: Valmistettiin suspensio 1,05 g:sta 2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolimetanolin hydrokloridia ja 15 ml:sta kloroformia. Lisättiin tionyylikloridia (2,50 g) ja saatua seosta sekoitettiin palautusjäähdytyslämpötilassa noin 2,75 tuntia. Kaikki haihtuvat aineosat mukaanluettuna tionyylikloridiylimäärä poistettiin haihduttamalla. Jäännös suspendoitiin klorodormiin ja kloroformi poistettiin haihduttamalla. Jäännös uudelleenkiteytettiin sitten metanoli-etyyliasetaatti-liuotinseoksesta, jolloin saatiin 2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolyylimetyylikloridin hydrokloridi, joka suli 136-8°C:ssa.

Analyysi, laskettu: C 37,01; H 5,32; Cl 31,21; N 12,33;
todettu: C 37,13; H 5,06; Cl 31,41; N 12,36.

Esimerkki 3

2-(2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolyylimetyylitio)etyyliamiinin valmistus

Valmistettiin reaktioseos 18,8 g:sta 2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolimetanolia, 12,8 g:sta 2-aminoetaanitiolin hydrokloridia (ksyteamiinihydrokloridia) ja 160 ml:sta 48-prosenttista vetybromidin vesiliuosta. Reaktioseosta sekoitettiin noin 100°C:ssa noin 11 tuntia.

Haihtuvat aineosat poistettiin tyhjössä kiertohaihduttimella. Lisättiin vettä ja haihtuvat aineosat poistettiin taas haihduttamalla. Saatu, jäännös, joka sisälsi edellä kuvatussa reaktiossa muodostuneen 2-(2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolyylimetyylitio)etyyliamiinin trihydrobromidin, liuotettiin etanoliin. Etanoli haihdutettiin ja saatu jäännös liuotettiin taas etanoliin. Etanoli haihdutettiin, jolloin saatiin hydroskooppinen jäännös, joka uudelleenkiteytettiin metanoli-etyyliasetaatti-liuotinseoksesta. Näin valmistetulla 2-(2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolyylimetyylitio)-etyyliamiinin trihydrobromidilla oli seuraavat fysikaaliset ominaisuudet:

Analyysi, laskettu: C 22,80; H 4,25; Br 50,56; N 8,86; S 13,53
todettu: C 23,02; H 4,31; Br 50,64; N 8,80; S 13,60.

NMR-spektri $DMSOd_6$:ssa (TMS sisäisenä standardina) antoi seuraavat signaalit (δ): 2,55-3,2 (multipletti, 4H), 2,84 (singletti 6H), 3,92 (singletti, 2H), 4,74 (singletti, 2H), 7,2-7,7 (leveä, 1H), 7,94 (singletti, 1H), 7,92 (leveä, 3H), 10,22 (leveä, 1H).

Yllä mainittu primaarinen amiini voidaan valmistaa vaihtoehtoisella menetelmällä, jossa 2-dimetyylialkyyliaminoalkyyli-4-tiatsolyylimetyylikloridin happoadditiosuola kondensoidaan ksyteamiinin (tai homokysteamiinin)happoadditiosuolan kanssa. Tätä vaihtoehtoista menetelmää valaistaan seuraavassa.

2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolyylimetyylikloridin hydrokloridi (1,92 g) ja kysteamiinin hydrokloridi (0,96 g) sekoitettiin huolellisesti keskenään ja seos kuumennettiin hitaasti noin tunnin kuluessa 100°C:een vedettömissä olosuhteissa. Reaktioseosta kuumennettiin sitten lämpötila-alueella 104-110°C 6 tunnin ajan, jossa ajassa reaktio meni käytännöllisesti katsoen loppuun, mikä todettiin ohutkerroskromatografialla (silika-95:5-etanoli-NH_4OH(ominaistiheys 0,88)7. Reaktioseos jäähdytettiin ja jäähdytetty jäännös liuotettiin minimimäärään vettä. Liuos siirrettiin

kiertohaihduttimeen ja vesi poistettiin. Saatu jäännös kiinteytyi ja kiinteä aine uudelleenkiteytettiin metanoli-etyyliasetaatti-liuotinseoksesta. Näin saadut 2-(2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolyylimetyylitio)etyyliamiinin trihydrokloridin hygroskooppiset kiteet sulivat 165-72°C:ssa samalla kun kehittyi HCl.

Analyysi, laskettu: C 31,72; H 5,91; Cl 31,21; N 12,33; S 18,82;
todettu: C 31,63; H 6,15; Cl 31,34; N 12,62; S 18,63;

Seuraten edellä esitettyä menettelyä sekoitettiin 10,1 millimoolia 2-(metyyliaminometyyli)-4-tiatsolimetanolin dihydrokloridia, 1,15 g kysteamiinihydrokloridia ja 15 ml 48-prosenttista vetybromidihapon vesiliuosta noin 100°C:ssa noin 7,5 tuntia. Vesi ja vetybromidihappo poistettiin kiertohaihduttimessa ja saatu jäännös, joka sisälsi edellä tapahtuneessa reaktiossa muodostuneen 2-(2-metyyliaminometyyli-4-tiatsolimetyylitio)etyyliamiinin trihydrobromidin, liuotettiin veteen ja vesipoistettiin haihduttamalla. Jäännös otettiin uudelleen veteen ja vesi poistettiin haihduttamalla. Jäännös liuotettiin sitten pieneen vesimäärään ja siihen lisättiin 5,5 g kaliumkarbonaattia ja liuotettuna 15 ml:aan vettä. Saatu emäksinen liuos haihdutettiin kuiviin. Muodostunut jäännös, joka sisälsi 2-(2-metyyliaminometyyli-4-tiatsolyymetyylitio)etyyliamiinin vapaana emäksenä, lietettiin etanoliin ja etanoli erotettiin ja poistettiin haihduttamalla. Jäännös lietettiin kahdesti isopropanoliin. Seuraavaksi jäännöstä uutettiin kiehuvalla isopropanolilla useita kertoja ja isopropanoliuutteet yhdistettiin ja suodatettiin. Kun isopropanoli poistettiin, saatiin keltainen öljy. Keltainen öljy liuotettiin kloroformiin ja kloroformiliuos suodatettiin. Kloroformi haihdutettiin suodoksesta, jolloin saatiin 1,59 g keltaista öljyä, joka sisälsi 2-(2-metyyliaminoetyyli-4-tiatsolyylimetyylitio)etyyliamiinin. Yhdistellä oli seuraavat fysikaaliset ominaisuudet.

NMR-spektri $CDCl_3$:ssa (TMS sisäisenä standardina)

antoi seuraavat signaalit (δ): 1,53 päällekkäisiä singlettejä, 3H), 2,53 (singletti, 3H), 2,62 (tripletti, 2H), 2,86 (tripletti, 2H), 3,81 (singletti, 2H), 4,04 (singletti, 2H), 7,04 (singletti, 1H).

Esimerkki 4

N-2-propynyyli-N'-2-(2-dimetyyliaminometyyli-4-tiasolyylimetyylitio)etyyli-N''-syaaniguanidiinin valmistus

Valmistettiin liuos 3,07 g:sta dimetyylisyaaniditioimidokarbonaattia ja 35 ml:sta etanolia. Toinen liuos, joka sisälsi 4,62 g 2-(2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolyylimetyylitio)etyyliamiinia 50 ml:ssa etanolia, lisättiin tipoittain samalla sekoittaen ensimmäiseen liuokseen noin 1,5 tunnin kuluessa. Saatua reaktioseosta sekoitettiin vielä 20 tuntia, minkä jälkeen haihtuvat aineosat poistettiin kiertohaihduttimessa. Jäännöksen kromatografiointi silikan läpi gradienttieluoinnin avulla käyttäen eluenttina etyyliasetaattia, joka sisälsi eneneviä määriä metanolia, antoi fraktioita, jotka sisälsivät edellä tapahtuneessa reaktiossa muodostuneen N-2-(2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolyylimetyylitio)-etyyli-N'-syaanikarbamidotioaatin. Nämä fraktiot yhdistettiin ja liuotin poistettiin yhdistetyistä fraktioista kiertohaihduttimella. Jäännös painoi 4,8 g ja kun se oli uudelleenkiteytetty hiilitetraklorisista, se suli noin 75-77°C:ssa.

Analyysi, laskettu: C 43,74; H 5,81; N 21,25; S 29,19;
todettu: C 43,46; H 5,71; N 20,98; S 29,15.

1,32 g yllä saatua tioesteriä ja 1,98 g uudelleen tislattua propargyyliamiinia liuotettiin 6 ml:aan vedetöntä metanolia ja liuosta sekoitettiin palautusjäähdytyslämpötilassa positiivisessa typpipaineessa 5 tunnin ajan, lisättiin vielä gramma propargyyliamiinia ja reaktioseosta refluksoitiin vielä 6 tuntia. Liuotin ja amiiniylimäärä poistettiin sitten haihduttamalla kiertohaihduttimessa. Jäännös puhdistettiin liuotingradientin avulla suoritetulla suurpainenestekromatografialla (silika-etyyliasetaatti-metanoli).

Fraktiot, joiden ohutkerroskromatografia osoitti niiden sisältävän edellä tapahtuneessa reaktiossa muodostunutta N-2-propynyyli-N'-2-(2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolyylimetyylitio)etyyli-N''-syaaniguanidiinia, yhdistettiin, haihdutettiin liuotin pois ja saatiin 0,96 g lasimaista jäännöstä.

R_f = 0,33 (silika, 5:95 NH_4OH; etanoli).

Massaspektri: m/e 337.

NMR-spektri $CDCl_3$:ssa (TMS sisäisenä standardina) antoi seuraavat signaalit (δ): 2,33 (singletti, 6H), 2,28 (multipletti, 1H), 2,73 (tripletti, 2H), 3,43 (dupletti tai triplettejä, 2H), 3,72 (singletti, 2H), 3,80 (sigletti, 2H), 4,0 (multipletti, 2H), 6,36 (multipletti, 1H), 6,63 (multipletti, 1H), 7,01 (singletti, 1H).

Seuraten edellä esitettyä menettelyä mutta käyttäen allyyliamiinia propargyyliamiinin sijasta reaktiossa N-2-(2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolyylimetyylitio)etyyli-N'-syaanikarbamidotioaatin kanssa valmistettiin N-allyyli-N'-2-(2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolyylimetyylitio)etyyli-N''-dyaaniguanidiini. Saanto 0,28 g 600 mg:sta tiotesteriä.

Analyysi, laskettu: yhdisteelle $C_{13}H_{22}N_6S_2$: C 51,82; H 6,83; N 21,58;

todettu: C 51,81; H 6,57; N 21,28.

NMR-spektri CDl_3:ssa (TMS sisäisenä standardina) antaa seuraavat huiput (δ): 2,36 (singletti, 6H), 2,73 (tripletti, 2H), 3,45 (dupletti tai triplettejä, 2H), 3,75 (singletti, 2H) 3,82 (singletti, 2H), 3,95 (multipletti, 2H), 5,32 (multipletti, 2H), 5,92 (tripletti, 1H), 6,11 (tripletti, 1H), 5,61-6,1 (multipletti, 1H), 7,10 (singletti, 1H).

Esimerkki 5

N-2-propynyyli-N'-2-(2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolyylimetyylitio)etyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiinin valmistus

2-(2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolyylimetyylitio) etyyliamiini trihydrobromidia erä, joka oli valmistettu 50 g:sta 2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolyylimetanolia

esimerkin 3 mukaisella menetelmällä, liuotettiin 150 ml:aan vettä. Lisättiin varovasti 125 g kaliumkarbonaattia liuotettuna 150 ml:aan vettä. Vesi poistettiin haihduttamalla tyhjössä. Saatua alkalista jäännöstä hierrettiin etanolin ja isopropanolin kanssa ja alkanolit poistettiin haihduttamalla. Jäännöstä uutettiin useita kertoja kuumalla isopropanolilla ja isopropanoliuutteet suodatettiin epäorgaanisten suolojen poistamiseksi. Liuottimen haihdutus suodoksesta antoi jäännöksen, joka liuotettiin kloroformiin ja suodatettiin. Kloroformi poistettiin suodoksesta kiertohaihduttimessa. Saatu jäännös sisälsi 2-(2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolyylimetyylitio)etyyliamiinin vapaana emäksenä. 1,16 g vapaata emästä liuotettiin 8 ml:aan vettä 48°C:ssa. Tämä liuos lisättiin sekoittaen suspensioon, jossa oli 0,82 g N-(2-propynyyli)amino-1-metyylitio-2-nitroetyleeniamiinia (valmistettu US-patentissa 4 203 909 kuvatun menetelmän mukaisesti). Seosta sekoitettiin 48°C:ssa noin 2,75 tunnin ajan sen jälkeen, kun lisäys oli lopetettu. Vesipitoista reaktioseosta uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaatti haihdutettiin uutteessa ja jäännökselle suoritettiin suurpaine-nestekromatografiointi(silika, 1% NH_4OH etanolissa). Ohutkerroskromatografian avulla asiaankuuluviksi todetut fraktiot yhdistettiin ja liuotin poistettiin haihduttamalla. Saatu jäännös uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista, jolloin saatiin N-2-propynyyli-N'-2-(2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolyylimetyylitio)etyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiini, joka suli noin 90-92°C:ssa.

Analyysi, laskettu C 47,30; H 5,95; N 15,70; O 9,00;
todettu: C 47,57; H 5,69; N 15,77; O 9,27.

Esimerkki 6

N-(2-propynyyli)-N'-2-/2-(4-morfolinometyyli)-4-tiatsolyylimetyylitio/etyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiinin valmistus

Seuraten esimerkin 1 mukaista menettelyä kondensoitiin 4-morfolinotioasetamidihydrokloridi etyylibromipyruvaatin kanssa, jolloin saatiin etyyli-2-(4-morfolinometyyli)-4-tiatsolikarboksylaatti, joka suli 129-130°C:ssa uudelleenkiteytet-

tynä metyleenidikloridin ja etyyliasetaatin muodostamasta liuotinseoksesta.

Analyysi, laskettu : C 51,54; H 6,29; N 10,93.
todettu: C 51,36; H 6,05; N 10,88.

Seuraten esimerkin 2 mukaista menettelyä pelkistettiin yllä saatu esteri vastaavaksi tiatsolimetanoliksi, 2-(4-morfolinometyyli)-4-tiatsolimetanoliksi, jonka NMR-spektri $CDCl_3$:ssa (TMS sisäisenä standardina) osoitti seuraavat signaalit (δ): 2,55(multipletti, 4H), 3,35-3,90 (singletti ja multipletti, 6H), 4,70 (3H), 7,13 (singletti, 1H).

Tiatsolimetanolin reaktio kysteamiinihydrokloridin kanssa esimerkin 3 mukaisessa menetelmässä antoi 2-[2-(4-morfolinometyyli)-4-tiatsolyylimetyylitio]etyyliamiinin, jolla oli seuraavat fysikaaliset ominaisuudet:

NMR-spektri $CDCl_3$:ssa (TMS sisäisenä standardina) osoitti seuraavat signaalit (δ): 1,83 (singletti, 2H), 2,3-3,1 (multipletti, 8H), 3,4-3,9 (multipletti ja singlettejä, 8H), 7,03 (singletti, 1H).

Seuraten esimerkin 5 mukaista menetelmää voidaan 2-[2-(4-morfolinometyyli)-4-tiatsolyylimetyylitio]etyyliamiini saattaa reagoimaan N-(2-propynyyli)-1-metyylitio-2-nitroetyleeniamiinin kanssa, jolloin saadaan N-(2-propynyyli)-N'-2[2-(4-morfolinometyyli)-4-tiatsolyylimetyylitio]etyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiini.

Esimerkki 7

N-allyyli-N'-2-[2-(1-pyrrolidinometyyli)-4-tiatsolyylimetyylitio]etyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiinin valmistus

Suoritettiin samat reaktiovaiheet kuin esimerkissä 6 lähtien 1-pyrrolidinometyylitioasetamidin hydrokloridista, jolloin saatiin seuraavat välituotteet.

Etyyli-2-(1-pyrrolidino)-4-tiatsolikarboksylaatti, sp. 81-81,5°uudelleenkiteytettynä tolueenin ja etyyliasetaatin muodostamasta liuotinseoksesta.

NMR-spektri $CDCl_3$:ssa (TMS sisäisenä standardina) osoitti seuraavat signaalit (δ): 1,40 (tripletti, 3H), 1,82 (multipletti, 4H), 2,70 (multipletti, 4H), 4,02 (singletti, 2H), 4,45 (kvartetti, 2H), 8,17 (singletti, 1H).

2-(1-pyrrolidinometyyli)-4-tiatsolimetanoli.

NMR-spektri $CDCl_3$:ssa (TMS sisäisenä standardina) antoi seuraavat signaalit (δ): 1,77 (multipletti, 4H), 2,65 (multipletti, 4H), 3,92 (singletti, 2H), 4,73 (singletti, 3H), 7,15 (singletti, 1H).

2-/2-(1-pyrrolidinometyyli)-4-tiatsolyyli/metyylitio/etyyliamiinin trihydrobromidi kiteytettiin isopropanolista.

Yllä mainitusta hydrobromidista saatu etyyliamiini voidaan saattaa reagoimaan N-allyyli-1-metyylitio-2-nitroetyleeniamiinin kanssa, jolloin saadaan N-allyyli-N'-2-/2-(1-pyrrolidinometyyli)-4-tiatsolyylimetyylitio/etyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiini.

Esimerkki 8

N-(2-propynyyli)-N'-2-/2-(1-piperidinometyyli)-4-tiatsolyylimetyylitio/etyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiinin valmistus .

Seuraten esimerkin 6 reaktiojaksoja valmistettiin 1-piperidinotioasetamidin hydrokloridista seuraavat välituotteet.

Etyyli-2-(1-piperidinometyyli)-4-tiatsolikarboksylaatti, joka suli 95-97°C:ssa.

NMR $CDCl_3$:ssa (TMS sisäisenä standardina) antoi seuraavat signaalit (δ): 1,40 (tripletti, 3H), 1,53 (multipletti, 6H), 2,53 (multipletti, 4H), 3,85 (singletti, 2H), 4,45 (kvartetti, 2H), 8,20 (singletti, 1H).

2-(1-piperidinometyyli)-4-tiatsolimetanoli, jonka NMR-spektri $CDCl_3$:ssa TMS sisäisenä standardina) antoi seuraavat signaalit (δ): 1,53 (multipletti, 6H), 2,74 (multipletti, 4H), 3,77 (singletti, 2H), 4,77 (singletti, > 3H), 7,13 (singletti 1H).

2-/2-(1-piperidinometyyli)-4-tiatsolyylimetyylitio/etyyliamiinin trihydrobromidi kiteytettiin isopropanolista.

NMR-spektri $DMSOd_6$:ssa (TMS sisäisenä standardina) antoi seuraavat signaalit (δ): 1,77 (multipletti, 6H), 2,6-3,8 (8H, multiplettejä), 3,97 (singletti, 2H), 4,80 (singletti, 2H), 7,80 (singletti, 1H), 8,12 (leveä, 3H).

Yllä mainitusta suolasta saatu primaarinen amiini voidaan saattaa reagoimaan esimerkin 6 mukaisella menetelmällä N-(2-propynyyli)-1-metyylitio-2-nitroetyleeniamiinin kanssa, jolloin saadaan N-(2-propynyyli)-N'-2-[2-(1-piperidinometyyli)-4-tiatsolyylimetyylitio]-etyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiini.

Esimerkki 9

N-(2-propynyyli)-N'-2-[2-(metyylietyyliaminometyyli)-4-tiatsolyylimetyylitio]etyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiin valmistus .

Seuraten esimerkin 6 reaktiovaiheita, lähtien N-metyyli-N-etyyliaminotioasetamidin hydrokloridin ja etyylipyruvaatin välisestä reaktiosta valmistettiin seuraavat välituotteet:

Etyyli-2-(metyylietyyliaminometyyli)-4-tiatsolikarboksylaatti, kiteytymätön öljy.

2-(metyylietyyliaminometyyli)-4-tiatsolimetanoli, jonka NMR-spektri $CDCl_3$:ssa (TMS sisäisenä standardina) osoitti seuraavat signaalit (δ): 1,10 (ripletti, 3H), 2,33 (signletti, 3H), 2,53 (kvartetti, 2H), 3,80 (singletti, 2H), 4,73 (singletti, 2H), 5,30 (singletti, 1H), 7,20 (singletti, 1H).

2-[2-(metyylietyyliaminometyyli-4-tiatsolyylimetyylitio]-etyyliamiini, jonka NMR-spektri $CDCl_3$:ssa (TMS sisäisenä standardina) osoitti seuraavat signaalit (δ): 1,08 (tripletti, 3H), 1,57 (singletti, 2H), 2,33 (singletti, 3H), 2,2-3,0 (multiplettejä, 6H), 3,78 (ilmeisesti singletti, 4H), 7,03 (singletti, 1H).

Yllä mainittu primaarinen amiini voidaan saattaa reagoimaan N-(2-propynyyli)-1-metyylitio-2-nitroetyleeniamiinin kanssa, jolloin saadaan N-(2-proponyyli)-N'-2-[2-(metyylietyyliaminometyyli)-4-tiatsolyylimetyylitio]etyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiini.

Esimerkki 10

N-3-(2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolyylimetyylitio) propyyli-N'-allyyli-2-nitro -1,1-eteenidiamiinin valmistus

Seuraten esimerkin 3 menettelyä 10 g 2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolimetanolia, 9,2 g homoksyteamiinin (3-aminopropaanitiolin) hydrobromidia ja 100 ml 48-prosenttista vetybromidin vesiliuosta kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa noin 6 tunnin ajan. Haihtuvat aineosat poistettiin haihduttamalla ja kiteistä jäännöstä hierrettiin isopropanolin kanssa. Isopropanoli dekantoitiin. Tämä menettely toistettiin useita kertoja . Kiteinen tuote suodatettiin lopuksi, jolloin saatiin 7,0 g 3-(2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolyylimetyylitio)propyyliamiinin trihydrobromidia, joka suli 179-181°C:ssa (hydgroskooppinen).

Analyysi, laskettu: C 24,61; H 4,54; Br 49,11; N 8,61;
todettu: C 24,46; H 4,34; Br 49,31; N 8,38.

Seuraten esimerkin 5 menettelyä voidaan yllä mainittu tiatsolyylimetyylitiopropyyliamiini saattaa reagoimaan 1-allyyliamino-1-metyylitio-2-nitrometyleenin kanssa, jolloin saadaan N-3(2-dimetyyli-aminometyyli-4-tiatsolyylimetyylitio)propyyli-N'-allyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiini.

Esimerkki 11

N-2-(2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolyylimetyylitio) etyyli-N'-propynyyli-N''-metyylisulfonyyliguanidiinin valmistus

Liuosta, joka sisälsi 755 mg dimetyylimetaanisulfonyyli-imidoditiokarbonaattia ja 975 mg 2-(2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolyylimetyylitio)etyyliamiinia 14 ml:ssa etanolia, sekoitettiin huoneenlämmössä noin 18 tuntia. Haihtuvat aineosat poistettiin haihduttamalla tyhjössä, jolloin saatiin lasimainen jäännös, jonka muodosti metyyli-N-2-(2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolyylimetyylitio)etyyli-N'-metaanisulfonyylikarbamidotionaatti, jolla oli seuraavat fysikaaliset ominaisuudet:

Massaspektri: m/e 383 (p + 1)

R_f 0,62 (silika, 5:95, NH_4OH:etanoli).

Lasimainen jäännös liuotettiin 6 ml:aan metanolia. Lisättiin 2 g propargyyliamiinia ja liuosta sekoitettiin palautusjäähdytyslämpötilassa positiivisessa typpivaipassa noin 5 tuntia, Lisättiin vielä gramma propargyyliamiinia ja liuosta refluksoitiin vielä 2 tuntia. Liuotin ja amiiniylimäärä poistettiin haihduttamalla. Saatu jäännös, jonka muodostui N-2-(2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolyylimetyylitio)etyyli-N'-propynyyli-N''-metyylisulfonyyliguanidiini, puhdistettiin suurpaine-nestekromatografialla käyttäen liuotingradienttitekniikkaa (etyyliasetaatti, etanoli). Haluttua tuotetta sisältävät fraktiot yhdistettiin ja niistä poistettiin liuotin tyhjössä. Saatiin 200 mg lasimaista N-2-(2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolyylimetyylitio)-etyyli-N'-propynyyli-N''-metyylisulfonyyliguanidiinia, jolla oli seuraavat fysikaaliset ominaisuudet:

Massaspektri: m/e 390 (p + 1)

NMR-spketri $CDCl_3$:ssa (TMS) osoittaa signaalit (δ): 2,33 (singletti, 6H), 2,35 (multipletti, 1H), 2,70 (tripletti, 2H), 2,90 (singletti, 2H), 2,95 (singletti, 1H) 3,40 (dupletti triplettejä, 2H), 3,70 (singletti, 2H), 3,78 (singletti, 2H), 3,98 (multipletti, 2H), 6-7 (leveä, 2H), 7,05 (singletti, 1H).

Samalla tavalla valmistettiin N-(3-metyyli-2-propynyyli)-N'-2-(2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolyylimetyylitio)etyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiini.

Esimerkki 12

N-metyyliallyyli-N'-2-/2-(3-dimetyyliamino)propyyli-4-tiatsolyylimetyylitio/etyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiinin valmistus.

Valmistettiin reaktioseos, joka sisälsi 95,2 g 4-dimetyyliaminobutyronitriiliä, 134,3 g pyridiinia 257,6 g trietyyliamiinia ja 113 g H_2S. Reaktioseos pantiin autoklaaviin ja autoklaavia ravisteltiin noin 16 tuntia 55°C:ssa.

Reaktioseos poistettiin sitten autoklaavista ja haihtuvat aineosat poistettiin haihduttamalla tyhjössä. Saatua jäännöstä, joka sisälsi edellä tapahtuneessa reaktiossa muodostuneen 4-dimetyyliaminotiobutyyriamidin, uutettiin noin 1,5 litralla kiehuvaa etyyliasetaattia. Näin muodostunut seos suodatettiin selluloosan läpi (hyflo supercel). Suodosta väkevöitiin, kunnes ilmaantui kiteitä. Kiteet erotettiin suodattamalla ja erotetut kiteet pestiin etyyliasetaatilla. Saatiin 60 g 4-dimetyyliaminotiobutyyriamidia, joka suli noin 77°C:ssa.

Analyysi, laskettu: C 49,27; H 9,65; N 19,15;
todettu; C 49,07; H 9,59; N 18,99.

14,6 g:sta 4-dimetyyliaminotiobutyyriamidia valmistettiin suspensio 50 ml:aan etanolia. Suspensio jäähdytettiin. Siihen lisättiin kylmä liuos, jossa oli 3,65 g vedetöntä vetykloridia 50 ml:ssa vedetöntä etanolia, ja sen jälkeen 21,5 g etyylibromipyruvaattia. Saatua reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä noin tunnin ajan ja se kuumennettiin sen jälkeen palautusjäähdytyslämpötilaan seuraavien 2,25 tunnin ajaksi. Haihtuvat aineosat poistettiin haihduttamalla tyhjössä ja muodostunut jäännös otettiin veden ja dietyylieetterin seokseen. Vesipitoinen kerros erotettiin ja erotettua kerrosta uutettiin useilla eetterierillä. Vesipitoinen liuos jäähdytettiin uudelleen ja tehtiin sitten emäksiseksi (pH = 10) lisäämällä kiinteää natriumnikarbonaattia ja natriumkarbonaattia. Etyyli-2-(3-dimetyyliamino)propyyli-4-tiatsolikarboksylaatti, joka on emäksiseen vesiliuokseen liukenematon, erottui ja sitä uutettiin eetterillä. Eetteriuutteet yhdistettiin ja kuivattiin ja niistä poistettiin eetteri haihduttamalla tyhjössä, jolloin saatiin 21 g esteriä öljynä. Yhdisteellä oli seuraavat fysikaaliset ominaisuudet:

Ohutkerroskromatografia (silika - 95:5 etanoli/ammoniakki-liuotinsysteemi): R_f = 0,43.

NMR ($CDCl_3$-TMS) δ 1,46 (tripletti, 3H), 2,27 (singletti, 6H), 1,8-2,6 (multiplettejä, noin 4H), 3,24 (tripletti. 2H),

4,43 (kvartetti, 2H), 80,4 (singletti, 1H).

Seuraten esimerkin 2 menettelyä pelkistettiin etyyli-2-(3-dimetyyliamino)propyyli-4-tiatsolikarboksylaatti litiumtrietyylibooorihydridillä, jolloin saatiin 2-(3-dimetyyliamino)propyyli-4-tiatsolimetanoli öljynä. Yhdisteellä oli seuraavat fysikaaliset ominaisuudet.

Ohutkerroskromatografia, R_f = 0,42 (silika - 95:5 etanoli/ammoniumhydroksidi-liuotinsysteemi).

NMR ($CDCl_3$-TMS) δ : 2,15 (singletti, 6 H), 1,62 - 2,50 (multiplettejä, noin 4H), 2,05 (tripletti, 2H), 3,75 (hyvin leveä, noin 1H), 4,65 (singletti, 2 H), 7,0 (singletti, 1H).

Noin 2,0 g ylläsaatua 4-tiatsolimetanolia liuotettiin etanoliin, johon lisättiin 0,36 g vedetöntä vetykloridia etanolissa. Etanoli poistettiin haihduttamalla ja saatua jäännöstä hierrettiin etyyliasetaatin kanssa, Tapahtui kiteytyminen ja kiteet erotettiin suodattamalla. Uudelleenkiteytys metanolin ja etyyliasetaatin seoksesta antoi 2-(3-dimetyyliamino)propyyli-4-tiatsolimetanolihydrokloridin, joka suli 125-127°C:ssa.

Analyysi, laskettu: C 45,66; H 7,24; N 11,83;
todettu: C 45,38; H 7,39; N 11,63.

Valmistettiin reaktioseos 1,43 g:sta yllä saatua tiatsolimetanolihydrokloridia, yhtä suuresta painomäärästä tionyylikloridia ja 35 ml:sta kloroformia. Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa sekoittaen noin 3,5 tuntia. Haihtuvat aineosat poistettiin tyhjössä ja kiteistä jäännöstä hierrettiin etyyliasetaatin kanssa. Etyyliasetaattisuspensio suodatettiin. Suodatinkakun uudelleenkiteytys metanolin ja etyyliasetaatin seoksesta antoi 4-(kloorimetyyli)-N,N-dimetyyli-2-tiatsolipropaaniamiinin hydrokloridin, joka suli 149-151°C:ssa.

Analyysi, laskettu: C 42,36; H 6,32; Cl 27,78:
todettu: C 42,11; H 6,18; Cl 27,57.

Valmistettiin reaktioseos 1,35 g:sta 4-(kloori-

metyyli)-N,N-dimetyyli-2-tiatsolipropaaniamiinin hydrokloridia ja 0,60 g:sta 2-aminoetaanitiolin hydrokloridia. Reaktioseosta kuumennettiin noin 105°C:ssa ja sekoitettiin magneettisekoittimella tunnin ajan. Reaktioseosta, joka suli, pidettiin noin 105°C:ssa vielä 6,5 tuntia. Jäähdytettäessä muodostui amorfinen kiinteä aine, joka liuotettiin veteen ja lisättiin 0,8 g kaliumkarbonaattia vedessä. Vesi poistettiin haihduttamalla. Saatua jäännöstä hierrettiin etanolin kanssa ja etanoli poistettiin haihduttamalla. Hiertämis-haihdutus-menettely toistettiin kahdesti käyttäen isopropanolia. Jäännöstä uutettiin sitten viisi kertaa 8 ml:n erillä kiehuvaa isopropanolia. Yhdistetyt isopropanoliuutteet suodatettiin ja isopropanoli poistettiin haihduttamalla tyhjössä. Saatiin noin 1,4 g 2-[2-(3-dimetyyliamino)propyyli-4-tiatsolyylimetyyli tio/etyyliamiinia lasina. Yhdisteellä oli seuraavat fysikaaliset ominaisuudet:

Ohutkerroskromatografia: R_f = 0,21 (silika - 95:5 etanoli/ammoniumhydroksidi).

NMR($CDCl_3$-TMS) δ : 2,00 (kvintetti, 2H), 2,40 (singletti, 6H), 1,75-3,40 (toisensa peittäviä multiplettejä, yli 10H), 3,80 (singletti, 2H), 5,75 (leveä 2,6H), 6,90 (singletti, 1H).

Seuraten esimerkin 5 menetelmää voidaan [2- 2-(3-dimetyyliamino)propyyli-4-tiatsolyylimetyylitio]etyyliamiini saattaa reagoimaan N-metyyliallyyli-1-metyylitioli-2-nitroetyleeniamiinin kanssa N-metyyliallyyli-N'-2-[2-(3-dimetyyliamino)propyyli-4-tiatsolyylimetyylitio]-etyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiinin saamiseksi.

Esimerkki 13

N-allyyli-N'-2-[2-(2-dimetyyliamino)etyyli-4-tiatsolyylimetyylitio]etyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiinin valmistus

Valmistettiin reaktioseos 22,4 g:sta N,N-dimetyylisyaaniasetamidia, 21 ml:sta nestemäistä vetysulfidia ja 1 ml:sta trietyyliamiinia. Reaktioseos pantiin autoklaaviin ja autoklaavia ravisteltiin noin 55°C:ssa noin 12 tuntia.

Reaktioseos otettiin autoklaavista ja haihtuvat aineosat poistettiin haihduttamalla. Jäännökseen lisättiin etanolia, jolloin muodostui kiteinen kiinteä aine. Kiinteä aine erotettiin suodattamalla ja suodatinkakku pestiin kylmällä etanolilla, Saatiin 21 g 3-amino-3-tiokso-N,n-dimetyylipropaaniamidia, joka suli 111-114°C:ssa. Yhdisteellä oli seuraava NMR ($CDCl_3$ + $DMSOd_6$) δ : 3 ,07 (dupletti, 6H), 3,82 (singletti, 2H), 9,1 (hyvin leveä, 1H).

Valmistettiin reaktioseos 21 g:sta 3-amino-3-tiokso-N,N-dimetyylipropaaniamidia, 21 ml:sta etyylibromipyruvaattia ja 200 ml:sta etanolia. Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 1,5 tuntia, minkä jälkeen etanoli poistettiin haihduttamalla. Jäljelle jäi kiteinen kiinteä aine, jota hierrettiin etanolin kanssa ja suodatettiin taas. Raakatuotteen uudelleenkiteytys etanolista antoi 20,5 g etyyli-2-dimetyyliaminokarboksyylimetyleeni-4-tiatsolikarboksylaatin hydrobromidia, joka suli noin 150-153°C:ssa. Yhdisteellä oli seuraava NMR ($CDCl_3$) δ : 1,43 (tripletti, 3H), 3,10 (d pletti, 6H), 4,45 (kvartetti, 2H), 5,02 (singletti, 2H), 8,33 (singletti, 1H), 10,6 (singletti, 1H).

Valmistettiin liuos 20,5 g:sta etyyli-2-dimetyyliaminokarbonyylimetyleeni-4-tiatsolikarboksylaatin hydrobromidia, 50 ml:sta etanolia ja 50 ml:sta vettä. Lisättiin 127 ml 1-normaalista natriumhydroksidin vesiliuosta ja saatua liuosta sekoitettiin noin 24 tuntia huoneen lämpötilassa. Etanoli poistettiin sitten haihduttamalla. Vesipitoista kerrosta uutettiin eetterillä ja eetteri poistettiin. Sen jälkeen lisättiin 63,5 ml 1-normaalista suolahapon vesiliuosta. Hapanta vesipitoista liuosta jäähdytettiin yli yön ja saostunut kiteinen aine, joka sisälsi 2-dimetyyliaminokarbonyylimetyleeni-4-tiatsolikarboksyylihapon, erotettiin suodattamalla. Suodatinkakku pestiin pienellä määrällä kylmää vettä. Saatiin 7,85 g tuotetta, joka suli 187-188°C:ssa. Emäliuoksesta saatiin vielä 4,40 g 2-dimetyyliaminometyylikarbonyylimetyyli-4-tiatsolikarboksyylihappoa.

Analyysi, laskettu: C 44,87; H 4,70; N 13,08;
todettu: C 44,60; H 4,76; N 12,87.

Suspensiota, jossa oli 4,28 g 2-dimetyyliamino-karbonyylimetyleeni-4-tiatsolikarboksyylihappoa 50 ml:ssa tetrahydrofuraania, pidettiin noin 15°C:ssa typpiatmosfäärissä. Lisättiin 80 ml boraanin 1M tetrahydrofuraaniliuosta. Reaktiosesta sekoitettiin 3 tuntia noin 10°C:ssa, minkä jälkeen se jäähdytettiin 0°C:een ja lisättiin 10 ml metanolia tipoittain. Reaktioseoksen annettiin sitten jäädä huoneen lämpötilaan yöksi. Haihtuvat aineosat poistettiin haihduttamalla tyhjössä. 20 ml metanolia ja 10 ml 6N suolahapon vesiliuosta lisättiin jäännökseen. Muodostunutta liuosta kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa höyryhauteella 1,5 tuntia. Metanoli poistettiin sitten haihduttamalla ja 4,5 g natriumbikarbonaattia lisättiin jäljelle jääneeseen vesiliuokseen. Vesi poistettiin tästä liuoksesta tyhjössä ja kiinteätä jäännöstä hierrettiin etanolin kanssa. Etanoli poistettiin haihduttamalla. Tämä hiertämismenettely toistettiin kahdesti käyttäen isopropanolia. Jäljelle jäänyttä kiinteää ainetta uutettiin sitten neljä kertaa kiehuvalla isopropanolilla. Isopropanoliuutteet suodatettiin ja isopropanoli poistettiin suodoksesta haihduttamalla. Saatiin 4,1 g öljyä, joka sisälsi 2-(2-dimetyyliamino)etyyli-4-tiatsolimetanolin. Yhdiste puhdistettiin käyttäen suurpaine-nestekromatografiaa silikalle eluenttina etanoli. Saatiin 0,9 g tuotetta, jolla oli seuraava NMR ($CDCl_3$ + $DMSOd_6$) δ : 1,42 (singletti, 6H), 2,7-3,4 päällekkäisiä triplettejä, 4H), 4,65 (singletti, 2H), 4,8 (leveä, yli 1H), 7,00 (singletti, 1H).

Seuraten esimerkin 2 menettelyä muutettiin 2-(2-dimetyyliamino)etyyli-4-tiatsolimetanoli 2-(2-dimetyyliamino) etyyli-4-tiatsolimetyylikloridin hydrokloridiksi tionyylikloridin avulla. Sitten esimerkin 3 menetelmää seuraten kloridihydrokloridi saatettiin reagoimaan kysteamiinihydrokloridin kanssa, jolloin saatiin 2-[2-(2-dimetyyliamino)

etyyli-4-tiatsolyylimetyylitio/etyyliamiini. Tämä yhdiste puolestaan voidaan muuttaa esimerkin 6 mukaisella menetelmällä N-allyyli-N'-2-/2-(2-dimetyyliamino)etyyli-4-tiatsolyylimetyylitio/-etyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiiniksi.

Esimerkki 14

1-allyyli-1-/2-(2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolyylimetyylitio)/etyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiinin valmistus

Valmistettiin reaktioseos, joka sisälsi 696 mg 1-/2-(2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolyylimetyylitio)etyyli/amino-1-metyylitio-2-nitroetyleeniä, 230 mg allyyliamiinia ja 3 ml etanolia. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa noin 17 tuntia. Haihtuvat aineosat poistettiin haihduttamalla. Jäljelle jäänyt jäännös kiteytettiin etanolista ja etanoli poistettiin haihduttamalla. Kiteinen jäännös uudelleenkiteytettiin sitten etyyliasetaatista, jolloin saatiin 630 mg 1-allyyli-1-/2-(2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolyylimetyylitio)/etyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiinia, joka suli 94,5-96,5°C:ssa. Toinen uudelleenkiteytys etyyliasetaatista antoi 530 mg 1-allyyli-1-/2-(2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolyylimetyylitio)/etyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiinia, joka suli 95,5-95,5°C:ssa.

Analyysi, laskettu:	C	47,04;	H	6,49;	N	19,59;	O 8,95
todettu:	C	46,87;	H	6,47;	N	19,30;	O 9,11.

Valmistusmenetelmiä havainnollistetaan seuraavassa.

Valmistus 1

Morfolinotioasetamidi

Valmistettiin reaktioseos 203 ml:sta trietyyliamiinia, 203 ml:sta pyridiiniä ja 63 g:sta morfolinoasetonitriiliä. Vetysulfidia kuplitettiin kuumennetun seoksen läpi samalla sekoittaen noin 2,5 tuntia. Sekoittamista jatkettiin yli yön huoneen lämpötilassa. Seuraavana päivänä H_2S johdettiin kuumennetun reaktioseoksen läpi samalla sekoittaen vielä 1,5 tuntia. Tämän jälkeen liuottimet haihdutettiin tyhjössä ja jäännöstä hierrettiin eetterin kanssa. Eetteri heitettiin

pois ja jäännös liuotettiin etanoliin. iteinen morfolinotioasetamidi saostui ja erotettiin suodattamalla. Suodoksen käsittely vetykloridin alkoholiliuoksella antoi morfolinotioasetamidin hydrokloridin, joka suli alueella 64-80°C. Katso myös J.A:C.S., 72, 2804 (1950).

Seuraten edellä kuvattua menettelyä mutta käyttäen morfolinoasetonitriilin sijasta piperidinoasetonitriiliä valmistettiin piperidinotioasetamidin hydrokloridi, joka suli 166-168°C:ssa uudelleenkiteytettynä etyyliasetaatista. Katso myös Helv.Chim, Act., 43, 659 (1960).

Saanto 35 g 62 g:sta lähtöaineena käytettyä piperidinoasetonitriiliä.

Yllä esitetyn menetelmän mukaisesti saatiin 100 g:sta pyrrolidiniasetonitriiliä 68,4 g pyrrolidinotioasetamidin hydrokloridia (uusi, joka suli noin 195-197°C:ssa.

Analyysi, laskettu: C 39,88; H 7,25; N 15,50; S 17,74;
todettu: C 39,66 ; H 6,99; N 15,76; S .7,84;

Seuraten edellä esitettyä menettelyä mutta käyttäen 49 g metyylietyyliaminoasetonitriiliä, 200 ml trietyyliamiinia ja 200 ml metyylietyyliaminoasetonitriiliä, 200 ml trietyyliamiinia ja 200 ml bentseeniä valmistettiin N-metyyli-N-etyyliaminotioasetamidin hydrokloridi (uusi), joka oli 115-117°C:ssa.

Kaavan XX mukaiset yhdisteet ovat tehokkaita H_2-reseptoriantagonisteja ja siten haavaumien vastaisia aineita. H_2-reseptorien ja imettäväisten ruansulatusnesteen erittymisen välistä suhdetta on kuvattu julkaisussa Blak et al., Nature, 236, 385 (1972).

H_2-reseptoreja salpaavan tehon tutkimisessa käytettiin seuraavaa koejärjestelyä. Albiininorottanaaraita käsiteltiin estronilla 24 tuntia ennen kokeen alkua.Rotat tapettiin ja niistä poistettiin munanjohtimet, jotka jännitettiin huoneen lämpötilassa De Jalon-liuosta sisältäviin eristettyjen elinten kylpyihin. Tasapainon asettumisenjälkeen kohtuliuskat altistetaan 50 millimoolille vesipitoista kalsium-

kloridia, mikä saa aikaan pysyvän supistumisen. Kun kohtu on näin supistunut, saa histamiini aikaan annostuksesta riippuvan H_2-rsepetorivälitteisen relaksaation. Jokaiselle kudosnäytteele määritetään vertailuannos-vaste-kävrä. Kun histamiini on huolellisesti pesty pois vertailuannos-vaste-käyrän määrittämisen jälkeen, kutakin antagonistia (tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä) lisätään 30 minuutin ajaksi 10^{-5} molaarisiksi pitoisuuksiksi. Kohtuliuskat saatetaan sitten supistumaan vesipitoisen kaliumkloridin avulla antagonistin läsnä ollessa ja määritetään toinen annos-vaste-käyrä histamiiniin nähden. Kilpailukykyisen antagonistin läsnä ollessa histamiinilla saatu annos-vaste-käyrä siirtyy suuntansa säilyttäen oikealle sen maksimin alenematta vertailukäyrään verrattuna. Annostussuhde (DR) määritetään antagonistin kullekin pitoisuudelle jakamalla kilpailukykyisen antagonistin läsnä ollessa histamiinin ED_{50}-arvo vertailukokeessa saadulla histamiinin ED_{50}-arvolla. Antagonistin dissosioitumisvakio (K_B) lasketaan annossuhteista seuraavan yhtälön avulla:

$$K_B = [\text{antagonisti}]/(DR-1)$$

Simetidiiniä käytetään sisäisenä standardina.

Tulokset, jotka saatiin edellä esitetyssä kokeessa käytettäessä N-(2-propynyyli)-N'-2(2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolyylimetyylitio)etyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiinia, osoittivat, että yhdisteellä oli pA_2 ($-\log K_B$)=6,73, joka on noin 3,63 kertaa suurempi teho H_2-reseptoreihin nähden kuin simetidiinillä. Toisella tämän keksinnön mukaisella yhdisteellä, N-(2-propynyyli)-N'-2-(2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolyylimetyylitio)etyyli-N''-syaaniguanidiinilla on pA_2-arvo 6,0.

Toisessa kokeessa H_2-reseptoreja salpaavan tehon määrittämiseksi käytetään eristettyjä härkäsammakon mahan limakalvoja - katso Warrick ja Lin, Communications in Chem. Pathology and Pharmacology, 13, 149 (1976). Koe suoritetaan

seuraavasti: Härkäsammakon (Rana caresbeina) mahan limakalvo erotetaan mahalaukun lihaksistosta ja asetetaan lusiitista (lucite) tehdyn Ussing-kammioparin väliin. Kammiot on täytetty sammakkojen Ringer-liuoksella ja hapon erittymistä stimuloidaan lisäämällä histamiinia limakalvon erittävälle puolelle loppupitoisuuteen 10^{-5}M/l. Erittynyt happomäärä titrataan automaattisesti pH-arvoon 4.5. Kun vakiovaste histamiinin pitoisuuteen 10^{-5}M/l nähden on määritetty, lisätään antagonistia (tämän keksinnön mukaista yhdistettä) erityskammioon ja H_2-antagonistin kunkin pitoisuuden maksimiestovaikutus merkitään muistiin. Annos-vaste-kävrästä lasketaan lääkeaineen ED_{50}. Jokaisen uuden antagonistin suhteellinen teho lasketaan jakamalla simitidiinin ED_{50}-arvo kysymyksessä olevan lääkeaineen ED_{50}-arvolla. N-(2-propynyyli)-N'-2-(2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolyylimetyylitio)-etyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiinilla oli suhteellinen teho 6,17 verrattuna simetidiinin tehoon 1,0.

Invivo-kokeessa, jolla tutkitaan lääkeaineiden tehoa vastustaa erittymistä hapon erittymisen ollessa kysymyksessä, käytetään maha-avannekoisia, joilla on vagaalisti hermotettu maha-avanne ja joiden Heidenhain-tasku on vagaalisti ei-hermotettu. Tässä menetelmässä mahanesteen vakioerittyminen saadaan aikaanhistamiinin i.v.-infuusiolla. Tutkittavia erittymistä estäviä lääkeaineita annetaan joko intravenöösisti infuusiona 30 minuutin ajan tai suun kautta 75 minuuttia ennen kuin mahanestettä otetaan avanteesta. ED_{50} (i.v.) N-(2-propynyyli)-N'-2-(2-dimetyyliaminometyyli-4-tiatsolyylimetyylitio)etyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiinille on 0,068 µmoolia/kg30 min., yli 7 kertaa pienempi kuin simetidiinille todettu.

Käytettäessä tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä erittymistä estäviä lääkeaineina voidaan käyttää joko parenteraalista tai oraalista antotapaa.

Keksinnön eräänä osana on saada aikaan farmaseuttinen

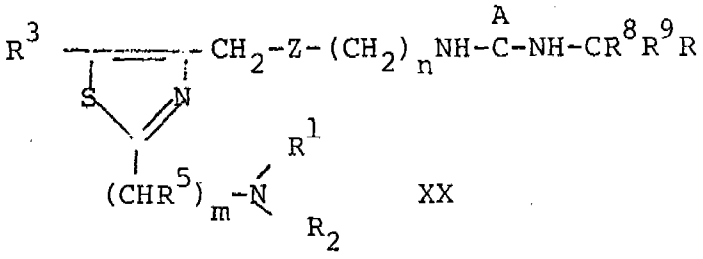
valmiste, joka sisältää aktiivisena aineosana kaavan XX mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa yhdessä yhden tai useampien farmaseuttisesti hyväksyttävien kantoaineiden tai tällaisissa käytettävien vehikkelien kanssa. Orgaalisti annettavat valmisteet, kuten kapselit tai tabletit, ovat edullinen antomuoto.

Oraalista antoa varten sopiva määrä tämän keksinnön mukaista yhdistettä tai sen suolaa sekoitetaan yhteen tai useampaan tavanomaiseen täyteaineeseen kuten esimerkiksi tärkkelykseen ja seosta pannaan sisäkkäin meneviin kapseleihin tai se puristetaan tableteiksi, joista kukin tyypillisesti sisältää 100-400 mg aktiivisia aineosia. Tabletit voivat olla uurrettuja, jos halutaan pienempiä tai jaettuja annoksia. Parenteraalisessa annossa iv-infuusiona käytetään edullisesti suolan isotonista liuosta vaikkakin liukoista vapaata emästä voidaan myös käyttää isotonisissa valmisteissa.

Noin 100-150 mg annettuna oraalisti kolmasti tai neljästi vuorokaudessa riittää hapon erittymisen kontrolloimiin mahahaavaptilailla ja ehkäisee siten haavaoireet. Yleensä tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä kuitenkin annetaan ihmisille oraalisti vuorokausiannoksina 300-800 mg. Pienempiä annoksia useammin annettuna voidaan myös käyttää. Edullinen oraalisti annettava annos on noin 5-10 mg/kg/vuorokausi nisäkkään painokiloa kohti vaikkakin voidaan käyttää myös annoksia 5-20 mg/kg/vuorokausi.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan XX:



XX

mukaisen tiatsolijohdannaisen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan valmistamiseksi, jossa kaavassa R^1 ja R^2 toisistaan riippumatta ovat H tai (C_1-C_4)-alkyyli, toinen radikaaleista R^1 ja R^2 voi olla bentsyyli tai bentsoyyli, tai R^1 ja R^2 yhdessä typen kanssa, johon ne ovat liittyneet, muodostavat tyydyttyneen heterosyklisen renkaan, jossa on 5 - 7 rengasatomia mukaanluettuna 1 tai 2 heteroatomia, paitsi että vain toinen radikaaleista R^1 ja R^2 voi olla H, kun Z on CH_2;

R^3 on H tai (C_1-C_3)-alkyyli

Z on O, S tai CH_2;

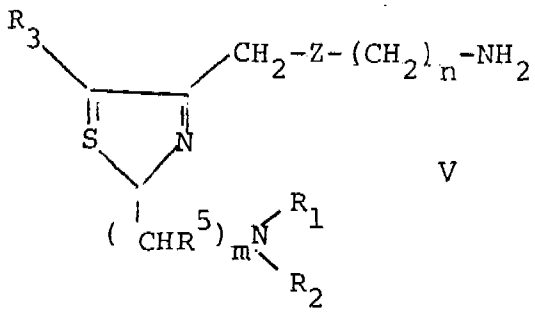
n on 2 tai 3, kun Z on S tai Q ja 1,2 tai 3, kun Z on CH_2;

m on 1, 2 tai 3

R^5 on H tai CH_3; ja

A on N-CN, N-NO_2, CH-NO_2, S, O, NH, N-(C_1-C_4)-alkyyli, N-SO_2-aryyli, N-SO_2-(C_1-C_3)-alkyyli, N-CO-NH_2, N-CO-(C_1-C_4)-alkyyli, N-$CO_2$$(C_1-C_4)$-alkyyli, CH-$SO_2$-aryyli tai CH-$SO_2$-$(C_1-C_4$-alkyyli, jossa aryyli on fenyyli, halogeenifenyyli, (C_1-C_4)-alkyylifenyyli tai (C_1-C_4)- alkyylioksifenyyli; ja R on (C_2-C_4)-alkenyyli tai (C_2-C_4)-alkynyyli; ja R^8 ja R^9 ovat toisistaan riippumatta, H, CH_3 tai C_2H_5 edellyttäen, että hiiliatomien kokonaismäärä yhdessä CR^8R^9R on pienempi kuin 7; t u n n e t t u siitä, että

(a) saatetaan kaavan V:

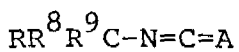


V

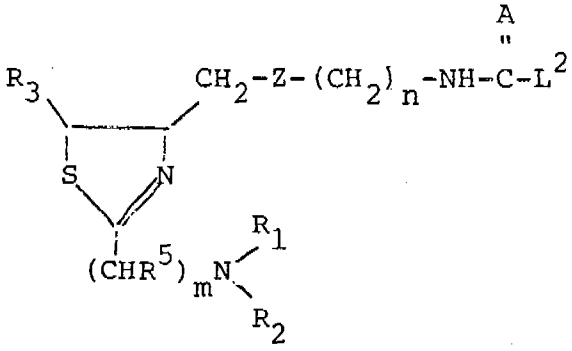
mukainen amiini reagoimaan (i) yhdisteen kanssa, jolla on kaava:



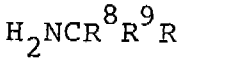
jossa L^1 on pois lohkeava ryhmä,
tai (ii) yhdisteen kanssa, jolla on kaava



(b) saatetaan yhdiste, jolla on kaava

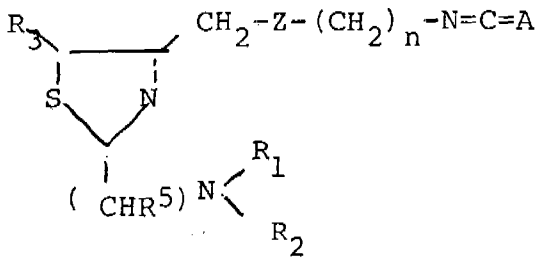


jossa L^2 on pois lohkeava ryhmä, reagoimaan kaavan



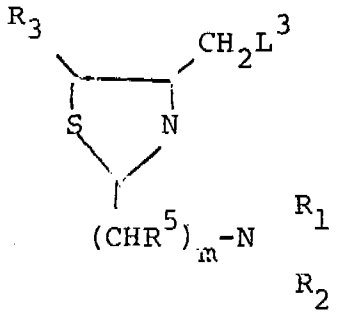
mukaisen amiinin kanssa,

(c) saatetaan kaavan



mukainen yhdiste reagoimaan amiinin kanssa, jolla on kaava $H_2NCR^8R^9R$, jossa R on C_{2-4}-alkenyyli; tai

(d) saatetaan kaavan:



jossa L^3 on helposti pois lohkeava ryhmä, mukaisen yhdisteen suola reagoimaan kaavan

$$HS(CH_2)_n\text{-}NH\text{-}CA\text{-}NH\text{-}CR^8R^9R$$

mukaisen tiolin kanssa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan XX mukaisen tiatsolijohdannaisen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että Z on S ja n on 2.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä kaavan XX mukaisen tiatsolijohdannaisen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että R on etynyyli ja R^8 ja R^9 ovat kumpikin vetyjä.

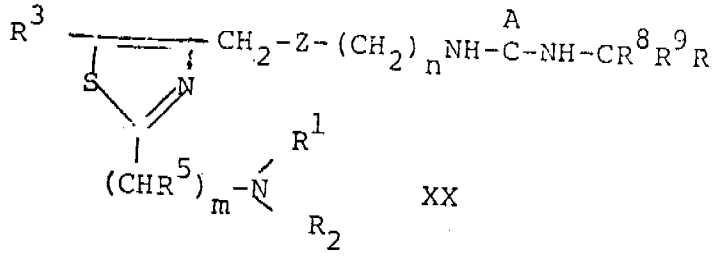
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä N-(2-propynyyli)-N'-2-(2-dimetyyliaminometyyli)-4-tiatsolyylimetyylitio)etyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiinin valmistamiseksi.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä N-(2-propynyyli)-N'-2-(2-(dimetyyliaminometyyli)-4-tiatsolyylimetyylitio)etyyli-N''-syaaniguanidiinin valmistamiseksi.

6. Kaavan XX mukainen tiatsolijohdannainen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, joka on valmistettu minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 5 mukaisella menetelmällä.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av ett tiazolderivat med formeln XX



XX

vari R^1 och R^2 individuellt är H eller (C_1-C_4)-alkyl, någondera av R^1 och R^2 kan vara bensyl eller bensoyl och då de tages tillsammans med kvävet, vid vilket de är bundna, bildar de en mättad heterocyklisk ring, vilken innehåller 5-7 ringatomer inklusive 1 eller 2 heteroatomer; med undantag av att endast den ena av R^1 och R^2 kan vara H då Z är CH_2;

R^3 är H eller (C_1-C_3)-alkyl;

Z är O, S eller CH_2;

n är 2 eller 3 då Z är S eller O och är 1, 2 eller 3 då Z är CH_2;

m är 1, 2 eller 3;

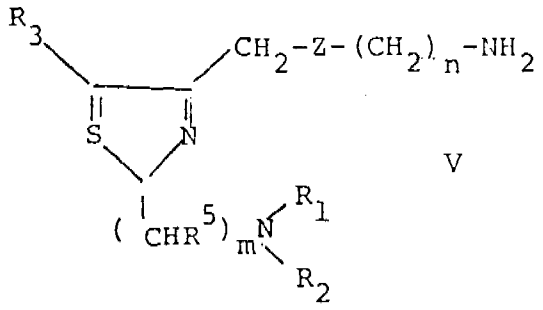
R^5 är H eller CH_3;

A är N-CN, $N-NO_2$, $CH-NO_2$, S, O, NH, $N-(C_1-C_4)$-alkyl, $N-SO_2$-aryl, $N-SO_2-(C_1-C_4)$-alkyl, N-CO-NH_2, N-CO-(C_1-C_4)-alkyl, $N-CO_2(C_1-C_4)$-alkyl, $CH-SO_2$-aryl eller $CH-SO_2-(C_1-C_4)$-alkyl, vari aryl är fenyl, halogenfenyl (C_1-C_4)alkylfenyl eller (C_1-C_4)-alkyloxifenyl; och

R^8 och R^9 är individuellt H, CH_3 eller C_2H_5, under förutsättning av att totalantalet kolatomer i gruppen CR^8R^9R är mindre än 7;

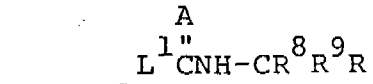
eller ett farmaceutiskt todtagbart salt därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att det omfattar

a) reagerande av en amin med formeln V



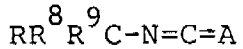
V

med (i) en förening med formeln

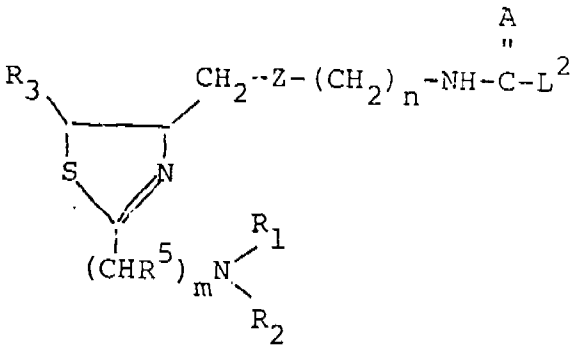


vari L^1 är en avgående grupp, eller

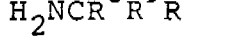
(ii) en reaktant med formeln



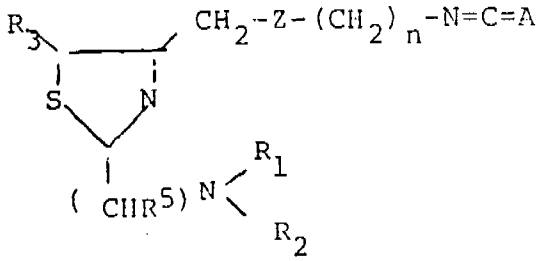
b) reagerande av en förening med formeln



vari L^2 är en avgående grupp, med en amin med formeln

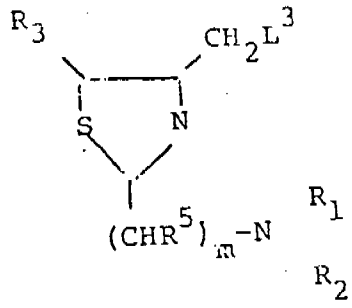


c) reagerande av en förening med formeln



med en amin med formeln $H_2NCR^8R^9R$, vari R är C_{2-4}-alkenyl;

d) reagerande av ett salt av en förening med formeln



vari L^3 är en avgående grupp, med en tiol med formeln

$HS(CH_2)_n$-NH-CA-NH-CR^8R^9R

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer ett tiazolderivat med formeln XX, eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav, vari Z är S ocn n är 2.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer tiazolderivat med formeln XX, eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav, vari R är etynyl och R^8 och R^9 vardera är väte.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer N-(2-propynyl)-N'-2-(2-dimetylaminometyl-4-tiazolylmetyltio)etyl-2-nitro-1,1-etendiamin.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer N-(2-propynyl)-N'-2-(2-dimetylaminometyl-4-tiazolylmetyltio)etyl-N''-cyanoguanidin.

6. Tiazolderivat med formeln XX eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav, närhelset de framställts genom ett förfarande enligt något av patentkraven 1-5.

d. 12 Hak.n:o 830879

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US P 4200578 (C07D 277/20)

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

Käännä Vänd

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

23.12.1987

Allekirjoitus