

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 801691 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 801691

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 26.05.1980

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 26.05.1980

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 01.01.1981

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

29.05.1979 CH 4994/79-3 29.05.1979 CH 4995/79-5

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • CIBA-GEIGY AG, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Dave, Krishna G., Goregaon, Bombay, INTIA, (IN)

2 • George, Thomas, Goregaon, Bombay, INTIA, (IN)

3 • Viswanathan, Narayana I., India, INTIA, (IN)

4 • Ilvespää, Atso, Switzerland, SVEITSI, (CH)

5 • Frei, Jörg, Hölstein, SVEITSI, (CH)

6 • Schweizer, Ernst, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

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

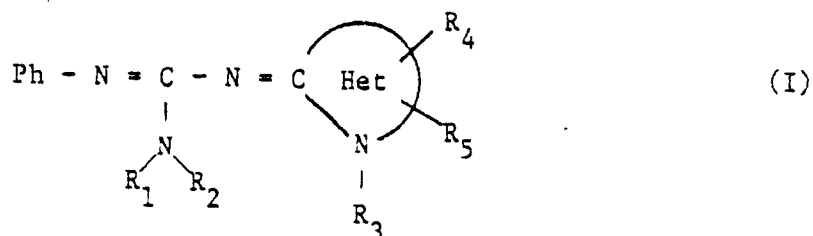
Menetelmä uusien guanidiinijohdannaisten valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av nya guanidinderivat.

Menetelmä uusien guanidiinien valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av nya guanidiner

Keksintö koskee uusia guanidiinijohdannaisia, edelleen menetelmää niiden valmistamiseksi sekä näitä, uusia yhdisteitä sisältäviä farmaseuttisia valmisteita, kuten myös niiden käyttöä.

Keksintö koskee uusia guanidiinijohdannaisia, erityisesti heterosyklisesti substituoituja guanidiineja, joiden kaava (I) on



jossa R_1 on mahdollisesti substituoitu, alifaattinen tai sykloalifaattinen hiilivetytähde, R_2 on vety, mahdollisesti substituoitu alifaattinen tai sykloalifaattinen hiilivetytähde, tai R_1 ja R_2 tarkoittavat yhdessä mahdollisesti substituoitua, kaksiarvoista, alifaattisluontoista hiilivetytähdettä, jossa hii-

liketju voi olla heteroatomin katkaisema, R₃ tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, R₄ tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, alempi-alkoksia, alempialkyyliä, alempialkyyliaminoita, dialempialkyyliaminoita, halogeenia, trifluorimetyyliä tai mahdollisesti substituotua fenyyliä, tai molemmiin puoliin yksinkertaisesti sitoutuneessa hiiliatommassa myös oksoa, R₅ tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä, Het tarkoittaa 3 ketjujäsentä sisältävää heteroalkyleenitähdettä, joka täydentää ryhmän C-N mahdollisesti tyydyttämättömäksi, heterosykliseksi viisirenkaaksi, jossa renkaassa on 2-3 heteroatomia, jotka ovat happi, rikki tai typpi, tai Het tarkoittaa 4-6 ketjujäsentä sisältävää heteroalkyleenitähdettä, joka täydentää ryhmän C-N heterosykliseksi kuusi-kahdeksanrenkaaksi, joka sisältää renkaassa typpiatomin lisäksi vielä heteroatomin, joka on happi, rikki tai typpi, ja Ph tarkoittaa mahdollisesti substituotua fenyyliä, niiden tautomeerisia yhdisteitä ja suoloja.

Tämän selityksen yhteydessä sisältävät maininnalla "alempi" varustetut tähteet ja yhdisteet mieluummin enintään 7, ensi sijassa enintään 4 hiiliatomia.

Alifaattinen hiilivetytähde R_1 tai R_2 , joka mahdollisesti voi olla substituoitu, on ensi sijassa alkyyli- sekä alkenyyli- tai alkinyylitähde, erityisesti alempialkyyli-, sekä alempialkenyyli- tai alempialkinyylitähde. Alifaattisten hiilivetytähteiden substituentit ovat esim. vapaita, esteröityjä tai eetteröityjä hydroksiryhmiä, kuten alempialkanoyylioksi-, alempi-alkoksi- tai alempialkenyylioksisiryhmiä tai halogeeniatomeja, sekä mahdollisesti esteröityjä karboksiryhmiä, kuten alempialkoksikarbonyyli.

Edellä olevat kuten myös järempänä tulevat yleisen käsitteet voivat saada seuraavat merkitykset:

Alempialkyyyliryhmät ovat esim. mieluimmin metyyli- sekä etyyli-, n-propyyli-, isopropyyli-, n-butyli-, isobutyli-, sek.-butyli-, tert.-butyli-, n-pentyyli-, isopentyyli-, neopentyyli-, n-heksyyli-, isoheksyyli- tai n-heptyyliryhmiä; alempialkenyyyliryhmät ovat esim. allyyli- tai 2-metyyliallyyli-ryhmiä ja alempialkinyyliryhmät ovat mieluimmin propargyyyliryhmiä. Substituoidut alempialkyyyliryhmät ovat esimerkiksi trifluorimetyyliryhmä tai mahdollisesti esteröity karboksimeetyyliryhmä, kuten esim. alempialkoksikarbonyylimetyyli-, esim. metoksikarbonyylimetyyliryhmä.

Alempialkoksi on esim. metoksi, etoksi, n-propoksi, isopropoksi, n-butoksi tai n-pentyylioksi ja alempialkenyylioksi on esim. vinyylioksi tai allyylioksi.

Alempialkanoyylioksi on esim. asetoksi tai propionyylioksi.

Halogeeniatomit ovat ensi sijassa fluori-, kloori tai bromiatomeja, mutta voivat myös olla jodiatomeja.

Sykloalifaattinen hiilivetytähde on ensi sijassa mono-, sekä polysyklinen sykloalkyyli- tai polyhiilivetytähde, joka esim. sisältää enintään 12, mieluummin 3-10 rengashiiliatomia.

Sykloalkyyli-ryhmä on esim. syklopropyyli-, syklobutyyli-, syklopentyyli-, sykloheksyyli-, sykloheptyyli- tai adamantyyli-ryhmä.

Mahdollisesti substituoitu fenyyli- tai fenyylitähde voi olla substituoitu yhdellä, kahdella tai kolmella samanlaisella tai erilaisella substituentilla. Tällaisia substituentteja ovat esim. hiilivetytähde, kuten esim. alempialifaattiset hiilivetytähde, esim. alempialkyyli, substituoitu alempialkyyli, kuten esim. trifluorimetyyli, mahdollisesti funktionaalisesti muunnettu hydroksi tai merkaptto, kuten eetteröity hydroksi, esim. alempialkoksi, alempialkenyylioksi tai alempialkyleenidioksi, myös alempialkyyli- tai halogeeni-, nitro-, amino-, mukaan lukien substituoitu amino-, esim. alempialkyyliamino tai di-alempialkyyliamino, mahdollisesti funktionaalisesti muunnettu karboksi, kuten esteröity karboksi, esim. alempialkoksikarbonyyli.

Alempialkyyli- on erityisesti metyyli-, mutta myös etyyli-, isopropyyli-, n-propyyli- tai myös suoraketjuinen tai haarautunut butyyli-. Alempialkyyliamino tai di-alempialkyyliamino on esim. metyyliamino, dimetyyliamino, etyyliamino, dietyyliamino, n-propyyliamino, di-n-propyyliamino, isopropyyliamino, di-isopropyyliamino tai n-butyliamino tai di-n-butyliamino.

Molemmat substituentit R_1 ja R_2 yhdessä voivat tarkoittaa mahdollisesti substituoitua, kaksiarvoista, alifaattisluontoista hiilivetytähdettä, jonka ketjussa on 4-7 hiiliatomia, Ryhmä $-NR_1R_2$ on esimerkiksi suoraketjuinen, haarautunut tai fenyylillä substituoitu alempialkyyliamino, jossa alempialkyyli- voi olla esimerkiksi heteroatomin, kuten esim. happiatomin, rikkiatomin tai mahdollisesti alempialkyyllillä, fenyylillä tai alempialkoksikarbonyyllillä substituoitun typpi- tai katkaisen

ma, ja tarkoittaa esim. alempialkyleeniaminona pyrrolidinoa, 2,5-dimetyylipyrrolidinoa, piperidinoa, 2-metyylipiperidinoa, 4-fenyylipiperidinoa, heksahydroatsepinoa tai oktahydroatsokiinoa, oksa-alempialkyleeniaminona esim. morfolinoa, 2,6-dimetyylimorfolinoa, tia-alempialkyleeniaminona esim. tiomorfolinoa tai atsa-alempialkyleeniaminona esim. piperatsinoa, N-metyyli-, N-fenyylili tai N-alempialkoksikarbonyylipiperatsinoa.

3 ketjujäsentä sisältävä heteroalkyleenitähde, joka täydentää ryhmän C-N mahdollisesti tyydyttämättömäksi, heterosykliseksi viisirenkaaksi, jonka renkaassa on 2-3 heteroatomia, jotka ovat happi, rikki tai typpi, muodostaa yhdessä ryhmän C-N kanssa esim. imidatsoliini-, imidatsolidiini-, oksatsoliini-, oksatsolidiini-, tiatsoliini-, tiatsolidiini-, iso-oksatsoliini-, iso-oksatsolidiini-, isotiatsoliini-, isotiatsolidiini-, 1,2,4-oksadiatsoliini-, 1,2,4-oksadiatsolidiini-, 1,3,4-oksadiatsoliini-, 1,3,4-oksadiatsolidiini-, 1,2,4-tiatsoliini-, 1,2,4-tiatsolidiini-, 1,3,4-tiatsoliini-, 1,3,4-tiatsolidiini-, pyratsoliini-, pyratsolidiini-, 1,2,3-triatsoliini-, 1,2,3-triatsolidiini-, 1,2,4-triatsoliini- tai myös 1,2,4-triatsolidiinirenkaan.

Erityisesti mainittavia ovat 4-imidatsoliini-, imidatsolidiini-, 4-oksatsoliini-, oksatsolidiini-, 4-tiatsoliini-, tiatsolidiini-, 4-(1,3,4)-tiadiatsoliini-, 4-(1,3,4)-oksadiatsoliini-, iso-oksatsoliini- tai myös iso-oksatsolidiinirengas.

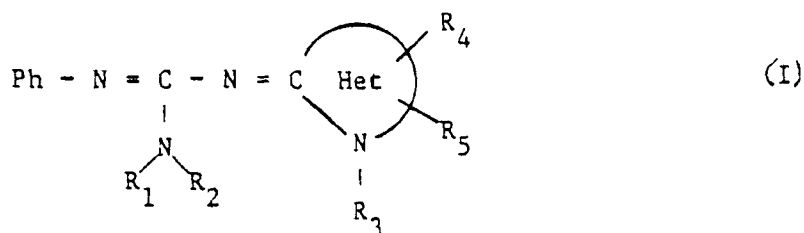
4-6 ketjujäsentä sisältävä heteroalkyleenitähde Het, joka täydentää ryhmän C-N heterosykliseksi kuusi-kahdeksanrenkaaksi, joka sisältää renkaassa typpiä toisen heteroatomin, joka on happi, rikki tai typpi, muodostaa esimerkiksi morfoliini-, tiomorfoliini-, 2H-3,4,5,6-tetrahydro-1,3-tiatsiini-, 2H-3,4,5,6-tetrahydropyrimidiini-, piperatsiini-, heksahydro-1,3-tiatsepiini-, heksahydro-1,4-tiatsepiini-, heksahydro-1,3-tiatsokiini- tai myös heksahydro-1,4-tiatsokiinirenkaan. Molemmat viimeksi mainitut rengassysteemit voivat olla sitoutuneena 2- tai 4 vast. 3- tai 5-asemassa.

Erityisesti mainittavia ovat morfoliini-, tiomorfoliini-, piperatsiini-, 2H-3,4,5,6-tetrahydro-1,3-tiatsiini- tai myös heksahydro-1,4-tiatsepiinirengas.

Yleisen kaavan (I) mukaiset uudet yhdisteet ja niiden happoadditiosuolat epäorgaanisten tai orgaanisten happojen

kanssa, omaavat arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, erityisesti hypoglykeemisen vaikutuksen, joka voidaan todeta rotilla, joilla on normaali aineenvaihdunta, suun kautta annettuna jo 3 mg/kg:n annoksista alkaen sekä myös rotilla, jotka on saatettu diabetesta muistuttavaan aineenvaihduntatilaan injektoidulla streptotsotokiinia (vrt. A. Junod et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 126, 201-205 (1967)). Verensokerin tason laskua ei seuraa kohonnut maitohappoverisyys. Farmakologiset tulokset luonnehtivat yleisen kaavan (I) mukaiset, uudet yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat antidiabeettisiksi aineiksi, joita voidaan käyttää imettäväsillä hyperglykemian oraaliseen hoitoon, erityisesti hoidettaessa diabetes mellitus'ta.

Erityisesti mainittavia ovat yhdisteet, joiden kaava (I) on



jossa R_1 on mahdollisesti substituoitu alifaattinen tai sykloalifaattinen hiilivetytähde, R_2 on vety tai mahdollisesti substituoitu alifaattinen hiilivetytähde, tai R_1 ja R_2 tarkoittavat yhdessä mahdollisesti substituoitua, kaksiarvoista, alifaattisluontoista hiilivetytähdettä, jonka hiiliketju voi olla heteroatomin katkaisema, R_3 tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, R_4 tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, alempialkoksia, alempialkyyliä, alempialkyyliaminoa, dialempialkyyliaminoa, halogeenia, trifluorimetyyliä tai mahdollisesti substituoitua fenyyliä tai molemmiin puolin yksinkertaisesti sitoutuneessa hiiliatomissa myös oksoa, R_5 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä, Het tarkoittaa 3 ketjujäsentä sisältävää heteroalkyleenitähdettä, joka täydentää ryhmän C-N mahdollisesti tyydyttämättömäksi, heterosykliseksi viisirenkaaksi, jossa renkaassa on 2-3 heteroatomia, jotka ovat happi, rikki tai typpi, ja Ph tarkoittaa mahdollisesti substituoitua fenyyliä, niiden tautomeeriset yhdisteet ja suolat.

Keksintö koskee ensi sijassa kaavan (I) mukaisia yhdistei-

tä, joissa R_1 tarkoittaa alempialkyyliä tai sykloalkyyliä, R_2 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä tai molemmat yhdessä tarkoittavat alempialkyleeniketjua, joka mahdollisesti voi olla happi-, rikki tai mahdollisesti esim. alempialkyyllillä tai fenyyllillä substituoidun typpiatomin katkaisema, R_3 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä, R_4 tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, alempialkoksia, alempialkyyllitioa, alempialkyyliaminoa, dialempialkyyliaminoa, halogeenia, trifluorimetyyliä tai molemmin puolin yksinkertaisesti sitoutuneessa hiiliatomissa myös oksoa tai mahdollisesti alempialkyyllillä, alempialkoksilla tai halogeenilla substituotua fenyyliä, R_5 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä, ja Het tarkoittaa 3 ketjujäsentä sisältävää heteroalkyleenitähdettä, joka täydentää ryhmän C-N tyydytetyksi tai yksinkertaisesti tyydyttämättömäksi, heterosykliseksi viisirenkaaksi, jossa renkaassa on 2-3 heteroatomia, jotka ovat happi, rikki tai typpi, ja Ph tarkoittaa mahdollisesti substituotua fenyyliä, sekä myös näiden tautomeerisia yhdisteitä ja suoloja.

Erityisesti keksintö koskee niitä kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 tarkoittaa alempialkyyliä tai sykloalkyyliä, R_2 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä tai molemmat yhdessä tarkoittavat alempialkyleeniketjua, joka mahdollisesti voi olla happi- tai rikkiatomin tai mahdollisesti esim. alempialkyyllillä tai fenyyllillä substituoidun typpiatomin katkaisema, esim. se tarkoittaa alempialkyleeniaminoa, esim. pyrrolidinoa, 2,5-dimetyylipyrrolidinoa, piperidinoa, 2-metyylipiperidinoa, heksahydroatsepinoa tai oktahydroatsokinoa, oksa-alempialkyleeniaminoa, esim. morfolinoa, tia-alempialkyleeniaminoa, esim. tiomorfolinoa tai atsa-alempialkyleeniaminoa, esim. piperatsinoa, N-metyyli- tai N-fenyyli-piperatsinoa, R_3 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä, R_4 tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, alempialkoksia, alempialkyyllitioa, alempialkyyliaminoa, dialempialkyyliaminoa, halogeenia, trifluorimetyyliä tai molemmin puolin yksinkertaisesti sitoutuneessa hiiliatomissa myös oksoa tai mahdollisesti alempialkyyllillä, alempialkoksilla tai halogeenilla substituotua fenyyliä, R_5 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä, ja Het tarkoittaa 3 ketjujäsentä sisältävää, kaksiarvoista heteroalkyleenitähdettä, joka täydentää ryhmän C-N tyydytetyksi tai yksinkertaisesti tyydyttämättömäksi ja voi olla esimerkiksi imidatsoliini-, imidatsolidiini-, oksatsoliini-, oksatsolidiini-,

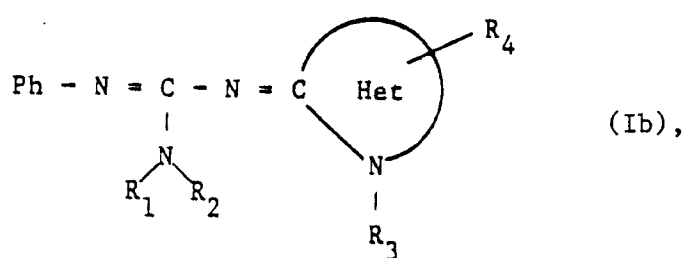
tiatsoliini-, tiatsolidiini-, isooksatsoliini-, iso-oksatsolidiini-, isotiatsoliini-, isotiatsolidiini-, oksadiatsoliini-, oksadiatsolidiini-, tiadiatsoliini-, tiadiatsolidiini-, pyratsoliini-, pyratsolidiini- tai myös triatsoliinirengas ja Ph tarkoittaa mahdollisesti alempialkyyllillä, alempialkoksilla tai halogeenilla substituoitua fenyyliä, sekä myös näiden tautomerisia yhdisteitä ja suoloja.

Erityisen mielenkiintoisia ovat kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R_1 tarkoittaa alempialkyyliä tai sykloalkyyliä, R_2 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä tai ryhmä $-NR_1R_2$ tarkoittaa esimerkiksi alempialkyleeniaminoa, jossa alempialkyleeniketju voi olla mahdollisesti happi- tai rikkiatomin katkaisema, ja voi olla esim. pyrrolidino, 2,5-dimetyylipyrrolidino, piperidino, 2-metyylipiperidino tai myös morfolino tai tiomorfolino, R_3 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä, R_4 tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, alempialkoksia, alempialkyyliä, halogeenia, trifluorimetyyliä tai molemmiin puolin yksinkertaisesti sitoutuneessa hiiliatomissa myös oksoa, tai mahdollisesti alempialkyyllillä, alempialkoksilla tai halogeenilla substituoitua fenyyliä, R_5 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä ja Het kaksiarvoisena tähteenä yhdessä ryhmän C-N kanssa tarkoittaa mahdollisesti yksinkertaisesti tyydyttämätöntä, heterosyklistä viisirengasta, kuten esim. imidatsoliini-, imidatsolidiini-, oksatsoliini-, oksatsolidiini-, tiatsoliini-, tiatsolidiini-, oksadiatsoliini-, oksadiatsolidiini-, triatsoliini-, tiadiatsoliini- tai tiadiatsolidiinirengasta, ja Ph tarkoittaa mahdollisesti alempialkyyllillä, alempialkoksilla tai halogeenilla substituoitua fenyyliä, sekä myös näiden tautomeeriset yhdisteet ja suolat.

Aivan erityisen mielenkiintoisia ovat kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R_1 tarkoittaa alempialkyyliä, esim. metyyliä tai etyyliä, R_2 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä, esim. metyyliä tai etyyliä tai ryhmä $-NR_1R_2$ on mahdollisesti happiatomin tai rikkiatomin katkaisema alempialkyleeniamino, esim. pyrrolidino, piperidino, morfolino tai tiomorfolino, R_3 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä, esim. metyyliä tai etyyliä, R_4 tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, esim. metyyliä tai etyyliä, alempialkoksia, esim. metoksia tai etoksia, alempialkyyliä, esim. metyyliä tai etyyliä, halogeenia,

esim. klooria tai bromia, trifluorimetyyliä tai mahdollisesti alempialkyyllillä, esim. metyyllillä tai etyyllillä, halogeenilla, esim. kloorilla tai bromilla substituotua fenyyliä, R_5 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä, esim. metyyliä tai etyyliä ja Het kaksiarvoisena heteroalkyleenitähteenä yhdessä ryhmän C-N kanssa tarkoittaa mahdollisesti yksinkertaisesti tyydyttämätöntä, heterosyklistä viisirengasta, kuten esim. 4-imidatsoliini-4-oksatsoliini-, 4-tiatsoliini-, 4-(1,3,4)-tiadiatsoliini-, 4-(1,3,4)-oksadiatsoliini- tai myös iso-oksatsolidiinirengasta, ja Ph tarkoittaa mahdollisesti alempialkyyllillä, kuten esim. metyyllillä tai etyyllillä, halogeenilla, kuten esim. kloorilla tai bromilla tai alempialkoksilla, kuten esim. metoksilla tai etoksilla, substituotua fenyyliä, sekä myös näiden tautomeeriset yhdisteet ja suolat.

Edullisia ovat myös yhdisteet, joiden kaava (Ib) on



jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat mahdollisesti substituotua, alifaattista tai sykloalifaattista hiilivetytähdettä, tai R_1 ja R_2 yhdessä tarkoittavat mahdollisesti substituotua, kaksiarvoista, alifaattisluontoista hiilivetytähdettä, jonka hiiliatomiketju voi olla heteroatomin katkaisema, R_3 tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, R_4 tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, alempialkoksia, alempialkyyliaminoa, dialempialkyyliaminoa, halogeenia, alempialkoksikarbonyyliä tai mahdollisesti substituotua fenyyliä tai molemmin puolin yksinkertaisesti sitoutuneessa hiiliatomissa myös oksoa, Het tarkoittaa 4-6 ketjujäsentä sisältävää heteroalkyleenitähdettä, joka täydentää ryhmän C-N heterosykliseksi, kuusi-kahdeksanrenkaaksi, joka sisältää renkaassa typpiä lisäksi vielä heteroatomin, joka on happi-, rikki- tai typpi-atomin, ja Ph tarkoittaa mahdollisesti substituotua fenyyliä, näiden tautomeeriset yhdisteet ja suolat.

Keksintö koskee ensijassa kaavan (Ib) mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 ja R_2 tarkoittavat alempialkyyliä tai sykloalkyyliä, tai molemmat yhdessä tarkoittavat suoraketjuista, haarautunutta tai substituotua alempialkyleeniketjua, joka mahdollisesti voi olla happi-, rikki- tai mahdollisesti esim. alempialkyyllillä, fenyyllillä tai alempialkoksikarbonyyllillä substituoidun typpiatomin katkaisema, R_3 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä, R_4 tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, alempialkoksia, alempialkyyliaminoa, dialempialkyyliaminoa, halogeenia, alempialkoksikarbonyyliä tai molemmin puolin yksinkertaisesti sitoutuneessa hiiliatomissa myös oksoa tai mahdollisesti alempialkyyllillä, alempialkoksilla, tai halogeenilla substituotua fenyyliä ja Het tarkoittaa 4-6 ketjujäsentä sisältävää heteroalkyleenitähdettä, ja joka täydentää ryhmän C-N heterosykliseksi kuusi-kahdeksanrenkaaksi, joka sisältää renkaassa typpiatomin lisäksi vielä heteroatomin, joka on happi, rikki tai typpi, ja Ph tarkoittaa mahdollisesti substituotua fenyyliä, sekä myös näiden tautomerisia yhdisteitä ja suoloja.

Erityisesti keksintö koskee niitä kaavan (Ib) mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 ja R_2 tarkoittavat alempialkyyliä tai sykloalkyyliä, tai molemmat yhdessä tarkoittavat suoraketjuista, haarautunutta tai substituotua alempialkyleeniketjua, joka mahdollisesti voi olla happi- tai rikkiatomin tai mahdollisesti esim. alempialkyyllillä, fenyyllillä tai alempialkoksikarbonyyllillä substituoidun typpiatomin katkaisema, ja tarkoittaa alempialkyleeniaminona esimerkiksi pyrrolidinoa, 2,5-dimetyylipyrrolidinoa, piperidinoa, 2-metyylipiperidinoa, 4-fenyyli-piperidinoa, heksahydroatsepinoa tai oktahydroatsokinoa, oksa-alempialkyleeniaminona esimerkiksi morfolinoa, 2,6-dimetyylimorfolinoa, tia-alempialkyleeniaminona esimerkiksi tiomorfolinoa tai atsa-alempialkyleeniaminona esimerkiksi piperatsinoa, N-alempialkoksikarbonyyliä, N-metyyli- tai N-fenyyli-piperatsinoa, R_3 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä, R_4 tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, alempialkoksia, alempialkyyliaminoa, dialempialkyyliaminoa, halogeenia, alempialkoksikarbonyyliä tai mahdollisesti alempialkyyllillä, alempialkoksilla tai halogeenilla substituotua fenyyliä ja Het tarkoittaa kaksiarvoista, 4-5 ketjujäsentä sisältävää heteroalkyleenitähdettä, joka täydentää ryhmän C-N heterosykliseksi kuusi-seitsemän renkaaksi, joka typpiatomin lisäksi sisältää renkaassa vielä heteroato-

min, joka on happi, rikki tai typpi, ja Ph tarkoittaa mahdollisesti alempialkyyllillä, alempialkoksilla tai halogeenilla substituoitua fenyyliähdettä, sekä myös näiden tautomeerisia yhdisteitä ja suoloja.

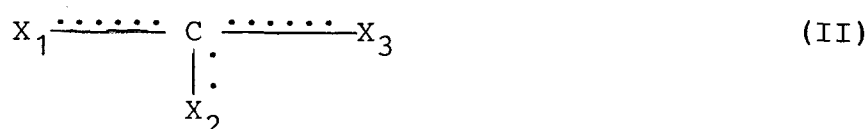
Erityisen mielenkiintoisia ovat kaavan (Ib) mukaiset yhdisteet, joissa R_1 ja R_2 tarkoittavat alempialkyyliä tai ryhmä $-NR_1R_2$ yhdessä tarkoittaa alempialkyleeniaminoa, jossa suora, haarautunut tai fenyyllillä substituoitu alempialkyleeniketju mahdollisesti voi olla happi-, rikki- tai mahdollisesti esim. alempialkyyllillä, fenyyllillä tai alempialkoksikarbonyyllillä substituoitua typpiähdettä, ja voi olla esimerkiksi alempialkyleeniaminona pyrrolidino, 2,5-dimetyylipyrrolidino, piperidino, 2-metyylipiperidino, 4-fenyyllipiperidino, heksahydroatsepino tai oktahydroatsokino, oksa-alempialkyleeniaminona esimerkiksi morfolino, 2,6-dimetyylimorfolino, tia-alempialkyleeniaminona esimerkiksi tiomorfolino tai atsa-alempialkyleeniaminona esimerkiksi piperatsino, N-etoksikarbonyyli-, N-metyyli-, N-fenyyllipiperatsino, R_3 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä, R_4 tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, alempialkoksia, alempialkyyliaminoa, halogeenia, alempialkoksikarbonyyliä tai mahdollisesti alempialkyyllillä, alempialkoksilla tai halogeenilla substituoitua fenyyliä ja Het tarkoittaa kaksiarvoista, 4-5 ketjujäsentä sisältävää heteroalkyleenitähdettä, joka täydentää ryhmän C-N heterosykliseksi kuusi-seitsemän renkaaksi, joka sisältää renkaassa typpiähdettä lisäksi vielä heteroatomin, joka on happi, rikki tai typpi, ja voi olla esimerkiksi morfoliini-, tiomorfoliini, 2H-3,4,5,6-tetrahydro-1,3-tiatsiini-, 2H-3,4,5,6-tetrahydropyrimidiini-, piperatsiini- tai myös heksahydro-1,4-tiatsepiinirengas, ja Ph tarkoittaa mahdollisesti alempialkyyllillä, alempialkoksilla tai halogeenilla substituoitua fenyyliähdettä, sekä myös näiden tautomeeriset yhdisteet ja suolat.

Aivan erityisen mielenkiintoisia ovat kaavan (Ib) mukaiset yhdisteet, joissa R_1 ja R_2 tarkoittavat alempialkyyliä, esim. metyyliä tai etyyliä, tai ryhmä $-NR_1R_2$ yhdessä tarkoittaa alempialkyleeniaminoa, jossa suora, haarautunut tai fenyyllillä substituoitu alempialkyleeniketju voi olla mahdollisesti happi-, rikki tai mahdollisesti alempialkyyllillä, kuten esim. metyyllillä tai etyyllillä tai alempialkoksikarbonyyllillä, kuten esim.

metoksi- tai etoksikarbonyylillä substituoidun typpiätomien katkaisema, ja voi olla esimerkiksi pyrrolidino, piperidino, 4-fenyylipiperidino, morfolino, 2,6-dimetyylimorfolino, tiomorfolino, piperatsino, N-etoksikarbonyylipiperatsino, R_3 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä, esim. metyyliä tai etyyliä, R_4 tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, esim. metyyliä tai etyyliä, tai alempialkoksikarbonyyliä, esim. metoksi- tai etoksikarbonyyliä ja Het tarkoittaa kaksiarvoista heteroalkyleenitähdettä, joka yhdessä ryhmän C-N kanssa täydentää tämän heterosykliseksi kuusirenkaaksi, joka sisältää renkaassa typpiätomien lisäksi vielä heteroatomin, joka on happi, rikki tai typpi, ja voi olla esim. morfoliini-, tiomorfoliini- tai myös piperatsiinirengas, ja Ph tarkoittaa mahdollisesti alempialkyyllillä, kuten esim. metyyllillä tai etyyllillä, halogeenilla, kuten esim. fluorilla, kloorilla tai bromilla tai alempialkoksilla, kuten esim. metoksilla tai etoksilla substituotua fenyyliä, sekä myös näiden tautomeeriset yhdisteet ja suolat.

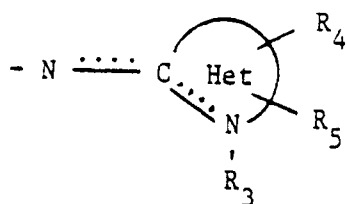
Uudet, kaavan (I) mukaiset guanidiinit saadaan sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti.

Niinpä voidaan esim. uusia, kaavan (I) mukaisia yhdisteitä saada siten, että yhdiste, jonka kaava (II) on



jossa X_1 tarkoittaa ryhmää Ph-N=, jossa Ph tarkoittaa mahdollisesti substituotua fenyyliä, tai X_1 tarkoittaa poisloikaistavissa olevaa ryhmää, X_2 tarkoittaa ryhmää $\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ -N- \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$, jossa

R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I), tai X_2 tarkoittaa poisloikaistavissa olevaa ryhmää, ja X_3 tarkoittaa ryhmää



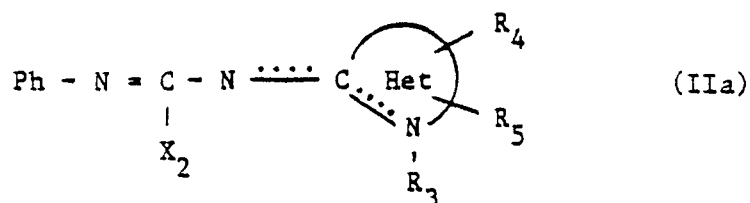
jossa, R_3 , R_4 , R_5 ja Het kaksiarvoisena hete-

roalkyleenitähteenä yhdessä ryhmän C-N kanssa tarkoittavat samaa

kuin kaavassa (I), tai X_3 tarkoittaa poislohkaistavissa olevaa ryhmää, edellyttäen, että ainoastaan yksi substituentista X_1 , X_2 tai X_3 voi olla poislohkaistavissa oleva ryhmä, ja jossa yksi ryhmistä X_1 , X_2 ja X_3 on sitoutunut hiiliatomiin kaksoissidoksella, saatetaan, poislohkaistavissa olevan ryhmän korvaamiseksi, reagoimaan amiinin tai imiinin kanssa, joka on identtinen puuttuvan amino- tai iminoryhmän kanssa, joka määriteltiin X_1 :lle, X_2 :lle tai X_3 :lle, ja, haluttaessa, suoritetaan muita menetelmävaiheita, ja/tai, haluttaessa, saadut yhdisteet muutetaan suolaksi, ja/tai, haluttaessa, saadut, kaavan (I) mukaisten yhdisteiden suolat muutetaan vapaiksi emäksiksi.

Poislohkaistavina ryhminä X_1 , X_2 ja X_3 tulevat kysymykseen esimerkiksi alempialkyyliitioryhmät, kuten esim. metyyliitio tai etyyliitio, alempialkoksi, kuten esim. metoksi tai etoksi tai myös halogeeni, kuten esim. kloori tai bromi.

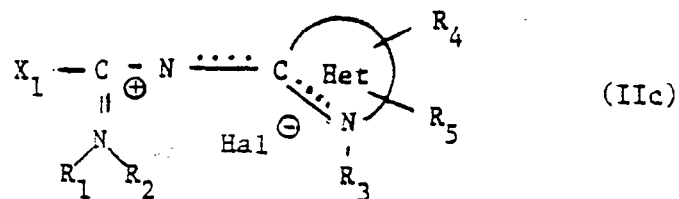
Yleisen kaavan (II) mukaiset yhdisteet ovat, aina riippuen poislohkaistavissa olevan ryhmän X_1 , X_2 tai X_3 merkityksestä, joko yhdisteitä, joiden kaava (IIa) on



jossa X_2 tarkoittaa poislohkaistavissa olevaa ryhmää, Ph, R_3 , R_4 , R_5 , Het ja C-N tarkoittavat samaa kuin edellä, tai ne ovat yhdisteitä, joiden yleinen kaava (IIb) on

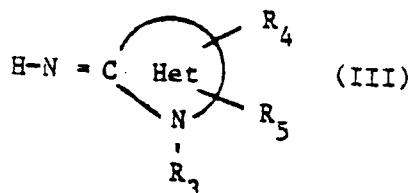


jossa X_3 tarkoittaa poislohkaistavissa olevaa ryhmää, tai ne ovat yhdisteitä, joiden kaava (IIc) on



jossa X_1 tarkoittaa poislohkaistavissa olevaa ryhmää, näiden tautomeerisia muotoja tai näiden happoadditiosuoloja.

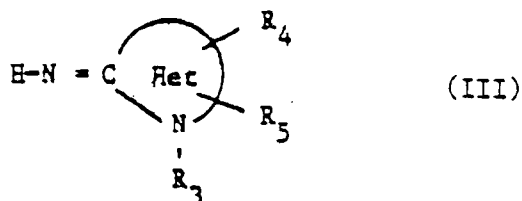
Riippuen aina kaavan (II) mukaisessa yhdisteessä olevasta poislohkaistavissa olevasta ryhmästä X_1 , X_2 tai X_3 , saatetaan kaavan (IIa) mukainen yhdiste reagoimaan amiinin kanssa, jonka kaava on HNR_1R_2 , kaavan (IIb) mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan iminoyhdisteen kanssa, jonka kaava (III) on



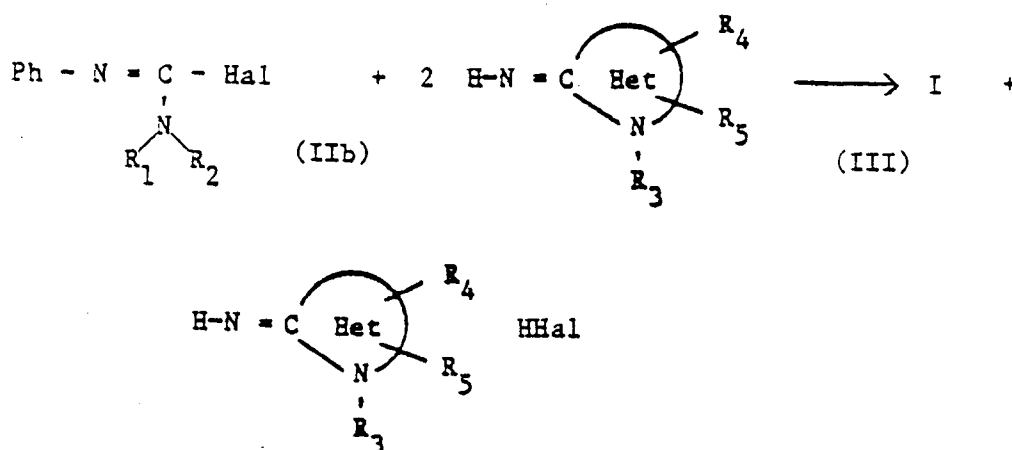
tai kaavan (IIc) mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan mahdollisesti substituoidun aniliinin kanssa, jonka kaava on Ph-NH_2 . Kaavojen (IIa), (IIb) ja (IIc) mukaisia yhdisteitä voidaan myös käyttää happoadditiosuoloina, mieluummin hydrohalogenideina. Vastaavalla tavalla voidaan myös käytetyt amiinit, iminoyhdisteet tai myös aniliinit saattaa reagoimaan happoadditiosuoloina, mieluummin hydrohalogenideina.

Kaavan (II) mukaisen yhdisteen, ts. erityisesti kaavan (IIa), (IIb) tai (IIc) mukaisen yhdisteen reaktio, suoritetaan esimerkiksi jonkin edellä mainitun amiinin tai imiinin kanssa, niiden ollessa vapaana emäksenä, käyttäen amiinin tai imiinin stökiometristä ylimäärää, esimerkiksi moolisuhteessa 1:1 - 1:2,0. Käytettäessä ainoastaan amiinin tai imiinin vähäistä ylimäärää, niiden ollessa vapaana emäksenä, tai käytettäessä amiinia tai imiiniä happoadditiosuolana on tarkoituksenmukaista lisätä stökiometrisesti ekvivalenttinen määrä tertiääristä alkyyliamiinia, kuten esim. trietyyliamiinia tai N-etyylidi-isopropyyliamiinia.

Saatettaessa esimerkiksi iminoyhdiste, jonka kaava (III) on



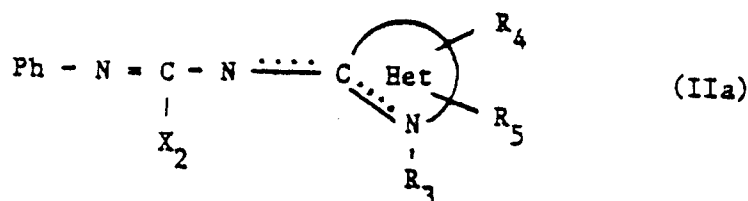
vapaana emäksenä reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on (IIb), jossa X_3 tarkoittaa halogeenia, käytetään mieluummin 2 mooliekvivalenttia tai enemmän edellä mainitun iminoyhdisteen vapaata emästä. Seuraavan reaktiokaavion mukaan



muodostuu iminoyhdisteen yhdestä ekvivalentista happoadditiosuolaa. Tämän takia reaktio suoritetaan mieluummin aproottisessa liuottimessa, johon saatu, kaavan (I) mukainen yhdiste liukenee, kun taas edellä esitetyn kaavion mukainen halogeenivetyhapon additiosuola saostuu liukenemattomana yhdisteenä. Tällä tavalla voidaan molemmat, saadut reaktiotuotteet erottaa helposti toisistaan yksinkertaisesti suodattamalla. Iminoyhdisteen saatu happoadditiosuola muutetaan vapaaksi emäkseksi emäksisellä hydrolyysillä, esim. lisäämällä alkali- tai maa-alkali-hydroksidia tai -karbonaattia, ja voidaan täten muuttaa takaisin käytettäväksi uudestaan lähtötuotteena. Mieluummin kuitenkin saatetaan kaava (IIb) ja (III) mukaiset yhdisteet reagoimaan happoadditiosuoloina, esimerkiksi hydrohalogenideina, kuten edellä mainittiin lisätyn, tertiäärisen alkyyliamiinin, kuten esim. trietyyliamiinin tai N-etyylidi-isopropyyliamiinin läsnäollessa.

Kuvatut, kaavan (IIb) mukaisten yhdisteiden reaktiot kaavan (III) mukaisen iminoyhdisteen kanssa suoritetaan, kuten jo mainittiin, mieluummin aproottisissa liuottimissa. Esimerkiksi erityisen käyttökelpoisia liuottimia ovat eetterit, kuten esim. dietyylieetteri, ja tetrahydrofuraani, alemmat alifaattiset ketonit ja esterit, kuten esim. asetonit, metyylietyyliketoni ja etyyliasetatti, aromaattiset hiilivedyt, kuten esim. bentseeni, tolueneeni tai ksyleeni, sekä asetonitriilit. Erityisesti reaktio suoritetaan kuitenkin dietyylieetterissä tai asetonitriilissä. Reaktiot voidaan suorittaa lämpötilassa 0-150°C, mieluummin kuitenkin huoneen lämpötilan ja reaktioseoksen palautuslämpötilan välillä.

Käytettäessä kaavan (II) mukaisena lähtöyhdisteenä esim. yhdistettä, jonka kaava (IIa) on



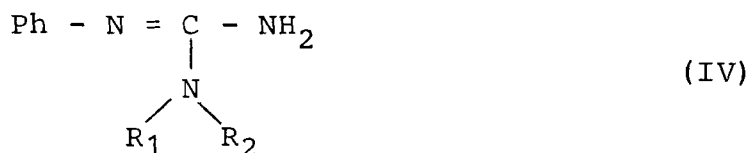
tarkoittaa X_2 poisloikkaistavissa olevana ryhmänä mieluummin alempi-alkoksi- tai alempi-alkyyli-ryhmää. Kaavan (IIa) mukaiset lähtöyhdisteet saatetaan niiden suolan, esimerkiksi halogeenivetyhapon kanssa saadun happoadditiosuolan muodossa reagoimaan amiinin kanssa, jonka kaava on HNR_1R_2 , joka on vapaana emäksenä tai happoadditiosuolana, kaavassa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä.

Reaktiot suoritetaan esim. alkoholissa, joka toimii liuottimen, mieluummin alemmassa alkanolissa, kuten esim. etanolissa, isopropanolissa tai tert.-butanolissa, erityisen edullisesti kuitenkin eetterissä, kuten esim. dietyylieetterissä tai tetrahydrofuraanissa tai asetonitriilissä, lämpötilassa, joka on huoneen lämpötilasta aina, mieluummin, reaktioseoksen palautuslämpötilaan asti. Reaktiot voidaan kuitenkin suorittaa suljetussa reaktioastias- tiassa paineen alaisena, kuten esim. pommiputkessa tai autoklaa- vissa, korotetussa lämpötilassa. Yleisen kaavan (I) mukaiset gua- nidiinijohdannaiset saadaan niiden suolojen muodossa, jotka voi- daan muuttaa esimerkiksi alkalisella hydrolyysillä vastaaviksi vapaiksi emäksiksi. Yleisen kaavan (IIa) mukaisten yhdisteiden reaktiossa yleisen kaavan HNR_1R_2 mukaisen amiinin kanssa käyte- tään amiinia, mieluummin, stökiometrisessä ylimäärässä, esimerkik-

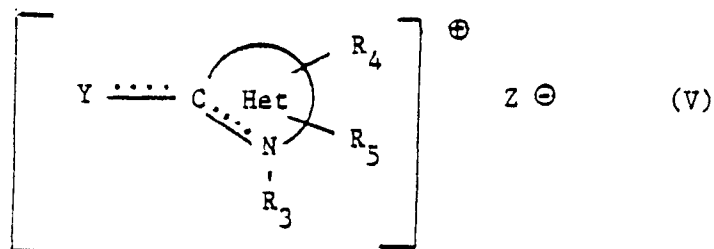
si moolisuhteessa 1:1 - 1:2,0 ja enemmän. Käytettäessä amiinia ainoastaan vähäisessä määrin ylimäärin tai käytettäessä happoaditiosuolaa voi olla tarkoituksenmukaista lisätä stökiometrisesti ekvivalenttinen määrä tertiääristä alkyyliamiinia, kuten esim. trietyyliamiinia tai N-etyylidi-isopropyyliamiinia reaktionopeuden korottamiseksi.

Kaavan (IIc) mukaisten yhdisteiden, joissa X_1 on poislohkaitavissa oleva ryhmä, joka tarkoittaa paitsi halogeeniatomia, mieluiten alempialkoksia tai alempialkyyliä, tai näiden tautomeerisen muodon reaktiot mahdollisesti substituoidun aniliinin kanssa, joka on vapaana emäksenä, suoritetaan samalla tavalla kuin kaavan (IIa) mukaisen yhdisteen reaktio kaavan HNR_1R_2 mukaisen amiinin kanssa. Reaktiot suoritetaan edullisesti myös mahdollisesti substituoidun aniliinin stökiometrisessä ylimäärässä. Käytettäessä amiinia ainoastaan vähäisessä määrin ylimäärin tai käytettäessä sen happoaditiosuolaa voi olla tarkoituksenmukaista lisätä stökiometrisesti ekvivalenttinen määrä jo edellä määriteltä tertiääristä trialkyyliamiinia. Reaktiot suoritetaan vastaavissa liuottimissa, kuin edellä esitettiin kaavan (IIa) mukaisen yhdisteen reaktiolle kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa.

Yleisen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan myös valmistaa siten, että guanidiiniyhdiste, jonka yleinen kaava (IV) on



jossa Ph, R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I), saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka yleinen kaava (V) on

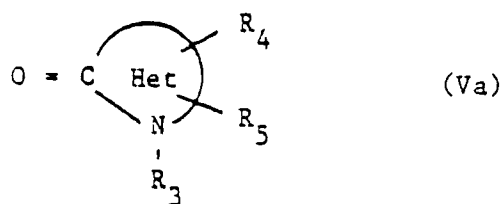


jossa Y tarkoittaa alempialkoksia, kuten esim. metoksia tai etoksia, alempialkyyliä, kuten esim. metyyliä tai etyyliä,

halogeenia, kuten esim. klooria tai bromia tai Y tarkoittaa kahta alempialkoksiryhmää, jotka ovat samassa C-atomissa, ja Z tarkoittaa tetrafluoriboraatti-, fluorisulfonaatti-, alempialkyy-lisulfaatti-, kuten esim. metyy-lisulfaatti- tai alempialkaani-sulfonaatti-, kuten esim. metaanisulfonaattianionia tai haloge-nidia, kuten esim. kloridia tai bromidia, jolloin kun Y tarkoit-taa kahta alkoksiryhmää, jotka ovat samassa C-atomissa, Z puuttuu anionina, tai kun R_3 tarkoittaa vetyä tautomeerinen muoto on vapaana emäksenä, ja, haluttaessa, suoritetaan muita menetelmä-vaiheita, ja, haluttaessa, saadut, kaavan (I) mukaiset yhdisteet muutetaan suolaksi, ja/tai haluttaessa. saadut, kaavan (I) mukais-ten yhdisteiden suolat muutetaan vapaiksi yhdisteiksi.

Yleisen kaavan (I) mukaiset yhdisteet valmistetaan tarkoi-tuksenmukaisesti sillä tavalla, että edellä esitetyn kaavan (V) mukainen laktaamisuola saatetaan reagoimaan edellä määritellyn kaavan (IV) mukaisen guanidiinijohdannaisen kanssa stökiömetrisis-sä määrissä. Reaktiot suoritetaan mieluummin vedettömässä, orgaa-nisessa liuottimessa. Orgaanisissa liuottimissa ovat esim. alemmat alkanolit, kuten esim. metanoli, etanoli, isopropanoli, tert.-butanoli, eetteri, kuten esim. dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani, alemmat, halogenoidut hiilivedyt, kuten esim. kloroformi, metyleenikloridi tai 1,2-dikloorietaani, ja aromaatiiset hiilivedyt, kuten esim. bentseeni, tolueeni tai ksyleeni. Yleensä reaktio suoritetaan lämpötilassa välillä -20°C - $+50^{\circ}\text{C}$, mieluummin kuitenkin 0°C :n ja huoneen lämpötilan välillä. Suolan muodossa saatu. yleisen kaavan (I) mukainen reaktiotuote muute-taan vapaaksi emäkseksi emäksisellä hydrolyysillä, esimerkiksi lisäämällä alkali- tai maa-alkalihydroksidia tai -karbonaattia.

Menetelmän mukaisesti käytetyt, yleisen kaavan (V) mukaiset laktaamifluoriboraatit tai -fluorisulfonaatit, joissa $Z^{\ominus}$ tar-koittaa esimerkiksi kaavan $\text{BF}_4^{\ominus}$ mukaista tetrafluoriboraatti-ryhmää tai kaavan $\text{OSO}_2\text{F}^{\ominus}$ mukaista fluorisulfonaattiryhmää, voi-daan valmistaa tavallisten menetelmien mukaisesti siten, että laktaami, jonka kaava (Va) on



saatetaan reagoimaan vastaavan trialkyylioksoniumfluoriboraa-
tin tai fluorisulfonihappoalempialkyyliesterin kanssa yleisen
kaavan (V) mukaisen, vastaavan laktaamisuolan valmistamiseksi.

Reaktio suoritetaan esimerkiksi lämpötilassa välillä -20°C -
 $+50^{\circ}\text{C}$, mieluummin lämpötilassa 0°C - $+25^{\circ}\text{C}$, inerttikaasussa,
kuten esim. työssä tai argonissa, ja inertin, vedettömän, or-
gaanisen liuottimen läsnäollessa, esimerkiksi alemmassa halogee-
nihiilivedyssä, kuten esim. kloroformissa, 1,2-dikloorietaanis-
sa tai mieluummin metyleenikloridissa. Esimerkiksi muita, käyttö-
kelpoisia orgaanisia liuottimia ovat eetterit, kuten esim. dietyy-
lieetteri, dioksaani, tetrahydrofuraani tai 1,2-dimetoksietaani,
sekä aromaattiset hiilivedyt, kuten esim. bentseeni, tolueeni
tai ksyleeni.

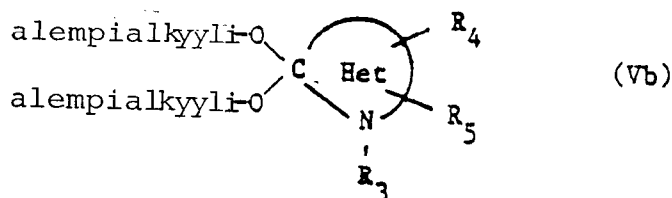
Yleisen kaavan (V) mukaiset 2-alempialkyyliilaktiimieetterit
voidaan valmistaa saattamalla yleisen kaavan (Va) mukainen lak-
taami reagoimaan fosforipentasulfidin kanssa vastaavalla tavalla
kuin ovat esittäneet R. Gomper et al., julkaisussa Org.Syn.Coll.,
vol. V, sivut 780-785. Suoritettaessa tätä reaktiota saadaan en-
sin tiolaktaamia, joka reaktiolla alkylointiaineen kanssa tuot-
taa 2-alkyyli tiolaktiimieetterin vastaavan suolan muodossa.
Alkylointiaineena voidaan käyttää alkyylihalogenidia, esimerkik-
si metyylijodidia, fluorisulfonihappoalkyyliesteriä, kuten esim.
fluorisulfonihappometyyliesteriä, alempialkaanisulfonihappoal-
kyyliesteriä, esim. metaanisulfonihappoalkyyliesteriä, kuten
esim. metaanisulfonihappometyyliesteriä, tolueenisulfonihappo-
alkyyliesteriä, kuten esim. tolueenisulfonihappometyyliesteriä
tai dialkyyli sulfaattia, kuten esim. dimetyylisulfaattia. Lak-
tiimieetterisuolan reaktio yleisen kaavan (IV) mukaisen guani-
diinijohdannaisen kanssa tuottaa vastaavan, yleisen kaavan (I)
mukaisen suolan.

Edellä esitetyn, yleisen kaavan (V) mukaisen laktaamifluo-
risulfonaatin reaktiossa yleisen kaavan (IV) mukaisen guanidii-
nin kanssa voi sivureaktioiden muodostua myös yleisen kaavan (I)
mukaisten yhdisteiden kvaternäärisiä ammoniumsuoloja.

Myös yleisen kaavan (V) mukaiset metyyli sulfaattisuolat
saadaan vastaavalla tavalla kuin H. Bredebeck et al. ovat esit-
täneet pyrrolidonille, julkaisussa Chem.Ber., Bd. 96, (1963)
s. 1350, yleisen kaavan (Va) mukaisista laktaameista reaktiolla
dimetyylisulfaatin kanssa. Reaktio suoritetaan mieluummin ve-

dettömässä, inertissä, orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi aromaattisessa hiilivedyssä, kuten esim. bentseenissä, toluenissä tai ksyleenissä, eetterissä, kuten esim. dietyylieetterissä, dioksaanissa tai tetrahydrofuraanissa, tai halogenoidussa, alifaattisessa hiilivedyssä, kuten esim. 1,2-dikloorietaanissa tai kloroformissa. Saatu, yleisen kaavan (V) mukainen metyyli-sulfaatti muutetaan sen jälkeen vastaavan, yleisen kaavan (IV) mukaisen guanidiinijohdannaisen kanssa, edellä esitetyllä tavalla, vastaavaksi alempialkyyli-sulfaattisuolaksi, kuten esim. yleisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen metyyli-sulfaattisuolaksi. Saadut suolat voidaan käsittelemällä alkali- tai maa-alkali-hydroksidilla tai -karbonaatilla muuttaa yleisen kaavan (I) mukaisiksi emäksiksi.

Yleisen kaavan (V) mukaisesta alempialkyyli-sulfaatti-, kuten esim. metyyli-sulfaattisuolasta voidaan, esimerkiksi reaktiolla metallialkoksidin, mieluummin alkalimetallialkoksidin, kuten esim. natriummetoksidin tai -etoksidin kanssa vastaavassa, vedettömässä alemmassa alkanolissa, valmistaa vastaava laktaamiasetaali, jonka kaava (Vb) on

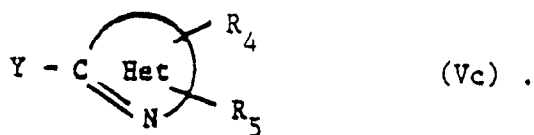


Laktaamiasetaaleista voidaan, kuten edellä esitettiin, valmistaa yleisen kaavan (IV) mukaisten guanidiinijohdannaisen kanssa yleisen kaavan (I) mukaisia vapaita emäksiä.

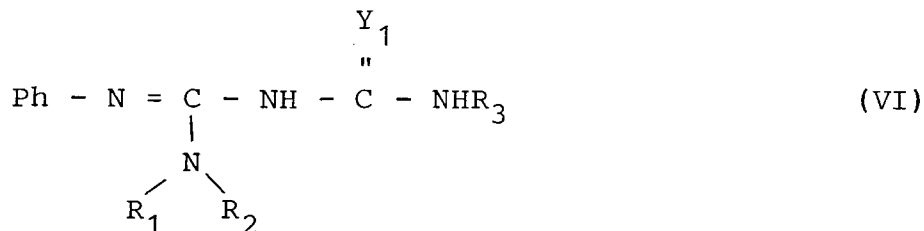
Menetelmän mukaisesti käytetyt, yleisen kaavan (V) mukaisen laktaamien halogenidi-, erityisesti kloridisuolat, voidaan valmistaa vastaavalla tavalla kuin W. Jentsch ja M. Seefelder ovat esittäneet pyrrolidonille, julkaisussa Chem. Ber., Bd. 98 (1965) s. 274, saattamalla yleisen kaavan (Va) mukainen laktaami reagoimaan fosgeenin tai tionyylikloridin kanssa.

Kuten jo edellä mainittiin, voidaan yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, joissa R_3 tarkoittaa vetyä, valmistukseen käyttää myös yleisen kaavan (V) mukaisia vapaita emäksiä. Yleisen kaavan (V) mukaisten suolojen reaktio emäksen, kuten esim. alkali- tai maa-alkali-hydroksidin tai -karbonaatin kanssa, mie-

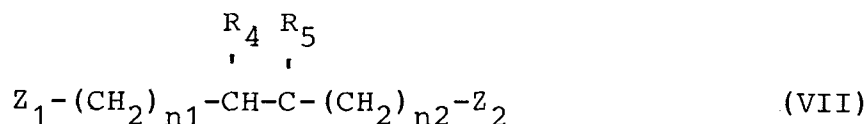
luimmin halogenoidussa, alifaattisessa hiilivedyssä, joka toimii liuottimena, kuten esim. metyleenikloridissa tai kloroformissa, tuottaa vapaita emäksiä, joiden yleinen kaava (Vc) on



Yleisen kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan myös valmistaa edelleen menetelmän mukaan siten, että guanidiinijohdannaiset, joiden yleinen kaava (VI) on



tai niiden tautomeerinen muoto, kaavassa Ph, R₁, R₂ ja R₃ tarkoittavat samaa kuin edellä ja Y₁ tarkoittaa okso-, tio-okso- tai NH-ryhmää, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka yleinen kaava (VII) on



jossa n₁ tai n₂ tarkoittaa lukua 0, 1, 2 tai 3, edellyttäen, että n₁ ja n₂ yhdessä eivät tarkoita enempää kuin 3, Z₁ tarkoittaa halogeeniatomia, Z₂ tarkoittaa oksoryhmää tai ryhmää, joka muodostuu vedystä ja halogeenista, jolloin vetyatomi voi olla osa metyleeniryhmästä, tai Z₁ ja Z₂ yhdessä iminoryhmän välityksellä täydentävät kaksiarvoisen alkyleenitähteen $\begin{array}{c} \text{R}_4 \quad \text{R}_5 \\ | \quad | \\ -\text{CH}-\text{CH}- \end{array}$ atsi-

ridiinijohdannaiseksi, jolloin R₄ ja R₅ tarkoittavat vetyä, ja, haluttaessa, suoritetaan muita menetelmävaiheita, ja/tai, haluttaessa, saadut yhdisteet muutetaan suolaksi, ja/tai, haluttaessa, saadut, kaavan (I) mukaisten yhdisteiden suolat muutetaan vapaiksi emäksiksi.

Esimerkiksi kaavan (VI) mukainen yhdiste, jossa Y_1 tarkoittaa okso- tai tio-oksoryhmää, saatetaan reagoimaan halogeenniasetaldehydin kanssa, jonka kaava on (VII), jossa Z_1 tarkoittaa halogeenia, Z_2 tarkoittaa oksoryhmää, n_1 ja n_2 ovat nolla, ja R_5 tarkoittaa vetyä, mieluummin liuottimessa, joko lisäten happoasitovaa ainetta tai ilman sitä.

Liuottimina voidaan käyttää esimerkiksi alempialkanoleja, kuten esim. metanolia, etanolia, isopropanolia, butanolia; ketoneja, kuten esim. asetonia, butanonia, metyyli-isopropyylike-tonia; eettereitä, kuten esim. 1,2-dimetoksietaania, di-isopropyyllieetteriä, tetrahydrofuraania tai dioksaania; karbonihappojohdannaisia, kuten esim. asetonitriiliä, etikkahappoetyyliesteriä, dimetyyliformamidia; aromaattisia aineita, kuten esim. bentseeniä, tolueenia tai ksyleeniä, alifaattisia tai sykloalifaattisia aineita, kuten esim. bensiiniä ja petrolieetteriä, kiehumisvälillä 60°C - 180°C , sykloheksaania; halogenoituja alifaattisia hiilivetyjä, kuten esim. metyleenikloridia, kloroformia, tetrakloorimetaania tai 1,2-dikloorietaania.

Happoasitovina aineina voidaan käyttää esimerkiksi epäorgaanisia emäksiä, kuten esim. natriumvetykarbonaattia, natriumkarbonaattia, kaliumkarbonaattia, trinatriumfosfaattia, natriumhydroksidia, kaliumhydroksidia tai orgaanisia emäksiä, kuten esim. trietyyliamiinia tai bentsyyliidimetyyliamiinia.

Saatettaessa kaavan (VI) mukaiset yhdisteet reagoimaan halogeenniasetaldehydien tai halogeenniasetaldehydiä muodostavien yhdisteiden, kuten esim. vastaavien asetaalien kanssa, käytetään mieluummin molempien komponenttien ekvimolaarisia tai lähes ekvimolaarisia määriä. Erityisesti voi olla tarkoituksenmukaista lisätä vähäinen ylimäärä (1 - 15 mooli-%) halogeenniasetaldehydiä tai halogeenniasetaldehydiä muodostavaa yhdistettä. Tätä tarkoitusta varten kaavan (VI) mukainen yhdiste liuotetaan tai suspendoidaan liuottimeen ja halogeenniasetaldehydi tai halogeenniasetaldehydiä muodostava yhdiste lisätään hitaasti. Happoasitova aine voidaan täten lisätä myös etukäteen tai myös vasta myöhemmin. Reaktio suoritetaan lämpötilassa, joka on 0°C - käytetyn liuottimen kiehumispiste, esimerkiksi jopa 150°C :n lämpötilassa; mieluummin lämpötila on 20°C - 100°C .

Vastaavalla tavalla voidaan myös kaavan (VI) mukainen yhdiste, jossa Y tarkoittaa tio-oksoryhmää, saattaa reagoimaan kaavan (VII) mukaisen dihalogeennietaaniyhdisteen kanssa, jossa

Z_1 tarkoittaa halogeeniatomia ja Z_2 tarkoittaa halogeeniatomia ja vetyatomia, samojen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi. Vastaavalla tavalla kuin edellä esitettiin, suoritetaan reaktiot orgaanisessa liuottimessa tai käytetyn, kaavan (VII) mukaisen dihalogeenietaaniyhdisteen ylimäärässä. Mieluimmin suoritetaan reaktio alemmassa alkanolissa, kuten esim. metanolissa, etanolissa, isopropanolissa tai butanolissa.

Kaavan (VII) mukaiset atsiridiinit, joissa R_4 ja R_5 tarkoittavat vetyä, voidaan saattaa reagoimaan kaavan (VI) mukaisen tio-karbamidijohdannaisen kanssa, vesipitoisessa, happamassa liuoksessa tai mieluimmin ei-polaarisessa liuottimessa, kuten esim. jossain edellä mainitussa ketonissa, lämpötilassa, joka on välillä $0^{\circ}\text{C} - 100^{\circ}\text{C}$, mieluimmin kuitenkin $0^{\circ}\text{C} - 30^{\circ}\text{C}$:ssa. Jos liuottimena käytetään kuitenkin vesipitoista, hapanta liuosta, niin reaktioseos täytyy reaktion jälkeen tehdä alkaliseksi, jotta saatu kaavan (I) mukainen yhdiste saadaan vapaana emäksenä.

Keksinnön mukaiset, kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa Het tarkoittaa 4-6 ketjujäsentä sisältävää heteroalkyleenitähdetä joka täydentää ryhmän C-N heterosykliseksi 6-8-renkaaksi, voidaan valmistaa siten, että yhdisteet, joiden kaava (IV) on



jossa R_1 , R_2 ja Ph tarkoittaa samaa kuin edellä saatetaan reagoimaan halogeenialkyleeni-isotiosyanaatin kanssa, jonka kaava (VIII) on



jossa Z_1 tarkoittaa halogeeniatomia ja kaksiarvoinen tähde "alkyleeni" tarkoittaa 3-5 hiiliatomia sisältävää alkyleeniketjua, jolloin vetyatomi alkyleeniketjussa voi olla korvattuna substituentilla R_4' , joka tarkoittaa samaa kuin edellä R_4 paitsi vetyä, ja, haluttaessa, suoritetaan muita menetelmävaihteita, ja/tai,

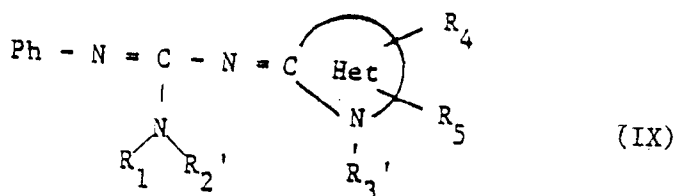
haluttaessa, saadut yhdisteet muutetaan suolaksi, ja/tai, haluttaessa, saadut, kaavan (I) mukaisten yhdisteiden sulat muutetaan vapaiksi emäksiksi.

Reaktio suoritetaan mieluummin vedettömässä, inertissä, orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi aromaattisessa hiilivedyissä, kuten esim. bentseenissä, tolueenissa tai ksyleenissä, eetterissä, kuten esim. dietyylieetterissä, dioksaanissa tai tetrahydrofuraanissa. Reaktiot suoritetaan lämpötilassa, joka on välillä 0°C - käytetyn liuottimen kiehumispiste, esimerkiksi jopa 120°C :n lämpötilassa; mieluummin lämpötila on 20°C - 100°C .

Keksinnön mukaiset, kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä ja R_2 ja/tai R_3 tarkoittaa vetyä, voidaan erään toisen menetelmän mukaisesti muuttaa reaktiolla alifaattisen tai sykloalifaattisen alkoholin reaktiokykyisen esterin kanssa kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa R_2 ja/tai R_3 ovat R_2 :lle ja R_3 :lle edellä annettujen määritelmien puitteissa, eroten vedystä, ja, haluttaessa, suoritetaan muita menetelmävaiheita, ja/tai, haluttaessa saadut, kaavan (I) mukaiset yhdisteet muutetaan suolaksi, ja/tai, haluttaessa saadut, kaavan (I) mukaisten yhdisteiden suolat muutetaan vapaiksi emäksiksi.

Reaktiokykyisenä esterinä, niin sanottuna alkylointiaineena, voidaan käyttää esim. alkyyli- tai sykloalkyylihalogenidia, kuten esim. metyyli- tai sykloheksyylijodidia, vastaavaa fluorisulfonihappoalkyyliesteriä, kuten esim. fluorisulfonihappometyyliesteriä, vastaavaa alempialkaanisulfonihappoesteriä, kuten esim. metaanisulfonihappometyyliesteriä, vastaavaa tolueenisulfonihappoalkyyliesteriä, kuten esim. tolueenisulfonihappometyyliesteriä tai dialkyyliisulfaattia, kuten esim. dimetyyli- tai dietyyliisulfaattia.

Keksinnön mukaiset, kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R_2 ja/tai R_3 tarkoittavat vetyä, voidaan valmistaa menetelmän mukaan siten, että yhdisteissä, joiden yleinen kaava (IX) on



jossa R_1 , R_4 , R_5 , Ph ja Het tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I) ja toinen substituentteista R'_2 ja R'_3 tarkoittaa samaa kuin R_2 tai R_3 ja toinen tarkoittaa aminosuojaryhmää, tai molemmat R'_2 ja R'_3 tarkoittavat aminosuojaryhmää, tämä lohkaistaan pois, ja, haluttaessa, suoritetaan muita menetelmävaiheita, ja/tai, haluttaessa, saadut, kaavan (I) mukaiset yhdisteet muutetaan suolaksi, ja/tai, haluttaessa, saadut kaavan (I) mukaisten yhdisteiden suolat muutetaan vapaiksi emäksiksi.

Aminosuojaryhmä R'_2 tai R'_3 on ensisijassa asyyliiryhmä, kuten alifaattisen, aromaattisen tai aralifaattisen karbonihapon asyyli, erityisesti alempialkanoyyli, esim. asetyyli tai propionyyli tai aroyyli, esim. bentsoyyli tai muurahaishapon tai hiilihappopuolijohdannaisen, esim. -esterin asyyli, kuten formyyli, alempialkoksikarbonyyli, esim. etoksikarbonyyli tai tert.-butyylioksikarbonyyli tai aryylialempialkoksikarbonyyli, esim. bentsyylioksikarbonyyli.

Aminosuojaryhmänä R'_2 ja/tai R'_3 käytetyn asyyliitähteen poislohkaisu suoritetaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim. solvolyyssillä, ensi sijassa alkoholyysillä, myös hydrolyysillä. Asyyliitähteen R'_2 ja/tai R'_3 alkoholyttinen poislohkaisu voidaan suorittaa esim. vahvan, emäksisen aineen läsnäollessa, korotetussa lämpötilassa, esim. noin 50°C - noin 120°C :ssa. Tällöin käytetään erityisesti alempialkanolia, esim. n-butanolia tai etanolia ja vahvana emäksenä alkalimetalli-, esim. natrium- tai kalium-alempialkanolaattia, esim. -n-butylaattia tai -etylaattia tai alkalimetallihydroksidia, esim. natrium- tai kaliumhydroksidia.

Aminosuojaryhmät R'_2 ja R'_3 esimerkiksi alempialkoksikarbonyyliiryhmät, kuten tert.-butyylioksikarbonyyli, voidaan lohkaista pois erityisen varovasti asidolyttisesti, esim. käsittelemällä trifluorietikkahapolla.

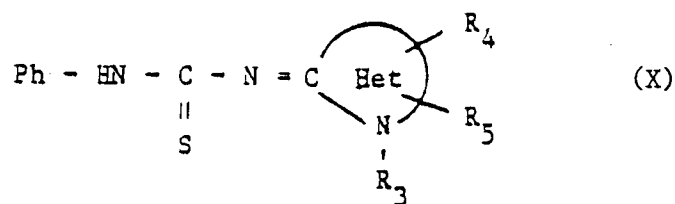
Toinen, erityisen varovasti poislohkaistavissa oleva aminosuojaryhmä on etoksikarbonyyliiryhmä, jonka β -asemassa on kolmella hiilivetytähteellä substituoitu silyyliiryhmä, kuten trifenyylisilyyli-, dimetyyli-butyyli-silyyli- tai ennen kaikkea trimetyylisilyyliiryhmä. Tällainen β -(trimetyylisilyyli)-etoksikarbonyyliiryhmä muodostaa suojattavan aminoryhmän kanssa vastaavan β -trimetyylisilyyli-etoksikarbonyyliaminoryhmän, joka voidaan lohkaista pois lievissä olosuhteissa fluoridi-ionien vaikutuk-

sella. Fluoridi-ioneja luovuttavina reagensseina tulevat kysymykseen esimerkiksi kvaternääristen, orgaanisten emästen fluoridit, kuten tetraetyyliammoniumfluoridi.

Tällöin on huomattava, että aminosuojaryhminä R_2' ja/tai R_3' tulevat kysymykseen ainoastaan sellaiset ryhmät, jotka ovat selektiivisesti poislohkaitavissa, yleisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen rakenteen samanaikaisesti säilyessä.

Lähtöaineet ovat tunnettuja, tai siinä tapauksessa, että ne ovat uusia, niitä voidaan valmistaa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti. Mikäli katsottu tarkoituksenmukaiseksi, on käytetyt lähtötuotteet esitetty jo kuvatus menetelmän yhteydessä.

Yleisen kaavan (IIa) mukaiset yhdisteet, joissa X_2 tarkoittaa alempialkyylioryhmää, voidaan valmistaa esimerkiksi vastavista tiokarbamideista, joiden yleinen kaava (X) on

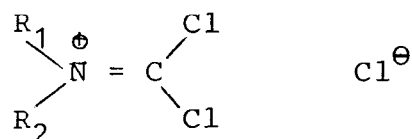


siten, että tämä saatetaan reagoimaan jonkin edellä luetellun alkylointiaineen kanssa, jonka kaava on $R_x R_y$, jossa R_x tarkoittaa alempialkyyli-, esimerkiksi metyyli- tai etyyli-ryhmää ja R_y tarkoittaa esimerkiksi p-tolueenisulfonaatti-, metaanisulfonaatti-, fluorisulfonaatti- tai alempialkyyli-sulfaatti-, kuten esim. metyyli-sulfaattiryhmää, mieluummin halogeenia, kuten esim. klooria tai bromia.

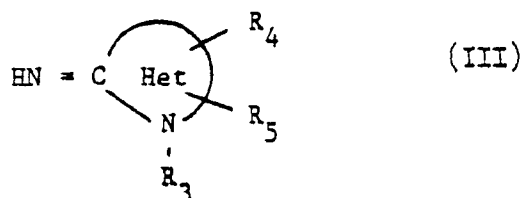
Reaktio suoritetaan jossain, jo edellä määritellyssä orgaanisessa liuottimessa, Mieluummin käytetään liuottimena eetteriä, kuten esim. dietyylieetteriä, tetrahydrofuraania tai dioksaania, ketonia, kuten esim. asetonia tai 2-butanonia, halogenoitua, alifaattista hiilivetyä, kuten esim. kloroformia tai metyleenikloridia tai alempialkanolia, kuten esim. metanolia tai etanolia. Erityisen sopiva on alkyylihalogenidi metanolissa tai etanolissa. Yleensä alkylointiainetta käytetään ainakin ekvimolaarinen määrä. Alkylointi voidaan suorittaa mahdollisesti huoneen lämpötilassa tai korotetussa lämpötilassa ja, tarvittaessa, suljetussa reaktio-astiassa.

siksi yhdisteiksi, joissa X_3 tarkoittaa alempialkoksiryhmää.

Yleisen kaavan (IIc) mukaiset lähtöyhdisteet, joissa poisloikkaistavissa oleva ryhmä X_1 tarkoittaa halogeenia, mieluummin klooria, voidaan valmistaa saattamalla immoniumkloridi, jonka kaava on



reagoimaan iminoyhdisteen kanssa, jonka kaava (III) on



menetelmän mukaan, jonka on esittänyt R.G. Gluschkow, julkaisussa Khim.-Farmasevt.Zh. 12, No. 6, 59-64/1978.

Reaktio suoritetaan vastaavalla tavalla, kuin edellä esitettiin kaavan (X) mukaisen yhdisteen reaktion yhteydessä.

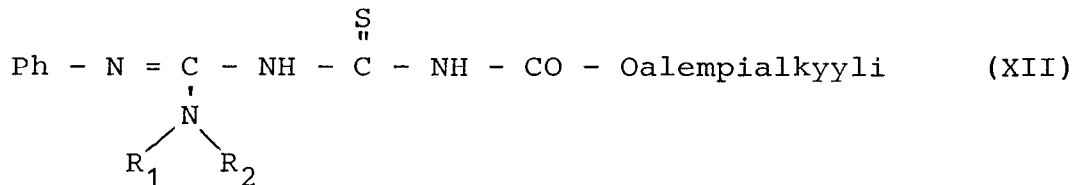
Yleisen kaavan (VI) mukaiset lähtöyhdisteet, joissa Y_1 tarkoittaa esimerkiksi okso- tai tio-oksoryhmää ja R_3 on eri kuin vety, voidaan valmistaa saattamalla guanidiiniyhdiste, jonka kaava (IV) on



reagoimaan alempialkyyli-isotiosyanaatin tai -isosyanaatin kanssa. Reaktio suoritetaan orgaanisessa liuottimessa, mieluummin eetterissä, kuten esim. dietyylieetterissä, di-isopropyylieetterissä, tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa, karbonihappojohdannaisessa, kuten esim. asetonitriilissä, lämpötilassa, joka on $0^{\circ}C:n$ ja liuottimen kiehumispisteen välillä, mieluummin $20^{\circ}C - 100^{\circ}C:ssa$.

Yleisen kaavan (VI) mukaiset yhdisteet, joissa esimerkiksi Y_1 tarkoittaa tio-oksoryhmää ja R_3 on vety, voidaan valmistaa menetelmän mukaan, jonka ovat esittäneet H. Hartmann et al., jul-

kaisussa J. Prakt. Chem. 315 (1973), s.144. Yleisen kaavan (IV) mukaiset guanidiiniyhdisteet saatetaan reagoimaan alempi-alkoksikarbonyyli-isotiosyanaatin kanssa yhdisteen saamiseksi, jonka kaava (XII) on



joka hydrolyysillä mineraalihapolla, mieluummin suolahapolla, muutetaan kaavan (VI) mukaiseksi yhdisteeksi.

Yleisen kaavan (IX) mukaiset yhdisteet, voidaan valmistaa jonkin, yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi edellä, esitetyn kolmen ensimmäisen menetelmän mukaisesti, jolloin kuitenkin käytetyissä lähtötuotteissa R_2 ja/tai R_3 tarkoittaa asyyliitähdettä. Nämä aminosuojaryhminä käytetyt asyyliitähdeet ovat jo edellä määriteltäviä.

Esitetyt menetelmät voidaan suorittaa tavalliseen tapaan huoneen lämpötilassa, jäädyttäen tai lämmittäen, normaalipaineessa tai korotetussa paineessa, ja, tarvittaessa, laimennusaineen, katalysaattorin tai kondensaatioaineen läsnäollessa tai ilman niitä. Tarvittaessa, voidaan reaktiot suorittaa myös inerttikaasu-, kuten esim. typpi-atmosfäärissä.

Saaduissa yhdisteissä voidaan lopputuotteiden määritelmän puitteissa substituenteja liittää, muuntaa tai lohkaista pois.

Uudet lähtöaineet ja menetelmät niiden valmistamiseksi kuuluvat myös keksinnön piiriin.

Riippuen aina menetelmäolosuhteista ja lähtöaineista saadaan loppuaineet vapaassa muodossa tai myös niiden, keksintöön sisältyvien suolojen, erityisesti happoadditiosuolojen muodossa. Uusien yhdisteiden happoadditiosuolat voidaan sinänsä tunnetulla tavalla muuttaa vapaaksi yhdisteeksi, esim. emäksisten aineiden, kuten alkalien tai ioninvaihtohartsien avulla. Toisaalta voivat saadut, vapaat emäkset muodostaa orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa suoloja. Happoadditiosuolojen valmistukseen käytetään erityisesti sellaisia happoja, jotka ovat sopivia terapeuttisesti käyttökelpoisten suolojen valmistukseen. Tällaisina happoina voidaan mainita esimerkiksi: halogeenivetyhapot, rik-

kihapot, fosforihapot, typpihappo, perkloorihappo, alifaattiset, alisykliset, aromaattiset tai heterosykliset karboni- tai sulfonihapot, kuten muurahais-, etikka-, propioni-, meripihka-, glykoli-, maito-, omena-, viini-, sitruuna-, askorbiini-, maleiini-, hydroksimaleiini- tai palorypälehapo; fenyylietikka-, bentsoe-, p-aminobentsoe-, antraniili-, p-hydroksibentsoe-, salisy yli- tai p-aminosalisy ylihapo, embonihappo, metaanisulfoni-, etaanisulfoni-, hydroksietaanisulfoni-, etyleenisulfonihappo; halogeenibentseenisulfoni-, tolueenisulfoni-, naftaliinisulfonihappo tai sulfaniilihapo; metioniini, tryptofaani, lyysiini tai arginiini.

Uusien yhdisteiden näitä tai muita suoloja, kuten esim. pikraatteja, voidaan myös käyttää saatujen, vapaiden emästen puhdistamiseen siten, että vapaat emäkset muutetaan suoloiksi, jotka erotetaan ja suoloista puolestaan vapautetaan emäkset. Koska uudet yhdisteet vapaassa muodossa ja suolojensa muodossa ovat hyvin samankaltaisia, on edellä olevassa ja jällempänä seuraavassa, vapailla yhdisteillä samanaikaisesti ja tarkoituksen mukaisesti, ymmärrettävä tarkoitettavan myös vastaavia suoloja.

Keksintö koskee myös niitä menetelmän suoritusmuotoja, joissa menetelmä keskeytetään missä tahansa vaiheessa, tai joissa lähdetään missä tahansa vaiheessa välituotteena saadusta yhdisteestä ja suoritetaan puuttuvat vaiheet, tai lähtöaine muodostetaan reaktio-olosuhteissa tai lähtöaineita mahdollisesti käytetään suolan muodossa. Keksintö käsittää myös tällöin saatavat uudet välituotteet.

Keksintö käsittää myös terapeuttiset ainekoostumukset, jotka koostuvat yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden tai happoadditiosuolan hypoglykeemisesti aktiivisesta osasta ja farmakologisesti hyväksyttävästä kiinteästä kantaja-aineesta tai nestemäisistä laimennusaineista.

Keksinnön mukaiset farmaseuttiset valmisteet sisältävät aktiiviaineena ainakin yhtä, yleisen kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen suolaa yhdessä jonkin yleisen farmaseuttisen kantaja-aineen kanssa. Kantaja-aineen laatu riippuu suuresti käyttöalueesta. Keksinnön mukaisia farmaseuttisia ainekoostumuksia, jotka sisältävät aktiiviaineena kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, voidaan annostaa oraalisesti, parenteraalisesti tai rektaalisesti.

Hyperglykemian oraalisessa hoidossa tulevat kysymykseen erityisesti kiinteät yksikköannosmuodot, kuten tabletit, rakeet ja kapselit, jotka sisältävät mieluummin 10-90% yleisen kaavan (I) mukaista aktiiviaiainetta tai suolaa, jolloin lämminverisille voidaan annostaa päivittäin annoksia, jotka ovat 1,5-100 mg/kg. Tablettien ja raeytimien valmistamiseksi yhdistetään yleisen kaavan (I) mukaiset yhdisteet kiinteiden, jauhemaisten kantaja-aineiden, kuten laktoosin, sakkaroosin, sorbiitin, maissitärkkelyksen, perunatärkkelyksen tai amylopektiinin, selluloosajohdannaisten tai liivateen kanssa, samalla lisätään, mieluummin, voiteluaineita, kuten magnesium- tai kalsiumstearaattia tai sopivan molekyyllipainon omaavia polyetyleeniglykoleja. Raeytimet päällystetään sen jälkeen esimerkiksi konsentroiduilla sokeriliuoksilla, jotka voivat sisältää vielä esim. arabikumia, talkkia ja/tai titaanidioksidia tai raeytimet päällystetään helposti-haihtuviin orgaanisiin liuottimiin tai liuotinseoksiin liuotetulla lakalla. Nämä päällysteet voivat sisältää vielä väriaineita, esim. erilaisten aktiiviaiainannosten tunnistamiseksi. Pehmeät liivatekapselit ja muut suljetut kapselit koostuvat esimerkiksi liivateen ja glyseriinin seoksesta ja voivat sisältää esim. kaavan (I) mukaisen yhdisteen seoksen polyetyleeniglykolin kanssa. Pistokapselit sisältävät esim. aktiiviaiaineen granulaatin kiinteiden, jauhemaisten kantaja-aineiden, kuten esim. laktoosin, sakkaroosin, sorbiitin, manniitin; tärkkelysten, kuten perunatärkkelyksen, maissitärkkelyksen tai amylopektiinin, selluloosajohdannaisten ja liivateen sekä magnesiumstearaatin tai steriinihapon kanssa.

Rektaaliseen annostukseen sopivina yksikköannosmuotoina tulevat kysymykseen esim. suppositorit, jotka koostuvat aktiiviaiaineen kombinaatiosta suppositoriperusmassan kanssa, jona on luonnolliset tai synteettiset triglyseridit (esim. kaakao-voi), polyetyleeniglykolit tai sopivat, korkeammat rasva-alkoholit, ja liivate-rektaalikapselit, jotka sisältävät aktiiviaiaineen kombinaation polyetyleeniglykolin kanssa.

Parenteraaliseen, erityisesti lihaksensisäiseen tai suonensisäiseen annostukseen tarkoitettut ampulliliuokset sisältävät kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen suolaa konsentraatiossa, joka mieluummin on 0,5-5%, vesipitoisena, tavallisten liukoisuutta edistävien aineiden ja/tai emulgointiaineiden sekä mahdollisesti stabilointiaineiden avulla valmistettuna dispersiona,

tai mieluummin yleisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävän, vesiliukoisen happoadditiosuolan vesiliuoksena.

Oraaliseen käyttöön tarkoitettuihin nesteisiin, kuten siirappeihin ja eliksiireihin, valitaan aktiiviaiaineen konsentraatio siten, että yksittäinen annos voidaan helposti määrittää esim. teelusikan tai esim. 5 ml:n mittalusikan sisältönä, tai myös näiden kerrannaisina.

Seuraavat esimerkit a) - e) kuvaavat muutamien tyyppillisten annosmuotojen valmistamista, ne eivät kuitenkaan millään tapaa esitä tällaisten valmistusten ainoita suoritustapoja.

a) 250,0 g aktiiviaiainetta sekoitetaan 550,0 g:n kanssa laktoosia ja 292,0 g:n kanssa perunatärkkelystä, seos kostutetaan alkoholisella liuoksella, jossa on 8 g liivatetta, ja granuloidaan siivilän läpi. Kuivaamisen jälkeen sekoitetaan joukkoon 60,0 g talkkia, 10,0 g magnesiumstearaattia ja 20,0 g kolloidista piihappodioksidia ja seos puristetaan 10 000 tablettiä, joista jokainen painaa 125 g ja sisältää 25 mg aktiiviaiainetta, tabletit voidaan, haluttaessa, varustaa murtourilla annostuksen hienompijakoisuutta varten.

b) Valmistetaan 100,0 g:sta aktiiviaiainetta, 379,0 g:sta laktoosia ja alkoholisesta liuoksesta, joka sisältää 6,0 g liivatetta, granulaatti, johon kuivaamisen jälkeen lisätään 10,0 g kolloidista piihappodioksidia, 40,0 g talkkia, 60,0 g perunatärkkelystä ja 5,0 g magnesiumstearaattia ja seos puristetaan 10 000 raeytimeksi. Lopuksi nämä päällystetään konsentroidulla siirapilla, jossa on 533,5 g kit. sakkaroosia, 20,0 g sellakkaa, 75,0 g arabikumia, 250,0 g talkkia, 20,0 g kolloidista piihappodioksidia ja 1,5 g väriainetta ja kuivataan. Saadut rakeet painavat jokainen 150 mg ja sisältävät kukin 10 mg aktiiviaiainetta.

c) 25,0 g aktiiviaiainetta ja 1975 g hienoksi jauhettua suppositoriperusmassaa (esim. kaakaovoita) sekoitetaan perusteellisesti ja sen jälkeen sulatetaan. Hämmmentämällä homogeeniseksi saadusta sulatteesta valetaan 1000 2 g:n suppositoria. Ne sisältävät kukin 25 mg aktiiviaiainetta.

d) Siirapin, joka sisältää 0,25 % aktiiviaiainetta, valmistamiseksi liuotetaan 3 litraan tisl. vettä 1,5 litraa glyseriiniä, 42 g p-hydroksibentsoehappometyyliesteriä, 18 g p-hydroksibentsoehappo-n-propyyliesteriä ja, samalla lievästi lämmittämällä,

25,0 g aktiiviainetta, lisätään 4 litraa 70%:sta sorbiittiliuosta, 1000 g kit. sakkaroosia, 350 g glukkoosia ja aromiainetta, esim. 250 g "Orange Peel Soluble Fluid'ia", valmistaja Eli Lilly and Co., Indianapolis, tai 5 g luonnollista sitruuna-aromia ja 5 g "Halb und Halb"-esanssia, kummankin valmistaja toiminimi Haarman und Reimer, Holzminden, Saksa, suodatetaan saatu liuos ja suodos täytetään tisl. vedellä 10 litraksi.

e) Tiputusliuoksen, joka sisältää 1,5% aktiiviainetta valmistamiseksi liuotetaan 150,0 g aktiiviainetta ja 30 g natrium-syklamaattia seokseen, jossa on 4 litraa etanolia (96%) ja 1 litra propyleeniglykolia. Toisaalta sekoitetaan 3,5 litraa 70 %:sta sorbiittiliuosta 1 litran kanssa vettä ja lisätään tämä edellä saatuun aktiiviaineliuokseen. Tämän jälkeen lisätään aromiainetta, esim. 5 g yskänkaramelli-aromia tai 30 g grapehedelmä-esanssia, molempien valmistaja toiminimi Haarman und Reimer, Holzminden, Saksa, koko liuos sekoitetaan hyvin, suodatetaan ja täytetään tisl. vedellä 10 litraksi.

Seuraavat esimerkit kuvaavat yleisen kaavan (I) mukaisten, uusien yhdisteiden valmistamista, ne eivät kuitenkaan millään tapaa rajoita keksinnön piiriä. Lämpötilat on annettu Celsius-asteina.

Esimerkki 1:

5^o:seen jäädytettyyn liuokseen, jossa on 24,2 g (0,1 moolia) 2,5-dimetyyli-3-iso-oksatsolidiini-imiini-hydrojodidia (vrt. Bull. Soc. Chim. Fr. 1974, 1651-1655) 120 ml:ssa asetonitriiliä, tiputetaan, samalla hämmentäen, 21,25 g (0,21 moolia) trietyyliamiini. Edelleen jäädyttäen, lisätään annoksittain 22,47 g (0,1 moolia) N-fenyyl-4-morfoliinikarboksi-imidoyylikloridia (vrt. Chem. Ber. 105, 1532-1539 (1972)), tällöin reaktiolämpötila pidetään 5-10^o:ssa. Lisäyksen loputtua hämmennetään vielä 1/2 tuntia 10^o:ssa ja tunti huoneen lämpötilassa. Reaktioseos suodatetaan, suodos jäännös pestään pienellä määrällä asetonitriiliä ja suodos haihdutetaan tyhjöissä. Jäännökseen lisätään jääkylmää 2-n natronlipeää ja uutetaan toistuvasti kloroformilla. Yhdistetyt, vedellä neutraaliksi pestyt kloroformiuutteet kuivataan natriumsulfaattilla, jonka jälkeen haihdutetaan, jolloin saadaan N-(2,5-dimetyyli-3-isoksatsolidinylideeni)-N'-fenyyl-4-morfoliinikarboksimidiamidia. Reaktiolla fumaarihapon kanssa valmistettu fumaraatti sulaa, sen jälkeen kun se kietytetään uudelleen etanoli/etyyliasetaatista, 192-193^o:ssa.

Esimerkki 2:

Esimerkin 1 mukaisesti, lähtemällä 12,1 g:sta (0,05 moolia) 2,5-dimetyyli-3-isoksatsolidinimiini-hydrojodidia, 11,13 g:sta (0,05 moolia) N-fenyyli-1-piperidiini-karboksimidoyylikloridia (vrt. Organometal. Chem.Synt. 1, 23-30 (1970-71)), 10,63 g:sta (0,105 moolia) trietyyliamiinia ja 60 ml:sta asetonitriiliä, saadaan raakaa N-(2,5-dimetyyli-3-isoksatsolidinylideeni)-N'-fenyyli-1-piperidiinikarboksimidiamidia. Tästä yhdisteestä fumaarihapon kanssa valmistettu fumaraatti sulaa $171,5173^{\circ}$:ssa, sen jälkeen kun se kiteytetään uudelleen isopropanoli/etyyliasetaatista.

Esimerkki 3:

Esimerkin 1 mukaisesti, lähtemällä 11,4 g:sta (0,05 moolia) 2-metyyli-3-isoksatsolidinimiini-hydrojodidia (vrt. Bull. Soc. Chim. Fr. 1974, 1651-1655), 11,23 g:sta (0,05 moolia) N-fenyyli-4-morfoliini-karboksimidoyylikloridia, 10,63 g:sta (0,105 moolia) trietyyliamiinia ja 60 ml:sta asetonitriiliä, saadaan raakaa N-(2-metyyli-3-isoksatsolidinylideeni)-N'-fenyyli-4-morfoliini-karboksimidiamidia (sul.p. $80-88^{\circ}$, petrolieetteristä). Tästä yhdisteestä fumaarihapon kanssa valmistettu fumaraatti sulaa $167-168^{\circ}$:ssa, sen jälkeen kun se kiteytetään uudelleen etanoli/eetteristä.

Esimerkki 4:

Esimerkin 1 mukaisesti, lähtemällä 12,8 g:sta (0,05 moolia) 2,5,5-trimetyyli-3-isoksatsolidinimiini-hydrojodidia (vrt. Bull. Soc. Chim.Fr. 1974, 1651-1655), 11,23 g:sta (0,05 moolia) N-fenyyli-4-morfoliinikarboksimidoyylikloridia, 10,63 g:sta (0,105 moolia) trietyyliamiinia ja 60 ml:sta asetonitriiliä, saadaan raakaa N-(2,5,5-trimetyyli-3-isoksatsolidinylideeni)-N'-fenyyli-4-morfoliinikarboksimidiamidia. Tästä yhdisteestä fumaarihapon kanssa valmistettu fumaraatti sulaa $203-204^{\circ}$:ssa, sen jälkeen kun se kiteytetään uudelleen etanoli/eetteristä.

Esimerkki 5:

Liuokseen, jossa on 12,26 g (0,05 moolia) N,N-tetrametyyleeni-N'-fenyyli-klooriformamidiniumkloridia (tai fenyyli-imino-kloorihiilihappopyrrolidinyyli-amidi-hydrokloridia (vrt. Chem.Ber. 97, 1232-1245 (1964)) ja 12,1 g (0,05 moolia) 2,5-dimetyyli-3-isoksatsolidinimiini-hydrojodidia 50 ml:ssa asetonitriiliä, tiputetaan, samalla hämmentäen ja jäähdyttäen, 15,18 g (0,15 moolia) trietyyliamiinia, jolloin reaktiolämpötila pidetään $5-10^{\circ}$:ssa.

Reaktioseosta hämmennetään vielä 15 tuntia huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen suodatetaan. Suodos haihdutetaan tyhjiössä ja jäännös suodatetaan yhdessä kloroformin kanssa piihappogee-lillä, jonka raekoko on 0,063-0,200 mm. Toivotun tuotteen sisältävät fraktiot yhdistetään ja pestään jääkylmällä natronlipeäl-lä ja vedellä. Kloroformifaasi kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjiössä, jolloin saadaan raakaa N-(2,5-dimetyyli-3-isoksatsolidinylideeni)-N'-fenyyli-1-pyrrolidiinikarboksimidiami-dia. Tästä yhdisteestä maleiinihapon kanssa valmistettu maleaati sulaa 114-116^o:ssa, sen jälkeen kun se on kiteytetty uudel-leen etyyliasetaatti/isopropanolista.

Esimerkki 6:

a) Lisätään, samalla hämmentäen, 200 ml:aan isopropano-lia 19,5 g (0,05 moolia) N-(1,3-dimetyyli-2-imidatsolidinylidee-ni)-N'-fenyyli-karbamimidotiometyyliesteri-hydrojodidia ja 10,66 g (0,15 moolia) pyrrolidiinia. Reaktioseosta keitetään 36 tuntia palautusjäähdyttäen ja sen jälkeen haihdutetaan. Jään-nös jaetaan kloroformiin ja 1-n natronlipeään. Vedellä pesty ja natriumsulfaatilla kuivattu orgaaninen faasi haihdutetaan ja jäännös suodatetaan seoksen kanssa, jossa on kloroformi/metano-li/kons.ammoniakki = 40:10:1, piihappogee-lillä, jonka raekoko on 0,063-0,200 mm. Toivotun tuotteen sisältävät fraktiot haih-dutetaan tyhjiössä. Näin saatu raaka N-(1,3-dimetyyli-2-imid-atsolidinylideeni)-N'-fenyyli-1-pyrrolidiinikarboksimidiamidi muutetaan maleiinihapolla maleaatiksi, joka sulaa 126-127^o:ssa, sen jälkeen kun se on kiteytetty uudelleen etyyliasetaatti/iso-propanolista.

Lähtöyhdiste N-(1,3-dimetyyli-2-imidatsolidinylideeni)-N'-fenyylikarbamimido-tiometyyliesteri-hydrojodidi valmistetaan seuraavasti:

b) Liuokseen, jossa on 44,1 g (0,5 moolia) N,N'-dimetyyli-etyleenidiamiini 300 ml:ssa tolueenia, tiputetaan, samalla häm-mentäen, 1 tunnin kuluessa liuos, jossa on 52.9 g bromisyaania 300 ml:ssa tolueenia. Reaktioseosta hämmennetään vielä kaksi tuntia 80^o:ssa. Annetaan jäähtyä huoneen lämpötilaan, suodate-taan ja jäännös pestään eetterillä. Jäännös kuivataan tyhjiössä, jonka jälkeen saatu raaka 1,3-dimetyyli-2-imino-imidatsolidiini-hydrobromidi sulaa 153-160^o:ssa.

c) Suspensioon, jossa on 58,2 g (0,3 moolia) 1,3-dimetyy-

li-2-imino-imidatsolidiini-hydrobromidia 470 ml:ssa kloroformia, lisätään 5^o:ssa, samalla hämmentäen, 30,4 g (0,3 moolia) trietyyliamiinia. Sen jälkeen lisätään tipoittain liuos, jossa on 40,6 g (0,3 moolia) fenyyli-isotiosyanaattia 235 ml:ssa kloroformia, ja reaktioseosta keitetään 15 tunnin ajan palautusjäähdyttäen. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjössä. Saadaan raakaa N-(1,3-dimetyyli-2-imidatsolidinylideeni)-N'-fenyyli-tiokarbamidia, joka kiteytetään uudelleen etanolista, jonka jälkeen se sulaa 195-196^o:ssa.

d) Suspensioon, jossa on 24,8 g (0,1 moolia) N-(1,3-dimetyyli-2-imidatsolidinylideeni)-N'-fenyyli-tiokarbamidia 165 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään tipoittain huoneen lämpötilassa, samalla hämmentäen, liuos, jossa on 21,3 g (0,15 moolia) metyylijodidia 35 ml:ssa tetrahydrofuraania. Hämmennetään 15 tuntia huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen lisätään reaktioseokseen 160 ml eetteriä. Sakka suodatetaan pois, pestään eetterillä ja kuivataan tyhjössä. Saatu N-(1,3-dimetyyli-2-imidatsolidinylideeni)-N'-fenyylikarbamimido-tiometyyliesteri-hydrojodidi sulaa 157-158^o:ssa.

Esimerkki 7:

a) Liuosta, jossa on 19,6 g N-(3-metyyli-4-(1,3,4)-tiadiatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyylikarbamimido-tiometyyliesteri-hydrojodidia ja 10,7 g pyrrolidiinia 150 ml:ssa isopropanolia, kuumennetaan 15 tuntia palautusjäähdyttäen. Sen jälkeen reaktioseos haihdutetaan kuiviin ja jäännös kromatografoidaan lyhyellä, piihappogeelillä täytetyllä pylväällä. Ensin eluoidaan kloroformilla ja sen jälkeen kloroformi/asetoni-seoksella (95:5). Viimeiset fraktiot yhdistetään, hämmennetään eetterin kanssa ja näin saatu hydrojodidi muutetaan ioninvaihtohartsin avulla hydrokloridiksi. Saatu N-(3-metyyli-4-(1,3,4)-tiadiatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyyli-1-pyrrolidiini-karboksimidiamidi-hydrokloridi sulaa 217-218^o:ssa (hajoten).

Lähtöyhdisteenä käytettyä N-(3-metyyli-4-(1,3,4)-tiadiatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyylikarbamimido-tiometyyliesteri-hydrojodidia saadaan seuraavasti:

b) Suspensiota, jossa on 52,7 g 2-imino-3-metyyli-4-(1,3,4)-tiadiatsoliini-hydrojodidia ja 24,3 g kalium-tert.-butylaattia 500 ml:ssa tetrahydrofuraania, hämmennetään 1 tunti huoneen

lämpötilassa. Senjälkeen suodatetaan piimaakerroksen läpi. Suodokseen tiputetaan, 5 minuutin sisällä, 29,3 g fenyyli-isotiosyanaattia ja hämmennetään 16 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen reaktioseos haihdutetaan kuiviin, jäännös hämmennetään eetterin kanssa, imusuodatetaan ja vielä kerran hämmennetään kuuman isopropanolin kanssa. Näin saadaan N-(3-metyyli-4-(1,3,4)-tiadiatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyyliitiokarbamidia, sul.p. 174-175^o.

c) Liuokseen, jossa on 25,5 g kohdassa b) saatua yhdistettä 300 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään 43,4 g metyylijodidia, Liuosta kuumennetaan palautusjäähdyttären 30 minuuttia. Jäähdytettäessä erottuvat kiteet imusuodatetaan, pestään ensin asetonitriilillä, sen jälkeen eetterillä ja kuivataan, Näin saadaan N-(3-metyyli-4-(1,3,4)-tiadiatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyylikarbamidotiometyyliesteri-hydrojodidia, sul.p. 190^o (hajoten).

Esimerkki 8:

a) Liuokseen, jossa on 17,6 g 2-amino-5-metyyli-1,3,4-tiadiatsolia 350 ml:ssa isopropanolia, lisätään 65,1 g metyylijodidia. Liuosta kuumennetaan 15 tuntia palautusjäähdyttären. Sen jälkeen reaktioseos haihdutetaan kuiviin, kiteinen haihdutusjäännös hämmennetään etikkaesterin kanssa ja liuotin imusuodatetaan. Kiteinen jäännös pestään ensin etikkaesterillä, sen jälkeen eetterillä ja lopuksi kuivataan. Näin saadaan 2-imino-3,5-dimetyyli-4-(1,3,4)-tiadiatsolin-hydrojodidia, jonka sul.p. on 208^o (haj.).

Vastaavalla tavalla voidaan valmistaa 2-iminoyhdisteiden seuraavat suolat:

b) 2-imino-3-metyyli-5-etyyli-4-(1,3,4)-tiadiatsoliini-hydrojodidi, sul.p. 137-138^o (haj.)

c) 2-imino-3-metyyli-5-trifluorimetyyli-4-(1,3,4)-tiadiatsoliini-hydrojodidia, sul.p. 187-188^o (haj.)

d) 2-imino-3-metyyli-5-metyylimerkapto-4-(1,3,4)-tiadiatsoliini-hydrojodidi, sul.p. 205-206^o

e) 2-imino-3-metyyli-4-fenyyli-4-tiatsoliini-hydrojodidi, sul.p. 235^o (haj.)

f) 2-imino-3,5-dimetyyli-4-tiatsolin-hydrojodidi, sul.p. 187-188^o

g) 2-imino-1,3-dimetyyli-4-imidatsolin-hydrojodidi, sul.p. 126-127^o

h) 2-imino-3-metyyli-4-oksatsolin-hydrojodidi, sul.p. 191-

192⁰ (haj.)

i) 2-imino-3,4,5-trimetyyli-4-oksatsolin-hydrojodidi, sul.p. 169-171⁰

j) 2-imino-3,5-dimetyyli-4-(1,3,4)-oksadiatsolin-hydrojodidi, sul.p. 169⁰ (haj.).

Esimerkki 9:

Esimerkin 7b) mukaisesti, käyttäen kuitenkin esimerkissä 8 saadun 2-iminoyhdisteen ekvivalenttista määrää, saadaan reaktiolla ekvivalenttisen määrän kanssa fenyyli-isotiosyanaattia seuraavat tiokarbamidit:

a) N-(3,5-dimetyyli-4-(1,3,4)-tiadiatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyyli-tiokarbamidi, sul.p. 175-176⁰

b) N-(3-metyyli-5-etyyli-4-(1,3,4)-tiadiatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyyli-tiokarbamidi, sul.p. 135-136⁰

c) N-(3-metyyli-5-metyylimerkapto-4-(1,3,4)-tiadiatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyyli-tiokarbamidi, sul.p. 160-161⁰

d) N-(3-metyyli-4-tiatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyyli-tiokarbamidi, sul.p. 174-175⁰

e) N-(3-metyyli-4-fenyyli-4-tiatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyyli-tiokarbamidi, sul.p. 183-184⁰

f) N-(3,5-dimetyyli-4-tiatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyyli-tiokarbamidi, sul.p. 185-186⁰

g) N-(1,3-dimetyyli-4-imidatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyyli-tiokarbamidi, sul.p. 221-222⁰

h) N-(3-metyyli-4-oksatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyyli-tiokarbamidi, sul.p. 169-170⁰

i) N-(3,4,5-trimetyyli-4-oksatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyyli-tiokarbamidi, sul.p. 192-192,5⁰

Vastaavalla tavalla valmistetaan

j) 2-imino-3-allyyli-4-tiatsoliini-hydrojodidista ja fenyyli-isosyanaatista N-(3-allyyli-4-tiatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyyli-tiokarbamidia, sul.p. 129,5-130,5⁰, ja

k) 2-imino-3-metyyli-tiatsolidiini-hydrojodidista ja fenyyli-isosyanaatista N-(3-metyyli-tiatsolidin-2-ylideeni)-N'-fenyyli-tiokarbamidia, sul.p. 170-172⁰.

Esimerkki 10:

Esimerkin 7c) mukaisesti, käyttäen kuitenkin edellisessä esimerkissä 9 valmistettuja tiokarbamideja kulloinkin tietyssä liuottimessa, saadaan metyyliesteri-hydrojodidit:

- a) isopropanolissa N-(3,5-dimetyyli-4-(1,3,4)-tiadiatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyylikarbamimido-tiometyyliesteri-hydrojodidia, sul.p. 134-135,5^o;
- b) tetrahydrofuraanissa N-(3-metyyli-5-etyyli-4-(1,3,4)-tiadiatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyylikarbamimido-tiometyyliesteri-hydrojodidia, raaka öljy;
- c) tetrahydrofuraanissa N-(3-metyyli-5-metyylimerkapto-4-(1,3,4)-tiadiatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyylikarbamimido-tiometyyliesteri-hydrojodidia, sul.p. 160-161^o;
- d) tetrahydrofuraanissa N-(3-metyyli-4-tiatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyylikarbamimido-tiometyyliesteri-hydrojodidi, sul.p. 174-175^o;
- e) tetrahydrofuraanissa N-(3-metyyli-4-fenyyli-4-tiatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyylikarbamimido-tiometyyliesteri-hydrojodidi, sul.p. 183-184^o;
- f) tetrahydrofuraanissa N-(3,5-dimetyyli-4-tiatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyylikarbamimido-tiometyyliesteri-hydrojodidi, sul.p. 185-186^o;
- g) asetonitriilissä N-(1,3-dimetyyli-4-imidatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyylikarbamimido-tiometyyliesteri-hydrojodidi, sul.p. 221-222^o;
- h) isopropanolissa N-(3-metyyli-4-oksatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyyli-karbamimido-tiometyyliesteri-hydrojodidi, sul.p. 140-141^o;
- i) isopropanolissa N-(3,4,5-trimetyyli-4-oksatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyylikarbamimido-tiometyyliesteri-hydrojodidi, sul.p. 192-192,5^o;
- j) isopropanolissa N-(3-allyyli-4-tiatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyyli-karbamimido-tiometyyliesteri-hydrojodidi, sul.p. 138-139^o;
- k) tetrahydrofuraanissa N-(3,4,5-trimetyyli-4-oksatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyylikarbamimido-tiometyyliesteri-hydrojodidi, sul.p. 139-141^o.

Esimerkki 11:

Esimerkin 7a) mukaisesti saatetaan esimerkin 10, vastaavat metyyli-tytio-hydrojodidit sekä yleisen kaavan HNR_1R_2 mukaiset, vastaavat amiinit reagoimaan moolisuhteessa 1:3, keittäen palautusjäähdyttämällä isopropanolissa, tert.-butanolissa tai myös etanolissa, seuraavien yhdisteiden a-k valmistamiseksi hydrojodidien muodossa. Hydrojodidit eristetään sellaisenaan, muutetaan anioni-ioninvaihtohartsin avulla hydroklorideiksi tai mahdollisesti ne muutetaan vesipitoisella alkalilla vapaiksi emäksiksi. Saattamalla vapaat emäkset reagoimaan jonkin sopivan hapon kanssa, voidaan myös valmistaa muita suoloja.

a) N-(3,5-dimetyyli-4-(1,3,4)-tiadiatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyyli-1-pyrrolidiini-karboksimidiamidi vapaana emäksenä, sul.p. 98-99^o;

b) N-(3-metyyli-5-etyyli-4-(1,3,4)-tiadiatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyyli-1-pyrrolidiini-karboksimidiamidi vapaana emäksenä, sul.p. 85-86^o;

c) N-(3-metyyli-5-metyylimerkapto-4-(1,3,4)-tiadiatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyyli-1-pyrrolidiini-karboksimidiamidi vapaana emäksenä, sul.p. 98-99^o;

d) N-(3-metyyli-4-tiatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyyli-1-pyrrolidiini-karboksimidiamidi vapaana emäksenä, sul.p. 129-130^o;

e) N-(3-metyyli-4-fenyyli-4-tiatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyyli-1-pyrrolidiini-karboksimidiamidi hydrokloridina, sul.p. 196-197^o;

f) N-(3,5-dimetyyli-4-tiatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyyli-1-pyrrolidiini-karboksimidiamidi hydrokloridina, sul.p. 220,5-221,5^o;

g) N-(1,3-dimetyyli-4-imidatsolidin-2-ylideeni)-N'-fenyyli-1-pyrrolidiini-karboksimidiamidi · 2HCl, sul.p. 170^o (hajoten);

h) N-(3-metyyli-4-oksatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyyli-1-pyrrolidiini-karboksimidiamidi vapaana emäksenä, sul.p. 94,5-95,5^o;

i) N-(3,4,5-trimetyyli-4-oksatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyyli-1-pyrrolidiini-karboksimidiamidi hydrokloridina, sul.p. 161-163^o;

j) N-(3-allyyli-4-tiatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyyli-1-pyrrolidiini-karboksimidiamidi vapaana emäksenä, sul.p. 91-92^o;

k) N-(3,4,5-trimetyyli-4-oksatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyyli-1-pyrrolidiini-karboksimidiamidi hydrokloridina, sul.p. 225-226^o;

l) N-(3,5-dimetyyli-4-(1,3,5)-tiadiatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyyli-1-dimetyyliamino-karboksimidiamidi hydrokloridina, sul.p. 238-239,5^o (hajoten);

m) N-(3,4,5-trimetyyli-4-oksatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyyli-

dimetyyliamino-karboksimidiamidi vapaana emäksenä, sul.p.
84-86°.

Esimerkki 12:

Liuos, jossa on 9,3 g 2-imino-3-metyyli-tiatsolidiinia ja 10,3 g N-etyylidi-isopropyliamiinia 50 ml:ssa asetonitriilissä, tiputetaan 15 minuutin kuluessa huoneen lämpötilassa liuokseen, jossa on 14,8 g N-fenyyli-4-morfoliini-karboksimidoyylikloridia 50 ml:ssa asetonitriiliä. Sen jälkeen hämmennetään 2 tuntia huoneen lämpötilassa ja sitten vielä 3 tuntia palautusjäähdyttäen. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin, kiteinen jäännös hämmennetään isopropanolin kanssa, liuotin imusuodatetaan ja saatua, kiinteätä tuotetta hämmennetään 30 minuuttia 50 ml:n kanssa vettä, imusuodatetaan, pestään ensin vedellä, sen jälkeen isopropanolilla ja kuivataan. Näin saatu N-(3-metyyli-tiatsolidin-2-ylideeni)-N'-fenyyli-4-morfoliini-karboksimidiamidi sulaa 144,5-145,5°:ssa.

Esimerkki 13:

18,5 g:sta 2-imino-3-metyyli-5-trifluorimetyyli-4-(1,3,4)-tiadiatsoliini-hydrojodidia vapautetaan 10%:lla natronlipeällä vapaa emäs, liuotetaan metyleenikloridiin, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan. Näin saatu emäs ja 7,6 g N-etyylidi-isopropyliamiinia liuotetaan 50 ml:aan asetonitriiliä ja 15 minuutin kuluessa lisätään tipoitain liuokseen, jossa on 11,9 g N-fenyyli-4-morfoliini-karboksi-imidoyylikloridia 50 ml:ssa asetonitriiliä. Sen jälkeen hämmennetään 4 tuntia huoneen lämpötilassa, sitten reaktioseos haihdutetaan kuiviin, jäännös hämmennetään eetterin kanssa, imusuodatetaan, eetteriuute haihdutetaan ja haihdutusjäännös kromatografoidaan lyhyellä, piihappogeelillä täytetyllä pylväällä. Ensin eluoidaan metyleenikloridilla, sen jälkeen metyleenikloridi-asetoni-seoksella 97:3. Keskimmäiset fraktiot yhdistetään, hämmennetään pienen määrän kanssa heksaania, imusuodatetaan, pestään heksaanilla ja kuivataan. Näin saatu N-(3-metyyli-5-trifluorimetyyli-4-(1,3,4)-tiadiatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyyli-4-morfoliini-karboksimidiamidi sulaa 110,5-112°:ssa.

Esimerkki 14:

14,6 g:sta 2-imino-3-metyyli-4-(1,3,4)-tiadiatsoliini-hydrojodidia vapautetaan 30%:lla natronlipeällä emäs, liuotetaan metyleenikloridiin, kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan. Näin saatu emäs ja 7,1 g N-etyylidi-isopropyliamiinia liuotetaan 50 ml:aan asetonitriiliä ja 15 minuutin kulu-

sa lisätään tipoittain liuokseen, jossa on 11,2 g N-fenyyli-4-morfoliini-karboksimidoyylikloridia 50 ml:ssa asetonitriiliä. Sen jälkeen hämmennetään 1 tunti huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen vielä 3 tuntia palautusjäähdyttäen. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin ja haihdutusjäännös kromatografoidaan piihappogeelillä täytetyllä pylväällä. Eluoidaan kloroformilla. Näin saatu emäs muutetaan alkoholisella suolahapolla hydrokloridiksi. Kiteytetään uudelleen asetonitriili-etikkestelistä, jonka jälkeen saadaan puhdasta N-(3-metyyli-4-(1,3,4)-tiadiatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyyli-4-morfoliini-karboksimidiamidi-hydrokloridia, jonka sul.p. on 201,5-202,5^o.

Esimerkki 15:

Esimerkissä 14 esitetyn menetelmän mukaisesti 8,6 g:sta 2-imino-3-metyyli-4-(1,3,4)-tiadiatsoliinia ja 16,7 g:sta N-fenyyli-1-piperidiini-karboksimidoyylikloridia saadaan N-(3-metyyli-4-(1,3,4)-tiadiatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyyli-1-piperidiini-karboksimidiamidia, sul.p. 94,5-95,5^o.

Esimerkki 16:

Esimerkissä 14 esitetyn menetelmän mukaisesti 6,3 g:sta 2-imino-3-metyyli-4-tiatsoliinia ja 11,2 g:sta N-fenyyli-4-morfoliini-karboksimidoyylikloridia saadaan N-(3-metyyli-4-tiatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyyli-4-morfoliini-karboksimidiamidi-hydrokloridia, sul.p. 209-210^o.

Esimerkki 17:

12,0 g 2-imino-3,5-dimetyyli-4-(1,3,4)-oksadiatsoliini-hydrojodidia saatetaan reagoimaan 11,2 g:n kanssa N-fenyyli-4-morfoliini-karboksimidoyylikloridia, kuten esimerkissä 8 on esitetty. Reaktioseosta hämmennetään kuitenkin ainoastaan huoneen lämpötilassa ja vain 16 tuntia. Reaktioseos haihdutetaan ja kromatografoidaan piihappogeelillä täytetyllä pylväällä. Ensin eluoidaan kloroformilla, sen jälkeen kloroformi-asetoni-seoksella 95:5 ja lopuksi kloroformi-metanolilla 95:5. Viimeisistä fraktioista saadaan hydrokloridi, jota hämmennetään 30%:n natronlipeän kanssa. Ensin öljymäinen emäs kiteytyy pian. Näin saatu N-(3,5-dimetyyli-4-(1,3,4)-oksadiatsolin-2-ylideeni)-N'-fenyyli-4-morfoliini-karboksimidiamidi sulaa 117-118^o:ssa.

Esimerkki 18:

Seokseen, jossa on 200 ml tetrahydrofuraania ja 111 ml fosgeenin 20%:sta liuosta tolueenissa (0,21 moolia), lisätään, samalla hämmentäen, 43,3 g (0,21 moolia) N-fenyyli-N',N'-tetrametyleenitiokarbamidia (vrt. J. Org. Chem. 23, 1760-1764 (1958)), lisäyksen aikana on varottava, että lämpötila ei nouse yli 35^o:een. Hämmennetään vielä 15 minuuttia 20^o:ssa, jäädytetään sen jälkeen 10^o:een ja reaktioseokseen (N,N-tetrametyleen-N'-fenyyli-klooriformamidinium-kloridin suspensio) lisätään 100 ml asetonitriiliä ja 50,8 g (0,21 moolia) 2,5-dimetyyli-3-isoksatsolidinimiini-hydrojodidia. Lisätään tipoittain 64,8 g (0,64 moolia) trietyyliamiinia 10-15^o:ssa, jonka jälkeen suspensiota vielä hämmennetään 12 tuntia 20^o:ssa. Suodatetaan, suodos haihdutetaan tyhjössä ja jäännös liuotetaan jääkylmään 2-n suolahappoon. Raaka N-(2,5-dimetyyli-3-isoksatsolidinylideeni)-N'-fenyyli-1-pyrrolidiinikarboksimidiamidi-hydrokloridi uutetaan kloroformilla ja kloroformiute pestään 2-n natronlipeällä ja vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Saadaan raakaa N-(2,5-dimetyyli-3-isoksatsolidinylideeni)-N'-fenyyli-1-pyrrolidiini-karboksimidiamidia. Tästä yhdisteestä maleiinihapon kanssa valmistettu maleaatti sulaa 114-116^o:ssa (etyyliasetaatista).

Muunnos:

Menetelmän eräs toinen yksinkertaistus perustuu siihen, että pyrrolidiinin liuokseen eetterissä tai tetrahydrofuraanissa lisätään tipoittain fenyyli-isotiosyanaattia, muodostuneeseen N-fenyyli-N',N'-tetrametyleenitiokarbamidin suspensioon johdetaan ekvivalenttinen määrä fosgeenia ja reaktioseos käsitellään edelleen kuten edellä esitettiin.

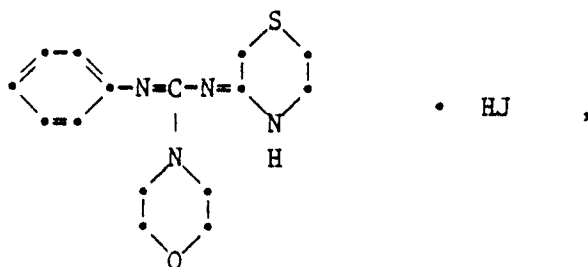
Esimerkki 19:

Liuokseen, jossa on 8,7 g (0,05 moolia) fenyyli-isosyanidikloridia 120 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään tipoittain -10^o - 0^o:ssa, samalla hämmentäen, seos, jossa on 3,6 g (0,05 moolia) pyrrolidiinia ja 15,2 g (0,45 moolia) trietyyliamiinia. Reaktioseosta hämmennetään vielä 15 minuuttia 0^o:ssa ja sen jälkeen lisätään 12,1 g (0,05 moolia) 2,5-dimetyyli-3-iso-oksatsolidiini-imiini-hydrojodidia, tällöin on varottava, että lämpötila ei nouse yli 10^o:een, Suspensiota hämmennetään 1 tunti 20^o:ssa. Suodatetaan, suodos haihdutetaan ja jäännös jaetaan kloroformiin ja 2-n natronlipeään. Vedellä neutraaliksi pesty ja natriumsul-

faatilla kuivattu kloroformifaasi haihdutetaan, jolloin saadaan raakaa N-(2,5-dimetyyli-3-isoksatsolidinylideeni)-N'-fenyyli-1-pyrrolidiinikarboksimidiamidia. Tästä yhdisteestä maleiinihapon kanssa valmistettu raaka maleaatti puhdistetaan suodattamalla piimaalla, jonka raekoko on 0,063-0,2 mm, käyttäen liuotinseosta kloroformi/metanoli = 95:5. Puhdas N-(2,5-dimetyyli-3-isoksatsolidinylideeni)-N'-fenyyli-1-pyrrolidiini-karboksimidiamidimaleaatti sulaa, sen jälkeen kun se on kiteytetty uudelleen etyyliasetaatista, 112-114^o:ssa.

Esimerkki 20:

Suspensioon, jossa on 6,6 g N-fenyyli-4-morfoliinikarboksimidiamidi-hydrojodidia 40 ml:ssa asetonitriiliä, sekoitetaan 3,5 g 3-etoksi-5,6-dihydro-2H-1,4-tiatsiinia. Seosta kuumennetaan vesihauteella 12 tuntia, samalla voimakkaasti hämmäntäen. Asetonitriili haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös kiteytetään uudelleen asetonin ja etikkahappoetyyliesterin seoksesta. Saadaan N-(tiomorfolin-3-ylideeni)-N'-fenyyli-4-morfoliinikarboksimidiamidi-hydrojodidia, jonka kaava on



ja joka sulaa 220^o:ssa.

Vastaava vapaa emäs valmistetaan seuraavasti:

Suspensioon, jossa on 4,3 g edellä saatua hydrojodidia 50 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 10 ml 10%:sta, vesipitoista natriumhydroksidiliuosta. Orgaaninen faasi erotetaan, ja alennetussa paineessa tapahtuneen haihduttamisen jälkeen saadaan vapaa emäs, joka kiteytetään uudelleen etikkahappoetyyliesterin ja heksaanin seoksesta, jonka jälkeen se sulaa 80-81^o:ssa.

Seuraavat suolat valmistetaan kuvatulla tavalla:

p-tolueenisulfonaatti:

Liuokseen, jossa on 3 g vapaata emästä 30 ml:ssa metyleenikloridiasetonia, lisätään 1,8 g o-tolueenisulfonihappoa, samalla hämmentäen. Tuote eroaa värittöminä kiteinä, jotka kiteytetään uudelleen isopropanolin ja etikkahappoetyyliesterin seoksesta. Saadaan N-(tiomorfolin-3-ylideeni)-N'-fenyyli-4-morfoliinikarboksimidiamidi-p-tolueenisulfonaattia, joka sulaa 172^o:ssa.

Hydrokloridi:

Liuos, jossa on 5 g vapaata emästä 40 ml:ssa isopropanolia, hapotetaan kloorivetyhapolla isopropanolissa. Liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös kiteytetään uudelleen isopropanolin ja asetonin seoksesta. Saadaan N-(tiomorfolin-3-ylideeni)-N'-fenyyli-4-morfoliinikarboksimidiamidi-hydrokloridia, joka sulaa 228^o:ssa.

Sulfaatti:

Liuokseen, jossa on 3,1 g vapaata emästä 30 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään, samalla hämmentäen, 2 g rikkihappoa metyleenikloridissa. Tuote eroaa valkeina kiteinä, jotka kiteytetään uudelleen isopropanolin ja etikkahappoetyyliesterin seoksesta. Saadaan N-(tiomorfolin-3-ylideeni)-N'-fenyyli-4-morfoliinikarboksimidiamidi-sulfaattia, joka sulaa 220^o:ssa.

Tartraatti:

Liuokseen, jossa on 3,2 g vapaata emästä 40 ml:ssa asetonia, lisätään 2,1 g edellä käsin puhdistettua ja kuivattua d-viinihappoa asetonissa. Erottunut tuote pestään toistuvasti dietyyli-eetterillä ja asetonilla. Jäännös kiteytetään uudelleen asetonista. Saadaan N-(tiomorfolin-3-ylideeni)-N'-fenyyli-4-morfoliinikarboksimidiamidi-tartraattia, joka sulaa 102^o:ssa.

Metaanisulfonaatti:

Liuokseen, jossa on 3,2 g vapaata emästä 30-40 ml:ssa metyleenikloridi-asetonia, lisätään 1,2 g metaanisulfonihappoa metyleenikloridissa. Tuote eroaa valkeina kiteinä, jotka kiteytetään uudelleen etanolin ja asetonin seoksesta. Saadaan N-(tiomorfolin-3-ylideeni)-N'-fenyyli-4-morfoliinikarboksimidiamidi-metaanisulfonaattia, joka sulaa 182^o:ssa.

Esimerkki 21:

Suspensioon, jossa on 8,1 g N,4-difenyyli-1-difenyyli-1-piperidiinikarboksimidiamidi-hydrojodidia 35 ml:ssa asetonitrii-

liä, lisätään 4 g 3-etoksi-5,6-dihydro-2H-1,4-tiatsiinia. Seosta kuumennetaan 14 tuntia vesihauteella ja hämmennetään voimakkaasti. Asetonitriili haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös kiteytetään hiertämällä etikkahappoetyyliesterin kanssa. Tuote kiteytetään uudelleen asetoni-etikkahappoetyyli-esteristä. Saadaan N-(tiomorfolin-3-ylideeni)-N',4-difenyyli-1-piperidiinikarboksimidiamidi-hydrojodidia, joka sulaa 210^o:ssa.

Edellä esitetyn synteesin lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

Suspensioon, jossa on 29 g N-fenyyli-S-metyyli-isotiovirtsa-aine-hydrojodidia 100 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään 20 g 4-fenyyli-piperidiiniä. Seosta keitetään 15 tuntia palautusjäähdyttäen ja sen jälkeen asetonitriili haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös kiteytetään uudelleen metyleenikloridin ja asetonin seoksesta. Saadaan N,4-difenyyli-1-piperidiinikarboksimidiamidi-hydrojodidia, joka sulaa 151^o:ssa.

Esimerkki 22:

Suspensioon, jossa on 6,5 g N-fenyyli-4-morfoliinikarboksimidiamidi-hydrojodidia 35 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään 4 g 3-etoksi-5,6-dihydro-2H-1,4-oksatsiinia, samalla hämmentäen. Seosta kuumennetaan vesihauteella 12 tuntia, samalla voimakkaasti hämmentäen. Asetonitriili haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös kiteytetään uudelleen etikkahappoetyyliesterin ja asetonin seoksesta. Saadaan N-(morfolin-3-ylideeni)-N'-fenyyli-4-morfoliinikarboksimidiamidi-hydrojodidia, joka sulaa 228^o:ssa.

Esimerkki 23:

Suspensioon, jossa on 9,8 g N-fenyyli-4-piperidiinikarboksimidiamidi-hydrojodidia 40 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään, samalla hämmentäen, 5,5 g 3-etoksi-5,6-dihydro-2H-1,4-oksatsiinia. Seosta kuumennetaan 12 tuntia vesihauteella, samalla voimakkaasti hämmentäen. Asetonitriili haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös kiteytetään uudelleen isopropanolin ja etikkahappoetyyliesterin seoksesta. Saadaan N-(morfolin-3-ylideeni)-N'-fenyyli-4-piperidiinikarboksimidiamidi-hydrojodidia, joka sulaa 202^o:ssa.

Esimerkki 24:

Suspensioon, jossa on 7,2 g N-(4-metoksi-fenyyli)-4-morfoliinikarboksimidiamidi-hydrojodidia 35 ml:ssa asetonitriiliä,

lisätään 4 g 3-etoksi-5,6-dihydro-2H-1,4-tiatsiinia, samalla hämmmentäen. Seosta kuumennetaan vesihauteella 12 tuntia, samalla voimakkaasti hämmmentäen. Asetonitriili haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös kiteytetään uudelleen isopropanolin ja etikkahappoetyyliesterin seoksesta. Saadaan N-(tiomorfolin-3-ylideeni)-N'-(4-metoksi-fenyyli)-4-morfoliinikarboksimidiamidi-hydrojodidia, joka sulaa 172^o:ssa.

Esimerkki 25:

Suspensioon, jossa on 3,6 g N-fenyyli-4-(2,6-dimetyyli-morfoliini)-karboksimidiamidi-hydrojodidia 15 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään, samalla hämmmentäen, 1,8 g 3-etoksi-5,6-dihydro-2H-1,4-oksatsiinia. Seosta keitetään 16 tuntia palautusjäähdyttäen, samalla hämmmentäen. Asetonitriili haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös kiteytetään uudelleen isopropanolin ja etikkahappoetyyliesterin seoksesta. Saadaan N-(morfolin-3-ylideeni)-N'-fenyyli-2,6-dimetyyli-4-morfoliinikarboksimidiamidi-hydrojodidia, joka sulaa 230^o:ssa.

Esimerkki 26:

Suspensioon, jossa on 3,5 g N-fenyyli-4-(2,6-dimetyyli-morfoliini)-karboksimidiamidi-hydrojodidia 15 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään, samalla hämmmentäen, 2 g 3-etoksi-5,6-dihydro-2H-1,4-tiatsiinia. Seosta keitetään 16 tuntia palautusjäähdyttäen, samalla hämmmentäen. Asetonitriili haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös kiteytetään uudelleen asetonin ja etikkahappoetyyliesterin seoksesta. Saadaan N-(tiomorfolin-3-ylideeni)-N'-fenyyli-2,6-dimetyyli-4-morfoliinikarboksimidiamidi-hydrojodidia, joka sulaa 246^o:ssa.

Esimerkki 27:

Suspensioon, jossa on 6,2 g N-fenyyli-1-pyrrolidiinikarboksimidiamidi-hydrojodidia 30 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään 3,8 g 3-etoksi-5,6-dihydro-2H-1,4-oksatsiinia, samalla hämmmentäen. Seosta hämmennetään voimakkaasti vesihauteella 12 tuntia. Asetonitriili haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös kiteytetään uudelleen metyleenikloridin ja etikkahappoetyyliesterin seoksesta. Saadaan N-(morfolin-3-ylideeni)-N'-fenyyli-1-pyrrolidiinikarboksimidiamidi-hydrojodidia, joka sulaa 226^o:ssa.

Esimerkki 28:

Suspensioon, jossa on 3,5 g N-(4-fluorifenyyli)-4-morfoliini-
 nikarboksimidiamidi-hydrojodidia 15 ml:ssa asetonitriiliä, lisä-
 tään 2 g 3-etoksi-5,6-dihydro-2H-1,4-tiatsiinia, samalla hämmen-
 täen. Seosta kuumennetaan vesihauteella 12 tuntia, samalla voi-
 makkaasti hämmettäen. Asetonitriili haihdutetaan alennetussa pai-
 neessa ja jäännös kiteytetään uudelleen asetonin ja etikkahappo-
 etyyliesterin seoksesta. Saadaan N-(tiomorfolin-3-ylideeni)-N'-
 (4-fluorifenyyli)-4-morfoliini-
 nikarboksimidiamidi-hydrojodidia,
 joka sulaa 212^o:ssa.

Esimerkki 29:

Suspensioon, jossa on 3,6 g N-(4-fluorifenyyli)-4-morfoliini-
 nikarboksimidiamidi-hydrojodidia 15 ml:ssa asetonitriiliä, lisä-
 tään, samalla hämmettäen, 2 g 3-etoksi-5,6-dihydro-2H-1,4-oksati-
 siinia. Seosta kuumennetaan vesihauteella 12 tuntia, samalla voi-
 makkaasti hämmettäen. Asetonitriili haihdutetaan alennetussa pai-
 neessa ja jäännös kiteytetään uudelleen isopropanolin ja etikka-
 happoetyyliesterin seoksesta. Saadaan N-(morfolin-3-ylideeni)-N'-
 (4-fluorifenyyli)-4-morfoliini-
 nikarboksimidiamidi-hydrojodidia,
 joka sulaa 215^o:ssa.

Esimerkki 30:

Suspensioon, jossa on 8 g N'-(4-metyyli-morfolin-3-ylideeni)-
 N-fenyyli-S-metyyli-isotiokarbamidi-hydrojodidia 25 ml:ssa ase-
 tonitriiliä, lisätään 2,5 g morfoliinia, samalla hämmettäen.
 Seosta keitetään öljyhauteessa 36 tunnin ajan palautusjähdyttäen.
 Asetonitriili haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös ki-
 teytetään uudelleen isopropanolin ja etikkahappoetyyliesterin
 seoksesta. Saadaan N'-(4-metyyli-morfolin-3-ylideeni)-N-fenyy-
 li-4-morfoliini-
 nikarboksimidiamidi-hydrojodidia, joka sulaa 165^o:
 ssa, sen jälkeen kun se kiteytetään uudelleen asetonin ja etikka-
 happoetyyliesterin seoksesta.

Edellä esitetyn synteessin lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

Liuokseen, jossa on 23 g 4-metyyli-morfolin-3-onia 100 ml:
 ssa vedetöntä metyleenikloridia, lisätään, samalla jäähdyttäen
 ja hämmettäen, 80 g trietyylioksonium-fluoriboraattia 100 ml:ssa
 metyleenikloridia. Reaktioseosta hämmennetään 18 tuntia typpi-
 atmosfäärissä. Sen jälkeen seokseen johdetaan 3 tuntia ammoniakkia.

Reaktioseoksen annetaan seistä huoneen lämpötilassa 30 tuntia ja liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa 40⁰:n vesihauhteella. Raaka 4-metyyli-3-imino-morfoliini liuotetaan 100 ml:aan asetonitriiliä ja lisätään, samalla hämmentäen, huoneenlämpötilassa 24 g fenyyli-isotiosyanaattia 60 ml:ssa asetonitriiliä. Seosta hämmennetään 14 tuntia ja konsentroidaan, jolloin kiteinen tuote erottuu. Tämä kiteytetään uudelleen isopropanolin ja etikkahappoetyyliesterin seoksesta. Saadaan N'-(4-metyyli-morfolin-3-ylideeni)-N-fenyyli-tiokarbamidia, joka sulaa 121-122⁰:ssa.

Liuokseen, jossa on 15 g N'-(4-metyyli-morfolin-3-ylideeni)-N-fenyyli-tiokarbamidia 50 ml:ssa dioksaania, lisätään tipoittain, samalla hämmentäen, 10 g metyylijodidia 30 ml:ssa dioksaania. Seosta kuumennetaan 3 tuntia vesihauhteella. Dioksaani otetaan talteen alennetussa paineessa ja jäännös kiteytetään uudelleen asetonin ja etikkahappoetyyliesterin seoksesta. Saadaan N'-(4-metyyli-morfolin-3-ylideeni)-N-fenyyli-S-metyyli-isotiokarbamidihydrojodidia, joka sulaa 155⁰:ssa.

Esimerkki 31:

Suspensioon, jossa on 3,8 g N-(p-tolyyli)-4-morfoliini-karboksimidiamidi-hydrojodidia 15 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään, samalla hämmentäen, 1,8 g 3-etoksi-5,6-dihydro-2H-1,4-oksatsiinia. Seosta hämmennetään voimakkaasti 12 tuntia vesihauhteella. Asetonitriili haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös kiteytetään uudelleen etikkahappoetyyliesterin ja asetonin seoksesta. Saadaan N-(morfolin-3-ylideeni)-N'-(p-tolyyli)-4-morfoliinikarboksimidiamidi-hydrojodidia, joka sulaa 192⁰:ssa.

Esimerkki 32:

Suspensioon, jossa on 4 g N-(p-tolyyli)-4-morfoliinikarboksimidiamidi-hydrojodidia 20 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään, samalla hämmentäen, 2 g 3-etoksi-5,6-dihydro-2H-1,4-tiatsiinia. Seosta hämmennetään voimakkaasti vesihauhteella 12 tuntia. Asetonitriili haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös kiteytetään uudelleen isopropanolin ja etikkahappoetyyliesterin seoksesta. Saadaan N-(tiomorfolin-3-ylideeni)-N'-(p-tolyyli)-4-morfoliinikarboksimidiamidi-hydrojodidia-, joka sulaa 225⁰:ssa.

Esimerkki 33:

Suspensioon, jossa on 3,1 g N-fenyyli-1-pyrrolidiinikarboksimidiamidi-hydrojodidia 7 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään 5 g 4-karbetoksi-2-etoksi-3,4,5,6-tetrahydropyratsiinia. Seosta kei-

tetään 12 tuntia palautusjäähdyttären, sen jälkeen laimennetaan etikkahap-poettyyliesterillä ja saatu sakka suodatetaan. Tämä kä-sitellään kaliumkarbonaattiliuoksella, pestään vedellä ja kui-vataan. Käsittelemällä saatua tuotetta kloorivetyhapolla isopro-panolissa saadaan N-(4-karbetoksi-piperatsin-2-ylideeni)-N'-fenyyli-1-pyrrolidiinikarboksimidiamidi-hydrokloridia, joka ki-teytetään uudelleen asetonitriili-etikkahap-poettyyliesteristä, jonka jälkeen se sulaa 246-247⁰:ssa.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

Jäähdytettyyn liuokseen, jossa on 43 g 4-karbetoksi-2-pi-peratsinonia 400 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 120 g tri-ettyylioksonium-fluoriboraattia 150 ml:ssa metyleenikloridia. Reaktioseosta hämmennetään 16 tuntia typpi-atmosfäärissä ja sen jälkeen se tehdään vesipitoisella, kyllästetyllä kaliumkarbonaat-tiliuoksella heikosti (pH 7) emäksiseksi. Orgaaninen kerros ero-tetaan ja kuivataan vedettömällä kaliumkarbonaatilla. Liuotin haihdutetaan ja jäännös tislataan 115⁰/0,1 mm Hg:ssa. Saadaan 4-karbetoksi-2-etoksi-3,4,5,6-tetrahydropyratsiinia.

Esimerkki 34:

Seosta, jossa on 2 g N-fenyyli-1-(4-karbetoksi-piperatsin)-karboksimidiamidi-hydrojodidia asetonitriilissä ja 2,5 g 3-me-toksi-5,6-dihydro-2H-1,4-tiatsiinia, kuumennetaan tunti 70⁰:ssa. Reaktioseoksen annetaan seistä huoneen lämpötilassa 7 päivää ja sen jälkeen laimennetaan dietyylieetterillä. Saatu sakka ki-teytetään uudelleen isopropanolin ja etikkahap-poettyyliesterin seoksesta. Saadaan N-(tiomorfolin-3-ylideeni)-N'-fenyyli-4-karbetoksi-1-piperatsin-karboksimidiamidi-hydrojodidia, joka sulaa 206⁰:ssa.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

Suspensioon, jossa on 8,7 g N-fenyyli-5-metyyli-isotiokar-bamidi-hydrojodidia 30 ml:ssa isopropanolia, lisätään 9,6 g 1-karbetoksi-piperatsiinia. Seosta keitetään 18 tuntia palau-tusjäähdyttären, samalla hämmen-tären, ja sen jälkeen haihdutetaan alennetussa paineessa. Saadaan N-fenyyli-4-karbetoksi-1-piper-at-siinikarboksimidiamidi-hydrojodidia, joka kiteytetään uudel-leen isopropanolin ja etikkahap-poettyyliesterin seoksesta, jonka jälkeen se sulaa 218-219⁰:ssa.

Esimerkki 35:

Seosta, jossa on 4 g N-(p-tolyyli)-4-karbetoksi-1-piperat-

siinikarboksimidiamidi-hydrojodidia asetonitriilissä ja 8 g 3-etoksi-5,6-dihydro-2H-1,4-tiatsiinia, kuumennetaan tuntia 80^o:ssa. Saadun liuoksen annetaan seistä huoneen lämpötilassa 15 päivää. Tällöin saatu kiinteä aine suodatetaan ja pestään etikkahappoetyyliesterillä. Saadaan N-(tiomorfolin-3-ylideeni)-N'-(p-tolyyli)-4-karbetoksi-1-piperatsiinikarboksimidiamidi-hydrojodidia, joka kiteytetään uudelleen asetonitriili-asetonista, jonka jälkeen se sulaa 228-229^o:ssa.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

Seosta, jossa on 17,8 g N-(p-tolyyli)-S-metyyli-isotio-karbamidi-hydrojodidia ja 18,9 g 1-karbetoksi-piperatsiinia 50 ml:ssa isopropanolia, keitetään 12 tuntia palautusjäähdyttäen, samalla hämmentäen. Sen jälkeen liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös hierretään etikkahappoetyyliesterin kanssa. Saadaan N-(p-tolyyli)-4-karbetoksi-1-piperatsiinikarboksimidiamidi-hydrojodidia, joka kiteytetään uudelleen isopropanoli-etikkahappoetyyliesteristä, jonka jälkeen se sulaa 201-202^o:ssa.

Esimerkki 36:

Seosta, jossa on 2,2 g N-(p-metoksifenyyli)-4-karbetoksi-1-piperatsiinikarboksimidiamidi-hydrojodidia ja 1,5 g 3-etoksi-5,6-dihydro-2H-1,4-tiatsiinia 5 ml:ssa asetonitriiliä, keitetään 10 tuntia palautusjäähdyttäen. Kirkas liuos jäähdytetään ja laimennetaan etikkahappoetyyliesterillä. Saadaan sakka, joka suodatetaan ja kiteytetään uudelleen asetonitriilistä. Saadaan N-(tiomorfolin-3-ylideeni)-N'-(p-metoksifenyyli)-4-karbetoksi-1-piperatsiinikarboksimidiamidi-hydrojodidia, joka sulaa 203-204^o:ssa.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

Seosta, jossa on 10 g p-anisidiini-hydrokloridia ja 12,25 g kaliumtiosyanaattia 100 ml:ssa etanolia, kuumennetaan 16 tuntia. Reaktioseos jäähdytetään ja suodatetaan. Jäännös pestään vedellä ja kiteytetään uudelleen metanolista. Saadaan kiinteä aine, joka sulaa 226^o:ssa ja muodostuu p-metoksi-fenyyliotiokarbamidista. Kuumennetaan 5,3 g viimeksi mainittua yhdistettä yhdessä 10 ml:n kanssa metyylijodidia 20 ml:ssa asetonia 8 tunnin ajan 50^o:ssa. Reaktioseos jäähdytetään, saatu sakka suodatetaan ja pestään asetonilla. Saadaan S-metyyli-p-metoksifenyyli-isotiokarbamidi-hydrojodidia, joka sulaa 165-166^o:ssa.

Seosta, jossa on 6,4 g S-metyyli-N-p-metoksifenyyli-iso-tiokarbamidi-hydrojodidia ja 6,2 g 1-karbetoksipiperatsiinia 50 ml:ssa asetonitriiliä, keitetään 10 tuntia palautusjäähdyttäen. Liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa ja saatu jäännös hierretään etikkahappoetyyliesterin kanssa. Saadaan N-(p-metoksifenyyli)-4-karbetoksi-1-piperatsiinikarboksimidiamidi-hydrojodidia, joka kiteytetään uudelleen asetonitriilistä, jonka jälkeen se sulaa 156-157^o:ssa.

Esimerkki 37:

Suspensioon, jossa on 7,4 g N-(p-kloorifenyyli)-4-morfoliini-karboksimidiamidi-hydrojodidia 50 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään 4 g 3-etoksi-5,6-dihydro-2H-1,4-tiatsiinia. Seosta keitetään 14 tuntia palautusjäähdyttäen, samalla hämmentäen. Asetonitriili haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös kiteytetään uudelleen isopropanolin ja etikkahappoetyyliesterin seoksesta. Saadaan N-(tiomorfolin-3-ylideeni)-N'-(p-kloorifenyyli)-4-morfoliinikarboksimidiamidi-hydrojodidia.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

Suspensioon, jossa on 32 g N-(p-kloorifenyyli)-S-metyyli-iso-tiokarbamidi-hydrojodidia 100 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään 12 g morfoliinia. Seosta keitetään 15 tuntia palautusjäähdyttäen, samalla hämmentäen. Asetonitriili haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös kiteytetään uudelleen metyleenikloridin ja etikkahappoetyyliesterin seoksesta. Saadaan N-(p-kloorifenyyli)-4-morfoliinikarboksimidiamidi-hydrojodidia, joka sulaa 185-187^o:ssa.

Esimerkki 38:

Suspensioon, jossa on 7 g N-(p-kloorifenyyli)-1-pyrrolidiinikarboksimidiamidi-hydrojodidia 40 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään, samalla hämmentäen, 4 g 3-etoksi-5,6-dihydro-2H-1,4-tiatsiinia. Seosta hämmennetään voimakkaasti vesihauteella 12 tuntia. Asetonitriili haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös kiteytetään uudelleen metyleenikloridin ja etikkahappoetyyliesterin seoksesta. Saadaan N-(tiomorfolin-3-ylideeni)-N'-(p-kloorifenyyli)-1-pyrrolidiinikarboksimidiamidi-hydrojodidia, joka sulaa 198^o:ssa.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

Suspensioon, jossa on 16 g N-(4-kloorifenyyli)-S-metyyli-iso-tiokarbamidi-hydrojodidia 50 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään 5 g pyrrolidiinia. Seosta keitetään 15 tuntia palautusjäähdyttäen,

samalla hämmäntäen. Asetonitriili haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös kiteytetään uudelleen etikkahappoetyyliesterin ja isopropanolin seoksesta. Saadaan N-(4-kloorifenyyli)-1-pyrrolidiinikarboksimidiamidi-hydrojodidia, joka sulaa 195-196^o:ssa.

Esimerkki 39:

Seosta, jossa on 1,9 g N-fenyyli-1-pyrrolidiinikarboksi-imidi-amidia ja 1,4 g 3-klooripropyli-isotiosyanaattia 25 ml:ssa vedetöntä dioksaania, kuumennetaan 3 tuntia 80^o:ssa. Liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa, jäännös pestään dietyylieetterillä ja kiteytetään uudelleen asetoni-metanolista. Saadaan N-(tio-morfolin-3-ylideeni)-N'-fenyyli-1-pyrrolidiinikarboksimidiamidi-hydrokloridia, joka sulaa 260-262^o:ssa.

Esimerkki 40:

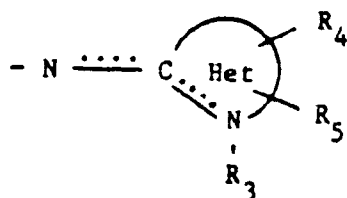
Seosta, jossa on 5,5 g N-fenyyli-4-morfoliinikarboksimidiamidi-hydrojodidia ja 3,8 g 5-etoksi-2,3,6,7-tetrahydro-1H-1,4-tiatsepiinia 20 ml:ssa asetonitriiliä, kuumennetaan 6 tuntia 80-90^o:ssa, samalla hämmäntäen. Liuos konsentroidaan alennetussa paineessa, saatu kiinteä aine suodatetaan ja kiteytetään uudelleen asetonitriilistä. Saadaan N-(heksahydro-5H-1,4-tiatsepin-5-ylideeni)-N'-fenyyli-4-morfoliinikarboksimidiamidi-hydrojodidia, joka sulaa 225^o:ssa, samalla hajoten.

Esimerkki 41:

Seosta, jossa on 3,6 g N'-fenyyli-1-(4-morfolinyyli)-S-metyyli-isotiokarbamidi-hydrojodidia ja 2 g 2-amino-2-tiatsoolinia 30 ml:ssa asetonitriiliä, keitetään 8 tuntia palautusjähdyttämällä. Liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa, jäännös tehdään alkalilla emäksiseksi ja uutetaan metyleenikloridilla. Raaka emäs kromatografoidaan piihappogeelillä etikkahappoetyyliesterissä ja pylväs eluoidaan etikkahappoetyyliesterillä, joka sisältää kohoavassa määrin metanolia. Viimeisistä fraktioista saadaan öljymäinen emäs, joka käsitellään kloorivedyllä isopropanolissa. Saadaan 1-(4-morfolinyyli)-N'-fenyyli-N-(2-tiatsolinyyl)-formamidiini-hydrokloridia, joka kiteytetään uudelleen metanolin ja dietyylieetterin seoksesta, jonka jälkeen se sulaa 225-227^o:ssa.

lohkaistavissa olevaa ryhmää, X_2 tarkoittaa ryhmää $\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$,

jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I), tai X_2 tarkoittaa poislohkaistavissa olevaa ryhmää, ja X_3 tarkoittaa ryhmää

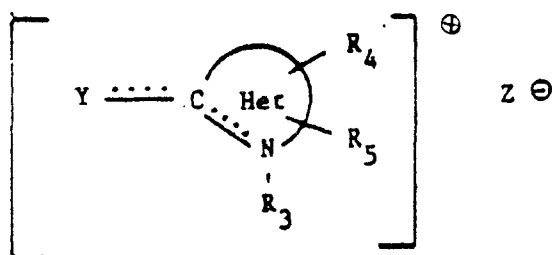


jossa R_3 , R_4 , R_5 ja Het kaksiarvoisena heteroalkyleenitähteenä yhdessä ryhmän C-N kanssa tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I), tai X_3 tarkoittaa poislohkaistavissa olevaa ryhmää, edellyttäen, että ainoastaan yksi substituentista X_1 , X_2 tai X_3 voi olla poislohkaistavissa oleva ryhmä, ja jossa yksi ryhmistä X_1 , X_2 ja X_3 on sitoutunut kaksoissidoksella hiiliatomiin, saatetaan reagoimaan, poislohkaistavissa olevan ryhmän korvaamiseksi, amiinin tai imiinin kanssa, joka on identtinen puuttuvan amino- tai iminoryhmän kanssa, joka määriteltiin X_1 :lle, X_2 :lle tai X_3 :lle, tai

b) guanidiiniyhdiste, jonka yleinen kaava (IV) on

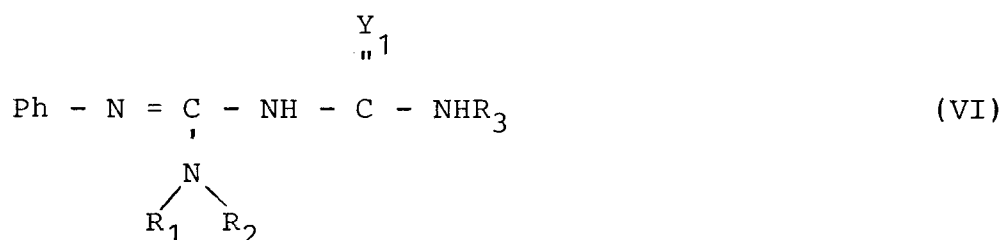


jossa Ph, R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I), saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka yleinen kaava (V) on

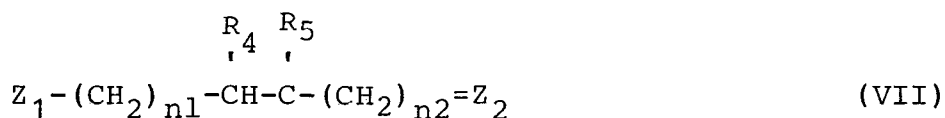


jossa Y tarkoittaa alempialkoksia, alempialkyyliä, halogeenia tai Y tarkoittaa kahta alempialkoksiryhmää, jotka ovat samassa C-atomissa, ja Z tarkoittaa tetrafluoriboraatti-, fluorisulfonaatti-, alempialkyyli-sulfaatti-, kuten esim. metyyli-sulfaatti- tai alempialkaanisulfonaatti-, kuten esim. metaanisulfonaattianionia tai halogenidia, kuten esim. kloridia tai bromidia, jolloin kun Y tarkoittaa kahta, samassa C-atomissa olevaa alempialkoksiryhmää, Z puuttuu anionina, tai kun R_3 tarkoittaa vetyä, tautomeerinen muoto on vapaana emäksenä, tai

c) guanidiinijohdannaiset, joiden yleinen kaava (VI) on



tai niiden tautomeerinen muoto, kaavassa Ph, R_1 , R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä ja Y_1 tarkoittaa okso-, tio-okso- tai NH-ryhmää, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka yleinen kaava (VII) on



jossa n_1 tai n_2 tarkoittaa lukua 0, 1, 2 tai 3, edellyttäen että n_1 ja n_2 yhdessä eivät tarkoita enempää kuin 3, Z_1 tarkoittaa halogeeniatomia, Z_2 tarkoittaa oksoryhmää tai ryhmää, joka muodostuu vetyatomista ja halogeenista, jolloin vetyatomi voi olla osa metyleeniryhmästä, tai Z_1 ja Z_2 yhdessä iminoryhmän välityksellä täydentävät kaksiarvoisen alkyleenitähteen $\begin{array}{c} \text{R}_4 \quad \text{R}_5 \\ | \quad | \\ -\text{CH} - \text{CH}- \end{array}$

atsiridiinijohdannaiseksi, jolloin R_4 ja R_5 tarkoittavat vetyä,

d) kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Het tarkoittaa 4-6 ketjujäsentä sisältävää heteroalkyleenitähdettä, joka täydentää ryhmän C-N heterosykliseksi 6-8-renkaaksi, saatetaan yhdisteet, joiden kaava (IV) on



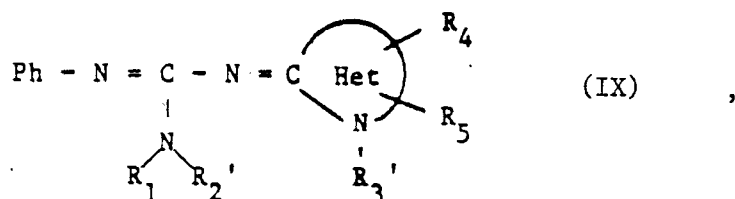
jossa R_1 , R_2 ja Ph tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan halogeenialkyleeni-isotiosyanaatin kanssa, jonka kaava (VIII) on



jossa Z_1 tarkoittaa halogeeniatomia, ja kaksiarvoinen tähde "alkyleeni" tarkoittaa alkyleeniketjua, jossa on 3-5 hiiliatomia, jolloin vetyatomi alkyleeniketjussa voi olla korvattuna substituentilla R_4' , joka tarkoittaa samaa kuin R_4 paitsi vetyä, tai

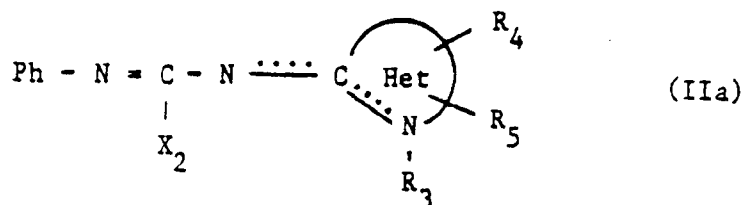
e) kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä ja R_2 ja/tai R_3 tarkoittavat vetyä, muutetaan reaktiolla alifaattisen tai sykloalifaattisen alkoholin reaktio-kykyisen esterin kanssa kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa R_2 ja/tai R_3 edellä R_2 :lle ja R_3 :lle annettujen määritelmien puitteissa ovat eri kuin vety, tai

f) yhdisteissä, joiden yleinen kaava (IX) on



jossa R_1 , R_4 , R_5 , Ph ja Het tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I) ja toinen substituentaista R_2' ja R_3' tarkoittaa samaa kuin R_2 tai R_3 ja toinen tarkoittaa aminosuojaryhmää, tai molemmat R_2' ja R_3' tarkoittavat aminosuojaryhmää, tämä lohkaistaan pois ja, haluttaessa, suoritetaan muita menetelmävaiheita, ja/tai, haluttaessa, saadut, kaavan (I) mukaiset yhdisteet muutetaan suolaksi, ja/tai, haluttaessa, saadut, kaavan (I) mukaisten yhdisteiden suolat muutetaan vapaiksi emäksiksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t-
t u siitä, että yhdiste, jonka kaava (IIa) on

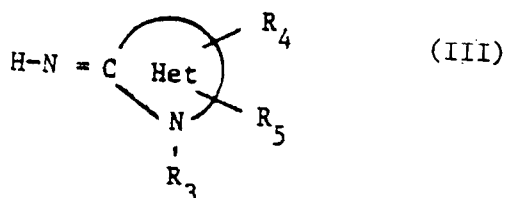


jossa X_2 tarkoittaa poislohkaistavissa olevaa ryhmää, saatetaan reagoimaan kaavan HNR_1R_2 mukaisen amiinin kanssa.

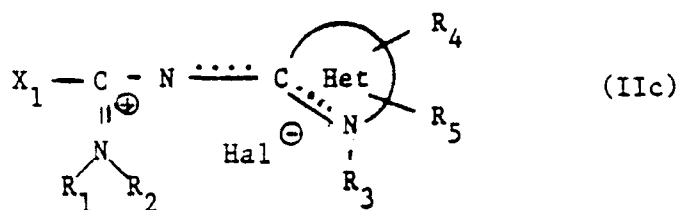
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jonka kaava (IIb) on



jossa X_3 tarkoittaa poislohkaistavissa olevaa ryhmää, saatetaan reagoimaan iminoyhdisteen kanssa, jonka kaava (III) on



4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t-
t u siitä, että yhdiste, jonka kaava (IIc) on



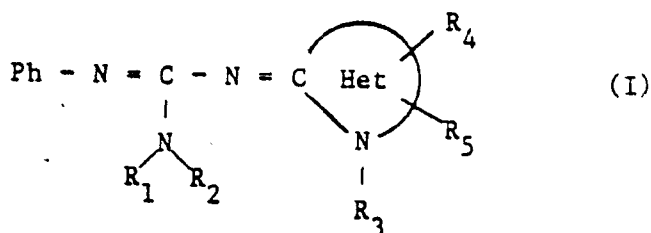
jossa X_1 tarkoittaa poislohkaistavissa olevaa ryhmää, saatetaan reagoimaan mahdollisesti substituoidun aniliinin kanssa, jonka kaava on Ph-NH_2 .

5. Patenttivaatimusten 1-4 mukainen menetelmä, t u n n e t-
t u siitä, että poislohkaistavissa oleva ryhmä kaavojen (II),
(IIa), (IIb) ja (IIc) mukaisissa yhdisteissä, tarkoittaa alempi-
alkyyli- tai alempialkyl-, tai halogeenia.

6. Patenttivaatimusten 1-5 mukainen menetelmä, t u n n e t-
t u siitä, että poislohkaistavissa oleva tähde kaavojen (II),
(IIa), (IIb) ja (IIc) mukaisissa yhdisteissä tarkoittaa metyyli-
-, metoksi- tai kloori- tai bromiatomia.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av guanidinderivat med
formeln



i vilken R_1 är en eventuellt substituerad alifatisk eller cyklo-
alifatisk kolväterest, R_2 är väte, en eventuellt substituerad
alifatisk eller cykloalifatisk kolväterest, eller R_1 och R_2 be-
tecknar tillsammans en eventuellt substituerad tvåvärd kolväte-
rest med alifatisk karaktär, i vilken kolatomkedjan kan vara
avbruten med en heteroatom, R_3 betecknar väte, lågalkyl, R_4 be-
tecknar väte, lågalkyl, lågalkoxi, lågalkyltio, lågalkylamino,
dilågalkylamino, halogen, trifluormetyl eller eventuellt substi-
tuerad fenyl, eller, vid en ömsesidigt enkelt bunden kolatom,
också oxo, R_5 betecknar väte eller lågalkyl, Het betecknar en
heteroalkylenrest med 3 kedjemedlemmar, vilken utvidgar gruppen
C-N till en eventuellt omättad, heterocyklisk femring med 2-3
heteroatomer, vilka är syre, svavel eller kväve, i ringen, eller
Het betecknar en heteroalkylenrest med 4-6 kedjemedlemmar, vilken
utvidgar gruppen C-N till en heterocyklisk sex-åtta-ring, vilken
förutom kväveatomen innehåller i ringen ännu en heteroatom, vil-
ken är syre, svavel eller kväve, och Ph betecknar en eventuellt

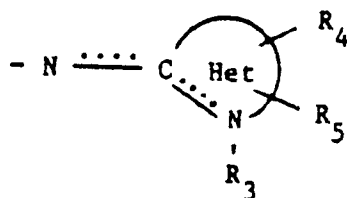
substituerad fenylrest, deras tautomerer och salter, k ä n n e-
t e c k n a t därav, att

a) en förening med formeln (II)



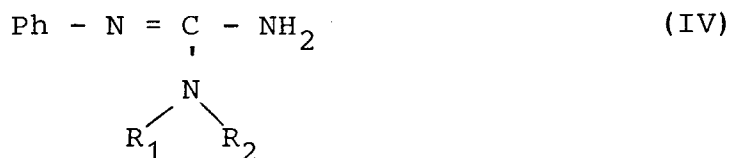
i vilken X_1 betecknar en grupp Ph-N= , i vilken Ph betecknar en
eventuellt substituerad fenylrest, eller X_1 betecknar en av-
spjälkningsbar grupp, X_2 betecknar en grupp $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}_2 \end{array}$, i vilken

R_1 och R_2 betecknar detsamma som i formeln (I), eller X_2 beteck-
nar en avspjälkningsbar grupp, och X_3 betecknar en grupp



i vilken R_3 , R_4 , R_5 och Het som en tvåvärd heteroalkylenrest
med gruppen C-N betecknar detsamma som i formeln (I), eller X_3
betecknar en avspjälkningsbar grupp, under den förutsättningen,
att endast en av substituenterna X_1 , X_2 eller X_3 kan vara en
avspjälkningsbar grupp, och i vilken en av grupperna X_1 , X_2 och
 X_3 är bunden med kolatomen medelst en dubbelbindning, omsättes,
för att ersätta den avspjälkningsbara gruppen, med en amin eller
imin, vilken är identisk med den felande amino- eller imino-
gruppen, vilken definierades för X_1 , X_2 eller X_3 , eller

b) en guanidinförening med den allmänna formeln (IV)



i vilken Ph, R_1 och R_2 betecknar detsamma som i formeln (I),
omsättes med en förening med den allmänna formeln (V)

ett aziridinderivat, varvid R_4 och R_5 betecknar väte,

d) för framställning av föreningar med formeln (I), i vilka Het betecknar en heteroalkylenrest med 4-6 kedjamedlemmar, vilken kompletterar gruppen C-N till en heterocyklisk 6-8-ring, om-sättes föreningar med formeln (IV)



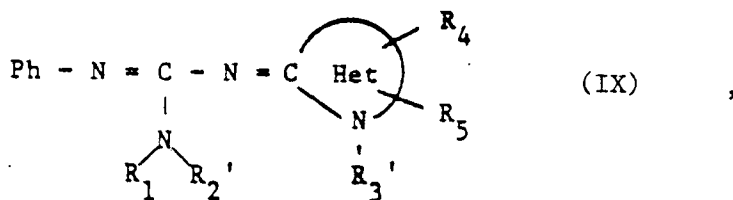
i vilken R_1 , R_2 och Ph betecknar detsamma som ovan, med ett halogenalkylenisotiocyanat med formeln (VIII)



i vilken Z_1 betecknar en halogenatom, och den tvåvärden resten "alkylen" betecknar en alkylenkedja med 3-5 kolatomer, varvid en väteatom i alkylenkedjan kan vara ersätt av substituenten R'_4 , vilken betecknar detsamma som R_4 , förutom väte, eller

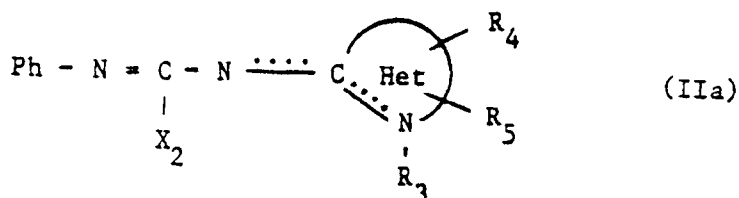
e) föreningar med formeln (I), i vilka R_1 betecknar detsamma som ovan och R_2 och/eller R_3 betecknar väte, överföres genom reaktion med en reaktionsduglig ester av en alifatisk eller cykloalifatisk alkohol i föreningar med formeln (I), i vilka R_2 och/eller R_3 , inom ramen för de ovannämnda definitionerna för R_2 och R_3 , är skilda från väte, eller

f) i föreningar med den allmänna formeln (IX)



i vilken R_1 , R_4 , R_5 , Ph och Het betecknar detsamma som i formeln (I) och den ena av substituenterna R_2' och R_3' betecknar detsamma som R_2 eller R_3 och den andra betecknar en aminoskyddsgrupp, eller båda R_2' och R_3' betecknar en aminoskyddsgrupp, dessa avspjälkes, och, om så önskas, utföres ytterligare förfarandesteg, och/eller, om så önskas, överföres de erhållna föreningarna med formeln (I) i ett salt, och/eller, om så önskas, överföres erhållna salt av föreningarna med formeln (I) i de fria baserna.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln (IIa)

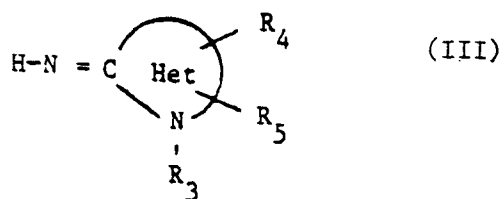


i vilken X_2 betecknar en avspjälkningsbar grupp, omsättes med en amin med formeln HNR_1R_2 .

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln (IIb)



i vilken X_3 betecknar en avspjälkningsbar grupp, omsättes med en iminoförening med formeln (III)



4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln (IIc)

$$\begin{array}{c} \text{X}_1 - \text{C} - \text{N} \cdots \cdots \text{C} \cdots \cdots \text{Her} \\ ||^{\oplus} \quad \quad \quad | \\ \text{N} \quad \quad \quad \ominus \text{N} \\ / \quad \backslash \quad \quad \quad | \\ \text{R}_1 \quad \text{R}_2 \quad \quad \quad \text{R}_3 \end{array} \quad \begin{array}{l} \text{R}_4 \\ \diagdown \\ \text{R}_5 \end{array} \quad (\text{IIc})$$