

(11) Patent numeris: **3309**

(51) Int.Cl.⁵: **C07C 279/24,**
C07C 277/08,
C07C 231/12

(21) Paraiškos numeris: **IP1940**

(22) Paraiškos padavimo data: **1994 05 18**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 12 27**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 06 26**

(31,32,33) Prioritetas: **9301912, 1993 06 03, SE**

(72) Išradėjas:
Jan-Erik Nystroem, SE
Hans Fredrik Sjoebom, SE

(73) Patent savininkas:
AB Astra, S-151 85 Soedertaelje, SE

(74) Patentinis patikėtinis:
Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001
Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:
Aminoalkilguanidilų gavimo būdas ir šiuo būdu gauti junginiai

(57) Referatas:

Guanidino apsaugotų ω -aminoalkilo grandinių gavimo būdas, susidedantis iš diamino vienos amino grupės selektyvios reakcijos su alkoksikarbonilo arba aralkoksikarbonilo apsaugotu elektrofiliniu guanilinimo reagentu. Išradimo būdas yra bendras ir gali būti efektyviai įgyvendintas viena stadija, gaunant labai gryną naudingos išeigos produktą. Išradimas taip pat skirtas kai kuriems iš esmės naujiems junginiams ir kai kuriems junginiams, naudojamiems pagal šio išradimo būdą kaip tarpiniai produktai.

Išradimas skirtas guanidino apsaugotų aminoalkilo guanidinių gavimo būdui, ypač alkoksikarbonilu arba arilalkoksikarbonilu apsaugotų ω - aminoalkilo guanidinių, tokių kaip N-t-butoksikarbonil-N'-(ω -amino-alkil)guanidinais ir N-benziloksikarbonil-N'(ω -aminoalkil)guanidinais. Šios junginių grupės atstovai yra naudingi arba potencialiai naudingi kaip peptidų struktūros blokai, kaip arginino liekanos imitatoriai. Atskiru atveju išradimas skirtas naujam vienos stadijos būdui, susidedančiam iš diamino vienos amino grupės selektyvios reakcijos su alkoksikarbonilu arba alkoksikarbonilu apsaugotu elektrofiliniu guanilinimo reagentu. Konkrečiau, išradimas skirtas būdui, pagal kurį simetrinis 1,n-diamino alkanas reaguoja su alkoksikarbonilu arba alkoksikarbonilo izokarbamidu ir gaunamas guanidino apsaugotas ω - aminoalkilo guanidinas. Toliau išradimas skirtas kai kuriems junginiams, kurie iš esmės yra nauji. Šie nauji junginiai buvo gauti, panaudojant šio išradimo būdą. Be to, išradimas skirtas kai kuriems naujiems junginiams, naudojamiems pagal išradimo būdą.

Apsaugoti guanidinais vaidina svarbų vaidmenį peptidų, turinčių arginino liekaną, sintezėje. Įvairūs arginino imitatoriai buvo naudojami kaip peptido struktūros blokai. Sintezės ir komerciniu požiūriu supaprastintos struktūros arginino imitatoriai yra ypač svarbūs. Gal būt labiausiai tinkamas arginino struktūros supaprastinimas yra karboksilo grupės arginine pakeitimas nechiraline vandeniliu atpalaiduojančia molekule. Svarbiausi arginino dariniai šiame kontekste yra noragmatinas (N-(3-aminopropil)-guanidinas) ir agmatinas (N-(4-aminobutil)guanidinas). Kalbant bendriau, besikeičiančio ilgio grandinės ω - aminoalkilo guanidinais yra svarbūs kaip peptido struktūriniai blokai, ypač kaip arginino galo peptide pakaitai.

Anksčiau žinomi bendro tipo peptidų struktūros blokų

———— NH-C(=NH)-NH-|CH₂|_n-NH - panaudojimo pavyzdžiai
yra, pavyzdžiui:

5

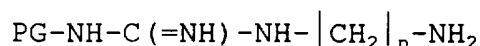
JAV patentas Nr. 4 387 049, atskleidžiantis pavyzdį,
kai n=3 (noragmatinas) ir

10

JAV patentas Nr. 4 346 078, atskleidžiantis pavyzdį,
kai n=4 (agmatinas).

15

Laisva guanidino grupė —|NH-C(=NH)-NH₂| sudaro sinte-
zės sunkumų ir tam, kad būtų naudinga sintezėje,
struktūros blokai reikalauja apsauginės grupės (PG),
kuri gali būti atskirta nuo guanidino grupės
pageidaujamoje sintezės stadijoje



20

Dažnai naudojamos apsauginės grupės guanidino grupei
anginine yra, pavyzdžiui, alkoksikarbonilai, tokie kaip
t-butoksikarbonilas (Boc) ir aralkoksikarbonilai, tokie
kaip benziloksikarbonilas (Z), žiūrėti, pavyzdžiui,
Wünsch E. "Methoden der Organischen Chemie (Houben
Weyl), Synthesen von Peptiden", 1974, 15/1, 506 ff. ir
Rzeszotarska Masiukiewicz Org. Prep. Proc. Int.
1988, 20, 427 ff.

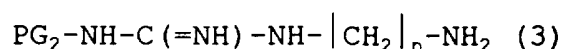
25

30

Pažymėjimai Boc ir Z yra naudojami toliau pateikiamame
aprašyme kaip atitinkamai t-butoksikarbonilo ir
benziloksikarbonilo pažymėjimai.

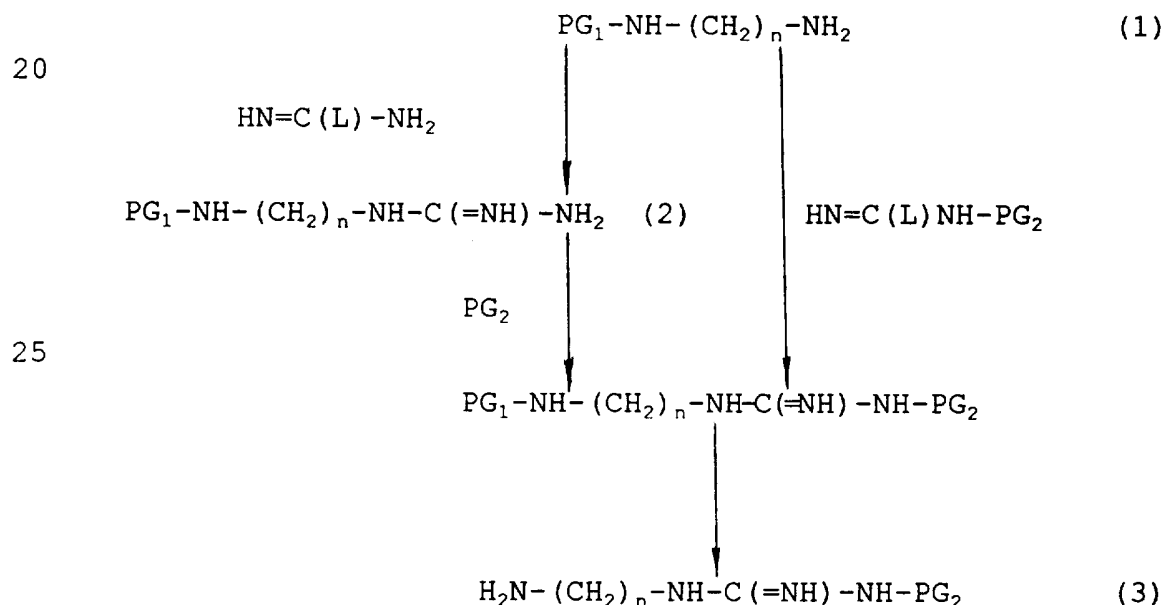
Guanidino apsaugoti ω - aminoalkilo guanidinai

35



paprastai yra gaunami, pradedant nuo mono- apsaugotų diaminoalkanų (1), kuriuose laisva amino grupė reaguoja su elektrofiliiniu guanilininimo reagentu $\text{HN}=\text{C}(\text{L})-\text{NH}_2$, kur L yra atskylanti grupė, paprastai naudojama guanidinių sintezėje. Šia reakcija gaunamas amino apsaugotas ω -aminoalkilo guanidinas (2), iš kurio po guanidino grupės apsaugojimo antra apsaugine grupe (PG_2) ir amino apsauginės grupės (PG_1) deblokavimo gaunamas pageidaujamas $\text{PG}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-|\text{CH}_2|_n-\text{NH}_2$ (3). Šiame būde apsauginės grupės turi būti ortogonalios. Guanilininimo reagentų pavyzdžiai, kurie gali būti panaudoti, yra $\text{L}=\text{OMe}$, SMe , pirazol-1-ilas, 3,5-dimetil-pirazol-1-ilas ir SO_3H . Neseniai atliktuose tyrinėjimuose pasiūlytas antros apsauginės grupės PG_2 įvedimas guanilininimo reagentu. Toks būdas supaprastina tiesinę sintezę ir sutrumpina ją viena stadija ($1 \Rightarrow 3$), žiūrėti 1 schemą.

1 schema



Aukščiau pasiūlyti guanilininimo reagentai $|\text{PG}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{L})=\text{NH}|$, nešantys apsauginę grupę, naudojami guanidinių sintezėje guanidino grupės sukūrimui, yra tokie:

L/PG₂:

3,5-dimetil-pirazo-1-il/NO₂ ir 3,5-dimetil-pirazo-1-
ilas/tozilas;

5

MeS/NO₂;

MeS/tezilas (žiūrėti, pavyzdžiui, Int. J. Peptide Res.
1991, 37, 425);

10

MeO/benziloksikarbonilas (žiūrėti, pavyzdžiui,
DE 3 222 342 A 1)

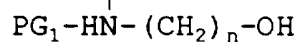
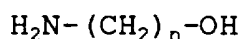
15

MeS/benziloksikarbonilas (žiūrėti, pavyzdžiui,
GB 2 085 444 A)

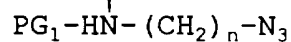
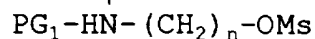
Mono apsaugotas diaminas paprastai yra gaunamas iš
atitinkamo alkoholio pagal keturių stadijų būdą,
parodytą 2 schemeje (žiūrėti, pavyzdžiui, Mattingly,
20 Synthesis, 1990, 366).

2 schema

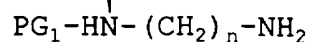
25



30

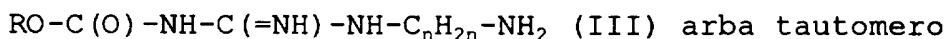


35



Todėl žinomi šioje srityje būdai iš viso reikalauja 6-7 sintezės stadijų, kad būtų gautos guanidino apsaugotos ω - aminoalkilo guanidinas $PG_2-NH-C(=NH)-NH-|CH_2|_n-NH_2$ (3). Žiūrėti abi 1 ir 2 schemas. Tokie junginiai, kur apsauginė grupė (PG) yra alkoksikarbonilas arba arilalkoksikarbonilas, toks kaip, pavyzdžiui, t-butoksikarbonilas arba benzil-oksikarbonilas, dabar gali būti gauti efektyviau viena sintezės stadija, panaudojant šio išradimo būdą.

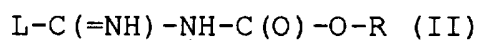
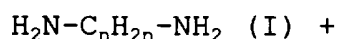
Ši išradimą galima laikyti žinomų šioje srityje aminoalkilo guanidinių gavimo būdų patobulinimu. Be to, šis išradimas yra įnašas į simetrinių substratų desimetrizavimo, tiksliau, simetrinių diaminų desimetrizavimo meną. Šis išradimas pateikia naują ir efektyvų guanidino apsaugoto ω - aminoalkilo guanidino, kurio bendra formulė



$R-O-C(O)-N=C(NH_2)-NH-C_nH_{2n}-NH_2$ arba jų druskų gavimo būdą, kurioje R yra alkilo arba arilalkilo grupė ir n yra sveikas skaičius nuo 2 iki 18. R geriau yra liekana, duodanti kristalinį produktą. Konkrečiau, pagal šį būdą vykdoma reakcija simetrinio pirminio 1,n-diaminoalkano (I) su guanilinio reagentu (II), nešančiu apsauginę grupę, taip gaunant apsaugotą ω - aminoalkilo guanidiną (III) viena stadija, parodyta 3 schemoje.

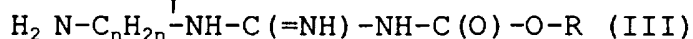
3 schema

30



35

-HL



Šis išradimas smulkiai paaiškinamas toliau pateikiamame aprašyme ir ypač pridedamuose pavyzdžiuose. Būdo pagal šį išradimą įgyvendinime, kuriam teikiama pirmenybė,

5 diaminas (I) gali būti parinktas iš 1,n-diaminų, kurių bendra formulė $\text{NH}_2\text{-C}_n\text{H}_{2n}\text{-NH}_2$, kurioje $\text{-C}_n\text{H}_{2n}\text{-}$ yra linijinė arba šakota alkilo grupė ir n yra sveikas skaičius nuo 2 iki 18, geriau linijinė alkilo grupė, kur n yra nuo 2 iki 12, ir ypač kur n yra nuo 2 iki 5, 8 arba 12.

10 Guanilino reagentas gali būti parinktas iš grupės junginių, kurių bendra formulė yra $\text{ROC(O)-N=C(L)-NH}_2$ (II), arba jų tautomerų ROC(O)-NH-C(L)=NH arba vieno iš jų druskų. R yra parenkamas iš grupės, susidedančios iš linijinės arba šakotos $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -alkilo grupės, geriau 1-4 anglies atomų alkilo grupės, tokios kaip metilas, etilas, linijinis arba šakotas propilas ir butilas, geriau t-butilas, ir arilalkilo grupė, tokia kaip benzilas arba pakeistas benzilas, geriau benzilas. L yra atskylanti grupė, kuri naudinga

15 guanilino reakcijoje, tokia kaip R^2O , R^2S , pirazolilas ir pakeistas pirazolilas, geriau 3,5-dimetil-pirazolilas, kur R^2 yra žemesnysis alkilas, geriau linijinės 1-4 anglies atomų grandinės alkilas, ir metilas bei etilas yra tinkamiausi.

25 Reakcija gali būti vykdoma, dalyvaujant tirpikliui arba be jo, bet geriau reakciją vykdyti be tirpiklio. Jei naudojamas tirpiklis, tai gali būti aromatinis angliavandenilis, toks kaip alkilbenzenas, konkrečiau, toluenas arba ksilenas; angliavandenilis, kuris gali būti linijinis arba šakotas, ciklinis arba aciklinis, toks kaip heksanas, heptanas arba cikloheksanas; alkilo nitrilas, toks kaip acetonitrilas; alkoholis, toks kaip izopropanolis; arba vanduo.

30 Diamine yra dvi amino grupės, kurios gali būti guanilintos. Kad būtų nuslopintos pašalinės reakcijos,

35

- kuriose abi amino grupės yra guanilintos, reakcija vykdoma, naudojant bent stechiometrinį diamino reagento kiekį, lyginant su guanilinimo reagentu, geriau naudojant diamino reagento perteklių. Reakcija gali
- 5 būti vykdoma, naudojant apie 1-10 mol ekvivalentų arba geriau 1,5-6 ekvivalentus, arba geriausiai 2-4 diamino reagento ekvivalentus, lyginant su guanilinimo reagentu.
- 10 Pagal šio išradimo procesą, reagentai ir tirpiklis gali būti pridėti į reakcijos indą bet kuria tvarka tinkamoje temperatūroje. Geriau reagentus ir galimai tirpiklius(i) sumaišyti kambario temperatūroje. Reakcija gali būti vykdoma maždaug 20-80°C temperatūroje,
- 15 geriau 40-60°C temperatūroje. Reakcijos laikas yra apie 1-60 val., geriau 2-48 valandos. Kai reakcijos laikas yra prailginamas, guanidino apsaugotas aminoalkilo guanidinas, gautas iš diaminų, kur $n=2,3$ arba 4, t.y. diamino etano, propano arba diamino butano, gali
- 20 patirti intramolekulinę ciklizaciją, sudarydamas 5,6 ir 7 narių ciklinį guanidiną kaip šalutinį produktą. Todėl reakcijos su šiais aminais turėtų būti baigiamos, kai apie 80-98%, arba geriau apie 85-95%, o geriausiai apie 90-95% guanilinimo reagento yra sunaudota. Reakcija
- 25 paprastai kontroliuojama PSC (plonasluoksne chromatografija) arba DESC (didelio efektyvumo skystine chromatografija), žiūrėti pridedamus pavyzdžius.
- Svarbus šio išradimo būdo pranašumas yra guanidino
- 30 apsaugoto aminoalkilo guanidino išskyrimas kristalizacija (nusodinimu). Pagal šį išradimą, kristalizacija gali įvykti, kai susidaro produktas, arba kaip kita stadija, pasibaigus reakcijai, sutrinant su tinkamu tirpikliu arba tirpiklių mišiniu, geriau angliavandeniliu, tokiu kaip heptanas. Kristalizacija gali įvykti,
- 35 dalyvaujant nesureagavusiam aminui arba be jo, geriausia dalyvaujant nesureagavusiam diaminui.

Nesureagavęs aminos gali būti atskirtas prieš kristalizaciją vakuumine distiliacija.

5 Kitas svarbus šio išradimo pranašumas yra didelis būdo efektyvumas, gaunant produktą, ypač kai nenaudojamas tirpiklis, kur iš 300 ml reakcijos mišinio gaunama apie 100 g produkto.

10 Guanilino reagentai yra gaunami, acilinant O- arba S-alkilizokarbamidą arba 3,5-dimetilpirazolio formamidino nitrata pagal anksčiau žinomus būdus arba jų modifikacijas, žiūrėti literatūros nuorodas aukščiau. Kai kurie iš guanilino reagentų, naudojamų šio išradimo būde, yra iš esmės nauji junginiai.

15 Pagal šio išradimo būdą guanidino apsaugotas aminoalkilo guanidinas yra kristalinamas kaip laisva bazė, gaunant gryną nevalytą produktą, pavyzdžiui, filtravimu arba centrifūgavimu. Šis produktas, jei reikia, 20 gryninamas perkristalinant, ištirpinant poliariniame tirpiklyje, tokiaime kaip alkoholis, pavyzdžiui, metanolis, po to sutrinant su nepoliariniu tirpikliu, tokiu kaip angliavandenilis arba alkilbenzolas, toks kaip toluenas arba ksilenas. Produktas gali būti 25 nusodintas ir išgrynintas kaip druska su tinkama rūgštimi, tokia kaip druskos rūgštis.

Išradimo pailiustravimui toliau pateikiami pavyzdžiai, kuriais išradimas neapriojamas. Reakcijos buvo kontroliuojamos PSC (silicio dioksidas, metileno chloridas/ 30 etanolis/amonio hidroksidas (vand., 25%)=85/15/4), vizualizuojant UV (254 nm) arba jodu; arba DESC (UV, 210 nm), panaudojant silicio dioksido kolonėlę (Merck, RP atrinktas B), eliucijai panaudojant 30% 35 acetonitrilą, 70% vandeninį $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ (50 mM, pH=3). BMR - spektrai buvo registruojami 200 MHz Bruker FT-

spektrometru ir poslinkiai (d) yra pateikti m.d. tetrametilsilano (TMS) atžvilgiu.

PAVYZDŽIAI

5

N-(3-aminopropil)-N'-benziloksikarbonilo guanidino
(IIIa) gavimas

1 pavyzdys

10

I 1000 ml kolbą su apvaliu dugnu įdėta N-benziloksikarbonil-O-metil-izokarbamido (II-OMe) (150 g, 0,72 mol), tolueno (450 ml, 0,62 ml/mmol) ir 1,3-diamino propano (Ia) (150 ml, 1,8 mol). Reakcijos mišinys šildomas iki 30 - 40°C ir maišomas 7 valandas, po to maišomas kambario temperatūroje per naktį. Buvo pridėta tolueno (200 ml) ir po 15 minučių maišymo kambario temperatūroje kristalai buvo surinkti filtravimu. Baltas kristalinis produktas perplautas toluenu (4x200 ml) ir išdžiovintas (vakuumas, 30 - 35°C, 8 val.). N-(3-aminopropil)-N'-benziloksikarbonilo guanidino (IIIa) išeiga 118 g (65% teor.).

¹H BMR (1M DCl/D₂O): 7,28 (5H, Ph), 5,11 (2H, s, OCH₂Ph), 3,28 (2H, t, CH₂N-C), 2,92 (2H, s, CH₂NH₂), 1,86 (2H, kv, C-CH₂-C). Lyd. t. 103 - 105°C.

25

2 pavyzdys

I 10 ml apvaliadugnę kolbą įdėta N-benziloksikarbonil-S-metil-izotioikarbamido (II-SMe) (0,45 g, 2,0 mmol), tolueno (3,5 ml) ir 1,3-diamino propano (Ia) (0,22 g, 3,0 mmol). Reakcijos mišinys šildomas iki 40°C ir maišomas 9 valandas, po to maišomas kambario temperatūroje per naktį. Balti kristalai surinkti filtruojant, perplauti toluenu (2x1 ml) ir išdžiovinti (vakuumas, 30 - 35°C, 4 val.). N-(3-aminopropil)-N'-benziloksi-

35

karbonilo guanidino (IIIa) išeiga buvo 0,37 g (74% teor.).

3 pavyzdys

5 N-benziloksikarbonil-1-[3,5-dimetilpirazolil]formamidinas (II-pir) (0,55 g, 2,0 mmol) ir 1,3-diamino propanas (Ia) (0,37 g, 5,0 mmol) maišomi toluole (3,5 ml) 40°C temperatūroje 5 valandas, po to maišomi kambario
10 temperatūroje 1 valandą. Po filtravimo, perplovimo toluenu (2x1 ml) ir išdžiovinimo (35°C, 15 mbar, 2 val.) buvo gauta 0,31 g (62%) (IIIa) junginio kaip kristalinio produkto.

15 4 pavyzdys

Buvo panaudotas 2 pavyzdžio būdas, bet tolue nas pakeistas ksilenu (3,5 ml/2 mmol II-SMe) ir buvo panaudota 1,5 ekvival. diaminopropano (Ia). Reakcijos
20 mišinys maišomas 8 val. 60°C temperatūroje ir per naktį 25°C temperatūroje. Po filtravimo, perplovimo (ksilenu) ir išdžiovinimo gauta 0,35 g (70%) IIIa.

5 pavyzdys

25 Buvo panaudotas 1 pavyzdžio būdas, bet tolue nas pakeistas ksilenu (3,5 ml/2 mmol II-OMe) ir panaudota 4 ekviv. diaminopropano (Ia). Reakcijos mišinys maišo-
30 mas 40°C temperatūroje 12 valandų, po to 25°C temperatūroje 3 val. Po filtravimo, perplovimo (toluenu) ir išdžiovinimo gauta 0,31 g (62%) IIIa.

6 pavyzdys

35 Buvo panaudotas 1 pavyzdžio būdas, bet tolue nas buvo pakeistas n-heksanu (3,5 ml/2 mmol II-OMe) ir buvo panaudota 2,0 ekviv. diaminopropano (Ia). Reakcijos

mišinys maišomas 40°C temperatūroje 2 valandas ir 25°C temperatūroje 1 valandą. Po filtravimo, perplovimo (heksanu) ir išdžiovinimo gauta 0,45 g (85%) IIIa.

5 **7 pavyzdys**

10 Buvo panaudotas 1 pavyzdžio būdas, bet tolueas pakeistas cikloheksanu (3,5 ml/2 mmol II-OMe) ir panaudota 2,0 ekvivalentai diaminopropano (Ia). Reakcijos mišinys maišomas 40°C temperatūroje 3 valandas ir 25°C temperatūroje 0,5 valandos. Po filtravimo, perplovimo (cikloheksanu) ir išdžiovinimo gauta 0,45 g (85%) IIIa.

15 **8 pavyzdys**

15 Buvo panaudotas 1 pavyzdžio būdas, bet tolueas buvo pakeistas acetonitrilu (3,5 ml/2 mmol II-OMe) ir panaudota 2,0 ekviv. diaminopropano (Ia). Reakcijos mišinys maišomas 40°C temperatūroje 2 valandas, 25°C temperatūroje 1 valandą ir 0°C temperatūroje 0,5 valandos. Po filtravimo, perplovimo (acetonitrilu) ir išdžiovinimo buvo gauta 0,09 g (18%) IIIa.

20 **9 pavyzdys**

25 N'-Benziloksikarbonil-O-metil-izokarbamidui (0,42 g, 2,0 mmol) ir 1,3-diaminopropanui (Ia) (0,37 g, 5,0 mmol) leista reaguoti izopropanolyje (1 ml) 40°C temperatūroje. Po 7 valandų maišymo pridėta n-heksano (3,5 ml) ir reakcijos mišinys maišomas 0,5 valandos 25°C temperatūroje, po to nufiltruotas. Kristalai perplauti heksanu (2x1 ml) ir išdžiovinti, taip gaunant 0,35 g (70%) IIIa.

10 pavyzdys

N'-Benziloksikarbonil-O-metil-izokarbamidas (II-OMe) (10.0 g, 0,048 mol) ir 1,3-diaminopropanas (Ia) (17,8 g, 0,240 mol) maišomi 20°C temperatūroje 18 valandų ir 0°C temperatūroje 0,5 valandos. Kristalinis produktas surinktas filtracija, perplautas toluenu (4x15 ml) ir išdžiovintas vakuumė (35°C, 3 val.), taip gaunant 8,2 g (68%) baltų kristalų IIIa.

10

11 pavyzdys

II-OMe (0,42 g, 2,0 mmol) ir Ia (0,88 g, 12 mmol) mišinys maišomas 40°C temperatūroje 2,5 valandos ir 25°C temperatūroje 1 valandą, po to buvo pridėta tolueno (3,5 ml). Po reakcijos mišinio maišymo 1 valandą kristalai surinkti filtravimu, perplauti toluenu (2x1 ml) ir išdžiovinti (35°C, 15 mmHg, 16 valandų). Išeiga 0,21 g (42%) IIIa.

20

12 pavyzdys

N-benziloksikarbonil-O-etil-izokarbamido (II-OEt) (0,16 g, 0,7 mmol), tolueno (1,3 ml) ir 1,3-diaminopropano (Ia) (0,13 g, 0,7 mmol), mišinys buvo maišomas 40°C temperatūroje 8 valandas ir kambario temperatūroje 48 valandas. Kristalinis produktas surinktas filtruojant, perplautas toluenu (2x1 ml) ir išdžiovintas vakuumė (35°C, 2 val.), taip gaunant 0,09 g (51%) baltų kristalų IIIa.

30

N-(3-aminopropil)-N'-benziloksikarbonilo guanidino gryninimas

13 pavyzdys

N-(3-Aminopropil)-N'-benziloksikarbonilo guanidinas (IIIa) (1,0 g) ištirpintas MeOH (3 ml) ir pridėta
5 tolueno (10 ml). Reakcijos mišinys redukuotas (apytik-
riai 50%) vakuume ir šaldomas 1 valandą. Kristalai
surinkti filtruojant ir išdžiovinti vakuume. IIIa
išeiga 0,89 g (89%).

14 pavyzdys

Į maišomą N-(3-aminopropil)-N'-benziloksikarbonilo gua-
nidino (IIIa) (4,0 g, 16,0 mmol), 2-propanolio (22 ml)
ir metanolio (9 ml) tirpalą kambario temperatūroje per
15 30 minučių pridėta HCl/2-propanolio, 5M, (13 ml,
64 mmol). Reakcijos mišinys buvo maišomas kambario
temperatūroje 30 minučių. Buvo pridėta N-(3-
aminopropil)-N'-benziloksikarbonilo guanidino chlorido
(apytikriai 2 mg), ir iš karto iškrito nuosėdos.
20 Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje
2 valandas, po to maišomas 5°C temperatūroje
1,5 valandos. Kristalinis produktas surinktas
filtruojant, perplautas 2-propanoliu/metanolium=6/1
(2x10 ml), ir išdžiovintas vakuume (35°C, 2 val.), taip
25 gaunant 4,26 g (82%) baltų N-(3-aminopropil)-N'-
benziloksikarbonilo guanidino dihidrochlorido kristalų
(IIIa x 2 HCl).

N-(4-aminobutil)-N'-benziloksikarbonilo guanidino (IIIb)
30 gavimas

15 pavyzdys

N-benziloksikarbonil-O-metil-izokarbamido (0,42 g,
35 2,0 mmol), tolueno (3,5 ml) ir 1,4-diamino butano (Ib)
(0,26 g, 3,0 mmol) mišinys buvo maišomas 60°C tempera-
tūroje 20 valandų, 25°C temperatūroje 1,5 valandos ir

0°C temperatūroje 2 valandas. Baltas kristalinis produktas nufiltruotas, perplautas su toluenu (2x1 ml) ir išdžiovintas (vakuumė, 30-35°C, 2,5 val.). N-(4-amino-butyl)-N'-benziloksikarbonilo guanidino (IIb) išėiga 0,36 g (68% teor.)

¹H BMR (1M DCL/D₂O): 7,28 (5H, Ph), 5,10 (OCH₂Ph), 3,20 (2H, t, CH₂N-C), 2,87 (2H, t, CH₂-NH₂), 1,4-1,6 (4H, C-CH₂CH₂-C). Lyd. t.=110-111°C.

16 pavyzdys

N-benziloksikarbonil-S-metil-izotiokarbamido (II-SMe) (0,45 g, 2,0 mmol), tolueno (3,5 ml) ir 1,4-diamino butano (Ib) (0,26 g, 3,0 mmol) mišinys maišomas 40°C temperatūroje 20 valandų ir 25°C temperatūroje 12 valandų. Baltas kristalinis produktas nufiltruotas, perplautas toluenu (2x1 ml) ir išdžiovintas (vakuumė, 30-35°C, 2 val.). N-(4-aminobutyl)-N'-benziloksikarbonilo guanidino (IIb) išėiga buvo 0,24 g (45% teor.).

17 pavyzdys

Buvo panaudotas 15 pavyzdžio būdas, bet toluenas buvo pakeistas ksilenu ir reakcijos mišinys maišomas 40°C temperatūroje 26 valandas bei 25°C temperatūroje 5 valandas. Po filtravimo, perplovimo (ksilenu) ir išdžiovinimo buvo gauta 0,36 g (68%) IIb.

18 pavyzdys

Buvo panaudotas 15 pavyzdžio būdas, bet reakcija vykdoma be tirpiklio ir panaudota 6 ekviv. diaminobutano (Ib). Reakcijos mišinys maišomas 40°C temperatūroje 2 valandas ir 0°C temperatūroje 1 valandą. Po filtravimo, perplovimo (4x1 ml tolueno) ir išdžiovinimo gauta 0,18 g (68%) IIb.

Ivairių III formulės junginių gavimas

5 **19 pavyzdys. N-(2-Aminoetil)-N'-benziloksikarbonilo
guanidinas.**

10 N-benziloksikarbonil-O-metil-izokarbamido (II-OMe) (0,42 g,
2,0 mmol) ir 1,2-diaminoetano (1c) (0,72 g, 12 mmol)
mišinys buvo maišomas 40°C temperatūroje 3 valandas ir
25°C temperatūroje 1 valandą. Kristalai surinkti
filtruojant. Baltas kristalinis produktas perplautas
toluenu (4x1 ml), ir išdžiovintas (vakuumas, 30-35°C,
2 valandos). N-(2-aminoetil)-N'-benziloksikarbonilo
guanidino (IIIc) išeiga 0,28 g (60% teor.).

15 ¹H BMR (1M DCl/D₂O): 7,28 (5H, Ph), 5,11 (2H, s, OCH₂Ph),
3,54 (2H, t, CHN-C), 3,13 (2H, t, CH₂NH₂). Lyd.t.:
106-113°C.

20 **20 pavyzdys. N-(2-Aminoetil)-N'-benziloksikarbonilo
guanidinas**

25 Buvo panaudotas 19 pavyzdžio būdas, bet naudojama
2,5 ekviv. diaminoetano ir reakcija vykdoma toluene
(3,5 ml/2 mmol II-OMe). Reakcijos mišinys maišomas 40°C
temperatūroje 23 valandas ir 25°C temperatūroje
1 valandą, tada filtruotas. Po perplovimo ir išdžio-
vinimo gauta 0,32 g (68%) IIIc.

30 **21 pavyzdys. N-(5-Aminopentil)-N'-benziloksikarbonilo
guanidinas**

35 N-benziloksikarbonil-O-metil-izokarbamido (II-OMe) (0,42 g,
2,0 mmol), tolueno (3,5 ml) ir 1,5-diaminopentano (0,50,
5,0 mmol) mišinys maišomas 40°C temperatūroje
48 valandas. Reakcijos mišinys sukonzentruotas vakuume
(35°C, 0,3 mbar), taip gaunant nevalytą produktą, kuris

kristalintas, pridedant tolueno, po to heptano. N-(5-aminopentil)-N'-benziloksikarbonilo guanidinas (IIId) išeiga buvo 0,3 g (60% teor.).

5 ^1H BMR (CDCl_3): 7,3 (5H, Ph), 5,04 (2H, s, OCH_2Ph), 3,16 (2H, t, $\text{CH}_2\text{N-C}$), 2,62 (2H, t, CH_2NH_2), 1,3-1,4 (6H, m).

22 pavyzdys. N. (8-Aminooktil)-N'-benziloksikarbonilo guanidinas

10

N-benziloksikarbonil-O-metil-izokarbamido (II-OMe) (0,42 g, 2,0 mmol) ir 1,8 diaminoktano (1e) (0,72 g, 12 mmol) mišinys toluene (3,5 ml) maišomas 40°C temperatūroje 24 valandas ir 6°C temperatūroje 15 1 valandą. Kristalai surinkti filtruojant. Baltas kristalinis produktas perplautas toluenu (3x1 ml) ir išdžiovintas (vakuumas, $30-35^\circ\text{C}$, 2 val.). N-(8-aminooktil)-N'-benziloksikarbonilo guanidino (IIIf) išeiga 0,32 g (50% teor.).

20

^1H BMR (CDCl_3): 7,33 (5H, Ph), 5,06 (2H, s, OCH_2Ph), 3,03 (2H, t, $\text{CH}_2\text{-N-C}$), 2,64 (2H, t, $\text{CH}_2\text{-NH}_2$), 1,2-1,4 (12H). Lyd.t.: $108-112^\circ\text{C}$.

25

23 pavyzdys. N-(12-Aminododecil)-N'-benziloksikarbonilo guanidinas

30

N-benziloksikarbonil-O-metil-izokarbamido (II-OMe) (0,42 g, 2,0 mmol), tolueno (3,5 ml) ir 1,12-diaminododekano (If) (1,02 g, 5,0 mmol) mišinys buvo maišomas 40°C temperatūroje 12 valandų ir 20°C temperatūroje 1 valandą. Kristalinis produktas buvo surinktas filtruojant, perplautas toluenu (3x1 ml), išdžiovintas vakuume (35°C , 1,5 val.), taip gaunant 0,55 g (73%) N-(12-aminododecil)-N'-benziloksikarbonilo 35 guanidino (IIIf) baltų kristalų.

^1H BMR (CDCl_3): 7,36-7,28 (5H, Ph), 5,08 (2H, s, PCH_2Ph), 3,07 (2H, t, $J=7,0$, H-1), 2,66 (2H, t, $J=7,0$, H-12), 1,42-1,26 (16H, m, CH_2)

5 **24 pavyzdys. N-(3-aminopropil)-N'-tretbutoksikarbonilo guanidinas**

Tret-butoksikarbonil-1-(3,5-dimetilpirazolil)-formamido (0,38 g, 1,5 mmol) ir 1,3-diaminopropano (0,53 g, 7,5 mmol) mišinys maišomas kambario temperatūroje 10 17 valandų. Kristalinis produktas buvo surinktas filtruojant, perplautas toluenu (2x0,7 ml) ir išdžiovintas vakuume (35°C, 1,5 val.), taip gaunant 0,15 g (47%) N-(3-aminopropil)-N'-tret-butoksikarbonilo 15 guanidino baltų kristalų (IIIg).

^1H BMR (CDCl_3): 3,33 (2H t, $J=5,8$, H-1, 2,80 (2H, t, $J=6,0$, H-3, 1,63 (2H, kv, $J=6,0$ H-2), 1,44 (9H, s, CH_3 Boc).

20

Guanilininimo reagentų gavimas

25 pavyzdys. N-benziloksikarbonilo 1-(3,5-dimetilpirazolil)formamidinas (II-pir).

25

I maišomą natrio hidroksido (2,5 g, 62 mmol) ir 3,5-dimetilpirazolil-1-formamidino nitrato (5,0 g, 24,1 mmol) tirpalą vandenyje (60 ml) 0°C temperatūroje per 10 minučių buvo pridėta benzilo chloroformiato (4,35 g, 23,0 mmol). Šaldymo vonia nuimta ir reakcijos mišinys 30 maišomas kambario temperatūroje 4,5 valandos. Kristalinis produktas surinktas filtruojant, perplautas šaltu vandeniu (2x20 ml) ir išdžiovintas vakuume (35°C, 26 val.), taip gaunant 4,34 g (69%) II-pir baltų 35 kristalų.

BMR (CDCl₃): 7,4-7,3 (5H, Ph), 5,95 (1H, s, C=CH-C), 5,20 (2H, s, OCH₂Ph), 2,64 (3H, s, CH₃), 2,21 (3H, s, CH₃).

26 pavyzdys. N-Benziloksikarbonil-O-etil-izokarbamidas (II OEt)

N-benziloksikarbonil-O-metil-izokarbamido (II-OMe) (0,42 g, 2,0 mmol), etanolio (10 ml) ir sieros rūgšties (95%, 0,33 g, 5,8 mmol) mišinys maišomas 40°C temperatūroje 14 valandų. Reakcijos mišinys filtruotas, išgarintas ir išdžiovintas (eliucija) su 0, 1,25, 2,5, 5, 10, 20, 40, 80 ir 100% etilacetatu/n-heksanu per silikagelio kolonėlę, taip gaunant 0,49 g (15%) skaidraus II-OEt aliejaus.

¹H BMR (CDCl₃): 7,40-7,30 (5H, Ph), 5,15 (2H, s, OCH₂Ph), 4,32 (2H, kv, J=7,2, OCH₂Me), 1,27 (3H, t, J=7,1, CH₃).

27 pavyzdys. Tret-butoksikarbonil-1-(3,5-dimetilpirazolil)-formamidinas

Į maišomą natrio hidroksido (2,5 g, 62 mmol) ir 3,5-dimetilpirazolil-1-formamidino nitrato (5,0 g, 24,1 mmol) tirpalą vandenyje (60 ml) 5°C temperatūroje per 1 minutę buvo pridėta di-tret-butyl-karbonato (4,78 g, 21,9 mmol). Reakcijos mišinys maišoma 4 valandas 5°C temperatūroje ir po to per naktį kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys ekstrahuotas etilacetatu (2x25 ml), išgarintas ir išplautas (eliucija) 0, 1,25, 2,5, 5, 10, 20, 40, 80 ir 100% etilacetatu/n-heksanu per silikagelio kolonėlę, taip gaunant 3,31 g (62%) skaidraus tretbutoksikarbonil-1-(3,5-dimetilpirazolil)-formamidino aliejaus.

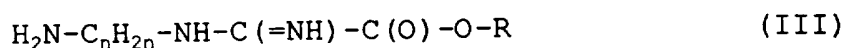
¹H BMR (CDCl₃): 2,62 (3H, s, CH₃), 2,19 (3H, s, CH₃), 1,50 (9H, s, CH₃)

Geriausias šiuo metu žinomas šio išradimo būdas yra aprašytas 10 pavyzdyje.

- 5 Išradimo būdas yra bendras ir gali būti efektyviai įgyvendintas viena stadija, gaunant labai gryną naudingos išieigos produktą.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Aminoalkilo guanidinių, kurių bendra formulė III:



5

jų tautomerų arba jų druskų gavimo būdas, b e s i s -
k i r i a n t i s tuo, kad vykdo reakciją diamino,
kurio bendra formulė I:



10

su guanilininio reagentu, kurio formulė II:



15 jo tautomeru arba jo druska, kur formulėse $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$ yra
linijinė arba šakota alkilo grupė, n yra sveikas
skaičius nuo 2 iki 18;

20 R yra parenkamas iš grupės, sudarytos iš linijinės arba
šakotos C_1-C_{12} -alkilo grupės, tokios kaip žemesniojo
alkilo grupė, ir arilalkilo grupės, tokios kaip
benzilas arba pakeistas benzilas;

ir

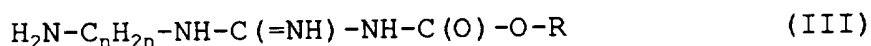
25 L yra paliekanti grupė, parinkta iš grupės,
susidedančios iš bendrų formulių R^2O , R^2S junginių,
pirazolo ir pakeisto pirazolilo, kur R^2 yra žemesniojo
alkilo grupė.

30 2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$ yra žemesniojo alkilo grupė, kur n yra
sveikas skaičius nuo 2 iki 12.

3. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad $-C_nH_{2n}-$ yra linijinė alkilo grupė, kur n yra sveikas skaičius nuo 2 iki 5, 8 arba 12, o R yra t-butilo arba benzilo grupė.
- 5 4. Būdas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad n yra 3 ir R yra benzilo grupė.
- 10 5. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad nurodytą reakciją vykdo tirpiklyje arba be jo, geriau be tirpiklio; arba jei tirpiklis naudojamas, tai geriau naudoja aromatinį angliavandenilį, toki kaip alkilbenzolą, tiksliau, tolueną arba ksileną, kuriame angliavandenilis yra linijinis arba šakotas, ciklinis
15 arba aciklinis, toks kaip heksanas, heptanas arba cikloheksanas; alkilo nitrilą, toki kaip acetonitrilą; alkoholi, toki kaip izopropanolį; arba vandenį.
- 20 6. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad nurodytą reakciją vykdo su bent stechiometrinio diamino reagento kiekiu, geriau 1-10 mol ekvivalentų diamino reagento, lyginant su guanilino reagentu.
- 25 7. Būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad naudoja 1,5 - 6 mol ekvivalentų diamino reagento, lyginant su guanilino reagentu, geriau 2 - 4 mol ekvivalentai.
- 30 8. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad nurodytą reakciją vykdo maždaug 20-80°C temperatūroje, geriau maždaug 40-60°C temperatūroje.
- 35 9. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad III junginį išskiria iš reakcijos mišinio nusodinant jį kristalinio produkto pavidale.

10. Būdas pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad III junginį nusodina rūgštimi, geriau druskos rūgštimi.

5 11. Junginys, kurio formulė yra III



jo tautomeras arba jo druska, kurioje $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$ yra linijinė arba šakota alkilo grupė, n yra sveikas
10 skaičius nuo 2 iki 18, R yra parenkamas iš grupės, susidedančios iš linijinės arba šakotos C_1-C_{12} alkilo grupės, tokios kaip žemesnysis alkilas, ir arilalkilo grupės, tokios kaip benzilas arba pakeistas benzilas, su sąlyga, kad kai $n=3$, R yra ne benzilas, ir kai $n=4$,
15 R yra ne t-butilas arba benzilas.

12. Junginys pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$ yra linijinio alkilo grupė, kur n yra sveikas skaičius nuo 2 iki 12.

20

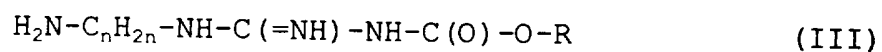
13. Junginys pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$ yra linijinio alkilo grupė, kur n yra sveikas skaičius nuo 2 iki 5, 8 arba 12, ir R yra t-butilo arba benzilo grupė.

25

14. N-(3-aminopropil)-N'-t-butiloksikarbonilo guanidinas, N-(2-aminoetil)-N'-benziloksikarbonilo guanidinas, N-(5-aminopentil)-N'-benziloksikarbonilo guanidinas, N-(8-aminooktil)-N'-benziloksikarbonilo guanidinas
30 ir N-(12-aminododecil)-N'-benziloksikarbonilo guanidinas.

15. N-benziloksikarbonil-1-[3,5-dimetilpirazolil]formamidinas ir t-butoksikarbonil-1-(3,5-dimetilpirazolil)-
35 formamidinas.

16. Junginys, kurio formulė yra III, jo tautomeras arba jo druskos,



- 5 kurioje $-\text{C}_n\text{H}_{2n}$ yra linijinė arba šakota alkilo grupė, n yra sveikas skaičius nuo 2 iki 18 ir R yra parenkamas iš grupės, susidedančios iš linijinės arba šakotos C_1-C_{12} alkilo grupės, tokios kaip žemesnysis alkilas, ir arilalkilo grupės, tokios kaip benzilas arba pakeistas
- 10 benzilas, gautas būdu pagal vieną iš 1 - 9 punktų.