

(19)



(10) **LT 3958 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: **3958**

(51) Int. Cl.⁵: **C07C 279/18**

(21) Paraiškos numeris: **IP1646**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 21**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 07 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 05 27**

(60) SU duomenys: **SU 4831862, 1990 12 03**

(31, 32, 33) Prioritetas: **8903592, 1989 02 16, GB**

(72) Išradėjas:

Balasubramanian Gopalan, GB

(73) Patent savininkas:

THE BOOTS COMPANY PLC, 1 Thane Road West, Nottingham NG2 3AA, GB

(74) Patentinis patikėtinis:

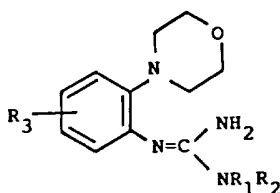
Reda Žabalienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Hipoglikeminių guanidino darinių gavimo būdas

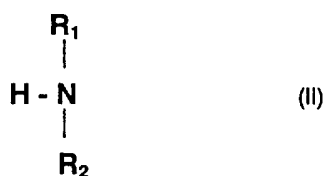
(57) Referatas:

Hipoglikeminiu veikimu pasižyminčių junginių, kurių formulė (I):

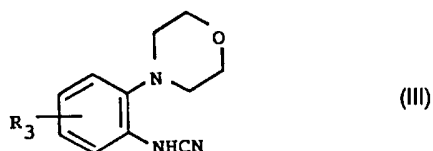


(I),

kurioje NR_1R_2 yra N-metilamino, N,N-dimetilamino, N-etilamino, N-etil-N-metilamino, N-butilamino, N-metil-N-metiltioetilamino, N-metil-N-metoksietilamino, N-alil-N-metilamino, N-etil-N-metoksietilamino, N,N-dialilamino, N'-metilpiperazinilo, dimetilmorfolino, metilpiperidinilo, morfolino, tiamorfolino grupė, o R_3 yra vandenilis, fluoras, chloras, metilas arba metoksigrupė, ir šių junginių farmaciškai tinkamų druskų gavimo būdas, paremtas reakcija tarp amino, kurio formulė (II):



ir junginio, kurio formulė (III):

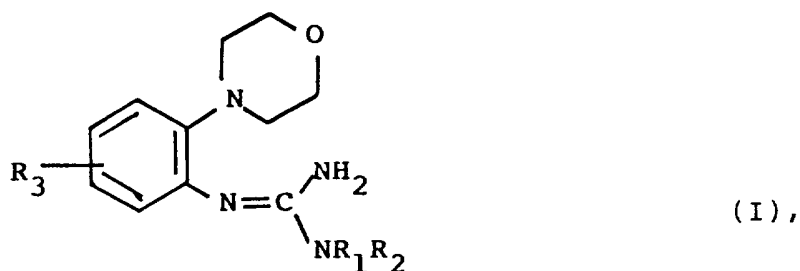


Reakcija vykdoma etanolio tirpale reakcijos mišinio virimo temperatūroje.

Šis išradimas skirtas naujų terapinių medžiagų, naudojamų kaip priešdiabetinės medžiagos, būtent hipoglikeminių medžiagų, gavimo būdui, bei vaistinių medžiagų ir farmacinių kompozicijų, į kurias įeina šie junginiai, gavimo būdams.

JAV patente Nr. 077978 aprašomi biciklinį žiedą turintys amidai, skirti diabetinės nefropatijos ir diabetinės retinopatijos gydymui. Kanados patente Nr. 372219-1 aprašomi glicino dariniai, turintys naftoilo arba tionaftoilo grupę. Panašios struktūros perfluorinti N-metil-N-naftoilglicino dariniai aprašyti JAV patente Nr. 672015. Šie glicino dariniai yra efektyvūs aldozreduktazės inhibitoriai ir pasižymi hipoglikeminiu veikimu. Jie siūlomi naudoti diabeto ir su juo susijusių ligų gydymui.

Konkrečiau, šis išradimas skirtas junginių, kurių formulė (I):



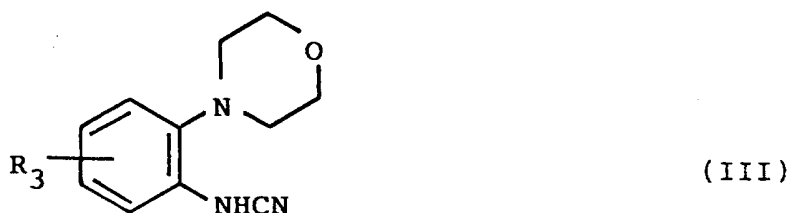
ir jų farmaciškai tinkamų druskų, kur

NR_1R_2 yra N-metilamino, N,N-dimetilamino, N-etilamino, N-etil-N-metilamino, N-butilamino, N-metil-N-metiltioetilamino, N-metoksietil-N-metilamino, N-alil-N-metilamino, N-etil-N-metoksietilamino, N,N-dialilamino, N'-metilpiperazinilo, dimetilmorfolino, metilpiperidino, morfolino, tiamorfolino grupės, ir R_3 yra vandenilis, fluoras, chloras, metilas arba metoksigrupė, gavimo būdui.

Išradime siūlomas būdas apima amino, kurio formulė (II):



tirpalo etanolyje reakciją su junginiu, kurio formulė (III):



kur $-\text{NR}_1\text{R}_2$ ir R_3 turi aukščiau nurodytas reikšmes, atliekamą reakcijos mišinio virimo temperatūroje, išskiriant norimą junginį laisvame pavidale arba farmaciškai tinkamos druskos pavidale.

Specifiniai (I) formulės junginiai yra:

1,1-dimetil-2-(2-morfolinofenil)guanidinas,
 1-metil-2-(2-morfolinofenil)guanidinas,
 1-etil-2-(2-morfolinofenil)guanidinas,
 1-butil-2-(2-morfolinofenil)guanidinas,
 1-etil-1-metil-2-(2-morfolinofenil)guanidinas,
 1-metil-1-(2-metiltioetil)-2-(2-morfolinofenil)guanidinas,
 1-(2-metoksietil)-1-metil-2-(2-morfolinofenil)guanidinas,
 1-alil-1-metil-2-(2-morfolinofenil)guanidinas,
 1-etil-1-(2-metoksietil)-2-(2-morfolinofenil)guanidinas,
 1,1-dialil-2-(2-morfolinofenil)guanidinas,
 N-(2-morfolinofenil)-4-metilpiperazin-1-karboksamidinas,
 N-(2-morfolinofenil)-2,6-dimetilmorfolin-4-karboksamidinas,

N-(2-morfolinofenil)tiamorfolin-4-karboksamidinas,
N-(2-morfolinofenil)-4-metilpiperidin-1-karboksamidinas,
1,1-dimetil-2-(5-chlor-2-morfolinofenil)guanidinas,
1,1-dimetil-2-(5-fluor-2-morfolinofenil)guanidinas,
1,1-dimetil-2-(3-metil-2-morfolinofenil)guanidinas,
1,1-dimetil-2-(4-metoksi-2-morfolinofenil)guanidinas,
1,1-dimetil-2-(5-izobutil-2-morfolinofenil)guanidinas,
N-(2-morfolinofenil)morfolin-4-karboksamidinas arba jų farma-
ciškai tinkamos druskos.

(I) formulės junginiai gali egzistuoti druskų su farma-
ciškai tinkamomis rūgštimis pavidalu. Tokių druskų pavyzdžiais
gali būti hidrochloridai, hidrobromidai, hidrojodidai, sulfa-
tai, nitratai, maleatai, acetatai, citratai, fumaratai, tartra-
tai, sukcinatai, benzoatai, pamoatai ir druskos su rūgščiomis
aminorūgštimis, tokiomis kaip glutamino rūgštis. (I) formulės
junginiai ir jų druskos gali egzistuoti solvatų formoje (pa-
vyzdžiui, hidratų).

Kai kurie (I) formulės junginiai turi vieną arba daugiau
asimetrinių anglies atomų ir egzistuoja įvairiose optiškai ak-
tyviose formose. Jeigu (I) formulės junginiai turi vieną chi-
ralinį centrą, tai junginiai egzistuoja dviejose enantiomeri-
nėse formose, ir šis išradimas apima abi šias enantiomerines
formas ir jų mišinius. Jeigu (I) formulės junginiai turi dau-
giau negu vieną chiralinį centrą, tai junginiai gali egzistuo-
ti diastereoizomerinėse formose. Šis išradimas apima kiekvieną
iš šių diastereoizomerinių formų ir jų mišinius.

Šis išradimas apima taip pat ir farmacinės kompozicijas,
į kurias įeina terapiškai efektyvus (I) formulės junginio kie-
kis kartu su farmaciškai tinkamu skiedikliu arba nešėju.

Junginius naudojant terapijoje, veiklusis junginys gali būti vartojamas peroraliniu, rektaliniu, parenteriniu arba vietiniu būdu, geriausia peroraliniu būdu. Taigi, pagal šį išradimą, terapinės kompozicijos gali turėti bet kokią žinomą farmacinės kompozicijos, skirtos peroraliniam, rektaliniam, parenteriniam arba vietiniam naudojimui, formą.

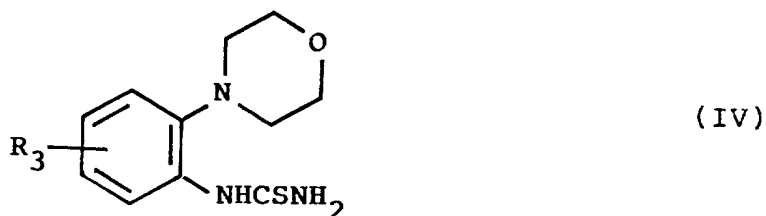
Pagal išradimą, tabletės gali būti pagamintos šios srities specialistams žinomais būdais taip, kad junginio išsiskyrimas būtų ilgalaikis. Jeigu reikia, tokios tabletės gali turėti enterotirpų apvaskalą, gaunamą padengiant žinomais būdais, pavyzdžiui, panaudojant celiuliozės acetatftalatą. Lygiai taip pat tradiciniais būdais gali būti pagaminamos kapsulės, pavyzdžiui, kietos arba minkštos želatinos kapsulės, kuriose yra veiklioji medžiaga su pridėtais užpildais arba be jų, ir, jeigu reikia, gali turėti tirpų žarnyne apvaskalėlį, gaunamą žinomais būdais. Kiekvienoje tabletėje arba kapsulėje tradiciškai gali būti 50-500 mg veikliojo junginio. Kitos kompozicijos, skirtos peroraliniam vartojimui, apima, pavyzdžiui, vandeninius veikliojo junginio tirpalus, vandenines veikliojo junginio suspensijas, į kurias įeina netoksinė suspenduojanti medžiaga, tokia kaip natrio karboksimetilceliuliozė, ir suspensijas, į kurias įeina šio išradimo veiklioji medžiaga tinkamame augaliniame aliejuje, pavyzdžiui, žemės riešutų aliejuje.

Šio išradimo junginių panaudojimui gali būti tinkamos kai kurios kompozicijos, į kurias įeina labai mažų dydžių dalelės, pavyzdžiui, gaunamos skysto malimo būdu.

Pagal šį išradimą, kompozicijose, jeigu pageidaujama, veiklusis junginys gali būti naudojamas deriniuose su kitais farmakologiškai suderinamais ingredientais.

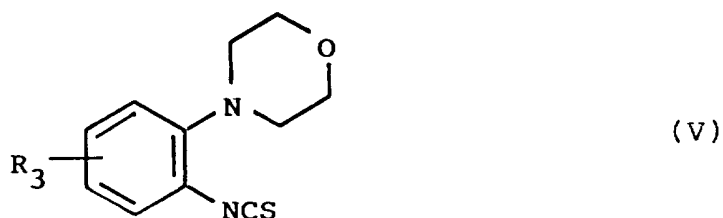
Farmacinės kompozicijos, į kurias įeina terapiškai efektyvus (I) formulės junginio kiekis, gali būti naudojamos žmonių hiperglikemijos gydymui; tokio gydymo atveju (I) formulės junginio kiekis, suvartojamas per dieną, yra 50-3000 mg ribose. Tinkamiausias vartojimo būdas yra per burną.

Junginiai, kurių formulė (III), gali būti gaunami, veikiant (IV) formulės tiokarbamidus:

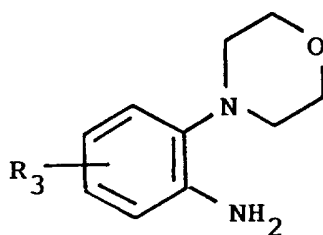


kur R_3 yra vandenilis, fluoras, chloras, metilas arba metoksi-grupė, natrio chloridu, esant bazei, tokiai kaip natrio karbonatas ir vario katalizatoriui, tokiam kaip vario(I) ir vario(II) chloridų mišiniui.

(IV) formulės tiokarbamidus galima gauti, reaguojant aminiakui su izotiocianatu, kurio formulė (V):



(V) formulės junginius galima gauti, veikiant (VI) formulės junginius:



(VI)

tiofosgenu skystoje reakcijos terpėje, tokioje kaip dioksanas.

Junginių, kurių formulė (I), duotų tolimesniuose pavyzdžiuose, hipoglikeminis aktyvumas buvo patvirtintas tokiu testu. Žiurkės, sveriančios po 150-200 g, fiksuojamos 18 valandų, tada po oda įleidžiama gliukozės (800 mg / 4 ml / kg), o po to per gerklę duodama tiriamųjų junginių dozė (x mg / 4 arba 5 ml 2 %-nio agaro / kg). Po 2 ir 4 valandų paimama kraujo iš aki-duobės, ir gliukozės kiekis plazmoje įvertinamas Bekmano gliukozės analizatoriumi, panaudojant specifinį gliukozės oksidavimo metodą (Kadish A.H., Little R.L. and Sternberg J.C., Clin. Chem., 14, 116 (1968)). Po to išskaičiuojamas gliukozės kiekio plazmoje sumažėjimas procentais, lyginant su kontroliniais gyvuliukais, kurie negavo tiriamojo junginio, o gavo tik 2 %-nį agaro homogenatą. Laikoma, kad junginiai šiame teste pasižymi hipoglikeminiu aktyvumu, jeigu jie sukėlė 15 arba daugiau % gliukozės kiekio plazmoje sumažėjimą, esant bet kokioms x reikšmėms iki 200 tiek po 2-jų, tiek ir po 4-rių valandų. Rezultatai, gauti aukščiau aprašytuose testuose esant bet kokioms x reikšmėms, įvertinami ir kiekvieno junginio hipoglikeminis aktyvumas klasifikuojamas pagal tokią skalę. Jei gu konkrečiam x buvo atlikta daugiau negu viena bandymų serija, junginių aktyvumo klasifikacijai imamas vidutinis sumažėjimo procentas.

Junginių, aprašytų toliau duodamuose pavyzdžiuose, aktyvumu duodamas 1-je lentelėje.

1 lentelė

Pvz. Nr.	x	aktyvumas	Pvz. Nr.	x	aktyvumas
1	25	B	11	200	C
2	200	C	12	200	E
3	128	D	13	200	E
4	25	E	14	200	B
5	36	B	15	35	B
6	34	B	16	36	B
7	35	B	17	38	E
8	25	E	18	200	A
9	35	B	19	25	B
10	35	A			

A - daugiau negu 25 % sumažėjimas po 2 valandų ir po 4 valandų nuo junginio įvedimo.

B - daugiau negu 25 % sumažėjimas po 2 valandų, bet mažesnis negu 25 % sumažėjimas po 4 valandų.

C - sumažėjimas 15-25 % ribose po 2 valandų, bet didesnis negu 25 % - po 4 valandų.

D - sumažėjimas 15-25 % ribose tiek po 2 valandų, tiek ir po 4 valandų.

E - sumažėjimas 15-25 % ribose po 2 valandų, bet mažesnis negu 15 % - po 4 valandų.

Ši išradimą iliustruoja toliau duodami pavyzdžiai, kurie neriboja jo apimties. Kiekvieno pavyzdžio galutinis produktas charakterizuojamas elementine analize.

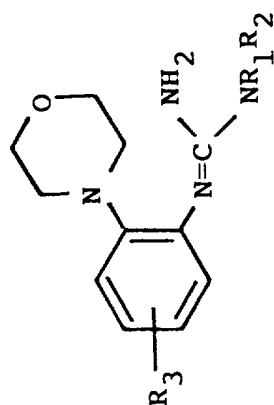
1 p a v y z d y s

1-(2-morfolinofenil)tiokarbamidas (10,6 g) suspenduojamas verdančiame vandenyje (80 ml) ir pridedama karšto kalio hidroksido (26,2 g) tirpalo vandenyje (70 ml). Mišinys pašildomas iki 90 °C ir pridedamos kelios dalys karšto švino acetato trihidrato (17,5 g) tirpalo vandenyje (80 ml). Mišinys pavirinamas su grįžtamu šaldytuvu 10 minučių ir atvėsinaamas iki kambario temperatūros. Tada mišinys filtruojamas, filtratas parūgštinaamas acto rūgštimi iki pH 6. Susidariusi kieta medžiaga nufiltruojama, perplaunama vandeniu, perkristalinama iš etilacetato ir gaunamas N-(2-morfolinofenil)cianamidas (lyd. temp.: 175-176 °C).

N-(2-morfolinofenil)cianamidas šildomas su grįžtamu šaldytuvu su 33 %-niu dimetilamino tirpalu etanolyje (15 ml) keturias valandas. Tada mišinys atvėsinaamas, tirpiklis nugarinaamas ir gauta liekana suspenduojama 20 % vandeninio natrio hidroksido tirpale. Suspensija ekstrahuojama dichlormetanu (3 x x 25 ml), ekstraktai perplaunami vandeniu, po to druskos tirpalu, džiovinami ir, nugarinus tirpiklį, gaunamas 1,2-dimetil-2-(2-morfolinofenil)guanidinas, kurio lyd. temp.: 142-143 °C, perkristalinus iš heksano.

2 - 14 p a v y z d ž i a i

Pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką, šildant N-(2-morfolinofenil)cianamidą (P gramų) su grįžtamu šaldytuvu su aminu, kurio formulė HNR_1R_2 (Q gramų) ir etanoliu (R ml) T valandų, gaunami 2-je lentelėje duoti junginiai.



Pvz. Nr.	P	Q	R	T	R ₁	R ₂	Lyd. temp. (°C)	Pastabos
1	2,5			2	H	CH ₃	171-172	(1) (2) (3)
2	2	1,3	15	1	H	C ₂ H ₅	103-105	(4)
3	2	2,2	15	3	H	C ₄ H ₉	114-116	(2) (5)
4	2	3,4	20		CH ₃	C ₂ H ₅	130-132	(6) (7)
5	4	6	25	1	CH ₃	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	230(skylla)	(2) (8)
6	3	4,6	30	1,25	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	192-193	(9)
7	2	2,2	10	1,5	CH ₃	alilas	125	(2) (10)
8	4	6,2	30	1,5	C ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	168-170	(9)
9	4	2,5	25	2	alilas	alilas	188-190	(2) (9)
10	5	5	50	2	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂ -		146-147	(7.)
11	2	1,7	20	6	-CH ₂ CH(CH ₃)OCH(CH ₃)CH ₂ -		175-177	(5)
12	4	4,1	40	3	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ -		133-135	(7.)
13	3	22	40		-(CH ₂) ₂ S(CH ₂) ₂ -		148-150	(7.) (11)
14	3,6	1,8	30	4	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		228-229	(8)

Pastabos 2 lentelei:

- (1) reagentu naudotas 33 %-nis metilamino tirpalas etanolyje.
- (2) reakcija atliekama 90-95 °C temperatūroje.
- (3) produktas išskirtas monofumarato pavidalu, kuris perkristalinamas iš metanolio/eterio (2:3) mišinio.
- (4) produktas perkristalinamas iš heksano/etilacetato (1:1) mišinio.
- (5) produktas perkristalinamas iš etilacetato.
- (6) reakcija vykdoma kambario temperatūroje dvi valandas, po to 90-95 °C temperatūroje 20 minučių.
- (7) produktas perkristalinamas iš heksano.
- (8) produktas išskirtas monofumarato pavidalu, kuris perkristalinamas iš metanolio.
- (9) produktas išskirtas monofumarato pavidalu, kuris perkristalinamas iš metanolio/eterio (1:2) mišinio.
- (10) produktas perkristalinamas iš etilacetato/heksano (3:7) mišinio.
- (11) reakcija vykdoma kambario temperatūroje 4 valandas, po to šildoma su grįžtamu šaldytuvu 4 valandas.

15 p a v y z d y s

Veikiant 4-(2-amino-4-chlorfenil)morfoliną (8,5 g) tiofosgenu (4,6 ml) dioksane (25 ml) ir vandenyje (100 ml) 30 minučių 0 °C temperatūroje ir tris valandas kambario temperatūroje, gaunamas 5-chlor-2-morfolinofenilizotiocianatas, kaip gelsva kieta medžiaga (lyd. temp.: 86-87 °C).

Veikiant 5-chlor-2-morfolinofenilizotiocianatą (10 g) 33 %-niu amoniako tirpalu alkoholyje (60 ml) kambario temperatūroje, gaunamas 1-(5-chlor-2-morfolinofenil)tiokarbamidas kaip gelsva kieta medžiaga (lyd. temp.: 174-175 °C).

1-(5-chlor-2-morfolinofenil)tiokarbamido (5,97 g), suspenduoto vandenyje (40 ml), kalio hidroksido (12,6 g) vande-

nyje (35 ml) ir švino acetato trihidrato (8,75 g) vandenyje (40 ml) mišinys kaitinamas su grįžtamu šaldytuvu 15 minučių ir gaunamas N-(5-chlor-2-morfolinofenil)cianamidas kaip balta kieta medžiaga (lyd. temp.: 305-308 °C).

Lygiai taip pat, kaip aprašyta 1 pavyzdyje, šildant su grįžtamu šaldytuvu N-(5-chlor-2-morfolinofenil)cianamidą (2,3 g) etanolyje (10 ml) ir 33 %-nį dimetilamino tirpalą etanolyje (6 ml) 4 valandas, gaunamas 1,2-dimetil-2-(5-chlor-2-morfolinofenil)guanidinas (lyd. temp.: 135-138 °C), kuris perkristalinamas iš heksano, o po to paverčiamas į jo monofumaratą (lyd. temp.: 223-22: °C), kuris perkristalinamas iš metanolio.

16 p a v y z d y s

5-Fluor-2-morfolinoanilino (6 g) ir tiofosgeno (5,2 g) mišinys dioksane (20 ml) ir vandenyje (40 ml) maišomas 0 °C temperatūroje 15 minučių ir kambario temperatūroje vieną valandą ir gaunama liekana, kuri ekstrahuojama dichlorometanu; gaunama alyva, kuri valoma chromatografuojant per silikagelio kolonėlę (100-200 mešų), panaudojant eliuentu etilacetato/heksano (1:9) mišinį, gaunamas izotiociano rūgšties 5-fluor-2-morfolinofenilo esteris, kaip alyva.

Veikiant 5-fluor-2-(morfolinofenil)izotiocianatą (5,8 g) 33 %-niu amoniako tirpalu etanolyje (30 ml) kambario temperatūroje 3 valandas, gaunama balta kieta medžiaga (lyd. temp.: 195-196 °C).

1-(5-fluor-2-morfolinofenil)tiokarbamido (5,1 g), suspenduoto vandenyje (36,5 ml), švino acetato trihidrato (7,95 g) vandenyje (36 ml) ir kalio hidroksido (11,45 g) vandenyje (32 ml) mišinys šildomas su grįžtamu šaldytuvu 25 minutes ir gaunamas baltos medžiagos pavidalo N-(5-fluor-2-morfolinofenil)cianamidas (lyd. temp.: 168-170 °C).

Pagal metodiką, analogišką aprašytai 1 pavyzdyje, šildant N-(5-fluor-2-morfolinofenil)cianamidą (2,2 g) metanolyje (10 ml) ir 33 %-nį dimetilamino tirpalą etanolyje (6 ml) su grįžtamu šaldytuvu 20 minučių, gaunamas 1,1-dimetil-2-(5-fluor-2-morfolinofenil)guanidinas (lyd. temp: 137-138 °C), kuris perkristalinamas iš heksano ir paverčiamas į jo fumaratą (lyd. temp.: 222-224 °C, perkristalinus iš metanolio).

17 p a v y z d y s

Veikiant 3-metil-2-morfolinoaniliną (9,4 g) tiofosgenu (6 ml) dioksane (50 ml) ir vandenyje (200 ml) 0 °C temperatūroje 30 minučių ir kambario temperatūroje 2 valandas, gaunamas produktas, kuris ekstrahuojamas dichlormetanu ir gaunamas raudonos alyvos pavidalo 3-metil-2-morfolinofenilizotiocianatas.

Veikiant 3-metil-2-morfolinofenilizotiocianatą (8 g) etanolyje (5 ml) sočiu amoniako tirpalu etanolyje (60 ml) kambario temperatūroje 4 valandas, gaunamas 1-(3-metil-2-morfolinofenil)tiokarbamidas (lyd. temp.: 178-179 °C).

1-(3-metil-2-morfolinofenil)tiokarbamido (6 g), suspenduoto vandenyje (40 ml), švino acetato trihidrato (9 g) vandenyje (40 ml) ir kalio hidroksido (13,5 g) vandenyje (35 ml) mišinys šildomas 90-95 °C temperatūroje vieną valandą ir gaunamas N-(3-metil-2-morfolinofenil)cianamidas (lyd. temp.: 137-138 °C), kuris perkristalinamas iš etilacetato.

Pagal metodiką, analogišką aprašytai 1 pavyzdyje, N-(3-metil-2-morfolinofenil)cianamidas (2,5 g) etanolyje (8 ml) ir 33 % dimetilamino tirpalas etanolyje (3,5 ml) šildomas su grįžtamu šaldytuvu vieną valandą. Dar pridedama 33 % dimetilamino tirpalo etanolyje (3,5 ml) , mišinys šildomas su grįžtamu šaldytuvu dar vieną valandą ir gaunamas 1,2-dimetil-2-(3-metil-2-

-morfolinofenil)guanidinas (lyd. temp.: 100 °C), kuris buvo perkristalintas iš heksano ir paverstas į jo monofumaratą (lyd. temp.: 180 °C), kuris perkristalintas iš metanolio/eterio (1:1) mišinio.

18 p a v y z d y s

Veikiant 4-metoksi-2-morfolinoaniliną (4,7 g) tiofosgenu (2, (2,9 g) dioksane (25 ml) ir vandenyje (75 ml) 30 minučių 0 °C temperatūroje ir tris valandas kambario temperatūroje, gaunama medžiaga, kuri ekstrahuojama dichlormetanu ir gaunamas alyvos pavidalo 4-metoksi-2-morfolinofenilizotiocianatas.

Veikiant 4-metoksi-2-morfolinofenilizotiocianatą (4,1 g) sočiu amoniako tirpalu etanolyje (30 ml) 24 valandas kambario temperatūroje, gaunamas 1-(4-metoksi-2-morfolinofenil)tiokarbamidas (lyd. temp.: 175 °C).

1-(4-metoksi-2-morfolinofenil)tiokarbamido (3,8 g), suspenduoto vandenyje (26 ml), švino acetato trihidrato (5,7 g) vandenyje (26 ml) ir kalio hidroksido (8,4 g) vandenyje (24 ml) mišinys šildomas 90-95 °C temperatūroje 30 minučių ir gaunamas N-(4-metoksi-2-morfolinofenil)cianamidas.

N-(4-metoksi-2-morfolinofenil)cianamido (1,9 g) ir 33 % dimetilamino etanolyje (2,5 ml) mišinys kaitinamas su grįžtamu šaldytuvu 15 minučių ir gaunamas 1,1-dimetil-2-(4-metoksi-2-morfolinofenil)guanidinas, kuris perkristalinamas iš heksano (lyd. temp.: 135 °C).

19 p a v y z d y s

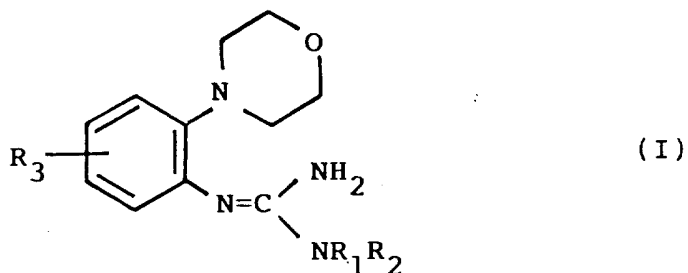
Į natrio karbonato (3,75 g) tirpalą vandenyje (25 ml) pridedama natrio chlorito (5,6 g), vario(I) chlorido (0,2 g) ir vario(II) chlorido dihidrato (0,34 g). Mišinys atšaldomas

iki 20 °C ir per 15 minučių sudedamas N-(2-morfolinofenil)tio-karbamido (6 g) tirpalas dichlormetane (45 ml). Temperatūra pakeliama iki 40 °C ir laikoma 4,5 valandos. Tada pridedama vandens (100 ml) ir dichlormetano (200 ml) ir mišinys maišomas 10 minučių. Organinis sluoksnis atskiriamas, o vandeninis sluoksnis perplaunamas dichlormetanu. Sumaišyti organiniai sluoksniai perplaunami druskos tirpalu ir džiovinami. Nugarinus tirpiklį, gaunama liekana, kuri sumaišoma su 20 % natrio hidroksido vandeniniu tirpalu (100 ml) ir šildoma ant vandens vonios, o po to nufiltruojama. Filtratas perplaunamas eteriu, parūgštinamas iki pH 4 acto rūgštimi ir ekstrahuojamas dichlormetanu. Ekstraktas perplaunamas druskos tirpalu, džiovinamas, nugarinamas tirpiklis ir gaunama liekana, kuri chromatografuojama per kolonėlę su aliuminio oksidu. Eliuavimui naudojamas iš pradžių heksanas, po to poliaringumo padidinimui dedamas vis didėjantis kiekis (iki 30 %) etilacetato. Gaunamas N-(2-morfolinofenil)-cianamidas (lyd. temp.: 175-176 °C).

N-(2-morfolinofenil)cianamido (1,5 g) ir 33 % dimetilamino etanolyje tirpalo (12 ml) mišinys šildomas su grįžtamu šaldytuvu 4 valandas. Nugarinus tirpiklį, gaunama liekana, į kurią pridedama dichlormetano (100 ml) ir druskos tirpalo (50 ml). Mišinys pamaišomas 5 minutes, atskiriamas organinis sluoksnis ir džiovinamas. Nugarinus tirpiklį, gaunamas 1,1-dimetil-2-(2-morfolinofenil)guanidinas, kuris perkristalinamas iš heksano (lyd. temp.: 144-145 °C).

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

Junginių, kurių formulė I:



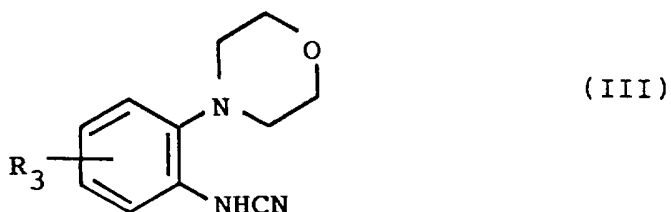
ir jų farmaciškai tinkamų druskų,

kur

NR_1R_2 yra N-metilamino, N,N-dimetilamino, N-etilamino, N-etil-N-metilamino, N-butilamino, N-metil-N-metiltioetilamino, N-metil-N-metoksietilamino, N-alil-N-metilamino, N-etil-N-metoksietilamino, N,N-dialilamino, N'-metilpiperazinilo, dimetilmorfolino, metilpiperidinilo, morfolino, tiamorfolino grupės; R_3 yra vandenilis, fluoras, chloras, metilas arba metoksigrupė, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad atliekama amino, kurio formulė (II):



tirpalo etanolyje reakcija su junginiu, kurio formulė (III):



reakcijos mišinio virimo temperatūroje šildant mišinį tol, kol pasibaigia reakcija.