

(19)



(10) **LT 3960 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **3960**

(51) Int. Cl.⁵: **C07C 257/10**
C07C 279/18

(21) Paraiškos numeris: **IP1647**

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

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 08 25**

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

(60) SU duomenys: **SU 4742813, 1989 12 29**

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

(72) Išradėjas:

Balasubramanian Gopalan, GB

(73) Patento savininkas:

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

(74) Patentinis patikėtinis:

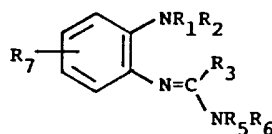
Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Hipoglikeminių junginių gavimo būdas

(57) Referatas:

Hipoglikeminiu veikimu pasižyminčių junginių, kurių formulė (I):

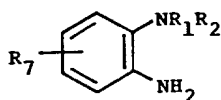


(I)

kurioje NR₁R₂ yra morfolino, piperidino, pirolidino, tiamorfolino, metilpiperazino, N,N-dimetilamino arba N-(metoksietil)-N-metilamino liekanos; R₃ yra C₁₋₄-alkilo grupė, jeigu R₅ ir R₆ yra vandeniliai, ir R₃ yra NH₂ grupė,

LT 3960 B

jeigu NR_5R_6 yra N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N-butil-N-metilamino, N,N-bis(metoksietil)amino, morfolino, piroolidino arba piperidino liekanos; R_7 yra vandenilis, metilas, etilas, izobutilas, metoksigrupė, metiltiogrupė, metiltiometilas, fluoras arba chloras; ir jų farmaciškai tinkamų druskų gavimo būdas, paremtas reakcija tarp junginio, kurio formulė (II):



(II)

kurioje NR_1R_2 ir R_7 turi nurodytas reikšmes, ir junginio, kurio formulė:

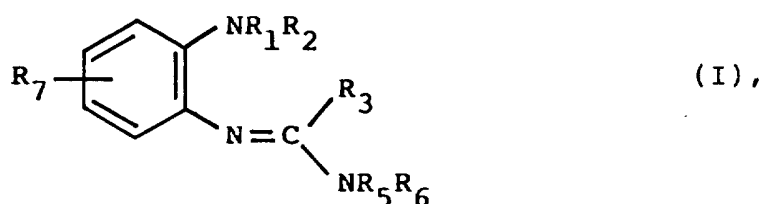


kurioje R' yra R_3 , kai R_5 ir R_6 yra vandenilis, ir R' yra NR_5R_6 , kai R_3 yra NH_2 grupė

Šis išradimas skirtas naujų terapinių junginių, naudingų kaip priešdiabetinės medžiagos, būtent hipoglikeminių medžiagų ir farmacinių kompozicijų, į kurias įeina šie junginiai, gavimo būdui.

JAV patente US-077978 siūlomi kondensuotą biciklinį žiedą turintys amidai diabetinės nefropatijos ir diabetinės retinopatijos gydymui. Kanados patente CA-372219-1 aprašomi N-naftoil- ir N-tionaftoilglicino dariniai, o JAV patente US-672015 aprašomi perfluorinti N-metil-N-naftoilglicino dariniai, kurie yra efektyvūs aldozreduktazės inhibitoriai ir turi hipoglikeminį poveikį. Šie glicino dariniai siūlomi naudoti diabeto ir su juo susijusių ligų gydymui.

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

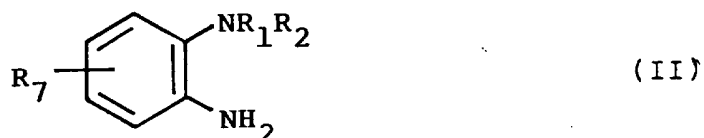


ir jų farmaciškai tinkamų druskų, kuriuose NR_1R_2 yra morfolino, piperidino, pirolidino, tiamorfolino, metilpiperazino, N,N-dimetilamino ir N-(metoksietil)-N-metilamino grupės;

R_3 yra NH_2 grupė, kai NR_5R_6 yra N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N-butil-N-metilamino, N,N-bis(metoksietil)amino, morfolino, pirolidino arba piperidino grupės;

R_7 yra vandenilio atomas, metilas, etilas, izobutilas, metoksi-
grupė, metiltiogrupė, fluoras arba chloras;
gavimo būdui.

Išradime siūlomas būdas apima diaminų, kurių formulė (II):



kurioje NR_1R_2 ir R_7 turi aukščiau minėtas reikšmes,
reakciją su junginiu, kurio formulė (III):



kurioje R' turi tas pačias reikšmes, kaip ir R_3 , jeigu norima
gauti junginius, kuriuose R_5 ir R_6 yra vandenilio atomai (re-
akcijoje gali būti naudojamas aliuminio chloridas) ir
 R' yra R_5R_6N - grupė, jeigu norima gauti junginius, kuriuose
 R_3 yra NH_2 grupė (reakcijoje gali būti naudojamas m-krezolis).
Geriausia reakciją atlikti 90-170 °C temperatūroje ir vykdyti
ją tol, kol pilnai sureaguoja.

Specifiniai (I) formulės junginiai yra:

N-(2-morfolinofenil)acetamidinas,

N-(5-metil-2-morfolinofenil)acetamidinas,

N-(2-morfolinofenil)propionamidinas,

N-(2-morfolinofenil)butiramidinas,

N-(2-morfolinofenil)izobutiramidinas,

N-(5-metiltio-2-morfolinofenil)izobutiramidinas,

N-(5-fluor-2-morfolinofenil)izobutiramidinas,

N-(2-morfolinofenil)valeramidinas,

N-(2-morfolinofenil)pivalamidinas,
2-(2-morfolinofenil)guanidinas,
1,1-dimetil-2-(5-metil-2-morfolinofenil)guanidinas,
1,1-dimetil-2-(6-metil-2-morfolinofenil)guanidinas,
1,1-dimetil-2-(4-chlor-2-morfolinofenil)guanidinas,
1,1-dimetil-2-(3-chlor-2-morfolinofenil)guanidinas,
1,1-dimetil-2-(5-metoksi-2-morfolinofenil)guanidinas,
1,1-dimetil-2-(5-metiltio-2-morfolinofenil)guanidinas,
1,1-dimetil-2-(4-metil-2-morfolinofenil)guanidinas,
1,1-dimetil-2-(5-etil-2-morfolinofenil)guanidinas,
1,1-dimetil-2-(5-metiltiometil-2-morfolinofenil)guanidinas,
1,1-dimetil-2-(2-morfolinofenil)guanidinas,
1-(n-butil)-1-metil-2-(2-morfolinofenil)guanidinas,
1,1-bis-(2-metoksietil)-2-(2-morfolinofenil)guanidinas,
N-(2-morfolinofenil)morfolin-4-karboksamidinas,
N-(2-morfolinofenil)pirolidin-1-karboksamidinas,
1,1-dimetil-2-(2-morfolinofenil)guanidinas,
1,1-dimetil-2-(2-piperidinofenil)guanidinas,
1,1-dimetil-2-2-(1-pirolidinil)fenil/guanidinas,
1,1-dimetil-2-(2-tiamorfolinpfenil)guanidinas,
1,1-dimetil-2-(2-dimetilaminofenil)guanidinas,
1,1-dimetil-2-2-/N-(2-metoksietil)-N-metilamino/fenil -
guanidinas,
1,1-dimetil-2-2-(4-metil-1-piperazinil)fenil/guanidinas,
N-(2-piperidinofenil)morfolin-4-karboksamidinas,
N-(2-piperidinofenil)piperidin-1-karboksamidinas,
1,1-dimetil-2-(5-metoksikarbonil-2-morfolinofenil)guanidinas
ir jų farmaciškai tinkamos druskos.

(I) formulės junginiai gali egzistuoti druskų su farmaciškai tinkamomis rūgštimis pavidalu. Tokių druskų pavyzdžiais gali būti hidrochloridai, hidrobromidai, hidrojodidai, sulfatai, nitratai, maleatai, acetatai, citratai, fumaratai, tartratai, sukcinatai, benzoatai, pamoatai ir druskos su rūgščiomis aminorūgštimis, tokiomis kaip glutamino rūgštis. (I) formulės junginiai ir jų druskos gali egzistuoti solvatų formoje (pavyzdžiui, hidratai).

Kai kurie (I) formulės junginiai turi vieną arba daugiau asimetrinių anglies atomų ir egzistuoja įvairiose optiškai aktyviose formose. Jeigu (I) formulės junginiai turi vieną chiralinį centrą, tai junginiai egzistuoja dviejose enantiomerinėse formose, ir šis išradimas apima abi šias enantiomerines formas ir jų mišinius. Jeigu (I) formulės junginiai turi daugiau negu vieną chiralinį centrą, tai junginiai gali egzistuoti diastereoizomerinėse formose. Šis išradimas apima kiekvieną iš šių diastereoizomerinių formų ir jų mišinius.

Šis išradimas apima taip pat ir farmacines kompozicijas, į kurias įeina terapiškai efektyvus (I) formulės junginio kiekis 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. Farmaciškai tinkami nešėjai, kurie gali būti naudojami tokiose kompozicijose, yra gerai žinomi šioje srityje. Pagal šį išradimą, kompozicijose gali būti 0,1-90 svorio % veikliojo junginio. Pagal šį išradimą,

kompozicijos paprastai gaminamos dozuotų vienetų formoje.

Peroraliniam vartojimui skirtos kompozicijos, pagal šį išradimą, naudojamos žinomų vaistinių formų pavidalu, pavyzdžiui, kaip tabletės, kapsulės, sirupai, suspensijos vandenyje arba aliejuje. Vaisto terpė, naudojama minėtose kompozicijose, yra farmakologijoje gerai žinomas indiferentinės sudėtinės vaistų dalys. Tabletės gali būti gaunamos sumaišant veiklųjį junginį su inertiniu skiedikliu, tokiu kaip kalcio fosfatas, esant dezintergruojantiems agentams, pavyzdžiui, kukurūzų krakmolui, ir sutepančioms medžiagoms, pavyzdžiui, magnio stearatui. Mišinys tabletuojamas žinomais būdais. Pagal išradimą, tabletės gali būti pagamintos šios srities specialistams žinomais būdais taip, kad junginio išsiskyrimas būtų ilgalaikis. Jeigu reikia, tokios tabletės gali turėti enterotirpų apvalkalėlį, padengiant jas žinomais būdais, pavyzdžiui, panaudojant celiuliozės acetato ftalatą. 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 apvalkalėlį, 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 karboksietilceliuliozė, ir suspensijas, į kurias įeina šio išradimo veiklioji medžiaga tinkamame augaliniame aliejuje, pavyzdžiui, žemės riešutų aliejuje.

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

Pagal šį išradimą, kompozicijose, jeigu norima, 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.

(I) formulės junginių, kurie duoti tolimesniuose pavyzdžiuose, hipoglikeminis aktyvumas buvo patvirtintas tokiais testais. 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 (x mg / 4 arba 5 ml 2 % agarų / kg). Po 2 ir 4 valandų paaimama kraujo iš akių duobės, ir gliukozės kiekis plazmoje įvertinamas Bekmano gliukozės analizatoriumi, panaudojant specifinį gliukozės oksidavimo metodą (Kadish A.H., Little R.L. and Struberg 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 % agarų 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-ųjų, tiek ir po 4-rių valandų. Rezultatai, gauti aukščiau aprašytuose testuose, esant bet kokioms x reikšmėms, vertinant kiekvieno junginio hiperglikeminį ak-

tyvumą, klasifikuoti pagal tokią skalę. Jeigu, esant konkrečiam x, buvo atlikta daugiau negu viena bandymų serija, junginių aktyvumo klasifikacijai imtas vidutinis sumažėjimo procentas.

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, tiek ir po 4 valandų.

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

F - sumažėjimas mažesnis negu 15 % po 2 valandų, bet didesnis negu 15 % - po 4 valandų.

Toliau duodamuose pavyzdžiuose aprašytų junginių aktyvumas parodytas 1 lentelėje.

1 lentelė

Pvz. Nr.	x	aktyvumas	Pvz. Nr.	x	aktyvumas
1	200	A	10	25	B
2	25	B	11	36	B
3	27	A	12	200	D
4	37	E	13	37	A
5	37	E	14	36	A
6	25	E	15	36	B
7	25	B	16	25	E
8	25	B	17	35	E
9	36	B	18	200	A

2 lentelė (tęsinys)

Pvz. Nr.	x	aktyvumas	Pvz. Nr.	x	aktyvumas
19	35	A	30	36	B
20	36	B	31	200	E
21	36	A	32	200	E
22	34	B	33	200	E
23	36	A	34	35	B
24	35	E	35	35	B
25	34	D	36	25	B
26	35	B	37	25	B
27	36	C	38	25	D
28	37	B	39	25	B
29	37	B			

Šis išradimas iliustruojamas toliau duodamais pavyzdžiais, kurie neriboja jo apimtį. Kiekvieno pavyzdžio produktas charakterizuotas elementinės analizės duomenimis.

1 p a v y z d y s

4-(2-aminofenil)morfolino (5,34 g), acetonitrilo (4,52 ml) ir bevandenio aliuminio chlorido (12 g) mišinys šildomas 160-170 °C temperatūroje 4 valandas ir gaunamas N-(2-morfolinofenil)acetamidinas, kuris perkristalinamas iš heksano (lyd. temp.: 140-141 °C).

2 p a v y z d y s

4-(2-amino-4-metilfenil)morfolino (5,75 g), acetonitrilo (3,5 g) ir bevandenio aliuminio chlorido (12 g) mišinys šildomas 160-170 °C temperatūroje penkias valandas ir gaunamas N-(5-metil-2-morfolinofenil)acetamidinas, kuris perkristalinamas iš heksano (lyd. temp.: 121 °C).

3 p a v y z d y s

4-(2-aminofenil)morfolino (5,34 g), propionitrilo (4,7 g) ir bevandenio aliuminio chlorido (12 g) mišinys šildomas 160-170 °C temperatūroje šešias valandas ir gaunamas N-(2-morfolinofenil)propionamidinas, kuris perkristalinamas iš heksano (lyd. temp.: 114 °C).

4 p a v y z d y s

4-(2-aminofenil)morfolino hidrochlorido (7,5 g) ir n-butironitrilo (20 ml) mišinys šildomas 170 °C temperatūroje hermetišrame inde iš nerūdijančio plieno, skirtame aukštiesiems slėgiams, 60 valandų. n-Butironitrilo perteklius pašalinamas, liekana tirpinama vandenyje, pašarminama 10 % natrio hidroksido tirpalu iki pH 12 ir ekstrahuojama dichlormetanu. Ekstraktas perplaunamas vandeniu, po to druskos tirpalu, džiovinamas ir nugarinamas tirpiklis. Liekana valoma chromatografuojant per kolonėlę su neutraliu aliuminio oksidu. Eliuuojant dichlormetano ir heksano mišiniu (1:1), pašalinta nesureagavusi pradinė medžiaga, o po to, eliuuojant metanolio/dichlormetano mišiniu (1:99), buvo gauta kieta medžiaga, kurią ištirpinus metanolyje (10 ml) ir apdorojus fumaro rūgštimi (0,4 g), gautas N-(2-morfolinofenil)butiramidino monofumaratas, kuris perkristalinamas iš metanolio/eterio mišinio santykiu 1:2 (lyd. temp.: 168-170 °C).

5 p a v y z d y s

Į maišomą mišinį, susidedantį iš 4-(2-aminofenil)morfolino (5,34 g) ir n-butironitrilo (6 g) 50-40 °C temperatūroje dalimis pridedama sumalto į miltelius bevandenio aliuminio chlorido (12 g). Po to mišinys šildomas 160-170 °C temperatū-

roje šešias valandas, po to pašarminamas 40 % vandeniniu natrio hidroksido tirpalu. Tirpalas ekstrahuojamas eteriu, ekstraktas perplaunamas vandeniu ir druskos tirpalu ir džiovinamas. Nugarinus tirpiklį, gauta liekana, kuri perkristalinama iš etilacetato/heksano mišinio (1:1). Gautas N-(2-morfolinofenil)butiramidas (lyd. temp.: 131 °C) paverstas į jo monofumaro druską (lyd. temp.: 173 °C), perkristalinamą iš propan-2-olio.

6 p a v y z d y s

4-(2-aminofenil)morfolino hidrochlorido (10 g) ir izobutironitrilo (60 ml) mišinys šildomas 165 °C temperatūroje hermetišrame aukšto slėgio inde iš nerūdijančio plieno 26 valandas ir gaunamas N-(2-morfolinofenil)izobutiramidas, kuris perkristalinamas iš heksano (lyd. temp.: 140-141 °C).

7 p a v y z d y s

4-(2-aminofenil)morfolino (5,34 g), izobutironitrilo (6 g) ir bevandenio aliuminio chlorido (12 g) mišinys šildomas 160-170 °C temperatūroje šešias valandas ir gaunamas N-(2-morfolinofenil)izobutiramidas, kuris perkristalinamas iš etilacetato/heksano mišinio santykiu 1:1 (lyd. temp.: 138 °C).

8 p a v y z d y s

5-Metiltio-2-morfolinoanilino (1,8 g), izobutironitrilo (1,66 g) ir bevandenio aliuminio chlorido (3,2 g) mišinys šildomas 140 °C temperatūroje dvi valandas ir gaunamas N-(5-metiltio-2-morfolinofenil)izobutiramidas, kuris perkristalinamas iš heksano (lyd. temp.: 155 °C).

9 p a v y z d y s

5-Fluor-2-morfolinoanilino (1,96 g), izobutironitrilo (2 g) ir bevandenio aliuminio chlorido mišinys šildomas 150 °C temperatūroje keturias valandas ir gaunamas N-(5-fluor-2-morfolinofenil)izobutiramidinas (lyd. temp.: 142 °C), kuris buvo perkristalintas iš heksano ir paverstas į jo fumaro druską (lyd. temp.: 172 °C), kuri perkristalinta iš metanolio/eterio mišinio santykiu 1:1.

10 p a v y z d y s

4-(2-aminofenil)morfolino (6,5 g) ir valeronitrilo (35 ml) mišinys buvo šildomas 160-165 °C temperatūroje ir azoto atmosferoje 25 valandas, o po to atšaldomas. Į mišinį pridedama vandens natrio hidroksido tirpalo ir pašarminas mišinys ekstrahuojamas dichlormetanu. Tirpiklis nugarinamas, o liekaņa distiliuojama esant 50 mm Hg stulpelio slėgiui, kol nuodistikuojama pusė nesureagavusio valeronitrilo. Kieta medžiaga, kuri išsiskyrė atšaldžius, buvo atskirta filtravimo būdu, perplauta heksanu (50 ml) ir perkristalinta iš heksano. Gaunamas N-(2-morfolinofenil)valeramidinas (lyd. temp.: 135-136 °C).

11 p a v y z d y s

4-(2-aminofenil)morfolino (3,56 g), pivalonitrilo (5 g) ir bevandenio aliuminio chlorido (8 g) mišinys kaitinamas 160-170 °C temperatūroje šešias valandas ir gaunamas N-(2-morfolinofenil)pivalamidinas (lyd. temp.: 126 °C), kuris perkristalintas iš heksano ir paverstas į jo monofumaratą (lyd. temp.: 211 °C), perkristalintą iš metanolio.

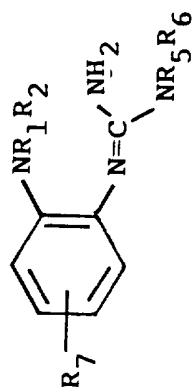
12 - 35 p a v y z d ž i a i

Veikiant junginių, kurių formulė (II), hidrochloridus (K gramų), junginiais, kurių formulė $NC-NR_5R_6$ (L gramų) meta-krezole

(M ml), šildant 90-95 °C temperatūroje N valandų, gaunami junginiai, kurie identifikuoti 2-je lentelėje.

Pastabos 2lentelei

- (1) Produktas perkristalintas iš etilacetato
- (2) Produktas išskirtas monofumarato forma; ši druska perkristalinta iš metanolio.
- (3) Produktas perkristalintas iš heksano.
- (4) Reakcija atliekama 110 °C temperatūroje.
- (5) Produktas išskirtas monofumarato formoje; druska perkristalinama iš metanolio-eterio (1:2) mišinio.
- (6) Produktas išskirtas monofumarato formoje; ši druska perkristalinta iš metanolio-eterio (1:1) mišinio.
- (7) Reakcija vykdoma 90-95 °C temperatūroje 8 valandas ir po to 115-120 °C temperatūroje - 4 valandas.
- (8) Reakcija vykdoma 120-125 °C temperatūroje.
- (9) Reakcijos mišinys šildomas 90-95 °C temperatūroje 9 valandas, po to 120 °C temperatūroje 21 valandą.
- (10) Iš reakcijos mišinio gauta alyva, kuri išekstrahuota verdančiu heksanu, ir gauta laisva bazė paversta monofumaratu, kuris perkristalinamas iš metanolio-eterio (1:3) mišinio.
- (11) Iš reakcijos mišinio gauta alyva, kuri ekstrahuojama heksanu ir gaunama alyvos pavidalo laisva bazė, kuri valoma chromatografuojant per kolonėlę su neutraliu aliuminio oksidu iš eilės naudojant tokius eliuventus: heksaną, dichlormetano-heksano (1:1) mišinį, dichlormetaną ir metanolio-dichlormetano (1:99) mišinį; gaunama bazė, kuri perkristalinama iš metanolio-eterio (2:7) mišinio.



2 lentelė

Pvz. Nr.	K	L	M	N	NR ₁ R ₂	R ₅	R ₆	R ₇ L.t., °C	Pastaba
12	6,4	1,8	25	3,5	morfolino	H	H	189	(1)
13	19,2	9,45	80	5	"	Me	Me	215-216	(2)
14	7,4	5,5	25	5,5	"	Me	Me	4-Me 122-123	(3)
15	10,8	5	45	10	"	Me	Me	3-Me 230-231	(2) (4)
16	7,3	3,54	50	42	"	Me	Me	5-Cl 152	(1)
17	7,2	3,54	50	50	"	Me	Me	6-Cl 190-192	(2)
18	6,3	2,7	25	18	"	Me	Me	4-OMe 220	(2)
19	6,8	4,25	40	18	"	Me	Me	4-SMe 220 (skyla)	(2)
20	5,7	2,93	25	6	"	Me	Me	5-Me 225-226	(2)
21	4,9	2,1	25	9	"	Me	Me	4-Et 217-218	(2)
22	5,4	5,4	40	20	"	Me	Me	4-CH ₂ SMe 198-200	(5)
23	8,6	5,9	30	15	"	Et	Et	H 193-194	(2)
24	8,6	6,7	40	8	"	Me	Bu	H 187-188	(2)
25	8,1	8,8	50	-	"	(CH ₂) ₂ OMe	(CH ₂) ₂ OMe	H 160-162	(6) (7)

2 lentelė (tęsinys)

Pvz. Nr.	K	L	M	N	NR ₁ R ₂	R ₅	R ₆	R ₇	L. t., °C	Pastaba
26	6,5	5	20	7	morfolino	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		H	202-203	(2)
27	10,2	6,8	40	12	"	-(CH ₂) ₄ -		H	237-238	(2)
28	10,6	5,25	30	16	piperidino	Me	Me	H	189-190	(2) (8)
29	8,2	4,3	40		pirolidinilo	Me	Me	H	201-202	(2) (9)
30	4,6	2,1	25	1	tiamorfolino	Me	Me	H	209-210	(2)
31	4,5	2,3	50	6	NMe ₂	Me	Me	H	188	(10)
32	4,33	1,75	10	8	N(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	Me	Me	H	162-163	(11)
33	11,38	3,52	20	8	4-metil-1-piper- azinilo	Me	Me	H	205-206	(5)
34	7	5,5	25	10	piperidino	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		H	208-209	(2) (8)
35	7,5	5,8	25	13	morfolino	-(CH ₂) ₅ -		H	216-217	(2)

36 p a v y z d y s

4-(2-aminofenil)morfolino hidrochlorido (2,1 g) ir N,N-dimetilcianamido (7 ml) mišinys azoto atmosferoje šildomas 165-170 °C temperatūroje 12 valandų. Reakcijos mišinys atšaldomas iki 10 °C, iškritusios nuosėdos nufiltruojamos, perplaunamos eteriu ir sumaišomos su 40 %-niu vandeniniu natrio hidroksido tirpalu. Gautas mišinys ekstrahuojamas dichlormetanu, ekstraktas perplaunamas druskos tirpalu ir džiovinamas. Nugarinus tirpiklį, gaunama liekana, kuri perkristalinama iš heksano. Gaunamas 1,2-dimetil-2-(2-morfolinofenil)guanidinas (lyd. temp.: 144-145 °C).

37 p a v y z d y s

4-(2-amino-4-metoksikarbonilfenil)morfolino (2,7 g), N,N-dimetilcianamido (1 g) ir m-krezolio mišinys šildomas 90-95 °C temperatūroje 10 valandų. Tada pridedama ledo ir reakcijos mišinys parūgštinamas iki pH 3, pridedant 2N chloro vandenilio rūgšties, ir gautas mišinys ekstrahuojamas eteriu. Vandeninis sluoksnis atšaldomas, pašarminamas iki pH 8, pridedant kieto natrio bikarbonato, o tada ekstrahuojamas dichlormetanu. Ekstraktas džiovinamas, tirpiklis nugarinamas ir gauta alyvos pavidalo liekana valoma chromatografuojant per kolonėlę su neutraliu aliuminio oksidu. Eliuuojant metanolio/dichlormetano (1:99) mišiniu, gaunamas 1,1-dimetil-2-(5-metoksikarbonil-2-morfolinpfenil)guanidinas (lyd. temp.: 152-154 °C).

38 p a v y z d y s

5-Izobutil-2-morfolinoanilino hidrochlorido (4,1 g), N,N-dimetilcianamido (1,77 g) ir m-krezolio (15 ml) mišinys šildomas 90-95 °C temperatūroje šešias valandas ir gaunama liekana, kuri ekstrahuojama karštu heksanu, spalva pašalinama medžio anglimi ir va-

loma chromatografuojant per kolonėlę su aliuminio oksidu. Eliuavimui naudojamas metanolio/dichlormetano (2:98) mišinys. Gautas produktas kristalinamas iš etilacetato/heksano (1:3) mišinio. Pradinės nuosėdos nufiltruojamos, filtratas išgarinamas ir iš etilacetato/heksano (1:3) mišinio gaunamas 1,2-dimetil-2-(5-izobutil-2-morfolinofenil)guanidinas.

39 p a v y z d y s

2-Morfolinoanilino hidrochlorido (19,2 g), m-krezolio (80 ml) ir dimetilcianamido (9,45 g) mišinys šildomas 100 °C temperatūroje penkias valandas, atšaldomas ir supilamas į 40 % vandeninio natrio hidroksido (300 ml) ir ledo (300 g) mišinį. Pridedama vandens (300 ml) ir gauta kieta medžiaga nufiltruojama, perplaunama vandeniu ir tirpinama dichlormetane. Tirpalas džiovinamas, tirpiklis nugarinamas ir gaunama liekana, kuri perkristalinama iš heksano. Gaunamas 1,1-dimetil-2-(2-morfolinofenil)guanidinas (lyd. temp.: 142-143 °C).

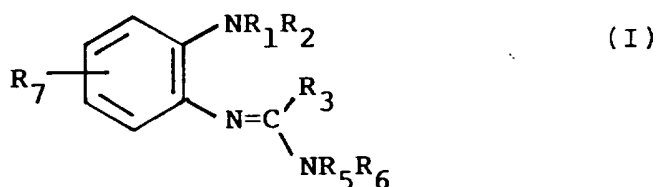
40 p a v y z d y s

Į maišomą N-etil-N-(2-metoksietil)amino (10,3 g) tirpalą bevandeniame benzole (80 ml), atšaldytą iki 5 °C ledo vonioje, per 10 minučių pridedamas bromciano (5,3 g) tirpalas bevandeniame benzole (20 ml) ir reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros. Po to mišinys maišomas per naktį. Tada esant sumažintam slėgiui nugarinamas tirpiklis, o liekana keletą kartų ekstrahuojama bevandeniu eteriu (4x25 ml). Organiniai ekstraktai džiovinami natrio sulfatu, filtruojama, tirpiklis nugarinamas ir gaunamas N-etil-N-(2-metoksietil)cianamidas, kuris yra gelsvos spalvos alyvos pavidalo produktas (6,3 g).

N-(2-aminofenil)morfolino hidrochlorido (2 g), N-etil-N-(2-metoksietil)cianamido (2,5 g) ir m-krezolio (15 ml) mišinys šildomas 90-95 °C temperatūroje 8 valandas. Tada pridedama dar N-etil-N-(2-metoksietil)cianamido (2,5 g) ir šildoma dar 20 valandų. Nugarinus tirpiklį, gaunama gelsva alyvos pavidalo medžiaga, kuri gryninama chromatografuojant per kolonėlę su neutraliu aliuminio oksidu (80 g). Eliuuojama iš pradžių dichlormetanu, po to 1 % metanolio tirpalu dichlormetane ir gaunama bespalvė alyvos pavidalo medžiaga (1 g), kuri veikiama fumaro rūgštimi (0,38 g) metanolyje (10 ml) ir gaunamas bespalvės kietos medžiagos pavidalo N-etil-N-(2-metoksietil)-N-/2-(4-morfolino)fenil/guanidino monofumaratas (0,8 g), kuris perkristalinamas iš metanolio/eterio (1:2) mišinio (lyd. temp.: 170-171 °C).

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginio, kurio formulė (I):



kurioje

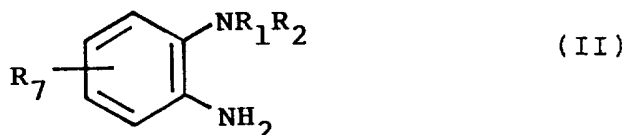
NR_1R_2 yra morfolino, piperidino, pirolidino, tiamorfolino, metilpiperazinilo, N,N-dimetilamino arba N-(metoksietil)-N-metilamino liekanos;

R_3 yra alkilo grupė, turinti 1-4 anglies atomus, kai R_5 ir R_6 yra vandenilis, arba

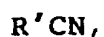
R_3 yra NH_2 grupė, kai NR_5R_6 yra N,N-dimetilamino, N,N-diethylamino, N-butil-N-metilamino, N,N-bis(metoksietil)amino, morfolino, pirolidinilo arba piperidino liekanos;

R_7 yra vandenilio atomas, metilas, etilas, izobutilas, metoksigrupė, metiltiogrupė, metiltiometilas, fluoras arba chloras;

ir jo farmaciškai tinkamų druskų gavimo būdas, b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad junginys, kurio formulė (II):



kurioje NR_1R_2 ir R_7 turi aukščiau nurodytas reikšmes, šildomas su junginiu, kurio formulė:



kurioje R' yra R_3 grupė, kai R_5 ir R_6 yra vandenilis, arba R' yra NR_5R_6 grupė, kai R_3 yra NH_2 grupė, 90-170 °C temperatūrų intervale tokį laiką, kokio reikia, kad pilnai įvyktų reakcija, esant arba nesant bevandenio aliuminio chlorido, kai R' yra R_3 ; arba esant arba nesant m-krezolio, kai R' yra NR_5R_6 .