1122/95

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

P 95 01 122

Szubsztituált guanidin-származékok és eljárás előállitásukra

HOECHST AG., Frankfurt/Main, NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A bejelentés napja: 1993. 02. 19.

70638

Elsőbbsége: 1992. 02. 22. (P 42 05 484.2)
NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

Kivonat

A találmány szerinti szubsztituált guanidin-származékok (I) általános képletében

R^1 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 2-4 szénatomos alkenilcsoport vagy fenilcsoport,

R^2 és R^3 jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy

R^1 és R^2 együtt, vagy R^2 és R^3 $-(CH_2)_n-$ képletű láncot képez, ahol

n értéke 2, 3 vagy 4,

R^4 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkil-metil-csoport, 2-metoxi-etil-csoport vagy 2-propin-1-il-csoport,

R^5 jelentése fluor-, klór- vagy hidrogénatom,

R^6 jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy hidrogénatom.

10940

P 95 01122

Képviselő: A

DANUBIA SZABADALMI ÉS VÉDJEGY IRODA KFT.

Budapest

1122/95

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Szubsztituált guanidin-származékok és eljárás előállitásukra

HOECHST AG., Frankfurt/Main, NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

Feltalálók:

Dr. KAMPE Klaus-Dieter, Bad Soden/Taunus

Dr.Dr. GRANZER Ernold, Kelkheim/Taunus

Dr. LEINEWEBER Michael, Frankfurt/Main

Dr. RACKUR Gerhard, Idstein/Taunus

Dr. BÖGER Hans Georg, Hofheim/Taunus

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A bejelentés napja: 1993. 02. 19.

Elsőbbsége: 1992. 02. 22. (P 42 05 484.2)

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

81237-1023/SL

A találmány szubsztituált guanidin-származékokra, valamint ezek savaddiciós sóira, és ezek előállitására vonatkozik.

Ezek a vegyületek kiindulási anyagként alkalmazhatók a lipid anyagcserezavarok kezelésére alkalmas 4-amino-2--ureido-pirimidin-5-karbonsav-amid-származékok előállitásához. Ilyen vegyületeket ismertet a 012 361 és 206 297 számu európai szabadalmi leirás.

A találmány feladata olyan vegyületek kidolgozása, amelyek előnyösen alkalmazhatók jó elviselhetőséggel terápiásan értékesithető hipolipidémiás hatással rendelkező gyógyszerhatóanyagok előállitásához.

A találmány tehát (I) általános képletü szubsztituált guanidin-származékokra, és savaddiciós sóira vonatkozik, a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 2-4 szénatomos alkenilcsoport vagy fenilcsoport,

R^2 és R^3 jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy

R^1 és R^2 együtt, vagy R^2 és R^3 $-(CH_2)_n-$ képletü láncot képez, ahol

n értéke 2, 3 vagy 4,

R^4 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkil-metil-csoport, 2-metoxi-etil--csoport vagy 2-propin-1-il-csoport,

R^5 jelentése fluor-, klór- vagy hidrogénatom,

R^6 jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy hidrogénatom.

A találmány kiterjed - ahol ez szerkezetileg lehetséges - a sztereoizomerekre, valamint - királis vegyületek esetében - az optikailag aktiv enantiomerekre.

Előnyösek azok az (I) általános képletü vegyületek és savaddiciós sói, amelyek képletében egy vagy több szubsztituens jelentése az alábbi:

R^1 jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy vinilcsoport,

R^2 jelentése metilcsoport vagy etilcsoport,

R^3 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

R^4 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, allilcsoport, 3-5 szénatomos cikloalkilcsoport vagy 3-5 szénatomos cikloalkil-metil-csoport,

R^5 jelentése hidrogénatom vagy fluoratom,

R^6 jelentése hidrogénatom.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletü vegyületek és savaddiciós sói, amelyek képletében egy vagy több szubsztituens jelentése az alábbi:

R^1 jelentése metilcsoport,

R^2 jelentése metilcsoport,

R^3 jelentése hidrogénatom,

R^4 jelentése 2-3 szénatomos alkilcsoport, allilcsoport vagy ciklopropil-metil-csoport,

R^5 és R^6 jelentése hidrogénatom.

A fenti értelmezésben az alkilcsoport egyenes vagy elágazó szénláncu alkilcsoportot, az alkenilcsoport egyenes

vagy elágazó szénláncu alkenilcsoportot és a 3-5, illetve 3--6 szénatomos cikloalkilcsoport öszesen 3-5, illetve 3-6 szénatomból álló cikloalkilcsoportot jelent, ahol a szénatomok a gyürü, valamint az 1-3 szénatomos alkil szubsztituens részét képezhetik.

Az (I) általános képletü vegyületek előállitása során a találmány értelmében ugy járunk el, hogy egy (II) általános képletü vegyületet vagy ennek sóját, a képletben
R^1, R^2 és R^3 jelentése a fenti,
egy (III) általános képletü vegyülettel reagáltatjuk, a képletben
R^4, R^5 és R^6 jelentése a fenti,
R^7 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport,
szerves oldószer vagy higitószer jelenlétében, és a kapott (I) általános képletü vegyületet kivánt esetben sóvá alakitjuk, vagy a kapott sót kivánt esetben (I) általános képletü vegyületté alakitjuk.

Az (I) általános képletü szubsztituált guanidin-származékok uj vegyületek. Ezek a vegyületek különböző sztereoizomerek, E- és Z-formák, valamint savaddiciós sók formájában fordulhatnak elő.

Az (I) általános képletü vegyületek általában sztereoizomer elegy (E és Z) formájában állithatók elő. Kinyerhetők azonban a tiszta sztereoizomer formák (E- vagy Z-forma) is.

Az (I) általános képletü vegyületek egysavu bázisként savaddiciós sót képeznek. Ezek előállitásához elvileg minden protonsav felhasználható, előnyösen az erős és közepesen

erős savakat használjuk. Példaként említhető a hidrogén-klorid, hidrogén-bromid, hidrogén-fluorid és hidrogén-jodid, a kénsav, foszforsav, salétromsav, perklórsav, 1-4 szénatomos alkán-foszfonsav, szulfonsav, igy metánszulfonsav, benzolszulfonsav, toluolszulfonsav vagy trifluor-metánszulfonsav, szulfaminsav, metil-kénsav, ecetsav, klór-ecetsav, diklór-ecetsav, triklór-ecetsav és trifluor-ecetsav, hangyasav, propionsav, oxálsav, malonsav, maleinsav, borostyánkősav, glutársav, almasav, borkősav, citromsav, fumársav, tejsav, glikolsav vagy piroszőlősav, benzoesav vagy fenilrészében szubsztituált benzoesav, igy toluolsav vagy p-nitro-benzoesav, valamint szalicilsav, furánkarbonsav és/vagy mandulasav.

Az (I) általános képletü vegyületek előállitása során alkalmazott (II) általános képletü vegyületek ismertek vagy ismert eljárásokkal (2 853 221 számu német szabadalmi leirás) előállithatók.

Abban az esetben, ha a (II) általános képletü vegyületet só formájában alkalmazzuk, akkor a reakciót előnyösen bázikus vegyület, elsősorban ekvimoláris mennyiségü bázis jelenlétében végezzük.

A (III) általános képletü vegyületek az enol-éter tipusu vegyületeknél szokásos módszerekkel előállithatók a megfelelő N-(ciano-acetil)-N-(cikloalkil)-N-(szubsztituált fenil)-aminokból kiindulva (Angew. Chemie Suppl. 1213, (1982), valamint 012 361 számu európai szabadalmi leirás). A (III) általános képletü vegyületek előállitása során kiindu-

lási anyagként alkalmazott N-(ciano-acetil)-N-(cikloalkil)-, illetve -alkenil-N-(szubsztituált fenil)-aminok a szokásos módon (például 930 808 számu brit szabadalmi leirás) előállithatók. Az ilyen ciánacetil-vegyületek előállitásához szükséges N-(cikloalkil)-, illetve -alkenil-anilin-származékok ismertek vagy ismert módszerrel, például az anilin nitrogénatomjának reduktiv alkilezésével vagy a megfelelő karbonamid litium-aluminium-hidriddel végzett redukciójával előállithatók.

A (II) általános képletü vegyületek sójaként alkalmazhatók a szervetlen vagy szerves savakkal kapott savaddiciós sók. Előnyösen alkalmazható (II) általános képletü sók a hidrobromid, hidroklorid vagy szulfát. A találmány szerinti eljárás értelmében különösen előnyös a hidrobromid és/vagy hidroklorid.

A (II) általános képletü amidino-imidazolidinon és a (III) általános képletü vegyület reakciója különböző módokon megvalósitható. Ez érvényes egyrészt a reakcióhőmérsékletre, másrészt az adott esetben alkalmazott oldószerre, illetve higitószerre. Igy a (II) általános képletü vegyület és a (III) általános képletü vegyület reakciója megvalósitható -100 °C és +200 °C közötti hőmérsékleten adott esetben oldószer, illetve higitószer jelenlétében. Előnyösen -30 °C és +100 °C közötti, elsősorban 10-35 °C közötti hőmérsékleten oldószer, illetve higitószer jelenlétében dolgozunk.

Oldószerként, illetve higitószerként lényegében bármely,

a (II) és (III) általános képletű vegyületek vonatkozásában inert oldószer felhasználható, köztük a viz. Előnyösen alkalmazhatók az 1-5 szénatomos alkoholok, a tetrahidrofurán, dioxán, rövidszénláncu alifás éterek, igy dietil-éter, metil-(terc-butil)-éter és diizopropil-éter, az acetonitril, N,N-dimetil-formamid, N,N-dimetil-acetamid, rövidszénláncu glikol- és diglikol-di és -monoéter, igy 1,2-dimetoxi-etán, metilglikol, etilénglikol, diglikol-dimetil- és -monometil-éter, az etil-acetát, metil-acetát, toluol, piridin, aceton, kloroform, és/vagy diklór-metán.

Ezen belül oldószerként, illetve higitószerként előnyösen alkalmazhatók a 2-4 szénatomos alkoholok, tetrahidrofurán, dioxán, 1,2-dimetoxi-etán, metil-(terc-butil)-éter és/vagy acetonitril. Alkalmazhatók a fenti oldószerek egymással, valamint más oldószerekkel képzett elegyei is.

A (II) általános képletű vegyületek és a (III) általános képletű vegyületek találmány szerinti reagáltatása során a reagensek (sztöchiometriai) tömegaránya bizonyos határon belül változhat. A (II) általános képletű vegyület és a (III) általános képletű vegyület reagáltatható ekvivalens vagy nem-ekvivalens mennyiségben. Ez utóbbi azt jelenti, hogy a két reagens egyikét sztöchiometriai feleslegben alkalmazzuk. Előnyösen a bázis formáju (II) általános képletü vegyületet ekvivalens mennyiségü vagy sztöchiometriai feleslegben lévő (III) általános képletü vegyülettel reagáltatjuk. Ha a (II) általános képletü vegyületet savaddiciós só formájában alkalmazzuk, akkor lehetséges az is,

hogy ezt a vegyületet használjuk sztöchiometriai feleslegben a (III) általános képletü vegyülettel szemben.

A szükséges reakcióidő az alkalmazott hőmérséklettől függ, és ennek megfelelően széles határok között változhat. Ha a reakciót 10-60 °C közötti hőmérsékleten végezzük, akkor a reakcióidő 0,3-10 óra, ahol a reakcióidő - a szokásos módon - forditott arányban áll a reakcióhőmérséklettel.

Ha a (II) általános képletü vegyületet só formájában használjuk, akkor a találmány szerinti eljárást - célszerüen ekvimoláris mennyiségü - bázikus vegyület jelenlétében végezzük, illetve a (II) általános képletü bázist a (III) általános képletü vegyület hozzáadása előtt bázikus vegyülettel a sóból részben vagy teljes egészében felszabaditjuk. Ennek során előnyösen ugy járunk el, hogy a bázikus vegyületet a (III) általános képletü vegyület adagolása előtt reagáltatjuk a (II) általános képletü amidino-imidazolidinon felhasznált sójával. A találmány szerinti eljárás ebben az esetben is megvalósitható egylépésében. Bázikus adalékanyagként alkalmazhatók szervetlen és/vagy szerves bázikus vegyületek. Példaként emlithetők a rövidszénláncu alkoholokkal képzett alkálifém- vagy alkáliföldfém-alkoholátok, az alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxidok vagy -hidridek, valamint szerves bázisként a tercier aminok, igy rövidszénláncu trialkil-amin, és/vagy N,N-dimetil-anilin, diaza-bicikloundecén (DBU), valamint analóg ciklikus (triszubsztituált) amidinok, tetraalkil-ammónium-hidroxid, 2- vagy 4-dialkil-amino-piridin és/vagy diazabiciklo[2.2.2]ok-

tán (DABCO).

Bázikus adalékanyagként előnyösen alkalmazhatók az 1-3 szénatomos alkanolokkal képzett alkálifém-alkoholátok, a nátrium-hidrid, DBU és DBU-analóg amidinok, vagy tetrametil--ammónium-hidroxid, ezen belül elsősorban a nátrium- vagy kálium-metilát és/vagy etilát.

A találmány szerinti eljárás megvalósitása során előnyösen ugy járunk el, hogy a (II) általános képletü vegyületet oldott formában 10-35 °C közötti hőmérsékleten olyan (III) általános képletü vegyülettel reagáltatjuk, amelynek képletében

R^5, R^6 és R^7 jelentése a fenti, ezen belül R^7 előnyös jelentése metilcsoport vagy etilcsoport.

Mintegy 0,3-8 óra reakcióidő után a képződött, általában nehezen oldódó kristály formájában kiváló (I) általános képletü vegyületet szüréssel izoláljuk, és 10-35 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen vákuumban száritjuk.

A bevezetőben idézett európai szabadalmi leirások ismeretében meglepőnek minősül, hogy egy (II) általános képletü vegyület, és egy (III) általános képletü vegyület reagáltatása során a képződött (I) általános képletü vegyület kristályos formában nagy kitermeléssel és tisztasággal izolálható.

A 012 361 számu szabadalmi leirásban ismertetett vegyületek előállitása során az (I) általános képletü vegyületekhez hasonló termék nem figyelhető meg. Különösen meglepő az (I) általános képletü vegyületek stabilitása. Ez

lehetővé teszi, hogy a találmány szerinti vegyületeket nagy kitermeléssel, egyszerüen izoláljuk.

A képződött (I) általános képletü vegyületek izolálása könnyen megvalósitható a vegyületek általános nehezen oldódása alapján, ami elsősorban a találmány szerinti eljáráshoz alkalmazott szerves oldószerekben kifejezett.

Az (I) általános képletü szubsztituált guanidin-származékok és savaddiciós sói felhasználhatók az (A) általános képletü vegyületek és fiziológiailag alkalmazható savaddiciós sóik előállitására. Ennek során előnyösen ugy járunk el, hogy egy (I) általános képletü vegyületet vagy annak sóját vagy sóinak keverékét 0-240°C közötti hőmérsékleten adott esetben oldószer jelenlétében (A) általános képletü vegyületté, annak sójává vagy sóinak keverékévé ciklizáljuk, a kapott (A) általános képetü vegyületet kivánt esetben vizben oldódó vagy jól oldódó sóvá alakitjuk vagy a kapott sót vagy sókeveréket kivánt esetben vizben oldódó vagy jól oldódó sóvá alakitjuk. Az (A) általános képletben R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 és R^6 jelentése a fenti.

Az (A) általános képletü vegyületek és vizben jól oldódó sói értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek, és ezért gyógyszer hatóanyagként alkalmazhatók. Ezek a hatóanyagok például hipolipidémiás tulajdonságokat mutatnak.

A találmány tárgyát közelebbről az alábbi példákkal világitjuk meg anélkül, hogy az oltalmi kör a példákra korlátozódna. A vékonyrétegkromatográfiás vizsgálatokhoz Kieselgel 60 F-254 kész lemezeket (Riedel-de Haen AG) al-

kalmazunk, és a futtatószer ellenkező értelmű megjelölés hiányában CH_2Cl_2/C_2H_5OH 10:1 térfogatarányu elegye.

1. példa

16,8 g (107,6 mmól) 1-amidino-4,4-dimetil-2-oxo-imidazolidin (a (II) általános képletben R^1 és R^2 jelentése metilcsoport és R^3 jelentése hidrogénatom) 75 ml vizmentes acetonitrilben felvett szuszpenziójához 20 °C hőmérsékleten kevertetés közben 40 g (85-90 %-os) 2-ciano-3-etoxi-akrilsav-[N-allil-N-(3-/trifluor-metil/-fenil)-amid] (a (III) általános képletben R^4 jelentése $-CH_2CH=CH_2$ csoport, R^5 és R^6 jelentése hidrogénatom és R^7 jelentése etilcsoport) 82 ml vizmentes acetonitrilben felvett oldatát csepegtetjük, és 2 órán keresztül 20 °C hőmérsékleten, majd 3 órán keresztül 20-23 °C hőmérsékleten kevertetjük. Eközben szilárd anyag válik le. A reakcióelegyet 150 ml éterrel higitjuk, 15 órán keresztül 4-6 °C hőmérsékleten állni hagyjuk, a szilárd anyagot szürjük, és éterrel mossuk. A szilárd anyagot 200 ml vizben szuszpendáljuk, 30 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, szürjük, vizzel mossuk és 48 órán keresztül szobahőmérsékleten (20-24 °C) P_4O_{10} felett vákuumban (160--180 mbar) száritjuk. Igy 27,8 g (az elméleti 59,5 %-a) 1-ciano-1-[N-allil-N-(3-/trifluor-metil/-fenil)-karbamoil]--2-[(imino-(4,4-dimetil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-metil)-amino]-etént kapunk, az (I) általános képletben R^1 és R^2 jelentése metilcsoport,

R^3, R^5 és R^6 jelentése hidrogénatom és

R^4 jelentése $-CH_2CH=CH_2$ csoport,

olvadáspont 184-185 °C.

Elemanalizis a $C_{20}H_{21}F_3N_6O_2$ összegképletre (434,44):

számolt: C 55,29 % H 4,87 % F 13,12 % N 19,35 %

talált: C 54,7 % H 4,6 % F 12,5 % N 18,9 %.

2. példa

5,69 g (40 mmól) 1-amidino-4-metil-2-oxo-imidazolidin (a (II) általános képletben R^1 jelentése metilcsoport és R^2, R^3 jelentése hidrogénatom) 30 ml abszolut acetonitrilben felvett szuszpenziójához 20 °C hőmérsékleten kevertetés közben 11,93 g (40 mmól) 2-ciano-3-etoxi-akrilsav-[N-metil-N-(3-/trifluor-metil/-fenil)-amid] (a (III) általános képletben R^4 jelentése metilcsoport, R^5 és R^6 jelentése hidrogénatom és R^7 jelentése etilcsoport) 30 ml abszolut acetonitrilben felvett oldatát csepegtetjük, és 3 órán keresztül 20 °C hőmérsékleten kevertetjük. Ezután 100 ml éterrel elegyitjük, és 1 órán keresztül jeges hütés mellett kevertetjük, majd a kivált szilárd anyagot szürjük. Ezt kevés hideg acetonitrillel, majd éterrel mossuk, 200 ml vizben szuszpendáljuk, és 30 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután ismét leszürjük, és 50 órán keresztül P_4O_{10} felett vákuumban (6-8 mbar) száritjuk. Igy 12,2 g (az elméleti 77,4 %-a) vékonyrétegkromatográfiásan tiszta 1-ciano-1-[N-metil-N-(3-/trifluor-metil/-fenil)-

-karbamoil]-2-[(imino-(4-metil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-metil)-amino]-etént kapunk, az (I) általános képletben

R^1 és R^4 jelentése metilcsoport,

R^2, R^3, R^5 és R^6 jelentése hidrogénatom,

olvadáspont 195-196 °C.

Elemanalizis a $C_{17}H_{17}F_3N_6O_2$ összegképletre (394,37):

számolt: C 51,78 % H 4,35 % F 14,45 % N 21,31 %

talált: C 52,0 % H 4,1 % F 14,1 % N 21,4 %.

3. példa

Az 1. és 2. példában leirt módon 20 g (86 %-os, mintegy 5,5 mmól) (III) általános képletü vegyület, a képletben

R^4 és R^7 jelentése etilcsoport,

R^5 és R^6 jelentése hidrogénatom,

42 ml abszolut acetonitrilben felvett oldatát 7,82 g (55 mmól) (II) általános képletü vegyület, a képletben

R^1 jelentése metilcsoport,

R^2 és R^3 jelentése hidrogénatom,

38 ml abszolut acetonitrilben felvett szuszpenziójához csepegtetjük, kevertetjük, és feldolgozzuk. Igy 11,3 g (az elméleti 50,4 %-a) vékonyrétegkromatográfiásan tiszta 1-ciano-1-[N-etil-N-(3-/trifluor-metil/-fenil)-karbamoil]-2-[(imino-(4-metil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-metil)-amino]-etént kapunk, az (I) általános képletben

R^1 jelentése metilcsoport,

R^2, R^3, R^5 és R^6 jelentése hidrogénatom,

R^4 jelentése etilcsoport,

olvadáspont 180-181 °C.

Elemanalizis a $C_{18}H_{19}F_3N_6O_2$ összegképletre (408,40):

számolt: C 52,94 % H 4,69 % F 13,96 % N 20,58 %

talált: C 52,5 % H 4,7 % F 12,9 % N 21,1 %.

4. példa

11,0 g (70 mmól) 1-amidino-4,4-dimetil-2-oxo-imidazolidin 45 ml abszolut dimetoxi-etánban (DME) felvett szuszpenziójához 18-20 °C közötti hőmérsékleten kevertetés közben 27,5 g (80-85 %-os) 2-ciano-3-etoxi-akrilsav-[N-ciklopropil--metil-N-(3-/trifluor-metil/-fenil)-amid], a (III) általános képletben

R^4 jelentése ciklopropil-metil-csoport,

R^5 és R^6 jelentése hidrogénatom,

R^7 jelentése etilcsoport,

48 ml abszolut DME-ben felvett oldatát csepegtetjük, majd 3,5 órán keresztül 20-23 °C közötti hőmérsékleten kevertetjük. Ezután vákuumban legfeljebb 25 °C fürdőhőmérsékleten bepároljuk. Az olajos maradékot 200 ml éterben oldjuk, és 50 ml 2n sósavval kirázzuk. Ennek során kristályos formában kiválik a képződött (I) általános képletű vegyület hidroklorid sója, a képletben

R^1 és R^2 jelentése metilcsoport,

R^3, R^5 és R^6 jelentése hidrogénatom és

R^4 jelentése ciklopropil-metil-csoport.

Ezt szürjük, éterrel és vizzel mossuk, majd a kristályos anyagot 150 ml vizben szuszpendáljuk, és 10-18 °C hőmérsékleten 2n nátrium-hidroxid hozzácsepegtetésével pH = 8,7-8,9 értékre állitjuk. Egy órán keresztül jeges hütés mellett kevertetjük, majd a szilárd anyagot szürjük, vizzel mossuk, és 50 órán keresztül 22-24 °C hőmérsékleten P_2O_5 felett vákuumban (6-8 mbar) száritjuk. Igy 11,2 g (az elméleti 38,3 %-a) 1-ciano-1-[N-ciklopropil-metil-N-(3-/trifluor-metil/-fenil)-karbamoil]-2-[(imino-(4,4-dimetil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-metil)-amino]-etént kapunk, az (I) általános képletben

R^1 és R^2 jelentése metilcsoport,

R^3, R^5 és R^6 jelentése hidrogénatom és

R^4 jelentése ciklopropil-metil-csoport,

olvadáspont 180-181 °C (bomlik).

Elemanalizis a $C_{21}H_{23}F_3N_6O_2$ összegképletre (448,46):

számolt: C 56,24 % H 5,17 % F 12,71 % N 18,74 %

talált: C 56,4 % H 5,1 % F 12,4 % N 19,1 %.

5. példa

449 mg (1 mmól) 4. példa szerint előállitott (I) általános képletü vegyület 2,5 ml vizben felvett szuszpenzióját szobahőmérsékleten 0,5 ml 2n sósavval elegyitjük, 10 percen keresztül szobahőmérsékleten, majd 40 percen keresztül jeges hütés mellett kevertetjük, végül leszürjük. A kristályokat 28 órán keresztül 23-25 °C hőmérsékleten P_4O_{10}

felett vákuumban (6-8 mbar) száritjuk. Igy 0,46 g (az elméleti 94,9 %-a) 1-ciano-1-[N-ciklopropil-metil-N-(3-/trifluor-metil/-fenil)-karbamoil]-2-[(imino-(4,4-dimetil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-metil)-amino]-etén-hidrokloridot kapunk, olvadáspont 179-180 °C.

Elemanalizis a $C_{21}H_{24}ClF_3N_6O_2$ összegképletre (484,93):
számolt: Cl^- 7,31 %
talált: Cl^- 7,4 %.

6. példa

3,91 g (25 mmól) 1-amidino-4,4-dimetil-2-oxo-imidazolidin 16 ml abszolut DME-ben felvett szuszpenziójához 20 °C hőmérsékleten 8,2 g (mintegy 90 %-os) 2-ciano-3-etoxi-akrilsav-[N-izopropil-N-(3-/trifluor-metil/-fenil)-amid] (a (III) általános képletben R^4 jelentése $-CH(CH_3)_2$ csoport, R^5 és R^6 jelentése hidrogénatom, R^7 jelentése etilcsoport) 20 ml abszolut DME-ben felvett oldatát csepegtetjük, és 4,5 órán keresztül 22-24 °C hőmérsékleten kevertetjük. Ezután vákuumban legfeljebb 25 °C fürdőhőmérsékleten bepároljuk. Az olajos maradékot 250 ml éterben felvesszük, és hatszor 25 ml vizzel kirázzuk. Ezután az éteres oldatot magnézium-szulfáton száritjuk, szürjük, és vákuumban 26 °C alatti hőmérsékleten bepároljuk. A maradék (12,7 g) részben kristályos. Ezt 40 ml éterben felvesszük, 2 ml pentánnal elegyitjük, 2 napon keresztül 4-6 °C hőmérsékleten állni hagyjuk, majd szürjük, és 48 órán keresztül 20-24 °C hőmérsékleten P_4O_{10} felett

vákuumban (6-8 mbar) száritjuk. Igy 5,12 g (az elméleti 47 %-a) vékonyrétegkromatográfiásan tiszta (I) általános képletü vegyületet kapunk, a képletben

R^1 és R^2 jelentése metilcsoport,

R^3, R^5 és R^6 jelentése hidrogénatom,

R^4 jelentése $-CH(CH_3)_2$) csoport,

olvadáspont 121-122 °C.

Elemanalizis a $C_{20}H_{23}F_3N_6O_2$ összegképletre (436,45):

számolt: C 55,04 % H 5,31 % F 13,06 % N 19,26 %

talált: C 54,9 % H 5,6 % F 12,4 % N 18,5 %.

7. példa

Az 5. példában leirt módon 437 mg (1 mmól) 6. példa szerint előállitott (II) általános képletü vegyületet hidroklorid sóvá alakitunk. Igy 400 mg (az elméleti 84,6 %-a) 1-ciano-1-[N-izopropil-metil-N-(3-/trifluor-metil/-fenil)-karbamoil]-2-[(imino-(4,4-dimetil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-metil)-amino]-etén-hidrokloridot kapunk, olvadáspont 258-260 °C.

Elemanalizis a $C_{20}H_{24}ClF_3N_6O_2$ összegképletre (472,92):

számolt: Cl^- 7,50 %

talált: Cl^- 7,4 %.

8. példa

Az 5. példában leirt módon 479 mg (1 mmól) 16. példa

szerint előállitott (II) általános képletü vegyületet hidroklorid sóvá alakitunk. Igy 1,02 g (az elméleti 99 %-a) 1-ciano-1-[N-(1,3-dimetil-1-butil)-N-(3-/trifluor-metil/-fenil)-karbamoil]-2-[(imino-(4,4-dimetil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-metil)-amino]-etén-hidrokloridot kapunk, olvadáspont 255-256 °C.

Elemanalizis a $C_{23}H_{30}ClF_3N_6O_2$ összegképletre (515,00):
számolt: C 53,64 % H 5,87 % Cl^- 6,88 % F 11,07 % N 16,32 %
talált: C 53,4 % H 5,9 % Cl^- 6,4 % F 10,6 % N 16,1 %.

Az 1-3., 4. és 6. példában leirt módon, amelyek elsősorban a feldolgozás módjában különböznek, állitjuk elő az 1. táblázatban megadott (I) általános képletü vegyületeket (9-31. példa). Az 1. táblázatban utalunk arra a példára, amelynek alapján az adott (I) általános képletü vegyületet előállitjuk.

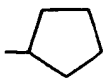
Az 1. táblázatban megadott vegyületek (I) általános képletében

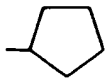
R^3 jelentése hidrogénatom.

1. táblázat

Pld. sz.	R^1	R^2	R^4	R^5	R^6	Op. [°C]	C számolt	H számolt	F számolt	N számolt	C talált	H talált	F talált	N talált	Hivatkozási pld.
9.	CH_3	CH_3	C_2H_5	H	H	176-77	54,02	5,01	13,49	19,90	54,3	5,0	12,5	20,2	1-3.
10.	CH_3	CH_3	C_2H_5	F	H	213-14	51,82	4,58	17,26	19,08	51,9	4,9	16,4	19,1	1-3.
11.	CH_3	CH_3	$CH(CH_3)_2$	H	F	197-98	52,86	4,88	16,72	18,49	53,1	4,6	15,9	18,3	1-3.

Pld. szám	R^1	R^2	R^4	R^5	R^6	Op. [°C]	C	H számolt	F	N	C	H talált	F	N	Hivatkozási pld.
12.	CH_3	CH_3	C_4H_9	H	H	191-92	55,99	5,59	12,65	18,66	56,0	5,5	12,5	18,9	4.
13.	CH_3	CH_3	$H_3CCHC_2H_5$	H	H	178-80	55,99	5,59	12,65	18,66	56,0	5,4	12,7	18,5	4.
14.	CH_3	CH_3	C_5H_{11}	H	H	173-74	56,89	5,86	12,27	18,09					1-3.
15.	CH_3	CH_3	$CH_2C(CH_3)_3$	H	H	124-26	56,89	5,86	12,27	18,09	57,2	5,9	11,8	18,2	1-3.
16.	CH_3	CH_3	$H_3CCHCH_2CH(CH_3)_2$	H	H	141-43	57,73	6,11	11,91	17,56	56,8	6,0	11,6	17,2	4.
17.	CH_3	CH_3	$H_3CCHCH_2CH(CH_3)_2$	H	F	156-57	55,64	5,68	15,31	16,93	55,3	5,4	15,6	16,9	4.

Pld. szám	R^1	R^2	R^4	R^5	R^6	Op. [°C]	C	H	F	N	C	H	F	N	Hivatkozási pld.
							számolt				talált				
18.	CH_3	CH_3	$CH_2CH=CH_2$	H	H	184-85	55,29	4,87	13,12	19,35					1-3.
19.	CH_3	CH_3	$H_3CCH(CH_2)_2CH=C(CH_3)_2$	H	H	116-17	59,51	6,19	11,30	16,66	58,5	6,1	10,8	16,6	4.
20.	CH_3	CH_3		H	H	185-86	57,13	5,45	12,32	18,17	56,9	5,4	11,3	18,0	6.
21.	CH_3	CH_3		F	H	210-11	54,07	4,75	16,29	18.02	54,2	4,7	15,9	17,7	1-3.
22.	H	H	CH_3	H	H	195-96	50,53	3,98	14,99	22,10	50,1	4,0	13,4	23,7	1-3
23.	H	H	C_4H_9	H	H	213-14	54,02	5,01	13,49	19,90	53,5	5,0	12,8	19,9	1-3

Pld. szám	R^1	R^2	R^4	R^5	R^6	Op. [°C]	C	H	F	N	C	H	F	N	Hivatkozási pld.
							számolt				talált				
24.	CH_3	H	CH_3	H	H	195-96	51,78	4,35	14,45	21,31	52,0	4,1	14,1	21,4	1-3.
25.	CH_3	H	$CH_2CH(CH_3)_2$	H	H	152-53	55,04	5,31	13,06	19,26	54,1	4,9	12,3	18,7	1-4.
26.	CH_3	H	$H_3CCHCH_2CH(CH_3)_2$	H	F	173-74	54,77	5,43	15,75	17,42					4.
27.	CH_3	H		H	H	166-67	56,24	5,17	12,71	18,74	54,2	5,0	12,0	17,9	4.
28.	$CH=CH_2$	H	CH_3	H	H	192-93	53,20	4,22	14,03	20,68	53,4	4,0	13,4	20,3	1-3.
29.	$CH=CH_2$	H	C_2H_5	F	H	202-03	52,05	4,14	17,34	19,17	51,8	4,3		19,4	1-3.

Pld. szám	R^1	R^2	R^4	R^5	R^6	Op. [°C]	C	H	F	N	C	H	F	N	Hivatkozási pld.
							számolt				talált				
30.	$CH=CH_2$	H	$CH_2CH(CH_3)_2$	H	H	175-76	56,24	5,17	12,71	18,74	55,8	5,0		18,9	4.
31.	$CH=CH_2$	H	C_5H_{11}	H	H	146-47	57,13	5,45	12,32	18,17	57,0	5,7		18,5	1-3.

32. példa

Az 1-3. példában leirt módon 6,58 g (24,8 mmól) 1-amidino-4,4-dietil-2-oxo-imidazolidin-hidrobromidból (a (II) általános képletben R^1 és R^2 jelentése etilcsoport, R^3 jelentése hidrogénatom, hidrobromid só) és segédbázisként 3,87 g (26,1 mmól) diaza-bicikloundecénből (DBU), valamint 7,40 g (24,8 mmól) (III) általános képletü vegyületből, a képletben

R^4 jelentése metilcsoport,

R^5 és R^6 jelentése hidrogénatom,

R^7 jelentése etilcsoport,

kiindulva 3,94 g (az elméleti 36,4 %-a) tiszta 1-ciano-1--[N-metil-N-(3-/trifluor-metil/-fenil)-karbamoil]-2[(imino--(4,4-dietil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-metil)-amino]-etént kapunk, az (I) általános képletben

R^1 és R^2 jelentése etilcsoport,

R^3, R^5 és R^6 jelentése hidrogénatom és

R^4 jelentése metilcsoport,

olvadáspont 184-187 °C.

Elemanalizis a $C_{20}H_{23}F_3N_6O_2$ összegképletre (436,45):

számolt: C 55,04 % H 5,31 % N 19,26 %

talált: C 55,5 % H 4,9 % N 19,5 %.

33. példa

(I) általános képletü vegyületet állitunk elő, a

képletben

R^1 és R^2 jelentése metilcsoport,

R^3, R^5 és R^6 jelentése hidrogénatom és

R^4 jelentése $-CH_2CH_2OCH_3$ csoport,

az 1-3. példában leirt módon a megfelelő (II) általános képletü vegyületből, a képletben

R^1 és R^2 jelentése metilcsoport,

R^3 jelentése hidrogénatom,

valamint (III) általános képletü vegyületből, a képletben

R^4 jelentése $-CH_2CH_2OCH_3$ csoport,

R^5 és R^6 jelentése hidrogénatom és

R^7 jelentése etilcsoport,

a termék olvadáspontja 170-171 °C.

A. példa

1,267 g (3 mmól) (I) általános képletü vegyület, a képletben

R^1 és R^2 jelentése metilcsoport,

R^3, R^5 és R^6 jelentése hidrogénatom és

R^4 jelentése etilcsoport,

3 ml jégecetben felvett szuszpenzióját 5 órán keresztül 50 °C hőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot viz/metilén-diklorid elegyben felvesszük. A vizes fázist 2n nátrium-hidroxiddal pH = 9 értékre állitjuk, a fázisokat szétválasztjuk, és a vizes fázist metilén-dikloriddal kétszer extraháljuk. Az egyesitett metilén-dikloridos

extraktumokat vizzel mossuk, magnézium-szulfáton száritjuk, szürjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot (1,07 g) éterben oldjuk, amelynek hatására kikristályosodik. A kristályos masszát leszürjük, éterrel mossuk, és 15 órán keresztül 100 °C hőmérsékleten vákuumban (6 mbar) száritjuk. Igy 0,86 g (az elméleti 67,9 %-a) vékonyrétegkromatográfiásan tiszta 4-amino-2-(4,4-dimetil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-pirimidin--5-karbonsav-[N-etil-N-(3-/trifluor-metil/-fenil)-amid]-t kapunk, olvadáspont 186-187 °C.

Elemanalizis a $C_{19}H_{21}F_3N_6O_2$ összegképletre (422,43):

számolt: C 54,02 % H 5,01 % F 13,49 % N 19,90 %

talált: C 53,5 % H 5,2 % F 12,9 % N 19,7 %.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű szubsztituált guanidin-származékok és savaddiciós sói, a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 2-4 szénatomos alkenilcsoport vagy fenilcsoport,

R^2 és R^3 jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy

R^1 és R^2 együtt, vagy R^2 és R^3 $-(CH_2)_n-$ képletű láncot képez, ahol

n értéke 2, 3 vagy 4,

R^4 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkil-metil-csoport, 2-metoxi-etil--csoport vagy 2-propin-1-il-csoport,

R^5 jelentése fluor-, klór- vagy hidrogénatom,

R^6 jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy hidrogénatom.

2. Eljárás (I) általános képletű vegyületek és sói előállítására, **azzal jellemezve,** hogy egy (II) általános képletű vegyületet vagy ennek sóját, a képletben

R^1, R^2 és R^3 jelentése az 1. igénypontban megadott,

egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, a képletben

R^4, R^5 és R^6 jelentése az 1. igénypontban megadott,

R^7 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport,

szerves oldószer vagy higitószer jelenlétében, és a kapott (I) általános képletű vegyületet kivánt esetben sóvá ala-

kitjuk, vagy a kapott sót kivánt esetben (I) általános képletü vegyületté alakitjuk.

A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
10.

1 lap rajz

1112/95

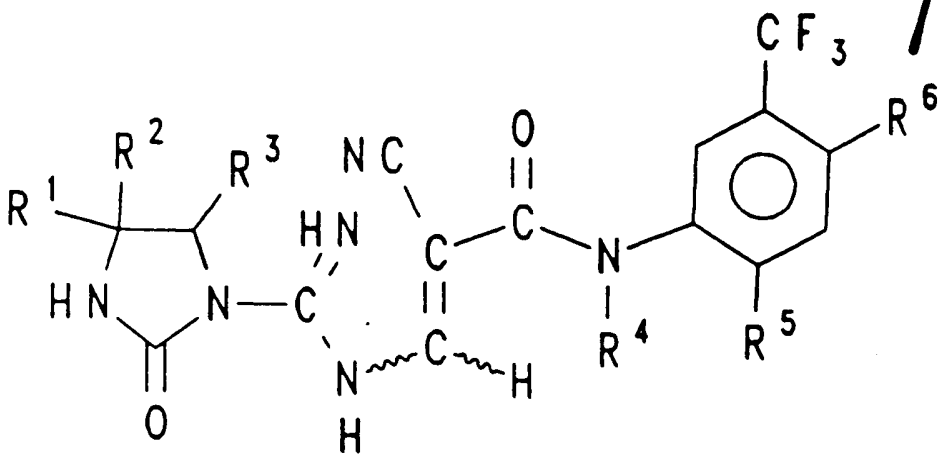
P 9501122

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

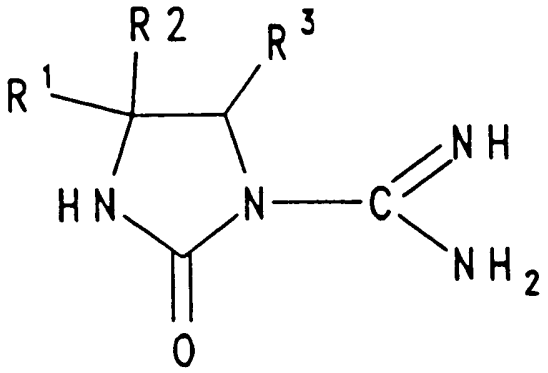
10940

1/1

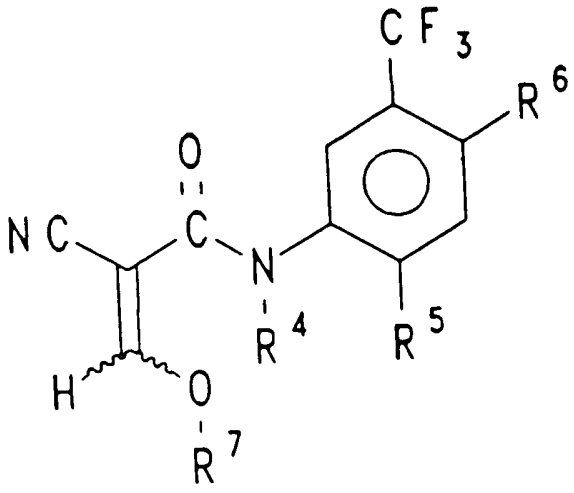
70638



(I)



(II)



(III)

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
10.