



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 5388/85

(22) Indleveringsdag: 21 nov 1985

(41) Alm. tilgængelig: 03 okt 1986

(44) Fremlagt: 16 nov 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 02 apr 1985 DE 3512084 06 aug 1985 DE 3528214 06 aug 1985 DE 3528215

(71) Ansøger: *HEUMANN PHARMA GMBH & CO.; Heideloffstr. 18-28; D-W-8500 Nuernberg 1, DE

(72) Opfinder: Armin *Buschauer; DE, Helmut *Schickaneder; DE, Walter *Schunack; DE, Sigurd *Elz; DE, Istvan *Szelenyi; DE, Gert *Baumann; DE, Kurt Henning *Ahrens; DE

(51) Int.Cl.5

C 07 D 233/64
C 07 D 401/12
C 07 D 403/12
C 07 D 409/12
C 07 D 417/12
/(C 07 D 401/12,
C 07 D 213:00,
C 07 D 233:00)
(C 07 D 401/12,
C 07 D 211:00,
C 07 D 233:00)
(C 07 D 401/12,
C 07 D 215:00,
C 07 D 233:00)
(C 07 D 403/12,
C 07 D 233:00,
C 07 D 235:00)
(C 07 D 409/12,
C 07 D 233:00,
C 07 D 333:00)
(C 07 D 417/12,
C 07 D 233:00,
C 07 D 277:00)

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) Imidazolylalkylguanidinderivater, fremgangsmåde til fremstilling heraf samt lægemidler indeholdende disse forbindelser

(56) Fremdragne publikationer

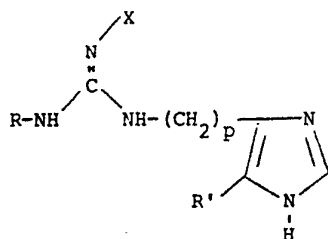
DE off.g.skrift nr. 2433625

5388-85

(57) Sammendrag:

Imidazolylalkylguanidinderivater, der på grund af deres agonistiske virkning på histamin- H_2 -receptorer samt til dels på grund af deres yderligere H_1 -antagonistiske receptoraktivitet kan anvendes ved hjertesygdomme, ved bestemte former for hypertoni samt ved arterielle blokeringsygdomme.

Imidazolylalkylguanidinderivaterne har den almene formel I



(I)

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte imidazolylalkylguanidinderivater, som på grund af deres agonistiske virkning på histamin- H_2 -receptorer samt til dels på grund af deres yderligere H_1 -antagonistiske receptoraktivitet kan anvendes ved hjertesygdomme, ved bestemte former for hypertoni samt ved arterielle blokeringsygdomme.

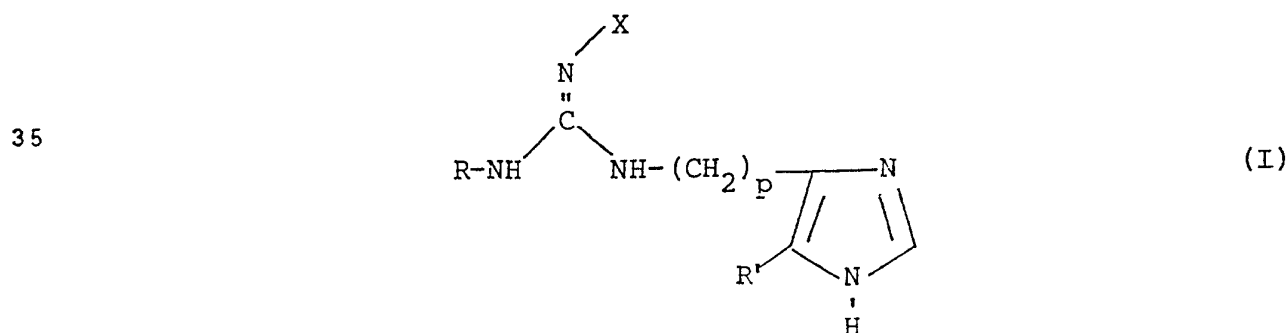
Fra DE offentliggørelsesskrift nr. 2433625 kendes forbindelsen N -{2-[(4-methyl-5-imidazolyl)-methylthio]-ethyl}- N' -[3-(4-imidazolyl)-propyl]-guanidin. Denne forbindelse har imidlertid ingen H_2 -agonistisk virkning, men derimod alene H_2 -antagonistisk virkning og anvendes således, når indikationen er hæmning af mavesyresekretionen.

Histamin som specifik stimulator for H_2 -receptorerne udløser på grund af dets H_1 -agonistiske virkning negative, til dels dødelige effekter i form af en bronkospasmus og anafylaktisk chok, således at den terapeutiske benyttelse af histamin ved behandling af de nævnte sygdomme ikke er mulig.

Formålet med den foreliggende opfindelse er derfor at kompensere for de ufordelagtige virkninger af histamin og at tilvejebringe bedre og selektivt mere virksomme H_2 -agonister, hos hvilke de af en H_1 -agonistisk virksom komponent betingede skadelige bivirkninger under visse omstændigheder kan undgås ved en yderligere H_1 -antagonistisk virkningsprofil.

Dette formål opnås ved hjælp af den foreliggende opfindelse.

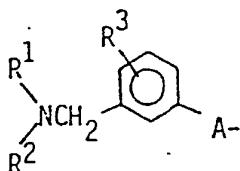
Opfindelsen angår imidazolylalkylguanidinderivater med den almene formel I



hvor R, X, R' og p er som defineret i krav 1's kendetegnende del samt hydrater og fysiologisk acceptable salte deraf.

I den foreliggende beskrivelse betyder den i forbindelse med alkyl- og alkoxygrupper anvendte betegnelse "lavere alkylgruppe" henholdsvis "lavere alkoxygruppe" grupper, der indeholder 1 - 3 carbonatomer i alkyl delen.

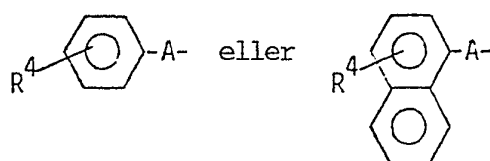
Hos en foretrukket gruppe af forbindelser ifølge opfindelsen betegner R gruppen



hvor i substituenterne R^1 og R^2 , der kan være ens eller forskellige, hver betegner et hydrogenatom, en lineær C_1 - C_{10} -alkylgruppe, fortrinsvis en lineær C_1 - C_6 -alkylgruppe og ganske særligt foretrukket en lineær C_1 - C_3 -alkylgruppe, f.eks. en methyl-, ethyl- eller n-propylgruppe, især en methylgruppe. R^1 og R^2 kan imidlertid også sammen med det nitrogenatom, hvortil de er bundet, danne en 5- til 10-leddet, nitrogenholdig, alicyklisk, heterocyklisk ring. Foretrukne eksempler for den således definerede 5-til 10-leddede, heterocykliske ring er pyrrolidin-, piperin- og homopiperidinringen. R^3 betegner et hydrogenatom eller et halogenatom, der er bundet i ortho-, meta- eller parastilling, fortrinsvis i orthostilling, til $(R^1R^2)N-CH_2$ -gruppen. R^3 kan også være en lavere alkoxygruppe, f.eks. en methoxy-, ethoxy- eller propoxygruppe, fortrinsvis en methoxygruppe, der ligeledes er bundet i ortho-, meta- eller parastilling, fortrinsvis i parastilling, til $(R^1R^2)N-CH_2$ -gruppen. A betegner en af de følgende grupper: $-O(CH_2)_k-$, $-O-CH_2CH(OH)CH_2-$, $-O-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2CH(OH)-CH_2-$ eller $-O-CH_2-CH(OH)-CH(OH)-CH_2-$. Deri har k værdien 3 eller 4, hvor værdien 3

foretrækkes. X er en benzoylgruppe eller et hydrogenatom, hvor hydrogenatomet foretrækkes. R' betegner et hydrogenatom eller en methylgruppe, fortrinsvis et hydrogenatom.

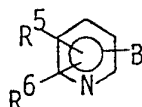
5 Hos en yderligere foretrukket gruppe af forbindelser ifølge opfindelsen betegner R i den almene formel I gruppen



10 hvor R^4 betegner et hydrogenatom, et fortrinsvis i parastilling til A bundet halogenatom, f.eks. et fluor-, brom- eller chloratom, fortrinsvis et chloratom, en lavere alkoxygruppe såsom en methoxy- eller ethoxygruppe, en lavere alkylgruppe såsom en methyl- eller ethylgruppe og ganske særligt foretrukket et hydrogenatom. A har den ovennævnte definition og betegner fortrinsvis gruppen $-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$ eller $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$. X har ligeledes den ovennævnte definition og betegner fortrinsvis et hydrogenatom. p har den ovennævnte definition og har fortrinsvis værdien 3, og R' betegner fortrinsvis et hydrogenatom.

15

Hos en yderligere foretrukket gruppe af forbindelser ifølge opfindelsen betegner R i den almene formel I gruppen

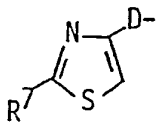


20 hvor R^5 og R^6 , der kan være ens eller forskellige, hver betegner et hydrogen- eller et halogenatom, f.eks. et fluor-, chlor- eller bromatom, fortrinsvis et bromatom. Halogenatomet kan fortrins-

vis være bundet i 3- og/eller 5-stilling i pyridinringen. Når R^6 er et hydrogenatom, betegner R^5 fortrinsvis et halogenatom, f.eks. et fluor-, chlor- eller bromatom, især et bromatom. Halogenatomet kan fortrinsvis være bundet i 3- eller 5-stilling, især i 5-stilling, af pyridinringen. R^5 og R^6 kan desuden betegne en lavere alkyl- eller lavere alkoxygruppe, fortrinsvis en i 3- og/eller 5-stilling af pyridinringen bundet methyl- eller methoxygruppe. Såfremt R^5 betegner et hydrogenatom, så betegner R^6 fortrinsvis en i 3- eller 5-stilling af pyridinringen bundet methyl- eller methoxygruppe.

B, som kan være bundet i 2-, 3- eller 4-stilling af pyridinringen, fortrinsvis i 2- eller 3-stilling, betegner gruppen $-N-(CH_2)_1-$ eller $-(CH_2)_m-$, hvor Y betegner et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe, fortrinsvis en methyl-, ethyl-, n-propyl- eller isopropylgruppe, især en methylgruppe. l har værdien 2, 3 eller 4, fortrinsvis 2 eller 3, mens m har værdien 3, 4 eller 5, fortrinsvis 4. X betegner fortrinsvis et hydrogenatom. p har værdien 2 eller 3, fortrinsvis 3. R' betegner fortrinsvis et hydrogenatom.

Hos en yderligere foretrukket gruppe af forbindelser ifølge opfindelsen betegner R gruppen

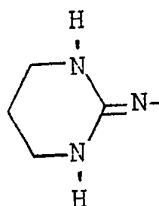


Deri kan R^7 som substituent være gruppen $(R^1R^2)N-CH_2-$, hvori R^1 og R^2 , der kan være ens eller forskellige, betegner en lineær C_1-C_{10} -alkylgruppe, fortrinsvis en lineær C_1-C_3 -alkylgruppe, f.eks. en methyl-, ethyl- eller n-propylgruppe, hvor methylgrup-

pen foretrækkes. Desuden kan R^7 være gruppen $(H_2N)_2C=N-$,

5

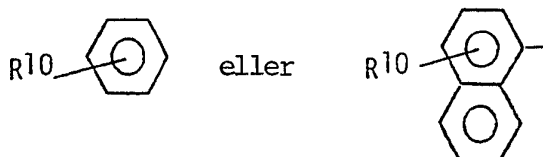
eller



hvor en af de to sidstnævnte grupper foretrækkes ganske sær-
 10 ligt. D betegner et forbindelsesled $-CH_2-S-(CH_2)_n-$ eller
 $-(CH_2)_o-$, hvor n har værdien 2 eller 3, fortrinsvis 2, og o
 har værdien 2, 3 eller 4, fortrinsvis 3.

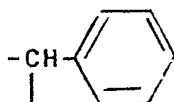
Hos en yderligere foretrukket gruppe af forbindelser ifølge
 15 opfindelsen betegner R i den almene formel I gruppen
 $R''-A'-B'-$, hvor R'' betegner en substitueret phenylgruppe eller
 en substitueret naphthylgruppe

20



25 hvor R^{10} betegner et fortrinsvis i meta- eller parastilling
 til A' bundet halogenatom, f.eks. et fluor-, brom-, chlor-
 eller jodatomb, fortrinsvis et fluoratom eller chloratom og
 ganske særligt foretrukket et fluoratom, en lineær C_1-C_3 -al-
 kylgruppe, f.eks. en methyl- eller ethylgruppe, en lineær
 30 C_1-C_3 -alkoxygruppe, f.eks. en methoxygruppe, eller en triflo-
 urmethylgruppe. A' betegner en enkeltbinding, gruppen

35



eller et nitrogenatom, som er substitueret med en benzylgrup-
 pe.

B' betegner grupperne $-\text{CH}(\text{Y})-\text{S}-(\text{CH}_2)_{m'}-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Y})-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}(\text{Y})-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)-\text{CH}(\text{Y})-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Y})-$, $-(\text{CH}_2)_{n''}-$,
 $-(\text{CH}_2)_{n''}-\text{CH}(\text{Y})$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_o-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Y})-\text{CH}_2-$,
 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Y})-$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{Y})-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_q-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Y})-$,
 $-\text{S}-\text{CH}(\text{Y})-\text{CH}_2-$ og $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Y})-\text{CH}_2$. I disse grupper betegner Y
et hydrogenatom eller en lineær C_1 - C_3 -alkylgruppe som ovenfor
defineret, fortrinsvis en methylgruppe. m' og o' har værdien 2
eller 3. n'' og q har værdien 2, 3, 4 eller 5.

X betegner et hydrogenatom eller en benzoylgruppe. p har værdien
2 eller 3. R' betegner et hydrogenatom eller en methylgruppe.

Hos en yderligere foretrukket gruppe af forbindelser ifølge
opfindelsen betegner R i den almene formel I gruppen $\text{R}''-\text{A}''-\text{B}''$,
hvor R'' betegner en pyridin-, thiophen-, benzimidazol-
eller quinolinringen. A'' betegner en enkeltbinding, gruppen
 $-\text{CHR}^2$ eller et nitrogenatom, som er substitueret med en even-
tuelst substitueret pyridyl- eller benzylgruppe eller med et
hydrogenatom eller en lineær C_1 - C_3 -alkylgruppe. Pyridyl- eller
benzylgruppen kan f.eks. være substitueret i meta- eller para-
stilling - fortrinsvis i parastilling - med et halogenatom,
f.eks. et fluor-, chlor-, brom- eller jodatom, fortrinsvis et
fluor- eller chloratom, eller med en lineær C_1 - C_3 -alkylgruppe,
f.eks. med en methyl-, ethyl- eller propylgruppe, fortrinsvis
en methylgruppe, eller med en lineær C_1 - C_3 -alkoxygruppe,
f.eks. en methoxy-, ethoxy- eller propoxygruppe, fortrinsvis
en methoxygruppe.

R^2 betegner en usubstitueret eller substitueret phenylgruppe
eller en thiophenring. Når phenylgruppen er substitueret er
den substitueret med et halogenatom, f.eks. et fluor-, brom-,
chlor- eller jodatom, især et fluor- eller chloratom, en line-
ær C_1 - C_3 -alkylgruppe, f.eks. en methyl- eller ethylgruppe, en
 C_1 - C_3 -alkoxygruppe, f.eks. en methoxygruppe, eller med CF_3 .
Når A er en enkeltbinding, er enkeltbindingen anbragt i stil-
ling 2, 3 eller 4 i heteroarylresten, dvs. at den sammenknyt-

ter resten B, som defineret ovenfor, med heteroarylresten i stilling 2, 3 eller 4 i heteroarylresten. Når heteroarylresten er en benzimidazolring, kommer som sammenknytningssted kun stilling 2 i bensimidazolringen i betragtning.

5

B" betegner en af grupperne $-\text{CH}(\text{Y})-\text{S}-(\text{CH}_2)_{m'}-$,
 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Y})-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}(\text{Y})-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)-\text{CH}(\text{Y})-$,
 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Y})-$, $-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}(\text{Y})-$,
 $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Y})-$, $-\text{S}-\text{CH}(\text{Y})-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_q-$ eller $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Y})-\text{CH}_2-$,
 hvor Y betegner et hydrogenatom eller en lineær C_1-C_3 -alkyl-
 gruppe, m' har værdien 2 eller 3, og n og q hver har værdien
 2, 3, 4 eller 5.

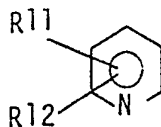
10

X betegner et hydrogenatom eller en benzoylgruppe, mens p har værdien 2 eller 3, og R' betegner et hydrogenatom eller en methyl gruppe.

15

Hos en foretrukket gruppe af forbindelser ifølge opfindelsen betegner R" gruppen

20



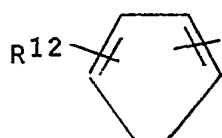
hvor R11 og R12 uafhængigt af hinanden hver betegner et halogenatom, f.eks. et fluor-, brom-, chlor- eller jodatomb, fortrinsvis et fluor- eller chloratom, en lineær C_1-C_3 -alkylgruppe, f.eks. en methyl-, ethyl- eller propylgruppe, fortrinsvis en methylgruppe, eller en lineær C_1-C_3 -alkoxygruppe, fortrinsvis en methoxygruppe. A" betegner i dette tilfælde fortrinsvis gruppen $-\text{CHR}^{2'}$. R^{2'} betegner en phenylgruppe, der eventuelt er substitueret i 4-stilling med et halogenatom, f.eks. et fluor-, chlor-, brom- eller jodatomb, fortrinsvis et fluor- eller chloratom, eller en lineær C_1-C_3 -alkylgruppe, fortrinsvis en methylgruppe. I dette tilfælde betegner A" desuden fortrinsvis et nitrogenatom, som er substitueret med en pyridyl- eller benzylgruppe, eller et hydrogenatom, fortrinsvis med en pyridyl- eller benzylgruppe. B" betegner i dette tilfælde, når A" er gruppen $-\text{CHR}^{2'}$, fortrinsvis gruppen $-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$

30

35

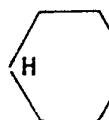
eller $-S-CH_2CH_2-$, især $-(CH_2)_n-$, hvor n er som defineret ovenfor og fortrinsvis har værdien 2 eller 3. I dette tilfælde betegner B'' desuden, når A'' er et med en pyridyl- eller benzylgruppe, en methylgruppe eller et hydrogenatom substitueret nitrogenatom, gruppen $-(CH_2)_n-$, hvor n fortrinsvis har værdien 2 eller 3. X og R' betegner derved fortrinsvis et hydrogenatom, og p har fortrinsvis værdien 3.

Hos en yderligere foretrukket gruppe af forbindelser ifølge opfindelsen betegner R'' i den almene formel I gruppen



, hvor R^{12} betegner et hydrogenatom

eller



$H-CH_2$. A'' har den ovennævnte definition og betegner

fortrinsvis en enkeltbinding i stilling 2. B'' betegner i dette tilfælde gruppen $-CH_2-S-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-S-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-S-CH(CH_3)-CH_2-$ eller $-CH_2-S-CH_2-CH(CH_3)-$, fortrinsvis $-CH_2-S-CH_2CH_2-$. X og R' har ligeledes den ovennævnte definition og betegner fortrinsvis et hydrogenatom. p har fortrinsvis værdien 3.

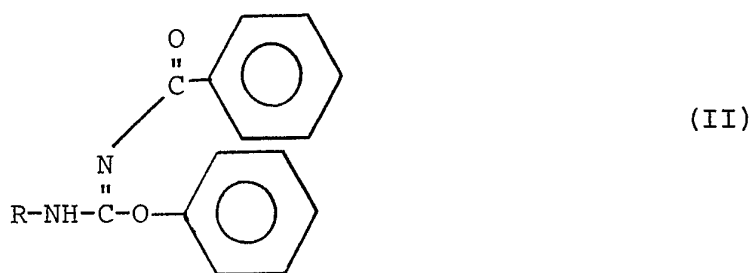
Opfindelsen omfatter også alle stereoisomere former og hydrater af de ovenfor beskrevne forbindelser med den almene formel I.

Opfindelsen angår endvidere fremgangsmåder til fremstilling af forbindelser ifølge krav 1, hvilke fremgangsmåder er karakteristiske ved det i krav 13's kendetegnende del angivne.

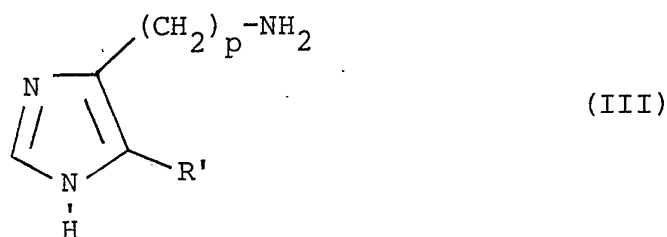
Forbindelser ifølge opfindelsen, hvori R , p og R' er som defineret ovenfor, og X betegner en benzoylgruppe, kan fremstilles ef-

ter to forskellige fremgangsmådevarianter, nemlig:

(a₁) Ved omsætning af en forbindelse med den almene formel II



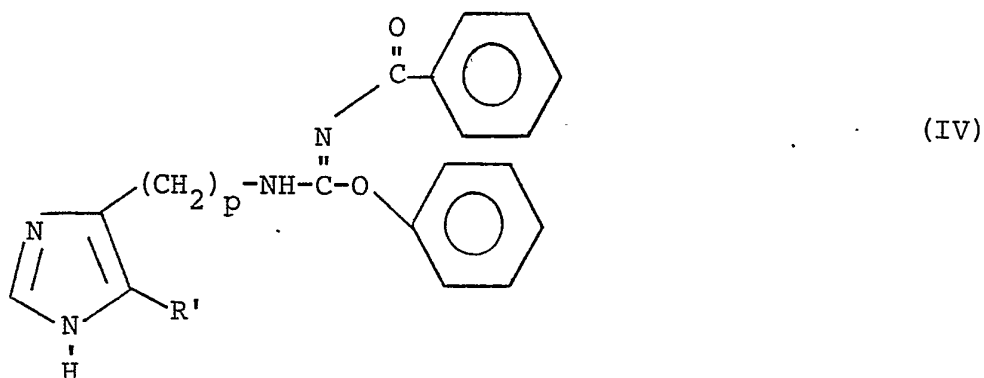
hvor i R har den ovenfor angivne betydning, med en forbindelse med den almene formel III



5 hvori R' og p har de ovennævnte betydninger, til en forbindelse med den almene formel I.

Omsætningen af reaktanterne foregår fortrinsvis i ækvimolære mængder og i et polært opløsningsmiddel, f.eks. en alkohol såsom methanol, ethanol eller isopropanol, fortrinsvis ethanol, 10 eller i acetonitril, dimethylsulfoxid, dimethylformamid, pyridin, fortrinsvis i acetonitril eller pyridin, ved stuetemperatur eller ved tilbagesvalingstemperaturen for det anvendte opløsningsmiddel.

(a₂) Ved omsætning af en forbindelse med den almene formel IV



hvor R' og p har de ovenfor angivne betydninger, med en forbindelse med den almene formel V



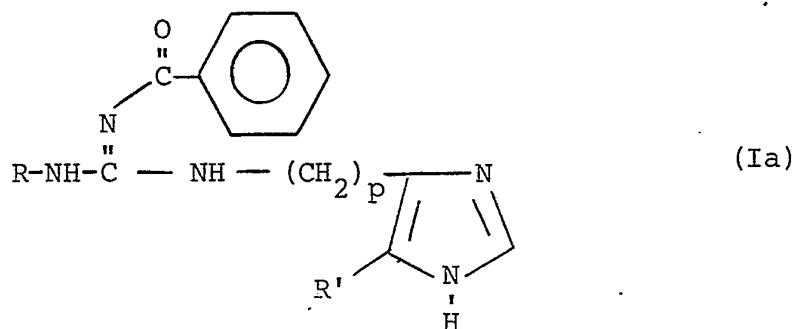
hvor R har den ovenfor angivne betydning, til en forbindelse med den almene formel I.

- 5 De anvendte mængder og opløsningsmidler samt reaktionsbetingelser er de samme som beskrevet ovenfor i forbindelse med fremgangsmådevariant (a_1) .

Forbindelser ifølge opfindelsen med den almene formel I, hvor R , p og R' er som defineret ovenfor, og X betegner et hydrogenatom, kan fremstilles efter en af de følgende fire fremgangsmådevarianter:

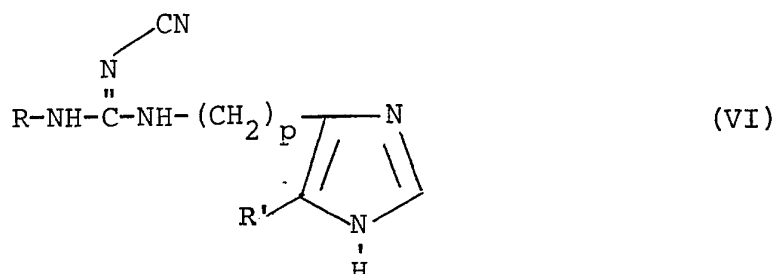
10

(b_1) Ved hydrolyse af en forbindelse med den almene formel Ia



hvor R , p og R' har de ovenfor angivne betydninger. Hydrolysen kan gennemføres surt eller basisk, idet en sur hydrolyse, f.eks. under anvendelse af fortyndet svovlsyre eller fortyndet saltsyre, især saltsyre, foretrækkes. Hydrolysereaktionen gennemføres ved
5 forhøjet temperatur, fortrinsvis ved tilbagesvalingstemperatur.

(b₂) Ved hydrolyse af en forbindelse med formlen VI

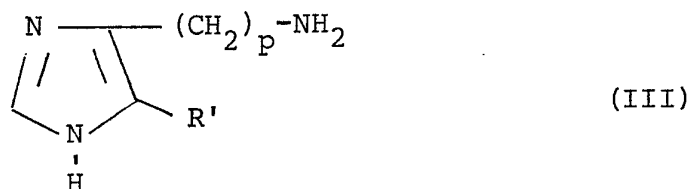


hvor R , p og R' har de ovenfor angivne betydninger, ved hjælp af en syre, f.eks. fortyndet svovlsyre eller fortyndet saltsyre, fortrinsvis saltsyre, således som angivet ovenfor til en forbindelse med formlen I.
10

(b₃) Ved omsætning af en forbindelse med den almene formel VII



hvor R har den ovenfor angivne betydning, med en forbindelse med den almene formel III

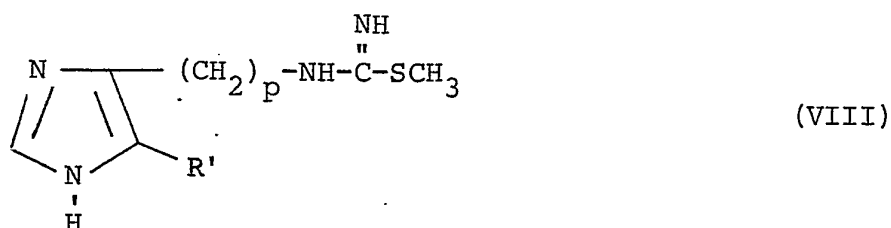


hvor R' og p har de ovenfor anførte betydninger, til en forbindelse med den almene formel I.
15

Omsætningen finder sted i et polært opløsningsmiddel, fortrinsvis i pyridin, over et tidsrum fra 3 til 5 timer og ved tilbagesva-

lingstemperaturen for det anvendte opløsningsmiddel.

(b₄) Ved omsætning af en forbindelse med den almene formel VIII



5 hvori R' og p har de ovenfor angivne betydninger, med en forbindelse med den almene formel V, hvori R har den ovenfor angivne betydning, til en forbindelse med den almene formel I.

Også ved denne variant finder omsætningen sted i et polært opløsningsmiddel, fortrinsvis pyridin, i 3 - 5 timer og ved tilbagesvalingstemperaturen for det anvendte opløsningsmiddel.

10 De ifølge de enkelte fremgangsmådevarianter opnåede forbindelser isoleres og renses på sædvanlig måde, f.eks. ved kromatografiske metoder, omkrystallisation etc.

De ved de enkelte fremgangsmådevarianter opnåede forbindelser kan eventuelt omdannes til deres fysiologisk acceptable salte.

15 Opfindelsen omfatter, ud over de stereoisomere forbindelser og hydrater af stofferne med den almene formel I, derfor også de fysiologisk acceptable salte af disse forbindelser. Disse salte kan f.eks. dannes med uorganiske syrer, såsom saltsyre, hydrogenbromidsyre, hydrogenjodidsyre, phosphorsyre, metaphosphorsyre, salpetersyre eller svovlsyre, eller med organiske syrer, såsom myresyre, eddikesyre, propionsyre, phenyleddikesyre, 20 vinsyre, citronsyre, fumarsyre, methansulfonsyre, embonsyre etc.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan til indgivelse formuleres på enhver ønsket måde. Opfindelsen angår derfor også lægemidler, der indeholder en forbindelse ifølge krav 1-12 og mindst én inert, farmaceutisk acceptabel bærer eller ét inert, farmaceutisk acceptabelt fortyndingsmiddel.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan derfor formuleres til oral, bukkal, topisk, parenteral eller rektal indgivelse.

Til den orale indgivelse kan lægemidlet foreligge i form af f.eks. tabletter, kapsler, pulvere, opløsninger, sirupper eller suspensioner, der er fremstillet under anvendelse af acceptable fortyndingsmidler på sædvanlig måde.

Til den bukkale indgivelse kan lægemidlet tage form af tabletter eller små breve, der er formuleret på sædvanlig måde.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan til den parenterale indgivelse formuleres til bolusinjektion eller kontinuerlig infusion. Formuleringer til injektion kan foreligge i enhedsdosisform som ampuller eller i flerdosisbeholdere med tilsat konserveringsmiddel.

Lægemidlerne kan antage sådanne former som suspensioner, opløsninger eller emulsioner i olieagtige eller vandige bærere, og de kan indeholde formuleringshjælpemidler, såsom suspensions-, stabiliserings- og/eller dispergeringsmidler.

Alternativt kan det virksomme stof også foreligge i pulverform til rekonstitution med en egnet bærer, f.eks. sterilt, pyrogenfrit vand, før brug.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan også formuleres til rektale præparater, f.eks. stikpiller eller retentionslavementer, der kan

indeholde sædvanlige stikpillegrundlag, såsom kakaosmør eller andre glycerider.

5 Til den topiske anvendelse kan forbindelserne ifølge opfindelsen formuleres som salver, cremer, geler, lotioner, pulvere eller sprays på sædvanlig måde.

10 Til den orale indgivelse er en egnet dagsdosis af forbindelserne ifølge opfindelsen 1 - 4 doser med ialt fra 5 mg til 1 g/dag, alt efter patientens tilstand. I enkelte tilfælde kan det eventuelt være nødvendigt at afvige fra de nævnte mængder, nemlig i afhængighed af den individuelle opførsel over for det virksomme stof eller arten af dets formulering og det tidspunkt eller det interval, hvormed indgivelsen sker. Således findes der f.eks. tilfælde, hvor der kan anvendes mindre end den ovenfor
15 nævnte mindstemængde, mens i andre tilfælde den nævnte øvre grænse må overskrides.

Forbindelserne ifølge opfindelsen udmærker sig ved en ny, hidtil ukendt og hidtil ubeskrevet farmakologisk samlet aktivitet.

20 Den hidtil ukendte strukturklasse ifølge opfindelsen viser såvel en H_1 -antagonistisk som en H_2 -agonistisk virksom komponent. Dette viser de følgende farmakologiske resultater. En anerkendt metode til bestemmelse af H_1 -antagonistisk virkning er fastlæggelsen af pA_2 -værdien in vitro (O.Arunlakshana & H.O.Schild (1959), "Some quantitative uses of drug antagonists"- Br.J.Pharmacol.Chemother. 14, 48 - 58).
25

Til bestemmelse af den H_2 -agonistiske aktivitet (pD_2 -værdi) fremdrages metoden ifølge J.M.VanRossum (1963), "Cumulative dose-response curves, II. Technique for the making of dose-response curves in isolated organs and the evaluation of drug parameters",
30 Arch.Int.Pharmacodyn.Ther. 143, 299 - 307.

Farmakologiske data

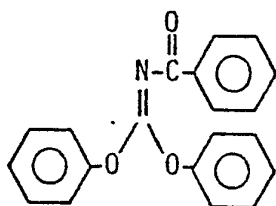
(fastlagt hos det isolerede atrium henholdsvis ileum i marsvin):

5		pD ₂ -værdi	pA ₂ -værdi
<u>Eksempel nr.</u>		<u>(atrium)</u>	<u>(ileum)</u>
10	10	6,05	6,95
	20	6,87	6,36
	38	6,24	5,88
	55	6,0	5,7
	58	6,23	6,7
	64	6,22	6,7
15	70	6,7	5,74
	78	7,17	7,20
	82	6,80	6,66
	101	6,15	7,41
	105	7,29	5,91
	123	6,65	7,0
20	124	6,58	6,33
	127	7,40	7,28
	129	7,2	7,5
	131	7,08	6,5
	133	7,9	7,5
	134	7,03	7,3
25	141	6,00	7,91
	143	5,71	8,59
	147	7,0	6,9
	148	6,5	7,8
	Impromidin kendt fra DE 2433325 (Eks. 14)	7,7	ingen virkning

EKSEMPEL 1.

Fremstilling af fortrinene:

a) N-benzoyl-diphenylimidocarbonat



21,0 g (104 mmol) benzoylisocyaniddichlorid og 20,5 g (218 mmol) phenol opløses i ethylacetat og tilsættes under afkøling dråbevis 45 ml pyridin. Efter 30 minutters forløb inddampes blandingen i vakuum, remanensen omrøres med benzen, og det udfældede pyridiniumchlorid frafiltreres. Efter afdampning af benzenen i vakuum tilbagebliver der en brun olie, som ved opbevaring i køleskab gennemkrystalliserer. Det rå krystalliserat ud-
 10 røres flere gange ved stuetemperatur med ether, og den uopløselige remanens frafiltreres hver gang. De forenede etherekstrakter inddampes i vakuum og opbevares til krystallisation i køleskab. Udbytte 23,7 g (72%) farveløse nåle, der efter omkrystallisation fra ether smelter ved 108°C.

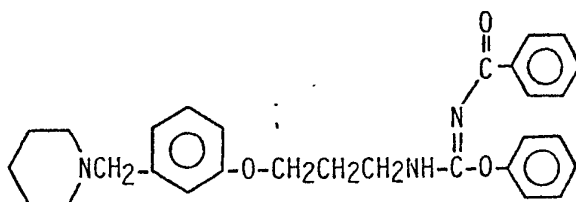
15 IR (KBr): 1710 (C=O), 1645 cm⁻¹

C₂₀H₁₅NO₃ (317,3) Beregnet: C 75,70 H 4,76 N 4,41
 Fundet: C 75,72 H 4,70 N 4,47

MS: m/z (rel. int.[%])= 224 ([M-93]⁺, 24), 105 ([C₆H₅CO]⁺, 100), 94 ([C₆H₅OH]⁺, 9), 77 ([C₆H₅]⁺, 83).

20 ¹H-NMR-data: δ = 7,2 - 7,55 (m) 13 H,
 (CDCl₃, TMS som intern standard) 7,93 (m) 2 H, ppm.

b) N-benzoyl-O-phenyl-N'-[3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl]-isourinstof



2,48 g (10 mmol) 3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamin og
 3,17 g (10 mmol) N-benzoyldiphenylimidocarbonat omrøres i 20 ml
 5 ether i en time ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen indampes
 i vakuum, og remanensen opløses i methanol og tilsættes dråbevis
 vand indtil uklarhed. Ved opbevaring i køleskab udkrystalliserer
 4,40 g (93%) N-benzoyl-O-phenyl-N'-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-
 propyl]isourinstof som farveløse nåle med smeltepunkt 67°C.

10 C₂₉H₃₃N₃O₃ (471,6) Beregnet: C 73,86 H 7,05 N 8,91
 Fundet: C 73,82 H 7,15 N 8,89

MS: m/z (rel. int. [%]) = 471 (M⁺, 7), 388 ([M-93]⁺, 35),
 105([C₆H₅CO]⁺, 100), 94 ([C₆H₅OH]⁺, 45), 84
 15 ([C₅H₁₀N]⁺, 40), 77 ([C₆H₅]⁺, 55).

IR (KBr): 1640 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR-data:
 (CDCl₃, TMS som
 intern standard)

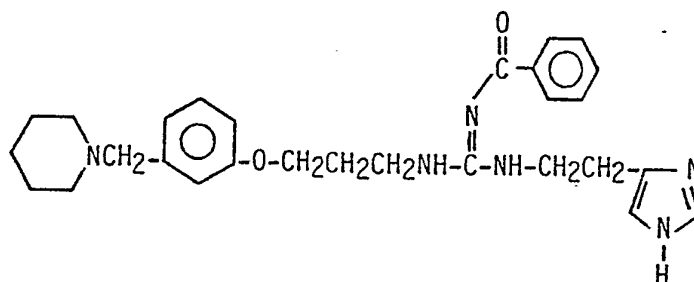
20

δ^H = 1,2 - 1,8 (m) 6 H,
 2,20 (m) 2 H,
 2,37 (m) 4 H,
 3,40 (s) 2 H,
 3,78 (dt) 2 H,
 4,13 (t) 2 H,
 6,60 - 7,55 (m) 12 H,
 7,87 (m) 2 H,
 10,25 (t, bred) 1 H, ombyttelig med

25

D₂O, ppm.

N-benzoyl-N'-[2-(imidazol-4-yl)ethyl]-N''-[3-(3-piperidinomethyl-
-phenoxy)propyl]guanidin



Fra 0,92 g (5 mmol) histamindihydrochlorid frigøres basen med
10 mmol natriumethylat i 100 ml ethanol, det udfældede natrium-
chlorid frafiltreres, og filtratet indampes i vakuum til ca.
20 ml. Efter tilsætning af 2,36 g (5 mmol) N-benzoyl-O-phenyl-
N'-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propyl]isourinstof opvarmes i
en time under tilbagesvaling og indampes i vakuum, og remanensen
opløses i varm acetonitril. Ved afkøling udkrystalliserer 1,2 g
(49%) N-benzoyl-N'-[2-(imidazol-4-yl)ethyl]-N''-[3-(3-piperidino-
methylphenoxy)propyl]guanidin med smeltepunkt 136°C.

Anvendelsen af pyridin, acetonitril eller tert.butanol i stedet
for ethanol som reaktionsmedium fører ved samme reaktionstid til
sammenlignelige udbytter.

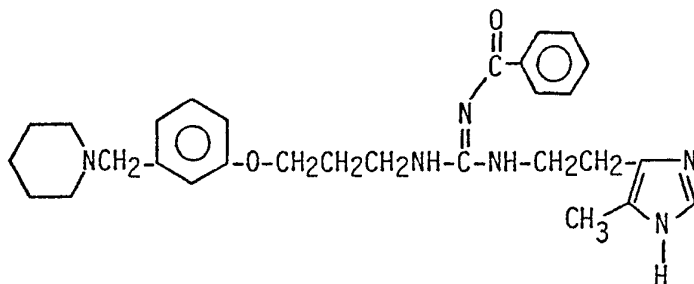
C₂₈H₃₆N₆O₂ (488,6) Beregnet: C 68,83 H 7,43 N 17,20
Fundet: C 69,07 H 7,61 N 17,29

MS: m/z (rel. int. [%]) = 488 (M⁺, 11), 105 (100, 95 (33), 84 (57),
77 (75).

¹H-NMR-data: δ = 1,15 - 1,85 (m) 6 H,
(d₆-DMSO, TMS som
intern standard) 2,00 (m) 2 H,
2,28 (m) 4 H,
2,77 (t) 2 H,
3,32 (s) 2 H,
3,0 - 3,8 (m) 4 H,
4,00 (t) 2 H,
6,55 - 7,55 (m) 9 H,
8,02 (m) 2 H, ppm.

EKSEMPEL 2.

N-benzoyl-N'-[2-(5-methylimidazol-4-yl)ethyl]-N''-[3-(3-piperidino-methyl-phenoxy)propyl]guanidin



5 mmol 5-methylhistamin, fremstillet ud fra 0,99 g dihydrochlorid
 5 med 10 mmol natriumethylat i ethanol, opvarmes med 2,36 g (5 mmol
 N-benzoyl-O-phenyl-N'-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propyl]iso-
 urinstof (eksempel 1b)) i en time i 20 ml acetonitril under til-
 bagesvaling. Efter indampning i vakuum isoleres reaktionspro-
 duktet ved præparativ lagskromatografi (Kieselgel 60 PF₂₅₄,
 10 gipsholdig, elueringsmiddel ethylacetat/methanol, ammoniak 90+10)
 Eluatet indampes i vakuum, og remanensen opløses i lidt aceto-
 nitril og iblandes ethylacetat. Ved opbevaring i køleskab (-20°C
 udkrystalliserer 0,25 g (10%) N-benzoyl-N'-[2-(5-methylimidazol-
 4-yl)ethyl]-N''-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propyl]guanidin med
 15 smeltepunkt 118 - 120°C.

C₂₉H₃₈N₆O₂ (502,7) Beregnet: C 69,29 H 7,62 N 16,72
 Fundet: C 69,07 H 7,77 N 16,61

MS: m/z (rel. int. [%]) = 502 (M⁺, 1), 109 (6), 105 (8), 95 (25), 84
 (42), 77 (7), 44 (100).

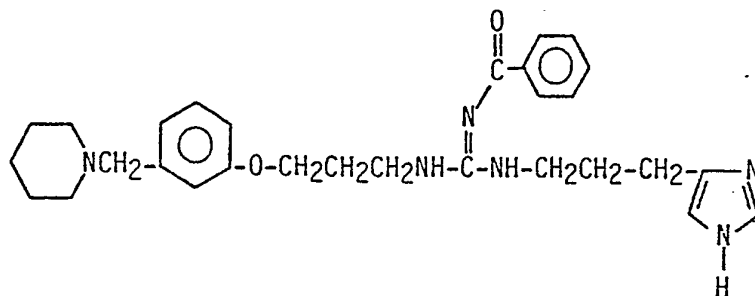
20 ¹H-NMR-data: δ = 1,15 - 1,7 (m) 6 H,
 (d₆-DMSO, TMS som intern standard) 2,00 (m) 2 H,
 2,10 (s) 3 H,
 2,27 (m) 4 H,
 2,70 (t) 2 H,

3,33 (s) 2 H,
 3,0 - 3,8 (m) 4 H,
 4,00 (t) 2 H,
 6,55 - 7,6 (m) 8 H,
 8,02 (m) 2 H, ppm.

5

EKSEMPEL 3.

N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[3-(3-piperidinomethyl-
 phenoxy)propyl]guanidin



Fra 0,99 g (5 mmol) 3-(imidazol-4-yl)propylamindihydrochlorid fri-
 10 gøres basen med 10 mmol natriummethylat i ethanol, udfældet na-
 triumchlorid frafiltreres, og filtratet indampes i vakuum og op-
 tages i pyridin. Efter tilsætning af 2,36 g (5 mmol) N-benzoyl-
 O-phenyl-N'-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propyl]isourinstof
 (eksempel 1, fremstilling b)) opvarmes i en time under tilbage-
 15 sving, derpå indampes i vakuum, og produktet isoleres ved præ-
 parativ lagskromatografi (jfr. eksempel 2). Det i vakuum ind-
 dampede eluat opløses i varm acetonitril og lades stå til kry-
 stallisation. Udbytte 1,4 g (56%) farveløse nåle med smeltepunkt
 115°C.

20 $C_{29}H_{38}N_6O_2$ (502,7) Beregnet: C 69,29 H 7,62 N 16,72
 Fundet: C 69,47 H 7,72 N 16,76

MS: m/z (rel. int. [%]) = 502 (M^+ , 24), 109 (50), 105 (100), 84 (25),
 77 (39).

IR (KBr): 1600 (C=O) cm^{-1} .

¹H-NMR-data:(d₆-DMSO, TMS som
intern standard)

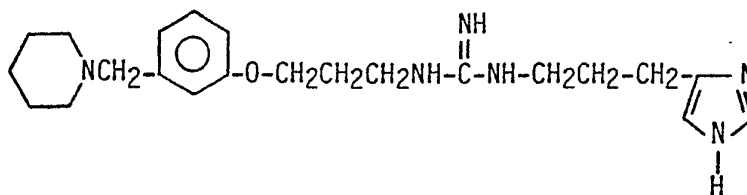
δ = 1,15 - 2,4 (m) 14 H,
 2,58 (t) 2 H,
 3,32 (s) 2 H,
 2,75 - 3,8 (m) 4 H,
 4,03 (t) 2 H,
 6,55 - 7,55 (m) 9 H,
 8,06 (m) 2 H, ppm.

5

EKSEMPEL 4.

N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-[3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl]
 guanidin

10



15

0,90 g (1,79 mmol) N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N"-
 [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propyl]guanidin (eksempel 3) opvar-
 mes i 7 timer i 45 ml 20% saltsyre under tilbagesvaling. Efter af-
 køling af reaktionsblandingen frafiltreres den udfældede benzoesyre
 filtratet ekstraheres desuden tre gange med ether, og den vandige
 fase indampes i vakuum til tørhed. Der opnås 0,8 g (88%) tørt
 skum.

C₂₂H₃₄N₆O x 3 HCl (507,9)

20

MS: m/z (rel. int. [%])= 398 (M⁺, 3), 109 (39), 95 (50), 84 (67).¹H-NMR-data:(d₆-DMSO, TMS som
intern standard)

δ = 1,3 - 2,3 (m) 8 H,
 2,4 - 3,65 (m) 12 H,
 4,08 (t) 2 H,
 4,18 (s) 2 H,
 6,8 - 7,5 (m) 5 H,
 7,6 (s, bred) 2 H, ~~ombyttelig~~ med

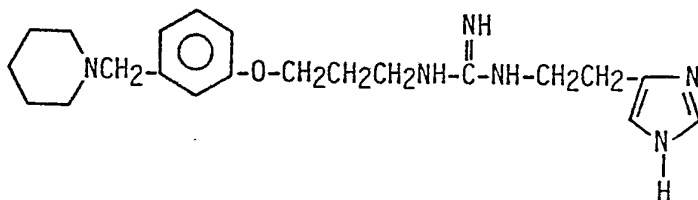
25

D₂O

7,75 - 8,25 (m) 2 H, ombyttelig med
D₂O,
8,93 (d) 1 H, ppm.

EKSEMPEL 5.

5 N-[2-(imidazol-4-yl)ethyl]-N'-[3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl]-
guanidin



10 1,4 g (3,4 mmol) N-cyano-N'-[2-(imidazol-4-yl)ethyl]-N''-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propyl]guanidin opvarmes med 50 ml koncentreret saltsyre i 4 timer under tilbagesvaling. Derpå indampes reaktionsblandingen i vakuum til tørhed, og remanensen udrøres tre gange med vandfri acetone. De forenede ekstrakter indampes i vakuum og giver 1,5 g (89%) af det stærkt hygroskopiske trihydrochlorid, der sintrer ved 100°C. Tripikratet sintrer ved 95 - 100°C.

C₂₁H₃₂N₆O × 3 C₆H₃N₃O₇ (1071,8)

15 Beregnet: C 43,70 H 3,86 N 19,60
Fundet: C 43,65 H 3,71 N 19,43

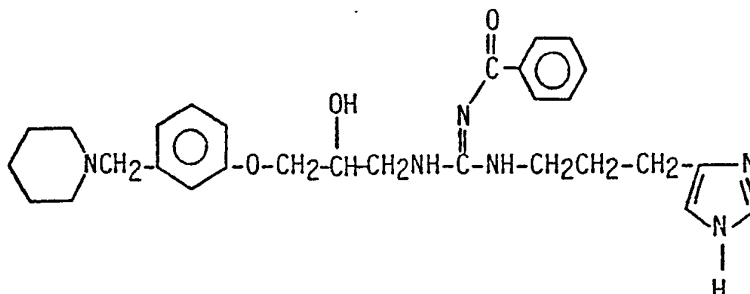
C₂₁H₃₂N₆O × 3 HCl (493,9)

MS: m/z (rel. int. [%])= 384 (M⁺, 40), 302 (82), 107 (100), 95 (21, 84 (98).

20 ¹H-NMR-data: δ = 1,2 - 2,4 (m) 8 H,
(d₆-DMSO, H-D-ombytning 2,6 - 3,9 (m) 10 H,
med CF₃COOD, TMS som 4,13 (t) 2 H,
intern standard) 4,27 (s) 2 H,
6,85 - 7,7 (m) 5 H,
9,00 (d) 1 H, ppm.

EKSEMPEL 6.

N-benzoyl-N'-[2-hydroxy-3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



Metode A:

5 1,32 g (5 mmol) 2-hydroxy-3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamin
omrøres med 1,59 g (5 mmol) N-benzoyldiphenylimidocarbonat i
30 ml acetonitril i 40 minutter ved stuetemperatur. Efter tilsæt-
ning af 0,63 g (5 mmol) 3-(imidazol-4-yl)propylamin opvarmes i
10 en time under tilbagesvaling, og derpå isoleres reaktionsproduk-
tet ved præparativ lagskromatografi (Kieselgel 60 PF₂₅₄, gips-
holdig, elueringsmiddel chloroform/methanol, ammoniak 94+6).
Efter indampning af eluatet opnås ved krystallisation fra ethyl-
acetat 0,62 g (24%) farveløse krystaller med smeltepunkt 75 -
77°C.

15 C₂₉H₃₈N₆O₃ (518,7) Beregnet: C 67,16 H 7,39 N 16,20
Fundet: C 66,89 H 7,50 N 15,91

¹H-NMR-data:

(d₆-DMSO, TMS som
intern standard)

20

δ¹ = 1,15 - 1,7 (m) 6 H,

1,83 (m) 2 H,

2,27 (m) 4 H,

2,57 (m) 2 H,

3,32 (s) 2 H,

2,9 - 3,8 (m) 4 H,

3,95 (m) 3 H,

5,5 (m) 1 H, ombyttelig med D₂O,

25

6,5 - 7,5 (m) 11 H, 2 H ombyttelig med

mit D₂O,

8,03 (m) 2 H,

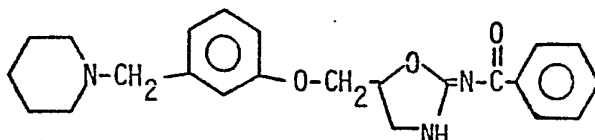
10,2 (m, br.) 1 H, ombyttelig med

D₂O, ppm.

Metode B:

Fremstilling af fortrinet:

2-benzoylimino-5-[(3-piperidinomethyl-phenoxy)methyl]oxazolidin



2,64 g (10 mmol) 2-hydroxy-3-(3-piperidinomethylphenoxy)propyl-
 5 amin i 10 ml methylenchlorid dryppes ved 0 - -10°C i en opløs-
 ning af 2,02 g (10 mmol) benzoylisocyaniddichlorid i 20 methylen-
 chlorid. Efter dråbevis tilsætning af en blanding af 1,5 ml
 triethylamin og 10 ml methylenchlorid omrøres i 30 minutter,
 derpå fjernes det dannede triethylammoniumchlorid ved vask med
 10 vand, og den organiske fase tørres over natriumsulfat og inddam-
 pes i vakuum. Remanensen omkrystalliseres fra methanol.
 Udbytte 3,5 g (89%) farveløse nåle med smeltepunkt 126°C.

C₂₃H₂₇N₃O₃ (393,5)

Beregnet: C 70,21 H 6,92 N 10,68

Fundet: C 70,16 H 6,97 N 10,81

¹H-NMR-data:

(d₆-DMSO, TMS som
 intern standard)

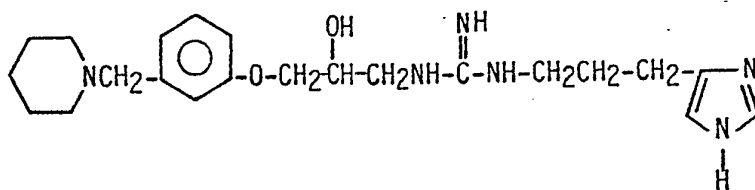
δ = 1,38 (m) 2 H,
 1,48 (m) 4 H,
 2,30 (m) 4 H,
 3,38 (s) 2 H,
 3,69 (dd) 1 H,
 3,95 (dd) 1 H,
 4,20 (dd) 1 H,
 4,29 (dd) 1 H,
 5,13 (m) 1 H,
 6,8 - 7,0 (m) 3 H,
 7,24 (m) 1 H,
 7,4 - 7,6 (m) 3 H,
 8,09 (m) 2 H,
 9,67 (s) 1H, ombyttelig med D₂O,
 ppm.

N-benzoyl-N'-[2-hydroxy-3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin

1,97 g (5 mmol) 2-benzoylimino-5-[(3-piperidinomethylphenoxy)-methyl]oxazolidin opvarmes med 0,69 g (5,5 mmol) 3-(imidazol-4-yl)propylamin i 30 ml pyridin i 8 timer under tilbagesvaling. Opløsningsmidlet afdestilleres i vakuum, og reaktionsproduktet isoleres og renses analogt med metode A. Udbytte 1,1 g (42%).

EKSEMPEL 7.

N-[2-hydroxy-3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl]-N'-[3-(imidazol-4-yl)-propyl]guanidin



0,4 g (0,77 mmol) N-benzoyl-N'-[2-hydroxy-3-(piperidinomethyl-phenoxy)propyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin (eksempel 6) opvarmes i 45 ml 15% saltsyre i 6 timer under tilbagesvaling. Reaktionsblandingen oparbejdes analogt med eksempel 4. Efter inddampning af den vandige opløsning krystalliseres remanensen fra isopropylalkohol/ether. Der opnås efter tørring i vakuum ved stuetemperatur 0,42 g (93%) af det hygroskopiske trihydrochlorid, der indeholder 1 mol isopropylalkohol og sintrer ved 75°C.

$C_{22}H_{34}N_6O_2 \times 3 HCl \times C_3H_8O$ (584,0)

MS(FAB-metode): m/z (rel. int. [%]) = 415 ($[M+H]^+$, 91), 331 (13), 265 (22), 192 (37), 109 (100), 84 (87).

¹H-NMR-data:(d₆-DMSO, TMS som
intern standard) δ = 1,03 (d) 6 H, isopropylalkohol

1,15 - 2,2 (m) 8 H,

2,3 - 4,3 (m) 16 H,

5,6 (m, bred) 2 H, ombyttelig med

D₂O,

6,7 - 8,1 (m) 8 H, 3 H, ombyttelig med

D₂O,

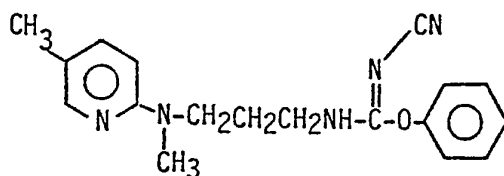
8,96 (d) 1 H, ppm.

EKSEMPEL 8:

N¹-[3-[N-(5-methyl-pyrid-2-yl)-methylamino]propyl]-N²-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]guanidin-trihydrochlorid

Fremstilling af fortrinene:

a) O-phenyl-N¹-cyano-N²-[3-[N-(5-methyl-pyrid-2-yl)-methylamino]propyl]-isourinstof

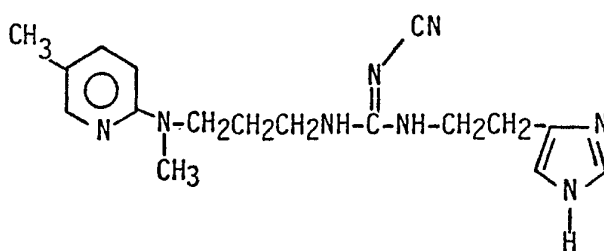


3,60 g (20 mmol) N-methyl-N-(5-methylpyrid-2-yl)propan-1,3-diamin og 4,76 g (20 mmol) diphenylcyanimidocarbonat omrøres i 30 ml isopropanol i 4 timer ved stuetemperatur. Efter afdampning af opløsningsmidlet i vakuum optages remanensen i 200 ml methylenchlorid og ekstraheres to gange med 100 ml 1 N natronlud. Efter tørring over natriumsulfat indampes den organiske fase i vakuum. Den opnåede olie krystalliserer efter kort tid til farveløse krystaller med smeltepunkt 185°C (dekomponering). Udbytte 4,19 g (65%).

$C_{18}H_{21}N_5O$ (323,4)

Rf: 0,45 (CH_2Cl_2/CH_3OH 98:2)

b) N^1 -cyano- N^2 -[3-[N-(5-methyl-pyrid-2-yl)-methylamino]propyl]- N^3 -[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-guanidin



5 3,00 g (9,3 mmol) O-phenyl- N^1 -cyano- N^2 -[3-[N-(5-methylpyrid-2-yl)-methylamino]propyl]isourinstof og 1,03 g (9,3 mmol) histamin
koges i 60 ml isopropanol i 10 timer under tilbagesvaling. Efter
afdamning af opløsningsmidlet i vakuum kromatograferes remanen-
sen på kiselgel med eddikesyreester/ethanol (60:40). Hoved-
10 fraktionen giver efter afdampning af opløsningsmidlet 1,76 g
(56%) af titelforbindelsen. Farveløst, fast stof med smeltepunkt
152 - 153°C (fra chloroform).

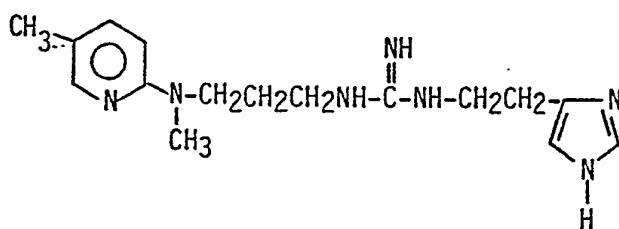
$C_{17}H_{24}N_8$ (340,4)

Rf: 0,41 (EtOAc/EtOH 60:40)

15 1H -NMR-data: δ = 1,73 (m) 2 H,
(CD_3OD , TMS som 2,16 (s) 3 H,
intern standard) 2,84 (t) 2 H,
2,96 (s) 3 H,
3,18 (t) 2 H,
20 3,36 - 3,69 (m) 4 H,
5,0 (bred) 3 H,
6,56 (d) 1 H,

6,90 (s) 1 H,
 7,37 (dd) 1 H,
 7,64 (s) 1 H,
 7,99 (d) 1 H ppm.

5 N^1 -[3-[N-(5-methyl-pyrid-2-yl)-methylamino]propyl]- N^2 -[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]guanidin-trihydrochlorid



2,0 g (5,9 mmol) N^1 -cyano- N^2 -[3-[N-(5-methylpyrid-2-yl)methyl-aminol]propyl]- N^3 -[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]guanidin koges i
 20 ml 4 N saltsyre i 9 timer. Opløsningen inddampes i vakuum,
 10 og den tilbageblivende remanens optages i 10 ml methanol og om-
 røres med 3,3 ml 5,5 N natriummethylatopløsning i 10 minutter.
 Efter frasugning af bundfaldet indampes endnu en gang i vaku-
 um. Det opnåede råprodukt renses med eddikesyreester/methanol
 (1:1) på aluminiumoxid (neutralt). Hovedfraktionen giver efter
 15 indampning 0,88 g af en farveløs olie, der opløses i 20 ml vand.
 Efter tilsætning af 6,1 ml 2 N saltsyre indampes opløsningen i
 vakuum, og remanensen tørres i højvakuum. Der opnås 1,16 g
 (47%) af titelforbindelsen som et farveløst, hygroskopisk fast
 stof.

20 $C_{16}H_{28}Cl_3N_7$ (424,8)

Rf: 0,2 (base, Alox, EtOAc/MeOH 1:1)

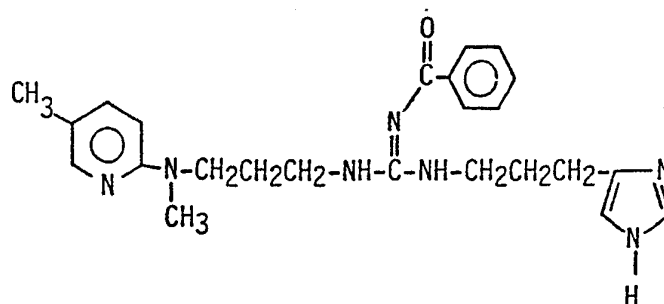
1H -NMR-data: δ = 2,01 (m) 2 H,
 (CD₃OD, TMS som 2,29 (s) 3 H,
 intern standard) 3,10 (t) 2 H,
 25 3,34 (s) 3 H,

5

3,40 (t) 2 H,
 3,52 - 3,94 (m) 4 H,
 4,8 (bred) 7 H,
 7,38 (d) 1 H,
 7,60 (s) 1 H,
 7,86 (d) 1 H,
 7,99 (dd) 1 H,
 9,00 (s) 1 H, ppm.

EKSEMPEL 9.

10 N^1 -benzoyl- N^2 -[3-[N-(5-methyl-pyridin-2-yl)-methylamino]propyl]
 - N^2 -[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin



15 3,48 g (10 mmol) N^1 -benzoyl- N^2 -[3-(4-imidazolyl)propyl]-O-phenyl-
 isourinstof og 1,79 g (10 mmol) N-methyl-N-(5-methylpyridin-2-yl)-
 1,3-propandiamin koges i 50 ml ethanol i 20 timer under tilbage-
 svaling. Den efter afdampning af opløsningsmidlet opnåede rema-
 nens kromatograferes på kiselgel med eddikesyreester/ethanol
 (80:20). Hovedfraktionen giver efter afdampning af opløsnings-
 midlet 3,76 g (76%) af en bleggul olie.

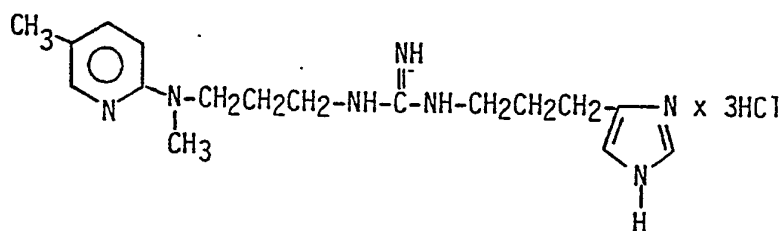
$C_{24}H_{31}N_7O$ (433,56)

20 1H -NMR-data: δ = 1,71 - 2,20 (m) 4 H,
 (CD_3OD , TMS som
 intern standard) 2,17 (s) 3 H,
 2,77 (t) 2 H,

3,07 (s) 3 H,
 3,35 - 3,61 (m) 4 H,
 3,71 (t) 2 H,
 5,0 (bred) 3 H,
 6,80 (d) 1 H,
 7,10 (s) 1 H,
 7,50 - 7,82 (m) 4 H,
 7,86 (s) 1 H,
 8,18 (d) 1 H,
 8,39 - 8,53 (m) 2 H ppm.

10 EKSEMPEL 10.

N¹-[3-[N-(5-methyl-pyridin-2-yl)-methylamino]propyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin-trihydrochlorid



15 Ud fra 1,38 g (3,2 mmol) N¹-benzoyl-N²-[3-[N-(5-methylpyridin-2-yl)-methylamino]propyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (eksempel 9) og 20 ml koncentreret saltsyre opnås 1,41 g af et brunt, fast stof, der efter omdannelse til basen renses kromato-

20 grafisk med eddikesyreester/methanol (1:1) som elueringsmiddel på aluminiumoxid. Efter tilbageføring til trihydrochloridet opnås 0,64 g (46%) af et farveløst, amorft, fast stof, som er hygroskopisk.

C₁₇H₃₀Cl₃N₇ (438,83)

¹H-NMR-data:

(CD₃OD, TMS som
intern standard)

δ = 1,82 - 2,23 (m) 4 H,
 2,29 (s) 3 H,
 2,89 (t) 2 H,

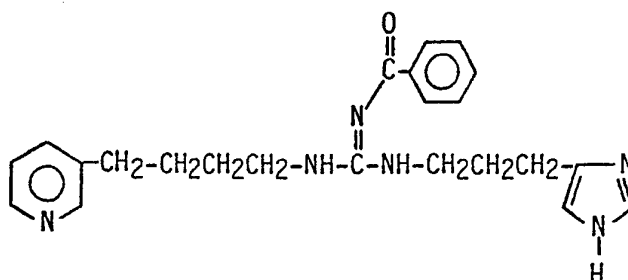
5

3,20 - 3,55 (m) 4 H,
 3,30 - (s) 3 H,
 3,80 (t) 2 H,
 4,8 (bred) 7 H,
 7,36 (d) 1 H,
 7,48 (s) 1 H,
 7,84 (m) 1 H,
 7,99 (dd) 1 H,
 8,92 (d) 1 H, ppm.

10

EKSEMPEL 11.

 N¹-benzoyl-N²-[4-(pyridin-3-yl)butyl]-N³-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin



15

3,48 g (10 mmol) N¹-benzoyl-N²-[3-(4-imidazolyl)propyl]-O-phenylisourinstof og 1,50 g (10 mmol) 3-(4-aminobutyl)pyridin omsættes i 50 ml ethanol analogt med eksempel 9. Efter rensning af råproduktet på kiselgel med eddikesyreester/ethanol (80:20) omkrystalliseres det opnåede faste stof fra eddikesyreester. 2,54 g (63%) farveløse krystaller med smeltepunkt 119,0 - 120,1°C.

C₂₃H₂₈N₆O (404,51)

20

¹H-NMR-data:

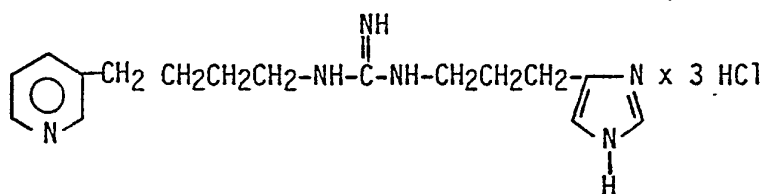
(CDCl₃, TMS som
intern standard)

δ = 1,50 - 2,10 (m) 6 H,
 2,50 - 2,82 (m) 4 H,
 3,29 - 3,71 (m) 4 H,
 6,89 (s) 1 H,

7,22 - 7,73 (m) 7 H, 1 H ombyttelig med
D₂O
8,29 - 8,50 (m) 2 H,
8,61 (d) 2 H,
9,5 (bred) 1 H, ombyttelig med
D₂O, ppm.

EKSEMPEL 12.

N¹-[4-(pyridin-3-yl)butyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin-
-trihydrochlorid



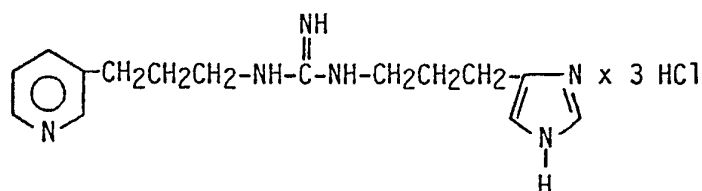
10 Analogt med eksempel 10 opnås ud fra 0,90 g (2,2 mmol) N¹-benzoyl-
N²-[4-(pyridin-3-yl)butyl]-N³-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-
guanidin og 15 ml koncentreret saltsyre 0,89 g (97%) af et
farveløst, meget hygroskopisk skum.

C₁₆H₂₇Cl₃N₆ (409,79)

15 ¹H-NMR-data: δ = 1,53 - 2,19 (m) 6 H,
(CD₃OD, TMS som intern standard) 2,69 - 3,08 (m) 4 H,
3,13 - 3,41 (m) 4 H,
4,85 (bred) 7 H,
7,39 (s) 1 H,
7,94 - 8,16 (m) 1 H,
20 8,52 - 8,93 (m) 4 H ppm.

EKSEMPEL 13.

N¹-[3-(pyridin-3-yl)propyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-
guanidin-trihydrochlorid



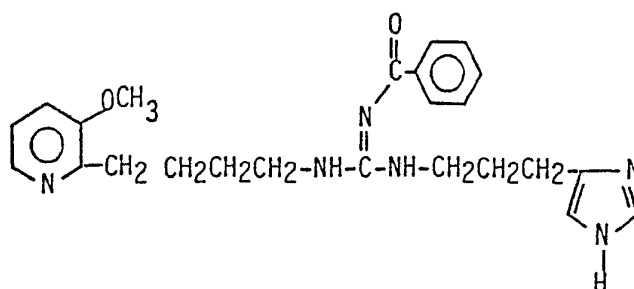
5 Analogt med eksempel 10 opnås ud fra 0,9 g (2,4 mmol) N¹-benzoyl-
N²-[3-(pyridin-3-yl)propyl]-N³-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-
guanidin og 15 ml koncentreret saltsyre 0,80 g (96%) af et farve-
løst, hygroskopisk skum.

C₁₅H₂₅Cl₃N₆ (395,79)

10 ¹H-NMR-data: δ = 1,53 - 2,20 (m) 4 H,
(CD₃OD, TMS som 2,69 - 3,08 (m) 4 H,
intern standard) 3,1 - 3,4 (m) 4 H,
4,85 (bred) 7 H,
7,39 (s) 1 H,
7,94 - 8,16 (m) 1 H,
15 8,52 - 8,93 (m) 4 H ppm.

EKSEMPEL 14.

N¹-benzoyl-N²-[4-(3-methoxy-pyridin-2-yl)butyl]-N³-[3-(1H-
imidazol-4-yl)propyl]-guanidin



3,48 g (10 mmol) N¹-benzoyl-N²-[3-(4-imidazolyl)propyl]-O-phenyl-
isourinstof og 1,80 g (10 mmol) 2-(4-aminobutyl)-3-methoxypyridin
koges i 50 ml ethanol under tilbagesvaling i 20 timer. Den efter
afdampning af opløsningsmidlet opnåede remanens kromatograferes
5 på kiselgel med eddikesyreester/ethanol (80:20). Hovedfrak-
tionen giver efter afdampning af opløsningsmidlet 3,67 g (84%)
af benzoylguanidinet som en farveløs olie.

C₂₄H₃₀N₆O₂ (434,35)

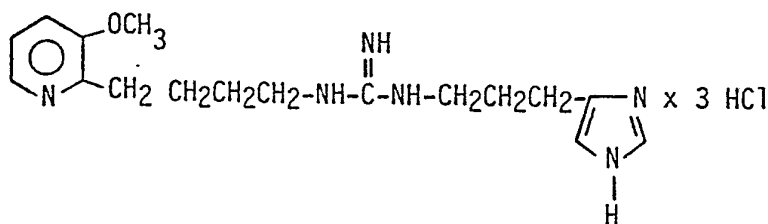
¹H-NMR-data:

(CD₃OD, TMS som
intern standard)

δ = 1,55 - 1,84 (m) 4 H,
1,92 (quin) 2 H,
2,67 (t) 2 H,
2,84 (t) 2 H,
3,23 - 3,50 (m) 4 H,
3,86 (s) 3 H,
4,85 (bred) 3 H,
6,87 (s) 1 H,
7,12 - 7,50 (m) 5 H,
7,60 (s) 1 H,
7,96 - 8,21 (m) 3 H, ppm.

EKSEMPEL 15.

N¹-[4-(3-methoxy-pyridin-2-yl)butyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)-
propyl]guanidin-trihydrochlorid



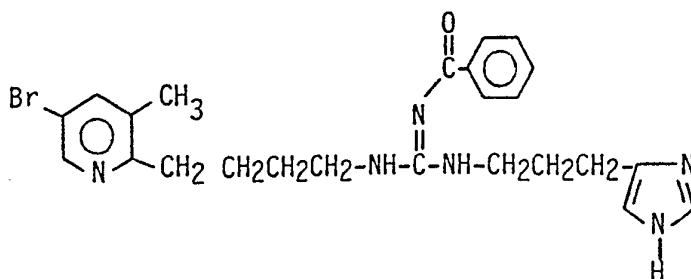
0,75 g (1,7 mmol) N¹-benzoyl-N²-[4-(3-methoxypyridin-2-yl)butyl]-
N³-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin og 15 ml koncentreret
saltsyre koges under tilbagesvaling i 18 timer. Efter afkøling
fortyndes med vand til 30 ml, og der ekstraheres med 4 x 25 ml
5 diethylether. Den vandige fase filtreres derpå og inddampes i
vakuum. Remanensen optages to gange med 20 ml absolut ethanol
og inddampes atter. Der opnås 0,74 g (98%) af et farveløst,
amorft, fast stof, der er meget hygroskopisk.

C₁₇H₂₉Cl₃N₆O (439,81)

10 ¹H-NMR-data: δ = 1,57 - 2,25 (m) 6 H,
(CD₃OD, TMS som intern standard) 2,89 (t) 2 H,
3,02 - 3,48 (m) 6 H,
4,12 (s) 3 H,
4,8 (bred) 7 H,
15 7,47 (s) 1 H,
7,88 - 8,45 (m) 3 H,
8,90 (d) 1 H ppm.

EKSEMPEL 16.

20 N¹-benzoyl-N²-[4-(5-brom-3-methyl-pyridin-2-yl)butyl]-N³-(3-
(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin



En blanding af 3,48 g (10 mmol) N¹-benzoyl-N²-[3-(4-imidazolyl)-
propyl]-O-phenylisourinstof og 2,43 g (10 mmol) 2-(4-aminobutyl)-

5-brom-3-methylpyridin i 50 ml ethanol koges i 18 timer. Den efter indampning opnåede olie renses på kiselgel med eddikesyreester/ethanol (80:20) som løbemiddel. Hovedfraktionen giver efter afdampning af elueringsmidlet et farveløst, fast stof, der omkrystalliseres fra eddikesyreester. Der opnås 2,48 g (50%) farveløse krystaller med smeltepunkt 126,5 - 127,8°C.

$C_{24}H_{29}BrN_6O$ (497,44)

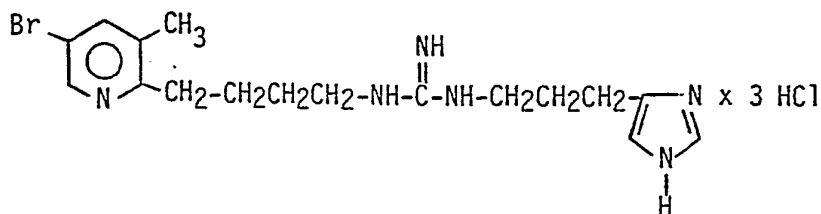
1H -NMR-data:

(CD_3OD , TMS som intern standard)

δ^a = 1,60 - 2,19 (m) 6 H,
 2,32 (s) 3 H,
 2,62 - 3,00 (m) 4 H,
 3,45 - 3,67 (m) 4 H,
 5,0 (bred) 3 H,
 7,04 (s) 1 H,
 7,47 - 7,70 (m) 3 H,
 7,80 (s) 1 H,
 7,95 (d) 1 H,
 8,38 - 8,49 (m) 2 H,
 8,61 (d) 1 H, ppm.

EKSEMPEL 17.

N^1 -[4-(5-brom-3-methyl-pyridin-2-yl)butyl]- N^2 [3-(1H-imidazol-4-yl)-propyl]-guanidin-trihydrochlorid



1,00 g (2 mmol) N^1 -benzoyl- N^2 -[4-(5-brom-3-methylpyridin-2-yl)-butyl]- N^3 -[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin koges i 20 ml koncentreret saltsyre i 18 timer. Den efter afkøling til 40 ml

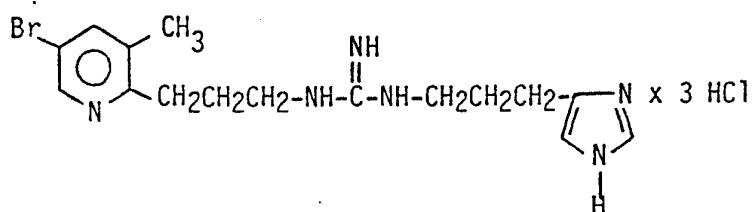
fortyndede, vandige opløsning ekstraheres med 4 x 20 ml diethyl-
ether, filtreres og indampes i vakuum. Remanensen optages to
gange i 20 ml absolut ethanol og indampes. Det opnåede råprodukt
omdannes derpå med natriummethylat til basen og kromatograferes
5 på aluminiumoxid med eddikesyreester/methanol (1:1). Hovedfrak-
tionen optages efter indampning i 5 ml vand, iblandes 0,5 ml
koncentreret saltsyre og indampes i vakuum. Efter endnu en
indampning med 20 ml absolut ethanol opnås 0,62 g (60%) af
titelforbindelsen i form af et farveløst, hygroskopisk, fast stof.

10 $C_{17}H_{28}BrCl_3N_6$ (502,71)

1H -NMR-data: $\delta = 1,68 - 2,22$ (m) 6 H,
(CD_3OD , TMS som 2,61 (s) 3 H,
intern standard) 2,91 (t) 2 H,
3,05 - 3,52 (m) 6 H,
15 4,95 (bred) 7 H,
7,61 (s) 1 H,
8,89 (d) 1 H,
9,10 (d) 2 H ppm.

EKSEMPEL 18.

20 N^1 -[3-(5-brom-3-methyl-pyridin-2-yl)propyl]- N^2 -[3-(1H-imidazol-
-4-yl)propyl]-guanidin-trihydrochlorid



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 17 ud fra N^1 -benzoyl-
 N^2 -[3-(5-brom-3-methylpyridin-2-yl)propyl]- N^3 -[3-(1H-imidazol-
4-yl)propyl]guanidin i koncentreret saltsyre.

Farveløst, hygroskopisk, fast stof.

$C_{16}H_{26}BrCl_3N_6$ (488,68)

1H -NMR-data:

(CD_3OD , TMS som
intern standard)

$\delta^a = 1,68 - 2,22$ (m) 4 H,

2,61 (s) 3 H,

2,87 (t) 2 H,

3,05 - 3,52 (m) 6 H,

4,95 (bred) 7 H,

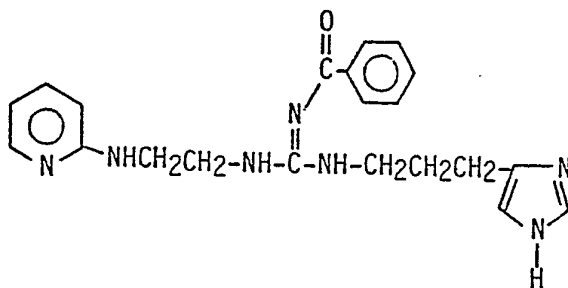
7,48 (s) 1 H,

8,83 (d) 1 H,

8,93 (d) 2 H ppm.

EKSEMPEL 19.

N^1 -benzoyl- N^2 -[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]- N^3 -[2-(pyridin-2-yl
-amino)ethyl]-guanidin



Ud fra 0,69 g (5 mmol) N-(2-pyridinyl)ethylendiamin og 1,74 g
(5 mmol) N^1 -benzoyl- N^2 -[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-O-phenyl-
isourinstof opnås efter 24 timers kogning i 30 ml ethanol og
kromatografisk rensning af råproduktet (kiselgel, eddikesyre-
ester/ethanol (80:20)) analogt med eksempel 16 1,50 g (76%) af
benzoylguanidinet i form af en farveløs olie.

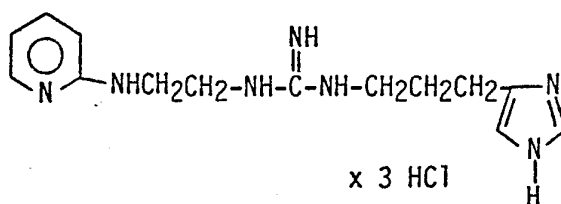
$C_{21}H_{25}N_7O$ (391,47)

¹H-NMR-data:
(CD₃OD, TMS som
intern standard)

δ = 1,77 - 2,12 (m) 2 H,
2,65 (t) 2 H,
3,29 (t) 2 H,
3,46 - 3,89 (m) 4 H,
4,85 (bred) 4 H, ombyttelig med D₂O,
6,45 - 7,62 (m) 8 H,
7,98 - 8,30 (m) 3 H ppm.

EKSEMPEL 20.

N¹-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-(pyridin-2-yl-amino)ethyl]-
guanidin-trihydrochlorid



Analogt med eksempel 17 opnås ud fra 1,21 g (3,1 mmol) N¹-benzoyl
N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-N³-[2-(pyridin-2-ylamino)ethyl]-
guanidin og 20 ml koncentreret saltsyre 0,93 g (76%) af et farve-
løst, hygroskopisk, fast stof.

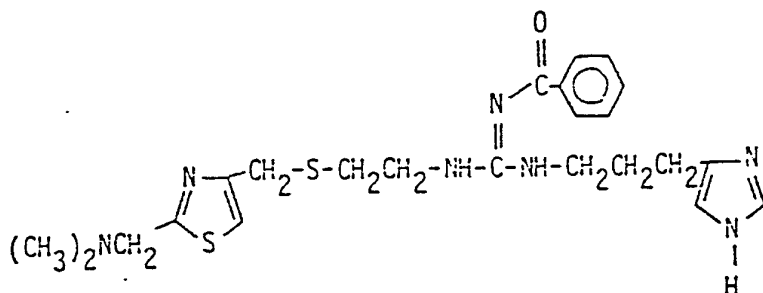
C₁₄H₂₄Cl₃N₇ (396,75)

¹H-NMR-data:
(CD₃OD, TMS som
intern standard)

δ = 1,80 - 2,21 (m) 2 H,
2,69 - 3,00 (m) 2 H,
3,37 (t) 2 H,
3,57 - 3,83 (m) 4 H,
4,8 (bred) 8 H, ombyttelig med D₂O,
6,96 (t) 1 H,
7,22 (d) 1 H,
7,44 (s) 1 H,
7,83 - 8,16 (m) 2 H,
8,87 (s) 1 H ppm.

EKSEMPEL 28.

5 N-benzoyl-N'-[2-[(2-dimethylaminomethylthiazol-4-yl)methylthio]ethyl]-
N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



15 Fra 1,7 g (5 mmol) 2-[(2-dimethylaminomethylthiazol-4-yl)-
thiomethyl]ethylamin-trihydrobromid frigøres basen med 15 mmol
natriumethylat i 100 ml ethanol, udfældet natriumchlorid frafil-
trereres, og filtratet indampes i vakuum. Den olieagtige remanens
optages i 20 ml acetonitril og omrøres efter tilsætning af 1,59 g
20 (5 mmol) N-benzoyldiphenylimidocarbonat i 35 minutter ved stue-
temperatur. Efter tilsætning af 0,69 g (5,5 mmol) 3-(imidazol-4-
yl)propylamin opvarmes i 40 minutter under tilbagesvaling. Iso-
leringen af reaktionsproduktet foregår ved præparativ lagskroma-
tografi (elueringsmiddel ethylacetat/methanol, ammoniak (97:3)).
Eluatet indampes i vakuum, optages i lidt acetonitril, iblandes
25 ether og opbevares til krystallisation i køleskab.
Udbytte 0,37 g (15%). Smeltepunkt 99 - 101°C.

C₂₃H₃₁N₇OS₂ (485,7)

Beregnet: C 56,38 H 6,43 N 20,19

Fundet: C 56,84 H 6,51 N 20,24

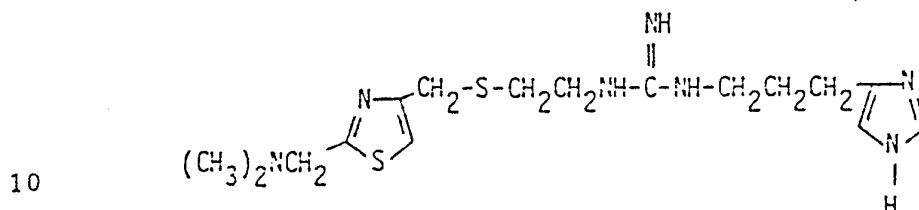
30 MS: m/z (rel. int. [%]) = 485 (M⁺, 10), 105 (100), 77 (83).

¹H-NMR-data:(d₆-DMSO, TMS som
intern standard)

35 δ = 1,85 (m) 2 H,
2,23 (s) 6 H,
2,35 - 2,95 (m) 4 H,
2,95 - 3,75 (m) 4 H,
3,67 (s) 2 H,
3,83 (s) 2 H,
6,76 (s) 1 H,
7,15 - 7,65 (m) 5 H,
8,06 (m) 2 H, ppm.

EKSEMPEL 29.

5 N-[2-[(2-dimethylaminomethylthiazol-4-yl)methylthio]ethyl]-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



15 0,32 g (0,66 mmol) N-benzoyl-N'-[2-[(2-dimethylaminomethylthiazol-4-yl)methylthio]ethyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin (eksempel 28) opvarmes i 45 ml 20% saltsyre i 7 timer under tilbage-svaling og oparbejdes analogt med eksempel 4. Det derved opnåede skum stødes i stykker, omrøres med vandfri acetone, frasuges og tørres i vakuum. Der opnås 0,21 g (60%) hygroskopisk, fast stof.

20 $C_{16}H_{27}N_7S_2 \cdot 4HCl$ (527,4)

MS: m/z (rel. int. [%]) = 381 (M^+ , 7), 154 (21), 109 (100), 95 (47), 81 (55), 59 (41).

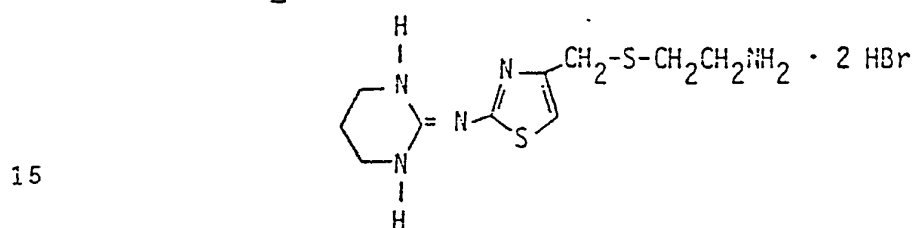
25 1H -NMR-data: δ = 1,87 (m) 2 H,
 (d₆-DMSO, TMS som
 intern standard) 2,4 - 2,9 (m) 4 H,
 2,82 (s) 6 H,
 2,95 - 3,75 (m) 4 H,
 3,97 (s) 2 H,
 4,70 (s) 2 H,
 30 7,50 (m) 1 H,
 7,72 (s, bred) 2 H, ombyttelig med D₂O,
 7,82 (s) 1 H,
 8,05 (m) 1 H, ombyttelig med D₂O,
 8,22 (m) 1 H, ombyttelig med D₂O,
 35 9,03 (d) 1 H, ppm.

EKSEMPEL 30.

5 N-benzoyl-N'-[2-[2-(3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)aminothiazol-4-yl)methylthio]ethyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin

Fremstilling af fortrinene:

10 a) 2-[2-(3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)aminothiazol-4-yl]methylthio]ethylamin



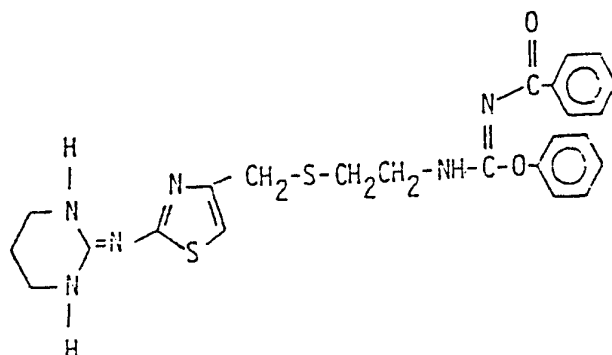
20 5,34 g (20 mmol) 4-chlormethyl-2-(hexahydropyrimidin-2-yliden)-aminothiazol-hydrochlorid og 2,27 g (20 mmol) cysteamin-hydrochlorid opvarmes i 50 ml 48% vandig hydrogenbromidsyre i 4 timer under tilbagesvaling. Efter indampningen i vakuum koges remanensen op med ethanol. Derved udkrystalliserer 6,57 g (76%) 2-[2-(3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)aminothiazol-4-yl]methylthio]ethylamin som dihydrobromid i kromatografisk ren form. Efter omkrystallisation fra ethanol/vand opnås farveløse nåle med smeltepunkt 243°C.

30 $C_{10}H_{17}N_5S_2 \cdot 2 HBr$ (433,2) Beregnet: C 27,72 H 4,42 N 16,17
Fundet: C 27,53 H 4,46 N 16,07

MS: m/z (rel. int. [%]) = 271 (M^+ , 5), 227 ($[M-C_2H_6N]^+$, 100), 195 ($[M-C_2H_6NS]^+$, 88).

35 1H -NMR-data: δ = 1,92 (m) 2 H,
(d_6 -DMSO, TMS som intern standard) 2,5 - 3,75 (m) 8 H,
3,80 (s) 2 H,
7,15 (s) 1 H, ppm.

b) N-benzoyl-N'-[2-[(2-(3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)aminothiazol-4-yl)methylthio]ethyl]-O-phenyl-isourinstof



Fra 2,17 g (5 mmol) 2-[[2-(3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)aminothiazol-4-yl]methylthio]ethylamin-dihydrobromid frigøres basen med 10 mmol natriumethylat i 100 ml ethanol. Efter afdampning af ethanolen i vakuum optages remanensen i acetonitril, udfældet natriumbromid frafiltreres, og filtratet omrøres efter tilsætning af 1,59 g (5 mmol) N-benzoyldiphenylimidocarbonat i 4 timer ved stuetemperatur. Det udfældede, kromatografisk rene, faste stof frasuges og vaskes med acetonitril. Der opnås 1,5 g (61%) N-benzoyl-N'-[2-[(2-(3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)aminothiazol-4-yl)methylthio]ethyl]-O-phenyl-isourinstof, der efter omkrystallisation fra varm acetonitril smelter ved 138 - 139°C.

$C_{24}H_{26}N_6O_2S_2$ (494,6) Beregnet: C 58,28 H 5,30 N 16,99
Fundet: C 58,24 H 5,28 N 17,01

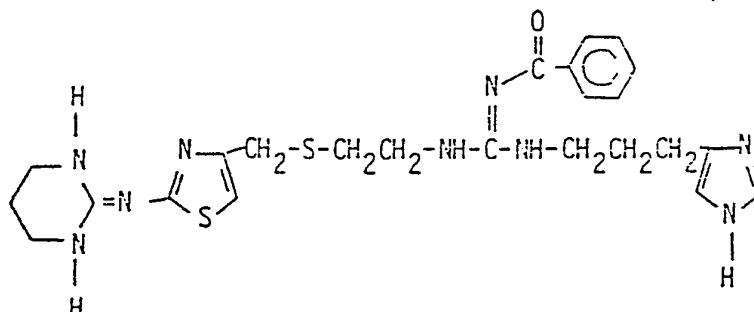
MS: m/z (rel. int. [%]) = 494 (M^+ , 1), 105 (32), 94 (57), 77 (10), 66 (100).

1H -NMR-data:

(d_6 -DMSO, TMS som intern standard)

δ = 1,73 (m) 2 H,
2,83 (t) 2 H,
3,05 - 3,45 (m) 4 H,
3,65 (s) 2 H,
3,70 (dt), 2 H,
6,40 (s) 1 H,
7,0 - 7,6 (m) 8 H,
7,80 (m) 2 H,
8,18 (bred) 2 H, ombyttelig med D_2O ,
10,06 (t) 1 H, ombyttelig med D_2O , ppm.

N-benzoyl-N'-[2-[2-(3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)aminothiazol-4-yl)methylthio]ethyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



1,3 g (2,63 mmol) N-benzoyl-N'-[2-[2-(tetrahydropyrimidin-2-yliden)aminothiazol-4-yl)methylthio]ethyl]-O-phenyl-isourinstof og 0,38 g (3 mmol) 3-(imidazol-4-yl)propylamin opvarmes i 20 ml acetonitril i 30 minutter under tilbagesvaling. Efter afkøling af opløsningen og tilsætning af 20 ml ether stivner den derved udskilte olie ved omrøring. Der opnås 1,1 g (80%) fast stof, der efter omkrystallisation fra ethanol/vand smelter ved 175 - 176°C.

$C_{24}H_{31}N_9OS_2$ (525,7) Beregnet: C 54,83 H 5,94 N 23,98
Fundet: C 54,96 H 6,09 N 24,00

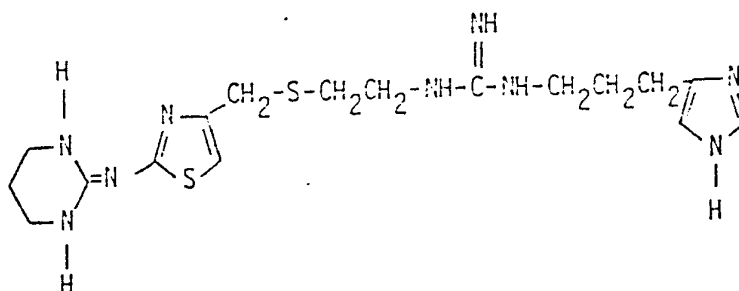
MS: m/z (rel. int. [%]) = 525 (M^+ , 1), 227 (23), 195 (21), 103 (10), 105 (100), 95 (35), 77 (61).

1H -NMR-data: $\sigma = 1,5 - 2,2$ (m) 4 H,
(d_6 -DMSO, TMS som intern standard) 2,35 - 2,93 (m) 4 H,
3,63 (s) 2 H,
2,95 - 3,85 (m) 8 H,
6,35 (s) 1 H,
6,77 (s) 1 H,
7,15 - 7,65 (m) 4 H,
8,07 (m) 2 H, ppm.

EKSEMPEL 31.

N-[2-[2-(3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)aminothiazol-4-yl)methylthio]ethyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin

5



10

0,6 g (1,1 mmol) N-benzoyl-N'-[2-[(2-(3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)aminothiazol-4-yl)methylthio]ethyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin opvarmes i 45 ml 20% saltsyre i 7 timer under tilbagesvaling og oparbejdes analogt med eksempel 4. Den efter inddampningen af den vandige opløsning opnåede remanens omrøres med vandfri acetone, frasuges og tørres i vakuum. Der opnås 0,59 g (97%) af et hygroskopisk, fast stof.

15

$C_{17}H_{27}N_9S_2 \cdot 3HCl$ (531,0)

MS: m/z (rel. int. [%]) = 421 (M^+ , 3), 195 (100), 109 (35), 95 (17), 81 (52), 59 (28).

20

1H -NMR-data:

(d_6 -DMSO, H-D-ombytning med CF_3COOD , TMS som intern standard)

δ = 1,6 - 2,25 (m) 4 H,
2,4 - 3,0 (m) 4 H,
3,05 - 3,8 (m) 8 H,
3,87 (s) 2 H,
7,17 (s) 1 H,
7,48 (m) 1 H,
9,07 (d) 1 H, ppm.

25

EKSEMPEL 32.

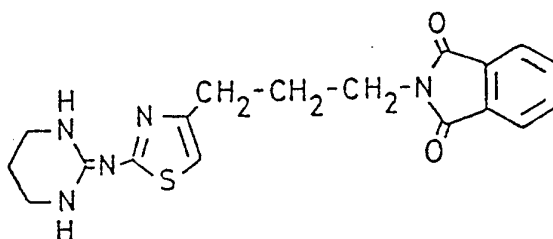
30

N-benzoyl-N'-{3-[2-(3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)aminothiazol-4-yl]propyl}-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin

Fremsstilling af fortrinene:

a) N-{3-[2-(3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)aminothiazol-4-yl]propyl}phthalimid

35



4,75 g (30 mmol) (3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)-thio-
urinstof og 9,3 g (30 mmol) N-(5-brom-4-oxopentyl)phthalimid om-
røres i 150 ml acetone i 5 timer ved stuetemperatur. Det udfældede
5 faste stof frasuges, vaskes med acetone og omkrystalliseres fra
ethanol/vand. Der opnås 12,3 g (91%) farveløse nåle med smelte-
punkt 244°C.

$C_{18}H_{19}N_5O_2S \cdot HBr$ (450,4)

Beregnet: C 48,00 H 4,48 N 15,55

Fundet: C 47,73 H 4,44 N 15,73

MS: m/z (rel. int. [%]) = 369 (M^+ , 36), 209(30), 196(100), 160(7), 125(13).

1H -NMR-data:

(d_6 -DMSO, TMS som
intern standard)

δ = 1,65 - 2,25 (m) 4H,

2,65 (t) 2H,

3,43 (m) 4H,

3,63 (t) 2H,

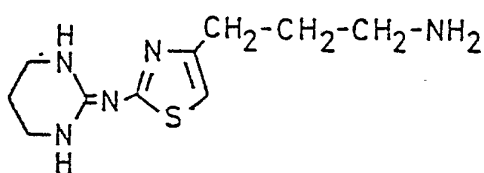
6,83 (s) 1H,

7,83 (m) 4H,

8,85 (bred) 2H, ombyttelig med D_2O ,

11,5 (bred) 1H, ombyttelig med D_2O ,
ppm.

b) 3-[2-(3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)aminothiazol-4-yl]propylamin



9,0 g (20 mmol) N-[3-[2-(3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-yliden)amino]-
thiazol-4-yl]propylphthalimid opvarmes med 2 ml hydrazinhydrat i
4 timer i 150 ml ethanol under tilbagesvaling. Derpå inddampes
reaktionsblandingen i vakuum, remanensen opvarmes i 150 ml 20%
saltsyre i yderligere 2 timer under tilbagesvaling, og efter op-
bevaring i køleskab frafiltreres det udfældede phthalsyrehydrazid.
35 Filtratet inddampes i vakuum, alkaliseres med natronlud og ekstra-
heres tre gange med methylenchlorid.

De forenede ekstrakter vaskes med vand, tørres over natriumsulfat, indampes i vakuum, og remanensen krystalliserer fra acetone. Der opnås 4,2 g (88%) 3-[2-(3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)-aminothiazol-4-yl]propylamin med smeltepunkt 116°C.

5 $C_{10}H_{17}N_5S$ (239,3)

Beregnet: C 50,18 H 7,16 N 29,26

Fundet: C 49,73 H 7,22 N 29,06

MS: m/z (rel. int. [%]) = 239(M^+ , 24), 209(66), 196(100), 125(26).

10 1H -NMR-data:
($CDCl_3$, TMS som
intern standard)

δ = 1,23 (bred) 2H, ombyttelig med D_2O ,
1,5 - 2,15 (m) 4H,
2,35 - 2,92 (m) 4H,

3,43 (t) 4H,
6,03 (s) 1H,

15 8,45 (bred) 2H, ombyttelig med D_2O ,
ppm.

Dihydrochloridet smelter efter krystallisation fra ethanol ved 259 - 260°C.

20 $C_{10}H_{17}N_5S \cdot 2HCl$ (312,3)

Beregnet: C 38,46 H 6,13 N 22,43

Fundet: C 38,75 H 6,38 N 22,04

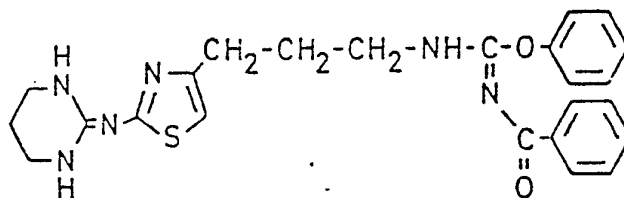
1H -NMR-data:
(d_6 -DMSO, H-D-ombytning med
 CF_3COOD , TMS som intern
standard)

δ = 1,93 (m) 4H,
2,45 - 3,05 (m) 4H,
3,47 (t) 4H,
6,88 (s) 1H, ppm.

25

c) N-benzoyl-N'-{3-[2-(3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)aminothiazol-4-yl]propyl}-O-phenyl-isourinstof

30



35

1,2 g (5 mmol) 3-[2-(3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)-aminothiazol-4-yl]propylamin opløses i 10 ml methylenchlorid og sættes til en opløsning af 1,59 g (5 mmol) N-benzoyldiphenylimidocarbonat i 20 ml methylenchlorid. Reaktionsblandingen omrøres i 15 minutter ved stuetemperatur, indampes derpå i vakuum og omrøres til krystallisation med acetonitril. Der opnås

2,2 g (95%) af et farveløst, fast stof, der efter omkrystallisation fra acetonitril smelter ved 165 - 167°C.

$C_{24}H_{26}N_6O_2S$ (462,6)

Beregnet: C 62,32 H 5,67 N 18,17

Fundet: C 62,30 H 5,65 N 18,24

1H -NMR-data:

($CDCl_3$, TMS som
intern standard)

δ = 1,65 - 2,35 (m) 4H,

2,70 (t) 2H,

3,15 - 3,75 (m) 6H,

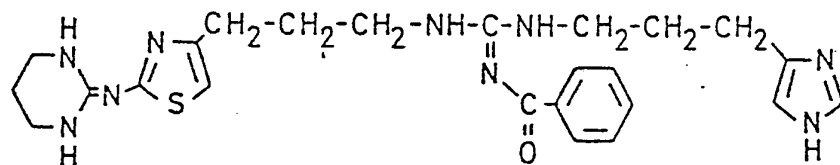
6,13 (s) 1H,

6,95 - 7,55 (m) 8H,

7,90 (m) 4H, 2H ombyttelig med D_2O ,

10,3 (t) 1H, ombyttelig med D_2O , ppm.

N-benzoyl-N'-[3-[2-(3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)aminothiazol-4-yl]propyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



2,1 g (4,5 mmol) N-benzoyl-N'-[3-[2-(3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)aminothiazol-4-yl]propyl]-O-phenyl-isourinstof og 0,6 g (4,8 mmol) 3-(imidazol-4-yl)propylamin opvarmes i 30 ml acetonitril i 3 timer under tilbagesvaling. Efter indampning i vakuum isoleres reaktionsproduktet ved præparativ lagskromatografi (Kieselgel 60 PF_{254} , gipsholdig, elueringsmiddel ethylacetat/methanol, ammoniak (94:6)). Eluatet indampes i vakuum, den olieagtige remanens optages i ethanol og bringes ved til-

sætning af vand til krystallisation. Der opnås 1,3 g (59%) farveløst, fast stof med smeltepunkt 158 - 159°C.

$C_{24}H_{31}N_9OS$ (493,6)

Beregnet: C 58,40 H 6,33 N 25,54

Fundet: C 58,23 H 6,34 N 25,47

¹H-NMR-data:

(CDCl₃, TMS som
intern standard)

δ = 1,5 - 2,35 (m) 6H,

2,68 (m) 4H,

3,05 - 3,65 (m) 8H,

6,13 (s) 1H,

6,74 (s) 1H,

7,05 - 7,55 (m) 4H,

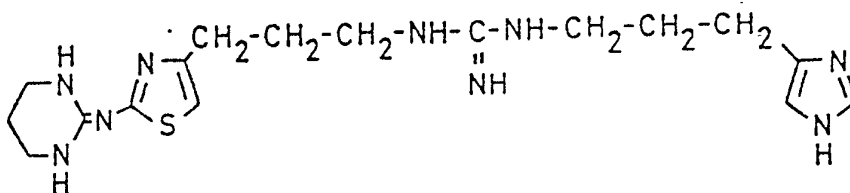
7,75 (bred) 2H, udbyttelig med D₂O,

8,18 (m) 2H,

9,0 (bred) 1H, udbyttelig med D₂O,
ppm.

EKSEMPEL 33.

N-{3-[2-(3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)aminothiazol-4-yl]propyl}-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



0,9 g (1,8 mmol) N-benzoyl-N'-[3-[2-(3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)aminothiazol-4-yl]propyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)-propyl]guanidin opvarmes i 30 ml 20% saltsyre i 5 timer under tilbagesvaling. Reaktionsblandingen oparbejdes analogt med eksempel 4. Der opnås 0,65 g (93%) af trihydrochloridet i form af et hygroskopisk, amorft, fast stof.

C₁₇H₂₇N₉S · 3HCl (498,9) Molmasse 389 (FAB-MS).

¹H-NMR-data:

(d₆-DMSO, H-D ombytning med
CF₃COOD, TMS som intern
standard)

δ = 1,55 - 2,3 (m) 6H,

2,5 - 3,0 (m) 4H,

3,0 - 3,7 (m) 8H,

6,87 (s) 1H,

7,43 (m) 1H,

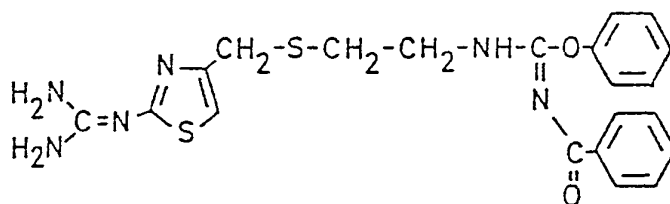
9,03 (d) 1H, ppm.

EKSEMPEL 34.

N-benzoyl-N'-{2-[(2-(diaminomethylenamino)thiazol-4-yl)methylthio]ethyl}-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin

Fremstilling af fortrinet:

N-benzoyl-N'-{2-[(2-(diaminomethylenamino)thiazol-4-yl)methylthio]ethyl}-O-phenyl-isourinstof



1,15 g (5 mmol) 2-[(2-(diaminomethylenamino)thiazol-4-yl)methylthio]ethylamin og 1,59 g (5 mmol) N-benzoyldiphenylimidocarbonat omrøres i 3 timer ved stuetemperatur i 40 ml acetonitril. Det udfældede, farveløse, faste stof er tyndtlagskromatografisk rent og kan videreanvendes direkte. Udbytte 1,9 g (84%). Stoffet udkrystalliserer fra ethanol/vand i farveløse nåle med smeltepunkt 135°C.

$C_{21}H_{22}N_6O_2S_2$ (454,6)

Beregnet: C 55,49 H 4,88 N 18,49

Fundet: C 55,24 H 4,97 N 18,47

1H -NMR-data:

(d_6 -DMSO, TMS som intern standard)

δ = 2,80 (t) 2H,

3,65 (s) 2H,

3,67 (m) 2H,

6,47 (s) 1H,

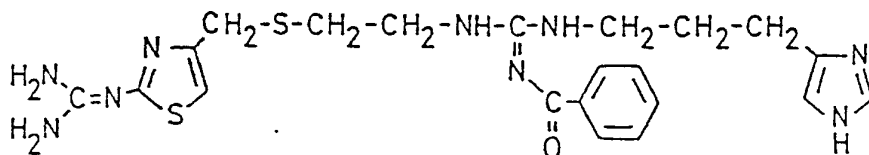
6,77 (s, bred) 4H, udbyttelig med D_2O ,

7,0 - 7,6 (m) 8H,

7,75 (m) 2H,

10,0 (t) 1H, udbyttelig med D_2O , ppm

N-benzoyl-N'-{2-[(2-(diaminomethylenamino)thiazol-4-yl)methylthio]ethyl}-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



1,0 g (2,2 mmol) N-benzoyl-N'-[2-[(2-(diaminomethylenamino)thiazol-4-yl)methylthio]ethyl]-O-phenyl-isourinstof opvarmes med 0,35 g (2,8 mmol) 3-(imidazol-4-yl)propylamin i 30 ml acetonitril i 3 timer under tilbagesvaling. Reaktionsproduktet isoleres ved præparativ lagskromatografi (Kieselgel 60 PF₂₅₄, gipsholdig, elueringsmiddel ethylacetat/methanol, ammoniak (95:5)). Fra ethanol/vand krystalliserer 0,28 g (26%) farveløse nåle med smeltepunkt 133 - 134°C.

$C_{21}H_{27}N_5S_2O$ (485,6) Molmasse 485 (FAB-MS).

10

¹H-NMR-data:

(d₆-DMSO, H-D-ombytning med D₂O,
TMS som intern standard)

δ = 1,87 (m) 2H,
2,3 - 2,95 (m) 4H,
3,0 - 3,95 (m) 4H,
3,65 (s) 2H,
6,43 (s), 1H,
6,77 (s) 1H,
7,1 - 7,7 (m) 4H,
8,05 (m) 2H, ppm.

15

EKSEMPEL 35.

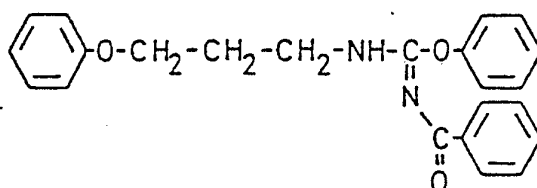
20

N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(3-phenoxypropyl)guanidin

Fremstilling af fortrinet:

N-benzoyl-N'-(3-phenoxypropyl)-O-phenyl-isourinstof

25



30

1,0 g (6,6 mmol) 3-phenoxypropylamin og 2,09 g (6,6 mmol) N-benzoyldiphenylimidocarbonat omrøres i 15 minutter ved stuetemperatur i 30 ml ether. Ved inddampning i vakuum udfælder reaktionsproduktet delvis. Derfra tages 0,2 g til analytiske formål, og den samlede resterende reaktionsblanding omsættes videre, som beskrevet nedenfor. N-benzoyl-N'-(3-phenoxypropyl)-O-phenyl-isourinstof krystalliserer fra ether til farveløse nåle med smeltepunkt 75°C.

35

$C_{23}H_{22}N_2O_3$ (374,4)

Beregnet: C 73,78 H 5,92 N 7,48

Fundet: C 73,63 H 5,85 N 7,44

1H -NMR-data:

(d_6 -DMSO, TMS som
intern standard)

$\delta = 2,13$ (m) 2H,

3,70 (dt) 2H,

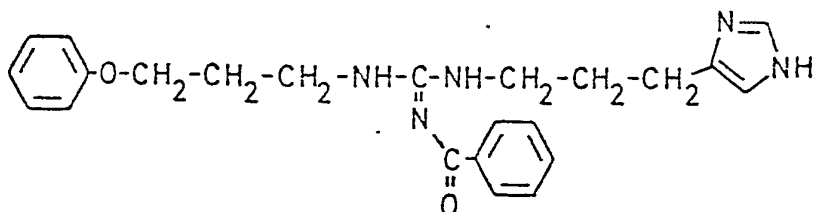
4,10 (t) 2H,

6,7 - 7,65 (m) 13H,

7,78 (m) 2H,

10,07 (t) 1H, udbyttelig med D_2O , ppm.

N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(3-phenoxypropyl)guanidin



Den tidligere opnåede opløsning af 6,1 mmol N-benzoyl-N'-(3-phenoxypropyl)-O-phenyl-isourinstof indampes i vakuum, og remanensen opløses i acetonitril og opvarmes efter tilsætning af 0,8 g

(6,4 mmol) 3-(imidazol-4-yl)propylamin i 3 timer under tilbagesvaling. Derpå indampes i vakuum, remanensen optages i fortyndet saltsyre, og den vandige opløsning ekstraheres tre gange med ether. Efter alkalisering med natronlud ekstraheres reaktionsproduktet med methylenchlorid fra den vandige fase og bringes fra den inddampede ekstrakt til krystallisation med ethylacetat. Der opnås 0,95 g (38%) farveløst, fast stof, der efter omkrystallisation fra ethanol/vand smelter ved $149^{\circ}C$.

$C_{23}H_{27}N_5O_2$ (405,5)

Beregnet: C 68,13 H 6,71 N 17,27

Fundet: C 68,17 H 6,83 N 17,11

1H -NMR-data:

(d_6 -DMSO, TMS som
intern standard)

$\delta = 1,75 - 2,30$ (m) 4H,

2,35 - 2,8 (m) 2H,

3,0 - 3,75 (m) 4H,

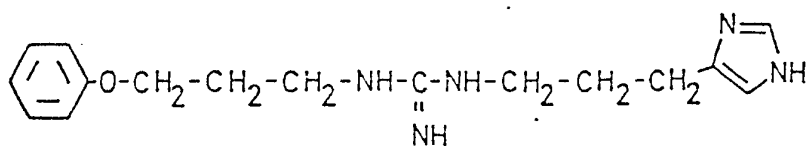
4,07 (t) 2H,

6,7 - 7,6 (m) 10H,

8,08 (m) 2H, ppm.

EKSEMPEL 36.

N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-(3-phenoxypropyl)guanidin



5 0,42 g (1 mmol) N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(3-phenoxypropyl)guanidin opvarmes i 30 ml 20% saltsyre i 5 timer under tilbagesvaling. Oparbejdningen af reaktionsblandingen foregår analogt med eksempel 4. Der opnås 0,35 g (94%) af dihydrochloridet
10 som et hygroskopisk, amorf, fast stof.

$C_{16}H_{23}N_5O \cdot 2HCl$ (374,3) Molmasse 301 (FAB-MS).

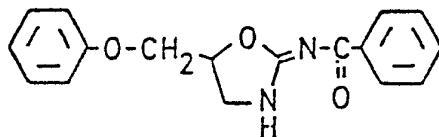
¹H-NMR-data: δ = 1,95 (m) 4H,
(d_6 -DMSO, TMS som 2,75 (t) 2H,
15 intern standard) 2,95 - 3,6 (m) 4H,
4,05 (t) 2H,
6,7 - 7,5 (m) 6H,
7,5 - 8,2 (m) 4H, ombyttelig med D₂O,
9,00 (d) 1H, ppm.

20 EKSEMPEL 37.

N-benzoyl-N'-(2-hydroxy-3-phenoxypropyl)-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin

Fremstilling af fortrinet:

25 2-benzoylimino-5-phenoxyethyloxazolidin



30

Metode A:

1,67 g (10 mmol) 2-hydroxy-3-phenoxypropylamin og 3,17 g (10 mmol)
35 N-benzoyl-diphenylimidocarbonat omrøres i 5 timer ved stuetemperatur i 20 ml methylenchlorid. Derpå fradestilles opløsningsmidlet i vakuum, og remanensen bringes med acetonitril til krystallisation.

Udbytte 1,8 g (61%) farveløse krystaller med smeltepunkt 142°C.

Metode B:

1,67 g (10 mmol) 2-hydroxy-3-phenoxypropylamin i 10 ml methylenchlorid dryppes ved 0 - -10°C til en opløsning af 2,02 g (10 mmol) benzoyl-isocyaniddichlorid i 20 ml methylenchlorid. Efter dråbevis tilsætning af en blanding af 1,5 ml triethylamin og 10 ml methylenchlorid omrøres i 30 minutter, og derpå fjernes det dannede triethylammoniumchlorid ved vask med vand, og den organiske fase tørres over natriumsulfat og inddampes i vakuum. Remanensen omkrystalliseres fra methanol.

Udbytte 2,5 g (84%) farveløse krystaller med smeltepunkt 144°C.

 $C_{17}H_{16}N_2O_3$ (296,3)

Beregnet: C 68,91 H 5,44 N 9,45

Fundet: C 68,62 H 5,40 N 9,59

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 296 (M^+ , 17), 105 (23), 85 (93), 83 (100), 58 (75).¹H-NMR-data:(CDCl₃, TMS som intern standard)

δ = 3,95 (dd), 1H,

4,07 (dd) 1H,

4,25 (d) 2H,

5,11 (m) 1H,

6,91 (m) 2H,

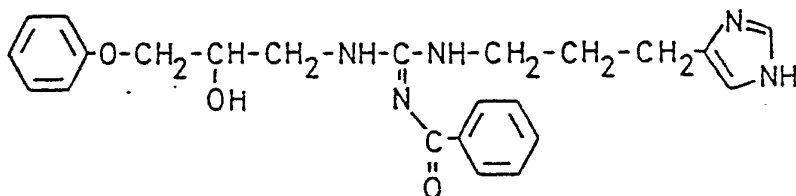
7,03 (m) 1H,

7,2 - 7,6 (m) 5H,

8,24 (m) 2H,

9,55 (br.) 1H, ombyttelig med D₂O, ppm.

N-benzoyl-N'-(2-hydroxy-3-phenoxypropyl)-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



1,48 g (5 mmol) 2-benzoylimino-5-phenoxy-methyloxazolidin opvarmes med 0,69 g (5,5 mmol) 3-(imidazol-4-yl)propylamin i en blanding af 40 ml acetonitril og 10 ml ethanol i 8 timer under tilbagesvaling. Reaktionsblandingen indampes i vakuum, og produktet isoleres og renses ved præparativ lagskromatografi (Kieselgel 60 PF₂₅₄, gips-holdig, elueringsmiddel chloroform/methanol 98+2, ammoniakatmosfæ-

re). Efter krystallisation fra acetonitril opnås 0,8 g (38%) farveløse krystaller med smeltepunkt 129°C .

$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$ (421,5)

Beregnet: C 65,54 H 6,46 N 16,62

Fundet: C 65,36 H 6,52 N 16,41

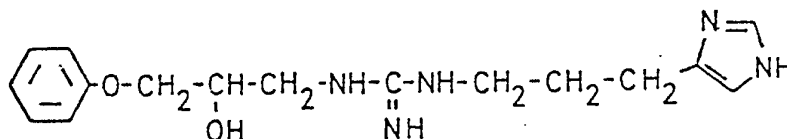
5 ^1H -NMR-data:
(DMSO- d_6 , TMS som
intern standard)

$\delta = 1,96$ (m) 2H,
2,4 - 2,8 (m) 2H,
3,0 - 3,7 (m) 4H,
3,7 - 4,2 (m) 3H,
7,6 - 6,7 (m) 10H,
8,10 (m) 2H, ppm.

10

EKSEMPEL 38

15 N-(2-hydroxy-3-phenoxypropyl)-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



20

0,5 g (1,2 mmol) N-benzoyl-N'-(2-hydroxy-3-phenoxypropyl)-N"-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin opvarmes i 30 ml 20% saltsyre i 6 timer under tilbagesvaling. Reaktionsblandingen oparbejdes analogt med eksempel 4. Dihydrochloridet krystalliserer fra isopropylalkohol/acetone til farveløse krystaller med smeltepunkt $165 - 166^{\circ}\text{C}$.

Udbytte 0,45 g (96%). Molmasse 317 (FAB-MS).

30 $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$ (390,3)

Beregnet: C 49,24 H 6,46 N 17,94

Fundet: C 48,73 H 6,64 N 17,60

^1H -NMR-data:
(d_6 -DMSO, H-D-ombytning med
CF₃COOD, TMS som intern
standard)

$\delta = 1,85$ (m) 2H,
2,73 (t) 2H,
3,20 (t) 2H,
3,35 (m) 2H,
3,95 (m) 3H,
6,7 - 7,5 (m) 6H,
8,93 (d) 1H, ppm.

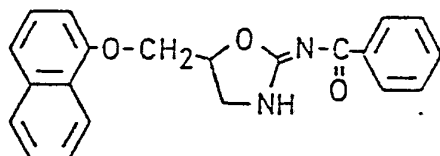
35

EKSEMPEL 52.

N-benzoyl-N'-[2-hydroxy-3-(1-naphthoxy)propyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin

Fremstilling af fortrinet:

2-benzoylimino-5-[(1-naphthoxy)methyl]oxazolidin



2,17 g (10 mmol) 2-hydroxy-3-(1-naphthoxy)propylamin og 3,17 g (10 mmol) N-benzoyldiphenylimidocarbonat omrøres i 5 timer i 20 ml methylenchlorid ved stuetemperatur. Derpå afdestilleres opløsningsmidlet i vakuum, og remanensen krystalliserer fra acetonitril. Udbytte 2,32 g (67%), smeltepunkt 183°C.

$C_{21}H_{18}N_2O_3$ (346,4)

Beregnet: C 72,81 H 5,24 N 8,09

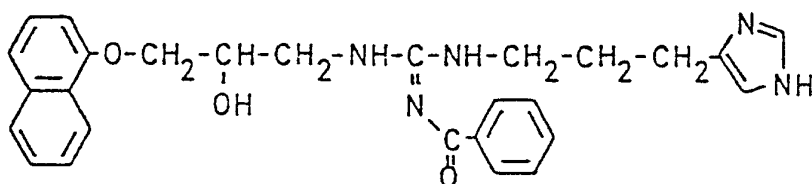
Fundet: C 72,72 H 5,19 N 8,28

1H -NMR-data:

($CDCl_3$, TMS som intern standard)

δ = 4,07 (dd) 1H,
4,16 (dd) 1H,
4,35 - 4,5 (m) 2H,
5,28 (m) 1H,
6,81 (d) 1H,
7,3 - 7,55 (m) 7H,
7,80 (m) 1H,
8,14 (m) 1H,
8,26 (m) 2H,
9,6 (br.) 1H, udbyttelig med D_2O ,

N-benzoyl-N'-[2-hydroxy-3-(1-naphthoxy)propyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



Fremstillingen og isoleringen foregår analogt med eksempel 37 med udgangspunkt i 1,73 g (5 mmol) 2-benzoylimino-5-[(1-naphthoxy)-methyl]oxazolidin. Den efter inddampning af eluatet opnåede olie

stivner ved omrøring med vand.

5 Udbytte 0,8 g (34%) farveløst, fast stof, der sintrer ved 88 - 90°C.

$C_{27}H_{29}N_5O_3$ (471,6)

MS (FAB-metode): m/z (rel. int. [%]) = 472 ($[M+H]^+$, 10), 44 (100).

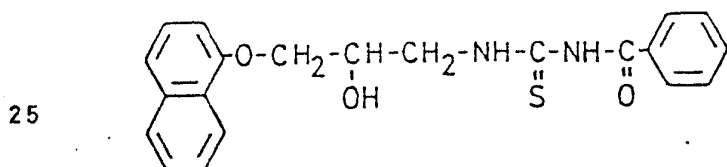
10 1H -NMR-data: δ = 1,85 (m) 2H,
 (d₆-DMSO, TMS som
 intern standard) 2,60 (t) 2H,
 3,37 (m) 2H,
 3,57 (m) 2H,
 3,9 - 4,5 (m) 3H,
 5,7 (br.) 1H, udbyttelig med D₂O,
 15 6,6 - 8,4 (m) 14H, ppm.

EKSEMPEL 53.

N-[2-hydroxy-3-(1-naphthoxy)propyl]-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin

20 Fremstilling af fortrinene:

a) N-benzoyl-N'-[2-hydroxy-3-(1-naphthoxy)propyl]thiourinstof



2,17 g (10 mmol) 2-hydroxy-3-(1-naphthoxy)propylamin og 1,63 g (10 mmol) benzoylisothiocyanat opvarmes i 120 ml chloroform i 60 minutter under tilbagesvaling. Derpå afdestilleres opløsningsmid-

let i vakuum, og remanensen bringes til krystallisation med ether og omkrystalliseres fra ethanol.

Udbytte 3,4 g (89%), smeltepunkt 137°C.

35 $C_{21}H_{20}N_2O_3S$ (380,5)

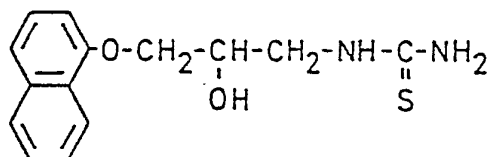
Beregnet: C 66,30 H 5,30 N 7,36

Fundet: C 66,07 H 5,16 N 7,35

¹H-NMR-data:(CDCl₃, TMS som
intern standard)

δ = 3,10 (d) 1H, udbyttelig med D₂O,
 4,05 (m) 1H,
 4,15 - 4,35 (m) 3H,
 4,56 (m) 1H,
 6,84 (d) 1H,
 7,3 - 7,7 (m) 7H,
 7,75 - 7,9 (m) 3H,
 8,27 (m) 1H,
 9,15 (s) 1H, udbyttelig med D₂O,
 11,17 (m) 1H, udbyttelig med D₂O, ppm.

b) N-[2-hydroxy-3-(1-naphthoxy)propyl]thiourinstof



2,85 g (7,5 mmol) N-benzoyl-N'-[2-hydroxy-3-(1-naphthoxy)propyl]-
 thiourinstof opvarmes med 2,1 g kaliumcarbonat i en blanding af
 30 ml vand og 100 ml methanol i 60 minutter under tilbagesvaling.
 Derpå indampes i vakuum, det udfældede faste stof vaskes med vand
 og omkrystalliseres fra ethanol/vand.

Udbytte 1,82 g (88%) farveløse krystaller med smeltepunkt 158°C.

C₁₄H₁₆N₂O₂S (276,4)

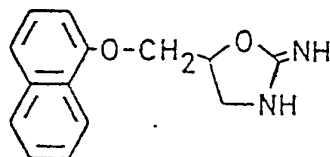
Beregnet: C 60,85 H 5,84 N 10,14

Fundet: C 60,70 H 5,82 N 10,12

¹H-NMR-data:(d₆-DMSO, TMS som
intern standard)

δ = 3,25 - 3,65 (m) 2H,
 3,7 - 4,2 (m) 3H,
 5,47 (d) 1H, udbyttelig med D₂O
 6,96 (d) 1H,
 7,1 (br.) 2H, udbyttelig med D₂O,
 7,3 - 8,0 (m) 6H, 1H, udbyttelig med
 D₂O,
 8,30 (m) 1H, ppm.

c) 2-imino-5-[(1-naphthoxy)methyl]oxazolidin



1,38 g (5 mmol) N-[2-hydroxy-3-(1-naphthoxy)propyl]thiourinstof omrøres ved stuetemperatur med 0,4 ml methyljodid i 100 ml ethanol natten over. Opløsningsmidlet afdestilleres i vakuum, og remanensen omkrystalliseres fra ethanol/ether.

Udbytte 1,57 g (85%), smeltepunkt 169°C.

$C_{14}H_{14}N_2O_2 \cdot HI$ (370,2)

Beregnet: C 45,42 H 3,81 N 7,57

Fundet: C 45,22 H 4,05 N 7,63

1H -NMR-data:

(d_6 -DMSO, TMS som intern standard)

δ = 3,87 (dd) 1H,

4,08 (dd) 1H,

4,45 - 4,6 (m) 2H,

5,64 (m) 1H,

7,04 (d) 1H,

7,4 - 7,6 (m) 4H,

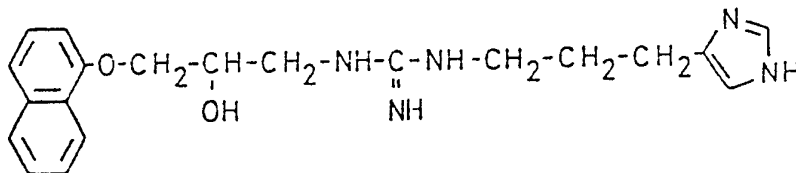
7,92 (d) 1H,

8,09 (d) 1H,

9,25 (br.) 3H, udbyttelig med D_2O ,

ppm.

N-[2-hydroxy-3-(1-naphthoxy)propyl]-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



1,30 g (3,5 mmol) 2-imino-5-[(1-naphthoxy)methyl]oxazolidin og 0,48 g (3,8 mmol) 3-(imidazol-4-yl)propylamin opvarmes i 40 ml vandfrit pyridin under tilbagesvaling. Efter indampning i vakuum isoleres og renses reaktionsproduktet ved preparativ lagskromatografi (Kieselgel 60 PF₂₅₄, gispholdig, elueringsmiddel chloroform/methanol (85+15), ammoniakatmosfære). Der opnås 0,85 g (49%) af hydrojodidet som et hygroskopisk, ikke-krystallinsk, fast stof.

$C_{20}H_{25}N_5O_2 \cdot HI$ (495,4)

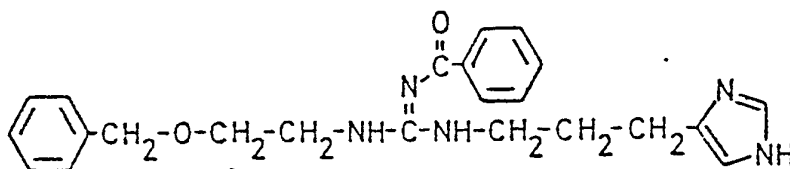
MS (FAB-metode): m/z (rel. int. [%]) = 368 ($[M+H]^+$, 77), 351 (8), 157 (23), 109 (100).

¹H-NMR-data:(d₆-DMSO, TMS som
intern standard)

δ = 1,83 (m) 2H,
 2,66 (t) 2H,
 3,22 (dt) 2H,
 3,56 (m) 2H,
 4,2 - 4,4 (m) 3H,
 6,99 (d) 1H,
 7,3 - 7,6 (m) 5H,
 7,89 (m) 1H,
 8,26 (m) 1H,
 8,75 (d) 1H, ppm.

EKSEMPEL 54.

N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(2-benzyloxyethyl)guanidin



0,76 g (5 mmol) 2-benzyloxyethylamin og 1,59 g (5 mmol) N-benzoyldiphenylimidocarbonat omrøres i 20 ml methylenchlorid i 15 minutter ved stuetemperatur. Derefter afdestilleres opløsningsmidlet i vakuum, og remanensen optages i 30 ml pyridin og opvarmes efter tilsætning af 0,69 g (5,5 mmol) 3-(imidazol-4-yl)propylamin i 60 minutter under tilbagesvaling. Reaktionsblandingen indampes i vakuum, og remanensen opløses i fortyndet saltsyre og ekstraheres til fjernelse af den dannede phenol tre gange med ether. Efter alkalisering af den vandige fase med ammoniak ekstraheres to gange med methylenchlorid, og den organiske fase vaskes med vand, tørres over natriumsulfat og indampes i vakuum. Råproduktet renses ved preparativ lagskromatografi (Kieselgel 60 PF₂₅₄, gipsholdig, elueringsmiddel chloroform/methanol (99+1), ammoniakatmosfære). Efter krystallisation fra ethylacetat opnås 1,42 g (70%) farveløse krystaller med smeltepunkt 117 - 118°C.

$C_{23}H_{27}N_5O_2$ (405,5)

Beregnet: C 68,13 H 6,71 N 17,27

Fundet: C 67,94 H 6,68 N 17,24

IR (KBr): 1605 (C=O) cm^{-1} .

1H -NMR-data:

($CDCl_3$, TMS som
intern standard)

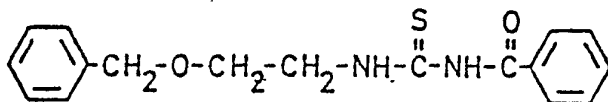
δ = 1,75 (m) 2 H,
2,56 (t) 2 H,
3,2 - 3,9 (m) 6 H,
4,57 (s) 2 H,
6,71 (s), 1 H,
6,9 - 7,6 (m) 9 H,
8,16 (m) 2 H, ppm.

EKSEMPEL 55.

N-(2-benzyloxyethyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin

Fremstilling af fortrinene:

a) N-benzoyl-N'-(2-benzyloxyethyl)thiourinstof



1,51 g (10 mmol) 2-benzyloxyethylamin og 1,63 g (10 mmol) benzoyl-
isothiocyanat opvarmes i 120 ml chloroform i 30 minutter under til-
bagesvaling. Derpå afdestilleres opløsningsmidlet i vakuum, og den
olieagtige remanens bringes til krystallisation med ether.

Udbytte 2,97 g (95%), smeltepunkt 89 - 90°C (ether).

$C_{17}H_{18}N_2O_2S$ (314,4)

Beregnet: C 64,94 H 5,77 N 8,91

Fundet: C 65,00 H 5,81 N 8,76

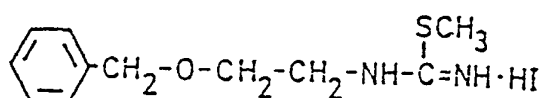
MS: m/z (rel. int. [%]) = 314 (M^+ , 3), 105 (100), 91 (96), 77 (83).

¹H-NMR-data:

(CDCl₃, TMS som
intern standard)

δ = 3,74 (t) 2 H,
3,95 (dt) 2 H,
4,61 (s) 2 H,
7,25 - 7,7 (m) 8 H,
7,86 (m) 2 H,
9,05 (br.) 1 H, udbyttelig med D₂O,
11,0 (br.) 1 H, udbyttelig med D₂O,
ppm.

b) N-(2-benzyloxyethyl)-S-methyl-isothiuroniumjodid



2,36 g (7,5 mmol) N-benzoyl-N'-(2-benzyloxyethyl)thiourinstof op-
varmes med 2,1 g kaliumcarbonat i en blanding af 30 ml vand og
100 ml methanol i 40 minutter under tilbagesvaling. Derpå inddam-
pes i vakuum, og remanensen optages i ether og vaskes tre gange
med vand. Den organiske fase tørres over natriumsulfat, inddampes
i vakuum, og den olieagtige remanens optages i 100 ml ethanol og
omrøres efter tilsætning af 0,6 ml methyljodid natten over ved
stuetemperatur. Opløsningsmidlet afdestilleres i vakuum, og rema-
nensen omrøres med acetone og ether. Der opnås 2,40 g (91%) iso-
thiuroniums salt som farveløst, fast stof med smeltepunkt 116 - 117°C.

C₁₁H₁₆N₂OS·HI (352,2)

Beregnet: C 37,51 H 4,87 N 7,95

Fundet: C 37,33 H 4,91 N 7,76

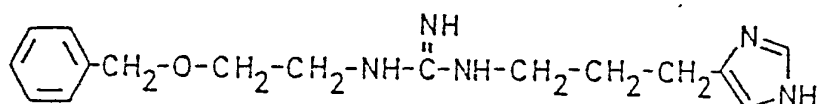
IR (KBr): 1655 (C=N⁺) cm⁻¹.

¹H-NMR-data:

(d₆-DMSO, TMS som
intern standard)

δ = 2,60 (s) 3 H,
3,45 - 3,65 (m) 4 H,
4,52 (s) 2 H,
7,35 (m) 5 H,
9,2 (br.) 3 H, udbyttelig med D₂O,
ppm.

N-(2-benzyloxyethyl)-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



1,76 g (5 mmol) N-(2-benzyloxyethyl)-S-methylisothiuroniumjodid og 0,69 g (5,5 mmol) 3-(imidazol-4-yl)propylamin opvarmes i 40 ml vandfrit pyridin i 3 timer under tilbagesvaling. Efter inddampning i vakuum isoleres og renses reaktionsproduktet ved præparativ lags-
 5 kromatografi (Kieselgel 60 PF₂₅₄, gipsholdig, elueringsmiddel chloroform/methanol (85:15), ammoniakatmosfære). Der opnås 1,5 g (70%) N-(2-benzyloxyethyl)-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidinhydrojodid som en sej olie.

10 $C_{16}H_{23}N_5O \cdot HI$ (429,3)

MS: m/z (rel. int. [%]) = 301 (M^+ , 1), 128 (70), 127 (40), 95 (44), 91 (100), 81 (38).

¹H-NMR-data:

15 (d₆-DMSO, TMS som intern standard)

δ = 1,79 (m) 2 H,
 2,59 (t) 2 H,
 3,20 (dt) 2 H,
 3,40 (dt) 2 H,
 3,55 (t) 2 H,
 4,53 (s) 2 H,
 6,94 (m) 1 H,
 20 7,25 - 7,45 (m) 5 H,
 7,85 (d) 1 H, ppm.

Dipikratet smelter efter omkrystallisation fra ethanol ved 131 - 133°C.

25 $C_{16}H_{23}N_5O \cdot 2C_6H_3N_3O_7$ (759,6)

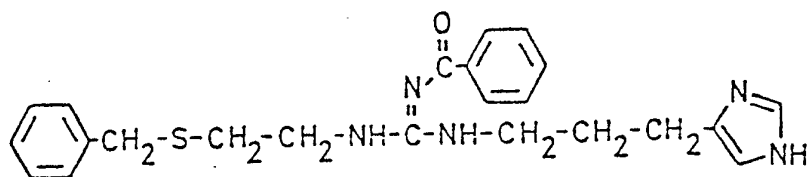
Beregnet: C 44,27 H 3,85 N 20,28

Fundet: C 44,03 H 3,85 N 20,12

EKSEMPEL 56.

30 N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(2-benzylthioethyl)guanidin

35



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 54 med udgangspunkt i 0,84 g (5 mmol) 2-benzylthioethylamin.

Udbytte 1,53 g (73%), smeltepunkt 133 - 134°C (ethylacetat).

$C_{23}H_{27}N_5O_5$ (421,6)

Beregnet: C 65,53 H 6,46 N 16,61

Fundet: C 65,50 H 6,46 N 16,60

1H -NMR-data:

($CDCl_3$, TMS som

intern standard)

$\delta = 1,94$ (m) 2 H,

2,69 (t) 2 H,

2,73 (t) 2 H,

3,2 - 3,7 (m) 4 H,

3,77 (s) 2 H,

6,78 (s) 1 H,

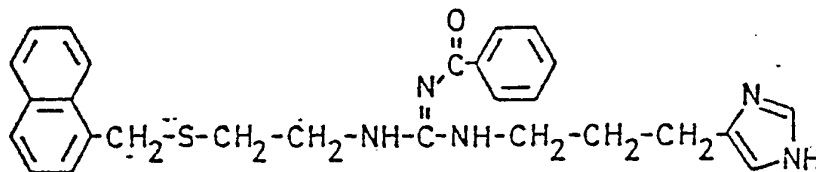
7,05 - 7,5 (m) 9 H,

8,20 (m) 2 H, ppm.

10 EKSEMPEL 57.

N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(naphth-1-yl)methylthio]ethyl]guanidin

15



20

Fremstillingen foregår analogt med eksempel 54 med udgangspunkt i 1,09 g (5 mmol) 2-[(naphth-1-yl)methylthio]ethylamin.

Udbytte 1,5 g (64%), smeltepunkt 128 - 130°C (ethylacetat).

25

$C_{27}H_{29}N_5O_5$ (471,6)

Beregnet: C 68,76 H 6,20 N 14,85

Fundet: C 68,70 H 6,16 N 14,82

IR (KBr): 1605 (C=O) cm^{-1} .

30 1H -NMR-data:

($CDCl_3$, TMS som

intern standard)

$\delta = 1,83$ (m) 2H,

2,67 (t) 2 H,

2,78 (t) 2 H,

3,32 (dt) 2 H,

3,62 (dt) 2 H,

4,20 (s) 2 H,

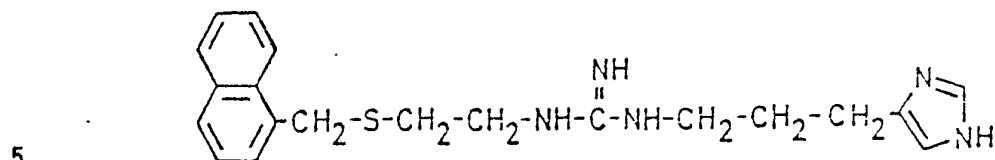
6,71 (s) 1 H,

7,1 - 8,4 (m) 13 H, ppm.

35

EKSEMPEL 58.

N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-[(naphth-1-yl)methylthio]ethyl]guanidin



0,85 g (1,8 mmol) N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(naphth-1-yl)methylthio]ethyl]guanidin (eksempel 57) opvarmes i 45 ml 20% saltsyre i 7 timer under tilbagesvaling. Efter afkøling af reaktionsblandingen fjernes den dannede benzoesyre ved ekstraktion med ether, den vandige fase indampes i vakuum til tørhed, og remanensen tørres i højvakuum. Der opnås 0,72 g (91%)

10

tørt, stærkt hygroskopisk skum.

$C_{20}H_{25}N_5S \cdot 2HCl$ (440,4) Molmasse(MS): Beregnet: 367,18307. Fundet: 367,18191

15 MS: m/z (rel. int. [%]) = 367(M^+ , 2), 242(30), 226(9), 141(84), 95(32).

1H -NMR-data:

(d_6 -DMSO, TMS som intern standard)

δ = 1,85 (m) 2 H,

2,4 - 3,0 (m) 4 H,

3,0 - 3,7 (m) 4 H,

4,30 (s) 2 H,

7,2 - 8,4 (m) 12 H, 4 H udbytlig

med D_2O ,

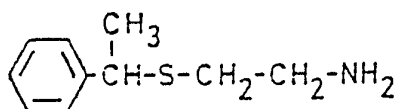
8,86 (d) 1 H, ppm.

EKSEMPEL 59.

N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(1-phenylethyl)thio]ethyl]guanidin

Fremstilling af fortrinet:

2-[(1-phenylethyl)thio]ethylamin



En opløsning af 2,3 g (0,1 mol) natrium i 150 ml methanol indføres under tilførsel af nitrogas 5,68 g (50 mmol) cysteamin-hydrochlorid,

og derpå tildryppes 9,25 g (50 mmol) 1-phenylethylbromid i 30 ml methanol. Reaktionsblandingen omrøres i en time ved stuetemperatur, opløsningsmidlet afdestilleres i vakuum, remanensen opløses i 5% saltsyre og ekstraheres med ether. Efter alkalisering med 15% natronlud udrystes den vandige fase med methylenchlorid, og den organiske fase vaskes med vand, tørres over natriumsulfat og inddampes i vakuum. Der resterer 6,65 g (73%) olie, der er rent nok til yderligere omsætninger. Kogepunkt 77 - 79°C/0,25 mm.

10 $C_{10}H_{15}NS$ (181,3)

1H -NMR-data:

($CDCl_3$, TMS som
intern standard)

δ = 1,58 (d) 3 H,
2,43 (m) 2 H,
2,74 (t) 2 H,
3,97 (q) 1 H,
7,2 - 7,4 (m) 5 H, ppm.

Hydrochloridet smelter efter omkrystallisation fra ethanol/ether ved 135-136°C.

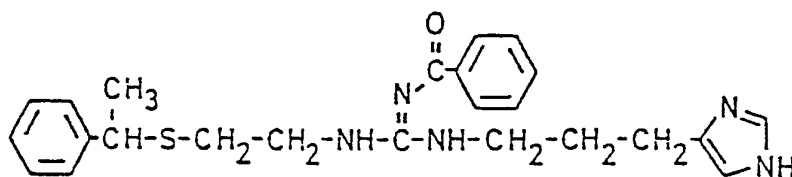
20 $C_{10}H_{15}NS \cdot HCl$ (217,8)

Beregnet: C 55,16 H 7,41 N 6,43

Fundet: C 55,24 H 7,62 N 6,38

N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(1-phenylethyl)thio]ethyl]guanidin

25



30

Fremstillingen foregår analogt med eksempel 54 ud fra 0,91 g (5 mmol) 2-[(1-phenylethyl)thio]ethylamin.

Udbytte 1,6 g (73%), smeltepunkt 128 - 130°C (ethylacetat).

35

$C_{24}H_{29}N_5OS$ (435,6)

Beregnet: C 66,18 H 6,71 N 16,08

Fundet: C 65,99 H 6,73 N 15,88

MS: m/z (rel. int. [%]) = 435(M^+ , 1), 109(23), 105(100), 95(24), 77(69).

¹H-NMR-data:(CDCl₃, TMS som
intern standard)

δ = 1,56 (d) 3 H,
 1,91 (m) 2 H,
 2,55 - 2,75 (m) 4 H,
 3,37 (m) 2 H,
 3,60 (m) 2 H,
 4,03 (q) 1 H,
 6,75 (s) 1 H,
 7,1 - 7,5 (m) 9 H,
 8,20 (m) 2 H, ppm.

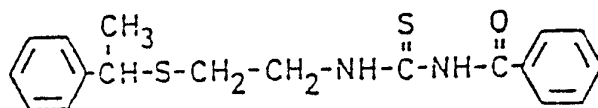
EKSEMPEL 60.

N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-[(1-phenylethyl)thio]ethyl]guanidin

Fremstillingen foregår analogt med eksempel 55 med udgangspunkt i 1,81 g (10 mmol) 2-[(1-phenylethyl)thio]ethylamin (eksempel 59 a)).

Fortrin:

a) N-benzoyl-N'-[2-[(1-phenylethyl)thio]ethyl]thiourinstof



Udbytte 3,13 g (91%), smeltepunkt 72 - 73°C (ether/petroleumsether).

C₁₈H₂₀N₂OS₂ (344,5)

Beregnet: C 62,76 H 5,85 N 8,13

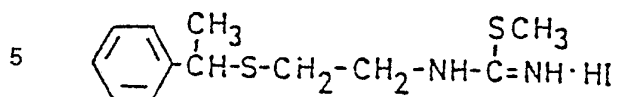
Fundet: C 62,57 H 5,89 N 7,95

MS: m/z (rel. int. [%]) = 344(M⁺, 1), 239(100), 105(96).

¹H-NMR-data:(CDCl₃, TMS som
intern standard)

δ = 1,61 (d) 3 H,
 2,66 (t) 2 H,
 3,78 (dt) 2 H,
 4,07 (q) 1 H,
 7,15 - 7,7 (m) 8 H,
 7,85 (m) 2 H,
 8,98 (br.) 1 H, udbyttelig med D₂O,
 10,9 (br.) 1 H, udbyttelig med D₂O, ppm.

b) S-methyl-N-[2-[(1-phenylethyl)thio]ethyl]-isothiouroniumjodid



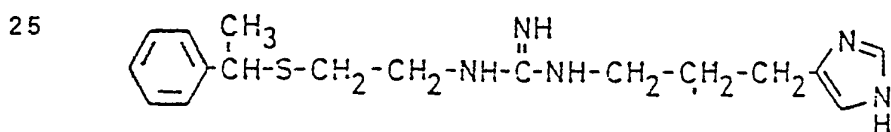
10 Ud fra 2,58 g (7,5 mmol) N-benzoyl-N'-[2-[(1-phenylethyl)thio]ethyl]-thiourinstof opnås 2,44 g (85%) olie, der er ren nok til yderligere omsætning.

$C_{12}H_{18}N_2S_2 \cdot HI$ (382,3) Molmasse(MS): Beregnet: 254,09115. Fundet: 254,09119
MS: m/z (rel. int. [%]) = 254(M^+ , 6), 149(100), 128($[HI]^+$, 38), 105(94).

15 1H -NMR-data: δ = 1,50 (d) 3 H,
(d_6 -DMSO, TMS som intern standard) 2,4 - 2,7 (m) 2 H,
2,60 (s) 3 H,
3,4 (m) 2 H,
4,11 (q) 1 H,
7,33 (m) 5 H, ppm.

20

N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-[(1-phenylethyl)thio]ethyl]guanidin



30 Ud fra 1,91 g (5 mmol) S-methyl-N-[2-[(1-phenylethyl)thio]ethyl]-isothiouroniumjodid opnås 1,4 g (61%) af guanidin-hydrojodidet i form af en sej olie.

$C_{17}H_{25}N_5S \cdot HI$ (459,4)

MS: m/z (rel.int. [%]) = 332($[M+H]^+$, 43), 109(46), 105(100) (Fab-metode).

35 1H -NMR-data: δ = 1,51 (d) 3 H,
(d_6 -DMSO, TMS som intern standard) 1,78 (m) 2 H,
2,25 - 2,8 (m) 4 H,

2,9 - 3,5 (m) 4 H,
 4,11 (q) 1 H,
 7,04 (m) 1 H,
 7,1 - 7,7 (m) 9 H, 4 H udbyttelig med D_2O ,
 8,11 (d) 1 H, ppm.

5

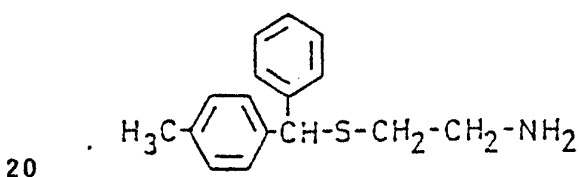
EKSEMPEL 61.

10 N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(p-methyl- α -phenylbenzyl)thio]ethyl]
 guanidin

Fremstilling af fortrinet:

2-[(p-methyl- α -phenylbenzyl)thio]ethylamin

15



25

30 9,41 g (50 mmol) 4-methylbenzhydrol og 5,68 g (50 mmol) cysteamin-
 hydrochlorid opvarmes i 100 ml isopropylalkohol under tilsætning af
 10 ml koncentreret saltsyre i en time under tilbagesvaling, og der-
 på afdampes opløsningsmidlet i vakuum, og remanensen fortyndes med
 vand og udrystes to gange med ether. Efter alkalisering med 10%
 natronlud ekstraheres den vandige fase to gange med ether, og den
 etheriske opløsning vaskes med vand, tørres over natriumsulfat og
 indampes i vakuum. Der opnås 9,4 g (73%) olie, der er ren nok til
 yderligere omsætninger.

 $C_{16}H_{19}NS$ (257,4)MS: m/z (rel. int. [%]) = 257(M^+ , 2), 181(100), 166(38).

35

 1H -NMR-data:(CDCl₃, TMS som
intern standard)

δ = 2,32 (s) 3 H,
 2,51 (t) 2 H,
 2,81 (t) 2 H,
 5,14 (s) 1 H,
 7,0 - 7,45 (m) 9 H, ppm.

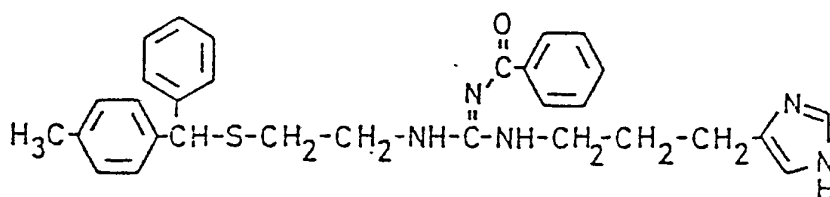
Hydrochloridet smelter efter omkrystallisation fra acetone/ether ved 133 - 135°C.

$C_{10}H_{19}NS \cdot HCl$ (293,9)

Beregnet: C 65,40 H 6,86 N 4,77

Fundet: C 65,49 H 6,85 N 4,61

N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(p-methyl- α -phenylbenzyl)thio]ethyl]-guanidin



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 54 ud fra 1,29 g (5 mmol) 2-[(p-methyl- α -phenylbenzyl)thio]ethylamin. Efter afdampning af pyridinet i vakuum krystalliserer efter tilsætning af ethanol 1,6 g (63%) farveløst, fast stof, der efter omkrystallisation fra ethanol smelter ved 155 - 156°C.

$C_{30}H_{33}N_5OS$ (511,7)

Beregnet: C 70,42 H 6,50 N 13,69

Fundet: C 70,27 H 6,56 N 13,51

MS: m/z (rel. int. [%]) = 511(M^+ , 1), 181(81), 166(25), 109(12), 105(100).

1H -NMR-data:

($CDCl_3$, TMS som
intern standard)

δ = 1,90 (m) 2 H,
2,29 (s) 3 H,
2,65 (t) 2 H,
2,70 (t) 2 H,
3,35 (br.) 2 H,
3,65 (br.) 2 H,
5,22 (s) 1 H,
6,73 (s) 1 H,
7,0 - 7,5 (m) 13 H,
8,20 (m) 2 H, ppm.

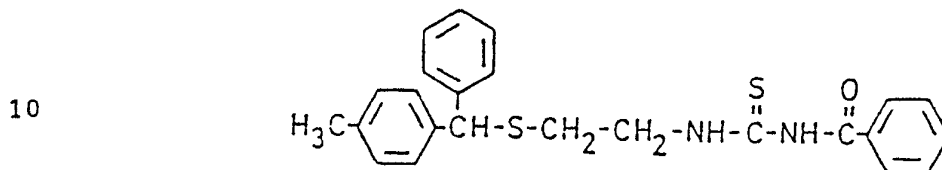
EKSEMPEL 62.

N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-[(p-methyl- α -phenylbenzyl)thio]ethyl]guanidin

Fremstillingen og isoleringen foregår analogt med eksempel 55 med udgangspunkt i 2,57 g (10 mmol) 2-[(p-methyl- α -phenylbenzyl)thio]ethylamin.

Fortrin:

- 5 a) N-benzoyl-N'-[2-[(p-methyl- α -phenylbenzyl)thio]ethyl]thiourinstof



Udbytte 3,7 g (88%), smeltepunkt 94 - 95°C (ether/petroleumsether).

15 $C_{24}H_{24}N_2OS_2$ (420,6)

Beregnet: C 68,54 H 5,75 N 6,66

Fundet: C 68,37 H 5,77 N 6,61

MS: m/z (rel. int. [%]) = 239([M-C₁₄H₁₃]⁺, 90), 181(100), 105(90).

¹H-NMR-data:

(CDCl₃, TMS som
intern standard)

δ = 2,32 (s) 3 H,

2,75 (t) 2 H,

3,86 (dt) 2 H,

5,28 (s) 1 H,

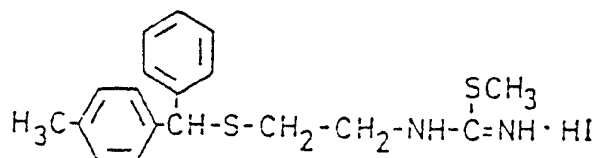
7,0 - 7,7 (m) 12 H,

7,85 (m) 2 H,

9,0 (br.) 1 H, udbyttelig med D₂O,

10,95 (br.) 1 H, udbyttelig med D₂O,
ppm.

- 25 b) S-methyl-N-[2-[(p-methyl- α -phenylbenzyl)thio]ethyl]isothiuroniumjodid



35 Ud fra 3,15 g (7,5 mmol) N-benzoyl-N'-[2-[(p-methyl- α -phenylbenzyl)thio]ethyl]thiourinstof opnås 2,85 g (83%) isothiuroniumsalt som olie, der er ren nok til yderligere omsætning.

$C_{18}H_{22}N_2S_2 \cdot HI$ (458,4)

Molmasse (MS): Beregnet: 330,12245. Fundet: 330,12217

MS: m/z (rel. int. [%]) = 330(M^+ , 9), 254(5), 181(90), 149(100).

1H -NMR-data:

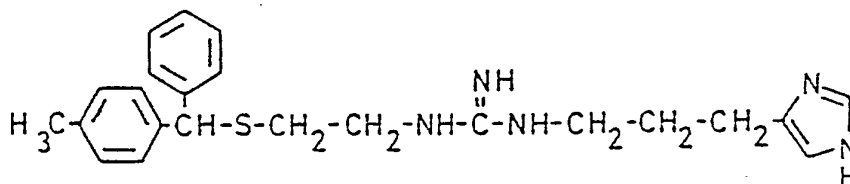
5 (d₆-DMSO, TMS som
intern standard)

δ = 2,26 (s) 3H,
2,4 - 2,7 (m) 2 H,
2,60 (s) 3 H,
3,50 (m) 2 H,
5,39 (s) 1 H,
7,0 - 7,6 (m) 9 H, ppm.

10

N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-{2-[(p-methyl- α -phenylbenzyl)thio]ethyl}guanidin

15



20

Ud fra 2,29 g (5 mmol) N-[2-[(p-methyl- α -phenylbenzyl)thio]ethyl]-S-methyl-isothiouroniumjodid opnås 1,5 g (56%) af guanidin-hydrojodidet i form af et tørt skum.

$C_{23}H_{29}N_5S \cdot HI$ (535,5)

25

MS: m/z (rel. int. [%]) = 408($[M+H]^+$, 25), 181(100), 109(32)

1H -NMR-data:

(d₆-DMSO, TMS som
intern standard)

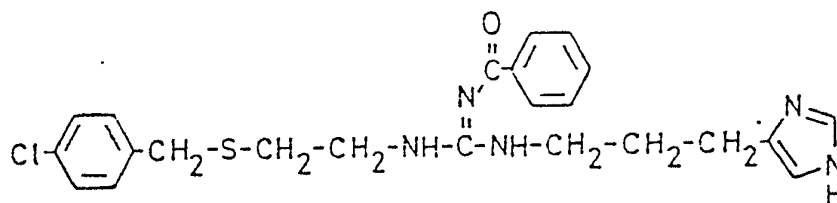
δ = 1,77 (m) 2 H,
2,26 (s) 3 H,
2,3 - 2,7 (m) 4 H,
2,9 - 3,6 (m) 4 H,
5,36 (s) 1 H,
6,91 (m) 1 H,
7,0 - 7,7 (m) 13 H, 4 H udbytlig med
D₂O,
7,84 (d) 1 H, ppm.

30

35

EKSEMPEL 63.

N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-(p-chlorbenzylthio)ethyl]guanidin



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 54 med udgangspunkt i 1,01 g (5 mmol) 2-(p-chlorbenzylthio)ethylamin.

Udbytte 1,14 g (50%), smeltepunkt 128°C (acetonitril).

$C_{23}H_{26}ClN_5OS$ (456,0)

Beregnet: C 60,58 H 5,75 N 15,36

Fundet: C 60,79 H 5,84 N 15,36

MS: m/z (rel. int. [%]) = 455(M^+ , 2), 330(60), 125(95), 105(100), 95(90).

1H -NMR-data:

($CDCl_3$, TMS som
intern standard)

δ = 1,93 (m) 2 H,

2,69 (t) 2 H,

2,71 (t) 2 H,

3,2 - 3,7 (m) 4H,

3,73 (s) 2 H,

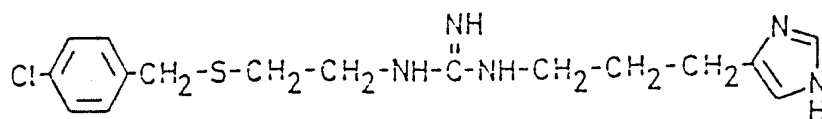
6,82 (s) 1 H,

7,2 - 7,6 (m) 8 H,

8,23 (m) 2 H, ppm.

EKSEMPEL 64.

N-[3-imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-(p-chlorbenzylthio)ethyl]guanidin



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 58 med udgangspunkt i 0,82 g (1,8 mmol) N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-(p-chlorbenzylthio)ethyl]guanidin (eksempel 63).

Udbytte 0,28 g (37%) af et tørt, stærkt hygroskopisk skum.

5

$C_{16}H_{22}ClN_5S \cdot 2HCl$ (424,8)

MS: m/z (rel. int. [%]) = 352([M+H]⁺, 100), 125(96), 109(85) (FAB-metode).

¹H-NMR-data:

10

(d₆-DMSO, TMS som
intern standard)

δ = 1,86 (m) 2 H,

2,55 (m) 2 H,

2,78 (m) 2 H,

3,4 - 3,6 (m) 4 H,

3,85 (s) 2 H,

7,39 (m) 4 H,

15

7,55 (m) 1 H,

7,74 (s) 2 H, udbyttelig med D₂O,

7,95 (t) 1 H, udbyttelig med D₂O,

8,18 (t) 1 H, udbyttelig med D₂O,

9,12 (d) 1 H, ppm.

20 EKSEMPEL 65.

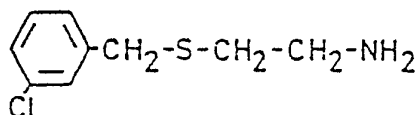
N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-(m-chlorbenzylthio)ethyl]guanidin

Fremstilling af fortrinet:

25

2-(m-chlorbenzylthio)ethylamin

30



I en opløsning af 2,3 g (0,1 mol) natrium i 60 ml ethanol indføres 5,68 g (50 mmol) cysteamin-hydrochlorid, og der tilsættes derpå 8,05 g (50 mmol) m-chlorbenzylchlorid. Reaktionsblandingen opvarmes i en time under tilbagesvaling, opløsningsmidlet afdestilleres i vakuum, og resten iblandes vand og ekstraheres med ether. Den organiske fase ekstraheres med 5 N saltsyre. Efter alkalisering med vandig ammoniak udrystes den vandige fase med ether, og den organiske fase

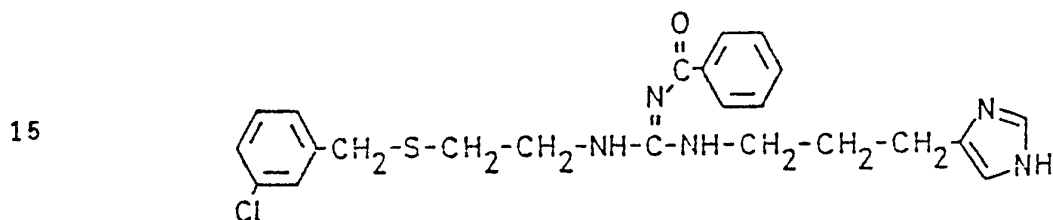
35

vaskes med vand, tørres over natriumsulfat og indampes i vakuum. Der resterer 8,2 g (81%) olie, der er ren nok til yderligere omsætninger. Kogepunkt $96 - 98^{\circ}\text{C}/0,2 \text{ mm}$.

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{ClNS}$ (201,7)

5 $^1\text{H-NMR}$ -data: $\delta = 2,50 \text{ (m) } 2 \text{ H,}$
 (CDCl₃, TMS som $2,85 \text{ (m) } 2 \text{ H,}$
 intern standard) $3,67 \text{ (s) } 2 \text{ H,}$
 $7,1 - 7,4 \text{ (m) } 4 \text{ H, ppm.}$

10 N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-(m-chlorbenzylthio)ethyl]guanidin



20 Fremstillingen foregår analogt med eksempel 54 med udgangspunkt i 1,01 g (5 mmol) 2-(m-chlorbenzylthio)ethylamin.

Udbytte 0,95 g (42%), smeltepunkt 122°C (acetonitril).

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{OS}$ (456,0)

Beregnet: C 60,58 H 5,75 N 15,36

Fundet: C 60,31 H 5,69 N 15,24

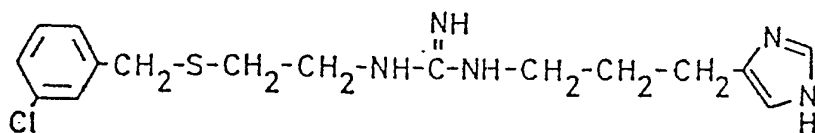
25 MS: m/z (rel. int. [%]) = 455(M^+ , 5), 330(60), 125(90), 105(100), 95(93).

30 $^1\text{H-NMR}$ -data: $\delta = 1,95 \text{ (m) } 2 \text{ H,}$
 (CDCl₃, TMS som $2,6 - 2,8 \text{ (m) } 4 \text{ H,}$
 intern standard) $3,2 - 3,6 \text{ (m) } 4 \text{ H,}$
 $3,71 \text{ (s) } 2 \text{ H,}$
 $6,78 \text{ (s) } 1 \text{ H,}$
 $7,1 - 7,55 \text{ (m) } 8 \text{ H,}$
 $8,18 \text{ (m) } 2 \text{ H, ppm.}$

35

EKSEMPEL 66.

N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-(m-chlorbenzylthio)ethyl]guanidin



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 58 med udgangspunkt i 0,82 g (1,8 mmol) N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-(m-chlorbenzylthio)ethyl]guanidin (eksempel 65).

Udbytte 0,16 g (21%) af et tørt, stærkt hygroskopisk skum.

$C_{16}H_{22}ClN_5S \cdot 2HCl$ (424,8)

MS: m/z (rel. int. [%]) = 352([M+H]⁺, 53), 125(100), 109(70) (FAB-metode).

¹H-NMR-data:

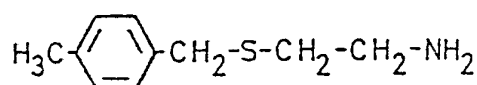
10	(d ₆ -DMSO, TMS som intern standard)	δ = 1,84 (m) 2 H, 2,54 (t) 2 H, 2,71 (t) 2 H, 3,1 - 3,6 (m) 4 H, 3,82 (s) 2 H, 7,3 - 7,5 (m) 5 H, 7,58 (s) 2 H, udbyttelig med D ₂ O, 7,69 (t) 1 H, udbyttelig med D ₂ O, 7,91 (t) 1 H, udbyttelig med D ₂ O, 9,00 (d) 1 H, ppm.
15		

EKSEMPEL 67.

20 N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-(p-methylbenzylthio)ethyl]guanidin

Fremstilling af fortrinet:

2-(p-ethylbenzylthio)ethylamin



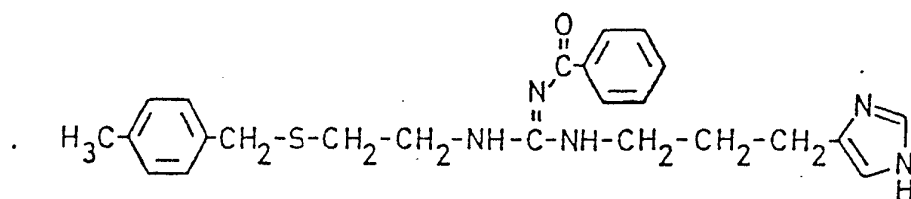
Fremstillingen foregår analogt med eksempel 65 med udgangspunkt i 7,03 g (50 mmol) p-methylbenzylchlorid.

Udbytte 7,08 g (78%) olie, der er ren nok til yderligere formål.

$C_{10}H_{15}NS$ (181,3)

5	1H -NMR-data:	$\delta = 2,32$ (s) 3 H,
	($CDCl_3$, TMS som	2,53 (t) 2 H,
	intern standard)	2,82 (t) 2 H,
		3,66 (s) 2 H,
		7,1 - 7,3 (m) 4 H, ppm.

10 N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-(p-methylbenzylthio)ethyl]guanidin



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 54 med udgangspunkt i 0,91 g (5 mmol) 2-(p-methylbenzylthio)ethylamin.

Udbytte 1,01 g (46%), smeltepunkt $155^{\circ}C$ (acetonitril)-.

$C_{24}H_{29}N_5OS$ (435,6)

Beregnet: C 66,18 H 6,71 N 16,08

Fundet: C 65,90 H 6,77 N 16,07

MS: m/z (rel. int. [%]) = 435 (M^+ , 43), 330 (100), 105 (6).

1H -NMR-data:

($CDCl_3$, TMS som
intern standard)

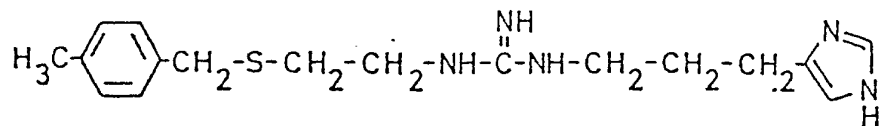
$\delta = 1,96$ (m) 2 H,
2,32 (s) 3 H,
2,65 - 2,8 (m) 4 H,
3,4 (br.) 2 H,
3,7 (br.) 2 H,
3,74 (s) 2 H,
6,78 (s) 1 H,
7,06 - 7,50 (m) 8 H,
8,19 (m) 2 H, ppm.

20

25

EKSEMPEL 68.

N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-(p-methylbenzylthio)ethyl]guanidin



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 58 med udgangspunkt i 0,78 g (1,8 mmol) N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-(p-methylbenzylthio)ethyl]guanidin (eksempel 67).

Udbytte 0,21 g (29%) af et tørt, stærkt hygroskopisk skum.

 $C_{17}H_{25}N_5S \cdot 2HCl$ (404,4)

MS: m/z (rel. nt. [%]) = 332([M+H]⁺, 26), 109(27), 105(100).

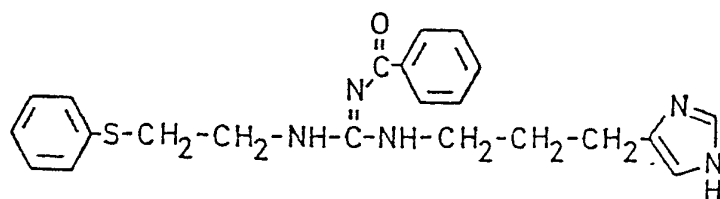
¹H-NMR-data:

(d₆-DMSO, TMS som
intern standard)

δ = 1,86 (m) 2 H,
 2,28 (s) 3 H,
 2,52 (m) 2 H,
 2,72 (t) 2 H,
 3,20 (m) 2 H,
 3,38 (m) 2 H,
 3,77 (s) 2 H,
 7,05 - 7,25 (m) 4 H,
 7,43 (m) 1 H,
 7,58 (s) 2 H, udbyttelig med D₂O,
 7,74 (t) 1 H, udbyttelig med D₂O,
 7,95 (t) 1 H, udbyttelig med D₂O,
 8,95 (d) 1 H, ppm.

EKSEMPEL 69.

N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(2-phenylthioethyl)guanidin



- Fremstillingen sker analogt med eksempel 54 med udgangspunkt i 0,77 g (5 mmol) 2-phenylthioethylamin. Efter afdampning af pyridinet bringes remanensen ved omrøring med ether til krystallisation. Råproduktet befris ved flere ganges udrøring med ether for vedhæftende phenol, omfældes ved opløsning i fortyndet saltsyre og alkalisering med ammoniak og omkrystalliseres derefter fra ethanol. Udbytte 1,9 g (93%), smeltepunkt 156 - 158°C.

$C_{22}H_{25}N_5OS$ (407,5)

Beregnet: C 64,84 H 6,18 N 17,18

Fundet: C 64,42 H 6,19 N 16,98

- 10 MS: m/z (rel. int. [%]) = 407(M^+ , 3), 190(25), 137(13), 124(27), 109(32), 105(100), 95(30), 81(25), 77(57), 58(53), 43(54).

1H -NMR-data:

(d_6 -DMSO, TMS som intern standard)

δ = 1,83 (m) 2 H,

2,58 (t) 2 H,

2,9 - 3,8 (m) 6 H,

6,77 (s) 1 H,

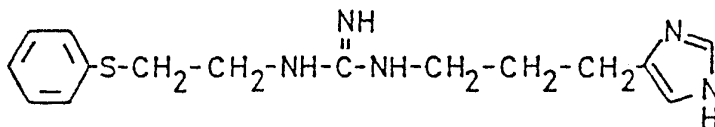
7,0 - 7,7 (m) 9 H,

8,07 (m) 2 H, ppm.

15

EKSEMPEL 70.

N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-(2-phenylthioethyl)guanidin



- 20 0,82 g (2 mmol) N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(2-phenylthioethyl)guanidin opvarmes i 7 timer i 18% saltsyre under tilbagesvaling og oparbejdes analogt med eksempel 58. Der opnås 0,72 g (96%) af et tørt, hygroskopisk skum.

$C_{15}H_{21}N_5S \cdot 2HCl$ (376,4) Molmasse (MS): Beregnet: 303,15177. Fundet: 303,15214

- 25 MS: m/z (rel. nt. [%]) = 303(M^+ , 10), 178(42), 124(96), 110(100), 109(46), 95(54)

1H -NMR-data:

(d_6 -DMSO, TMS som intern standard)

δ = 1,85 (m) 2 H,

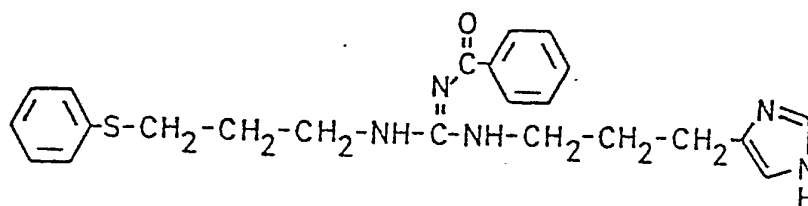
2,75 (t) 2 H,

2,9 - 3,7 (m) 6 H,

7,0 - 7,55 (m) 6 H,
 7,61 (s) 2 H, udbyttelig med D₂O,
 8,00 (t) 1 H, udbyttelig med D₂O,
 8,16 (t) 1 H, udbyttelig med D₂O,
 8,99 (d) 1 H, ppm.

EKSEMPEL 71.

N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[(3-phenylthio)propyl]guanidin



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 54 ud fra 0,84 g
 (5 mmol) 3-phenylthiopropylamin. Efter afdampning af pyridinet i
 vakuum bringes remanensen ved omrøring med ether til krystallisa-
 tion. Råproduktet udrøres flere gange med ether, omfældes fra
 ethanol/vand og omkrystalliseres derpå fra ethylacetat.
 Udbytte 1,86 g (88%), smeltepunkt 130 - 132°C.

C₂₃H₂₇N₅OS (421,6)

Beregnet: C 65,53 H 6,46 N 16,61

Fundet: C 65,27 H 6,49 N 16,59

MS: m/z (rel. int. [%]) = 421(M⁺, 1), 109(20), 105(10), 95(30), 58(100).

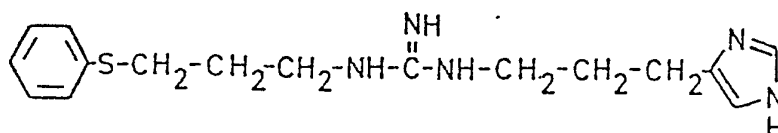
¹H-NMR-data:

(DCCl₃, TMS som intern
 standard)

δ = 1,6 - 2,3 (m) 4 H,
 2,66 (t) 2 H,
 3,09 (t) 2 H,
 3,15 - 3,75 (m) 4 H,
 6,79 (s) 1 H,
 6,9 - 7,6 (m) 9 H,
 8,22 (m) 2 H, ppm.

EKSEMPEL 72.

N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-(3-phenylthiopropyl)guanidin



0,84 g (2 mmol) N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(3-phenylthiopropyl)guanidin opvarmes i 7 timer i 18% saltsyre under tilbagesvaling og oparbejdes analogt med eksempel 58. Der opnås 0,71 g (91%) af et tørt, hygroskopisk skum.

- 5 $C_{16}H_{23}N_5S \cdot 2HCl$ (390,4) Molmasse (MS): Beregnet: 317,16742. Fundet: 317,16675
MS: m/z (rel. int. [%]) = 317(M^+ , 6), 192(10), 167(87), 109(65), 95(100).

1H -NMR-data:

(d_6 -DMSO, TMS som
intern standard)

δ = 1,5 - 2,2 (m) 4 H,

2,4 - 3,6 (m) 8 H,

7,0 - 7,5 (m) 6 H,

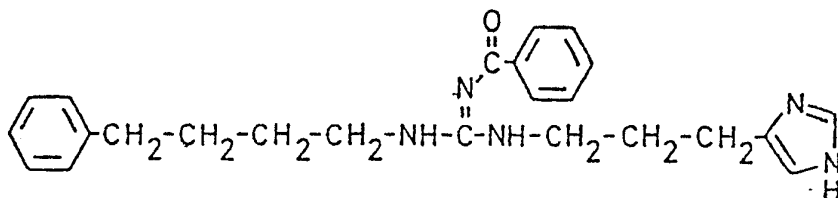
7,61 (s) 2 H, udbyttelig med D_2O ,

7,8 - 8,3 (m) 2 H udbyttelig med D_2O ,

9,00 (d) 1 H, ppm.

EKSEMPEL 73.

- 15 N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(4-phenylbutyl)guanidin



Fræmstillingen foregår analogt med eksempel 54 med udgangspunkt i 0,75 g (5 mmol) 4-phenylbutylamin.

Udbytte 1,05 g (52%), smeltepunkt 132°C (acetonitril).

$C_{24}H_{29}N_5O$ (403,5)

- 20 MS: m/z (rel. int. [%]) = 403(M^+ , 6), 109(17), 105(100), 95(17), 91(30).

1H -NMR-data:

($CDCl_3$, TMS som
intern standard)

δ = 1,6 - 2,1 (m) 6 H,

2,67 (m) 4 H,

3,1 - 3,8 (m) 4 H,

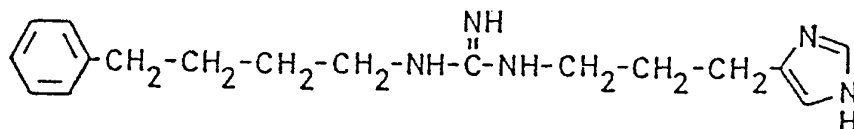
6,74 (s) 1 H,

7,1 - 7,55 (m) 9 H,

8,19 (m) 2 H, ppm.

EKSEMPEL 74.

N-[(3-imidazol-4-yl)propyl]-N'-(4-phenylbutyl)guanidin



0,8 g (2 mmol) N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(4-phenylbutyl)guanidin opvarmes i 7 timer i 45 ml 20% saltsyre under tilbagesvaling og oparbejdes analogt med eksempel 58. Der opnås 0,60 g (81%) af et stærkt hygroskopisk, ikke-krystallinsk, fast stof.

$C_{17}H_{25}N_5 \cdot 2HCl$ (372,3)

MS: m/z (rel. int. [%]) = 300([M+H]⁺, 100), 109(83), 91(88) (FAB-metode).

¹H-NMR-data:

10

(d₆-DMSO, TMS som intern standard)

δ = 1,3 - 2,2 (m) 6 H,

2,4 - 2,9 (m) 4 H,

2,9 - 3,6 (m) 4 H,

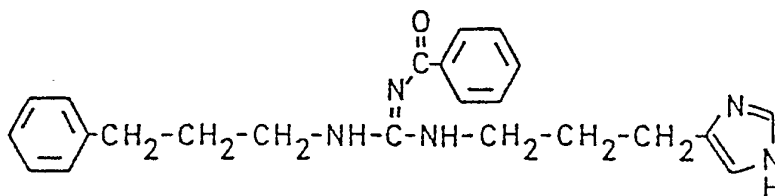
7,0 - 8,4 (m) 10 H, 4 H udbyttelig med D₂O,

9,00 (d) 1 H, ppm.

EKSEMPEL 75.

15

N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(3-phenylpropyl)guanidin



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 54 med udgangspunkt i 0,68 g (5 mmol) 3-phenylpropylamin.

Udbytte 1,1 g (56%), smeltepunkt 146°C (ethylacetat).

$C_{23}H_{27}N_5O$ (389,5)

MS: m/z (rel. int. [%]) = 389(M^+ , 1), 107(35), 105(100), 91(22), 81(16).

1H -NMR-data:

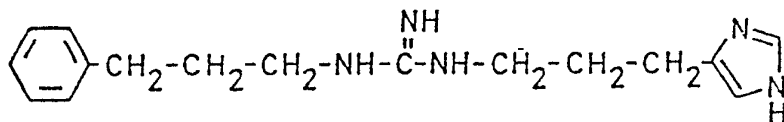
5 (CDCl₃, TMS som
intern standard)

δ = 1,90 (m) 2 H,
2,04 (tt) 2 H,
2,68 (t) 2 H,
2,77 (t) 2 H,
3,1 - 3,7 (m) 4 H,
6,76 (s) 1 H,
7,1 - 7,55 (m) 9 H,
8,18 (m) 2 H, ppm.

10

EKSEMPEL 76.

N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-(3-phenylpropyl)guanidin



15

0,73 g (1,9 mmol) N-benzoyl-N'-[(3-imidazol-4-yl)propyl]-N''-(3-phenylpropyl)guanidin opvarmes i 45 ml 20% saltsyre i 7 timer under tilbagesvaling. Oparbejdningen foregår analogt med eksempel 58.

Udbytte 0,53 g (78%) af et hygroskopisk, ikke-krystallinsk, fast stof..

$C_{16}H_{23}N_5 \cdot 2HCl$ (358,3)

MS: m/z (rel. int. [%]) = 286($[M+H]^+$, 100), 109(86), 91(70) (FAB-metode).

20

1H -NMR-data:

(d₆-DMSO, TMS som
intern standard)

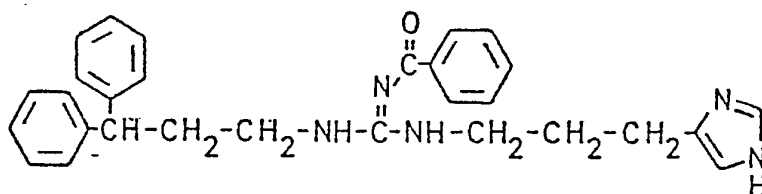
δ = 1,78 (m) 2 H,
1,86 (m) 2 H,
2,65 (t) 2 H,
2,74 (t) 2 H,
3,20 (m) 4 H,
7,15 - 7,4 (m) 5 H,
7,50 (m) 1 H,

25

7,65 (s) 2 H, udbyttelig med D₂O,
 8,0 - 8,2 (m) 2 H, udbyttelig med D₂O,
 9,07 (d) 1 H, ppm.

EKSEMPEL 77.

5 N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(3,3-diphenylpropyl)guanidin



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 54 med udgangspunkt i 1,06 g (5 mmol) 3,3-diphenylpropylamin i acetonitril som opløsningsmiddel.

Udbytte 1,2 g (52%), smeltepunkt 148 - 149°C (ethylacetat).

10 C₂₉H₃₁N₅O (465,6)

MS: m/z (rel. int. [%]) = 465(M⁺, 1), 167(11), 109(18), 105(100), 95(13).

¹H-NMR-data:

(CDCl₃, TMS som
intern standard)

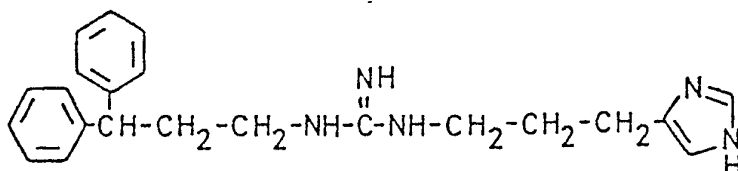
δ = 1,86 (m) 2 H,
 2,44 (dt) 2 H,
 2,64 (m) 2 H,
 3,3 (br.) 2 H,
 3,6 (br.) 2 H,
 4,06 (t) 1 H,
 6,72 (s) 1 H,
 7,15 - 7,55 (m) 14 H,
 8,14 (m) 2 H, ppm.

15

20

EKSEMPEL 78.

N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-(3,3-diphenylpropyl)guanidin



0,84 g (1,8 mmol) N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(3,3-diphenylpropyl)guanidin opvarmes i 45 ml 20% saltsyre i 7 timer under tilbagesvaling. Oparbejdningen foregår analogt med eksempel 58.

Udbytte 0,67 g (86%) af et hygroskopisk, ikke-krystallinsk, fast stof.

$C_{22}H_{27}N_5 \cdot 2HCl$ (434,4)

10 MS: m/z (rel. int. [%]) = 362([M+H]⁺, 84), 167(54), 109(100), 91(60) (FAB-metode)

¹H-NMR-data:

(d₆-DMSO, TMS

som intern standard)

δ = 1,81 (m) 2 H,

2,27 (dt) 2 H,

2,68 (t) 2 H,

3,02 (m) 2 H,

3,16 (m) 2 H,

4,10 (t) 1 H,

7,15 - 7,6 (m) 13 H, 2 H, udbyttelig med D₂O,

7,80 (m) 2 H, udbyttelig med D₂O,

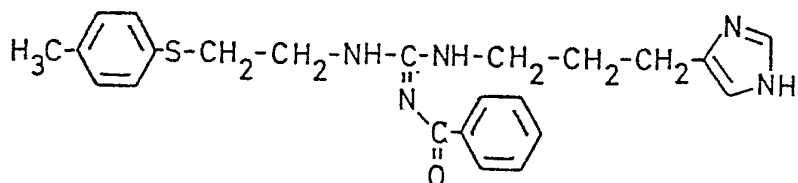
8,99 (d) 1 H, ppm.

15

20

EKSEMPEL 79.

N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(4-methylphenyl)thio]ethyl]guanidin



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 54 ud fra 0,84 g (5 mmol) 2-[(4-methylphenyl)thio]ethylamin.

5 Udbytte 1,5 g (71%), smeltepunkt 151°C (ethylacetat).

$C_{23}H_{27}N_5OS$ (421,6)

Beregnet: C 65,53 H 6,46 N 16,61

Fundet: C 65,63 H 6,58 N 16,64

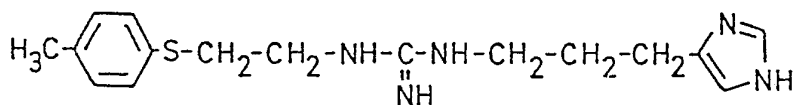
1H -NMR-data:

(d_6 -DMSO, TMS som
intern standard)

δ = 1,85 (m) 2H,
2,27 (s) 3H,
2,57 (t) 2H,
3,14 (t) 2H,
3,25 (br.) 2H,
3,60 (br.) 2H,
6,81 (s) 1H,
7,13 (d) 2H,
7,3 - 7,55 (m) 5H,
7,56 (s) 1H,
8,00 (m) 2H, ppm.

EKSEMPEL 80.

N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-[(4-methylphenyl)thio]ethyl]guanidin



20 Fremstillingen foregår analogt med eksempel 58 ud fra 0,84 g (2 mmol) N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(4-methylphenyl)thio]ethyl]guanidin.

Udbytte 0,72 g (92%) af et hygroskopisk, ikke-krystallinsk, fast stof.

$C_{16}H_{23}N_5S \cdot 2HCl$ (390,4)

MS (FAB-metode) : m/z (rel. int. [%]) = 318 ($[M+H]^+$, 93), 151 (63), 123 (100), 100 (21), 109 (67), 91 (17).

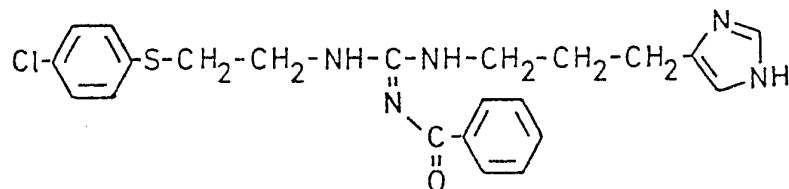
1H -NMR-data:

(d_6 -DMSO, TMS som
intern standard)

δ = 1,86 (m) 2H,
2,27 (s) 3H,
2,73 (t) 2H,
3,11 (t) 2H,
3,20 (dt) 2H,
3,38 (dt) 2H,
7,15 (d) 2H,
7,31 (d) 2H,
7,48 (s) 1H,
7,67 (s) 2H, udbyttelig med D_2O ,
7,95 (t) 1H, udbyttelig med D_2O ,
8,11 (t) 1H, udbyttelig med D_2O ,
9,06 (s) 1H,
14,8 (br.) 2H, udbyttelig med D_2O , ppm.

EKSEMPEL 81.

N-benzoyl-N'-[2-[(4-chlorphenyl)thio]ethyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



Fremstillingen sker analogt med eksempel 54 med udgangspunkt i

0,94 g (5 mmol) 2-[(4-chlorphenyl)thio]ethylamin.

Udbytte 1,6 g (72%), smeltepunkt $152^{\circ}C$ (ethylacetat).

$C_{22}H_{24}ClN_5OS$ (442,0)

Beregnet: C 59,79 H 5,47 N 15,84

Fundet: C 59,68 H 5,48 N 15,88

1H -NMR-data:

(d_6 -DMSO, TMS som
intern standard)

δ = 1,86 (m) 2H,
2,58 (t) 2H,
3,21 (t) 2H,

5

EKSEMPEL 82.

3,3 - 3,75 (m) 4H,

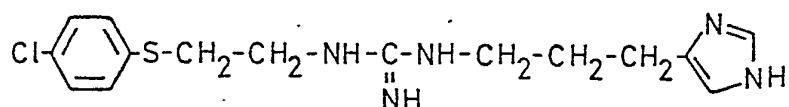
6,81 (s) 1H,

7,25 - 7,5 (m) 7H,

7,56 (s) 1H,

7,99 (m) 2H, ppm.

N-{2-[(4-chlorophenyl)thio]ethyl}-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 58 ud fra 0,88 g (2 mmol)
N-benzoyl-N'-[2-[(4-chlorophenyl)thio]ethyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)-
propyl]guanidin.

Udbytte 0,76 g (93%) hygroskopisk, ikke-krystallinsk, fast stof.

$C_{15}H_{20}ClN_5S \cdot 2HCl$ (410,8)

MS (FAB-metode): m/z (rel. int. [%]) = 338 ($[M+H]^+$, 100), 171 (29), 143 (36), 109 (71).

15

¹H-NMR-data:

(d₆-DMSO, TMS som
intern standard)

 δ = 1,82 (m) 2H,

2,69 (t) 2H,

3,14 (t) 2H,

3,25 - 3,6 (m) 4H,

7,40 (m) 4H,

7,46 (s) 1H,

20

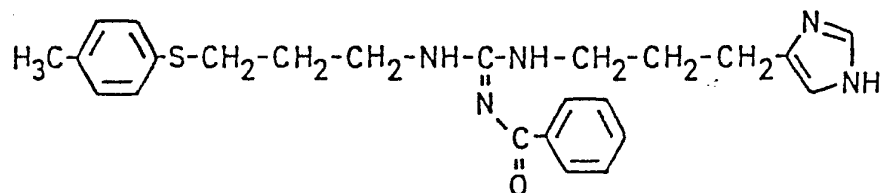
7,59 (s) 2H, udbyttelig med D₂O,7,83 (t) 1H, udbyttelig med D₂O,7,98 (t) 1H, udbyttelig med D₂O,

9,03 (s) 1H,

14,8 (br.) 2H, udbyttelig med D₂O, ppm.

EKSEMPEL 83.

N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[3-[(4-methylphenyl)thio]propyl]guanidi



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 54 med udgangspunkt i 0,91 g (5 mmol) 3-[(4-methylphenyl)thio]propylamin.

5 Udbytte 1,4 g (64%), smeltepunkt 141°C (ethylacetat).

$C_{24}H_{29}N_5OS$ (435,6)

Beregnet: C 66,18 H 6,71 N 16,08

Fundet: C 66,37 H 6,80 N 16,11

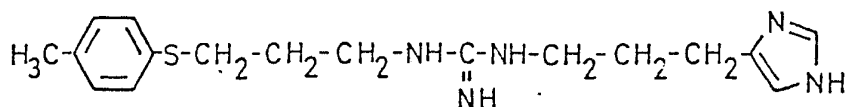
¹H-NMR-data:

(CDCl₃, TMS som
intern standard)

δ = 1,87 (m) 2H,
1,97 (m) 2H,
2,29 (s) 3H,
2,63 (t) 2H,
2,97 (t) 2H,
3,45 (br.) 2H,
3,65 (br.) 2H,
6,72 (s) 1H,
7,06 (d) 2H,
7,23 (d) 2H,
7,35 - 7,55 (m) 4H,
8,18 (m) 2H, ppm.

EKSEMPEL 84.

20 N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-[3-[(4-methylphenyl)thio]propyl]guanidin



Fremstillingen sker analogt med eksempel 58 ud fra 0,87 g (2 mmol) N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N"-[3-[(4-methylphenyl)thio]-propyl]guanidin. Det først opnåede hygroskospiske, faste skum krystalliserer ved rivning med acetone.

5 Udbytte 0,74 g (91%), smeltepunkt 152°C.

$C_{17}H_{25}N_5S \cdot 2HCl$ (404,4)

Beregnet: C 50,49 H 6,73 N 17,32

Fundet: C 50,29 H 6,86 N 17,10

MS (FAB-metode): m/z (rel. int. [%]) = 332 ($[M+H]^+$, 100), 165 (13), 151 (10), 137 (37), 123 (30), 109 (80), 100 (30), 91 (13).

10 1H -NMR-data:

(d_6 -DMSO, TMS som
intern standard)

δ = 1,73 (m) 2H,

1,84 (m) 2H,

2,26 (s) 3H,

2,72 (t) 2H,

2,99 (t) 2H,

15

3,20 (dt) 2H,

3,28 (dt), 2H,

7,14 (d) 2H,

7,26 (d) 2H,

7,48 (s) 1H,

20

7,62 (s) 2H, udbyttelig med D_2O ,

7,98 (t) 1H, udbyttelig med D_2O ,

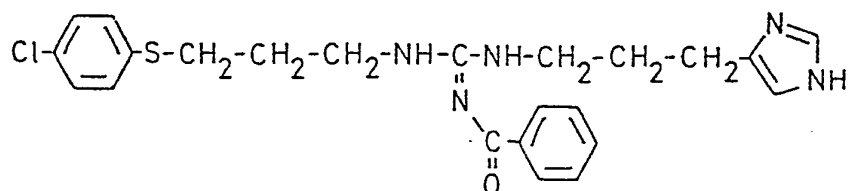
8,04 (t) 1H, udbyttelig med D_2O ,

9,05 (s) 1H,

EKSEMPEL 85.

14,6 (br.) 2H, udbyttelig med D_2O , ppm.

25 N-benzoyl-N'-[3-[(4-chlorphenyl)thio]propyl]-N"-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 54 med udgangspunkt i 1,01 g (5 mmol) 3-[(4-chlorophenyl)thio]propylamin.

Udbytte 1,5 g (66%), smeltepunkt 140°C (ethylacetat).

$C_{23}H_{26}ClN_5OS$ (456,0)

Beregnet: C 60,58 H 5,75 N 15,36

Fundet: C 60,51 H 5,78 N 15,29

1H -NMR-data:

($CDCl_3$, TMS som

intern standard)

$\delta = 1,88$ (m) 2H,

1,98 (m) 2H,

2,64 (t) 2H,

2,98 (t) 2H,

3,45 (br.) 2H,

3,65 (br.) 2H,

6,73 (s) 1H,

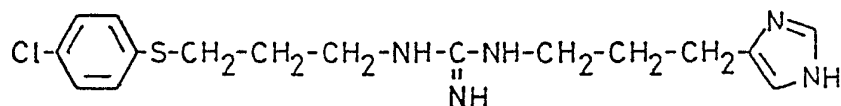
7,20 (s) 4H,

7,35 - 7,55 (m) 4H,

8,18 (m) 2H, ppm.

EKSEMPEL 86.

N-{3-[(4-chlorphenyl)thio]propyl}-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



15 Fremstillingen foregår analogt med eksempel 58 ud fra 0,91 g (2 mmol) N-benzoyl-N'-[3-[(4-chlorphenyl)thio]propyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)-propyl]guanidin. Det først opnåede hygroskospiske skum krystalliserer ved rivning med acetone.

Udbytte 0,75 g (88%), smeltepunkt $153^{\circ}C$.

20 $C_{16}H_{22}ClN_5S \cdot 2HCl$ (424,8)

Beregnet: C 45,24 H 5,69 N 16,49

Fundet: C 44,98 H 5,79 N 16,19

MS (FAB-metode): m/z (rel. int. [%]) = 352 ($[M+H]^+$, 54), 185 (10), 157 (15), 143 (12), 109 (100), 100 (37).

1H -NMR-data:

(d_6 -DMSO, TMS som

intern standard)

$\delta = 1,76$ (m) 2H,

1,84 (m) 2H,

2,72 (t) 2H,

3,05 (t) 2H,

3,19 (dt) 2H,

3,28 (dt) 2H,

7,38 (s) 4H,

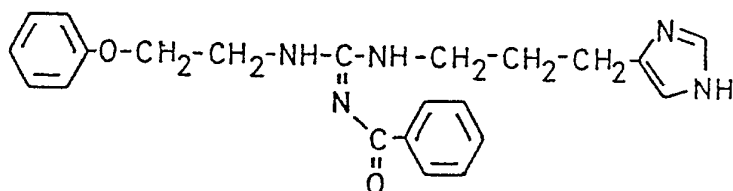
30

5

7,48 (s) 1H,
 7,59 (s) 2H, udbyttelig med D₂O,
 7,95 (t) 1H, udbyttelig med D₂O,
 8,00 (t) 1H, udbyttelig med D₂O,
 9,04 (s) 1H,
 14,6 (br.) 2H, udbyttelig med D₂O,
 ppm.

EKSEMPEL 87.

N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(2-phenoxyethyl)guanidin



10 Fremstillingen foregår analogt med eksempel 54 ud fra 0,69 g (5 mmol) 2-phenoxyethylamin.

Udbytte 1,1 g (56%), smeltepunkt 144°C (ethylacetat).

C₂₂H₂₅N₅O₂ (391,5)

Beregnet: C 67,50 H 6,44 N 17,89

Fundet: C 67,33 H 6,40 N 17,86

15 ¹H-NMR-data:

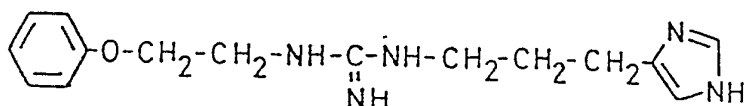
(CDCl₃, TMS som
intern standard)

δ = 1,92 (m) 2H,
 2,66 (t) 2H,
 3,25 - 4,1 (m) 4H,
 4,19 (t) 2H,
 6,73 (s) 1H,
 6,8 - 7,05 (m) 3H,
 7,2 - 7,5 (m) 6H,
 8,19 (m) 2H, ppm.

20

EKSEMPEL 88.

N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-(2-phenoxyethyl)guanidin



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 58 ud fra 0,8 g (2 mmol) N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(2-phenoxyethyl)guanidin. Udbytte 0,66 g (90%) af et hygroskopisk, ikke-krystallinsk, fast stof.

5 $C_{15}H_{21}N_5O \cdot 2HCl$ (360,3)

MS (FAB-metode): m/z (rel. int. [%]) = 288 ($[M+H]^+$, 100), 180 (5), 151 (5), 109 (77), 100 (16).

1H -NMR-data:

(d_6 -DMSO, TMS som

10 intern standard)

δ = 1,86 (m) 2H,

2,73 (t) 2H,

3,22 (dt) 2H,

3,61 (dt) 2H,

4,07 (t) 2H,

6,9 - 7,05 (m) 3H,

7,47 (m) 2H,

15

7,47 (s) 1H,

7,72 (s) 2H, udbyttelig med D_2O ,

7,95 (t) 1H, udbyttelig med D_2O ,

8,16 (t) 1H, udbyttelig med D_2O ,

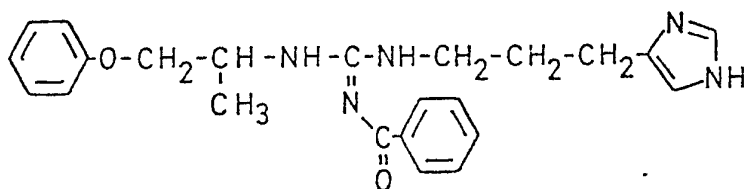
9,05 (s) 1H,

20

14,6 (br.) 2H, udbyttelig med D_2O , ppm.

EKSEMPEL 89.

N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(1-methyl-2-phenoxyethyl)guanidin



Fremstillingen sker analogt med eksempel 54 med udgangspunkt i 0,76 g (5 mmol) 1-methyl-2-phenoxyethylamin.

25

Udbytte 1,2 g (59%), smeltepunkt $122^{\circ}C$ (ethylacetat/ether).

$C_{23}H_{27}N_5O_2$ (405,5)

Beregnet: C 68,13 H 6,71 N 17,27

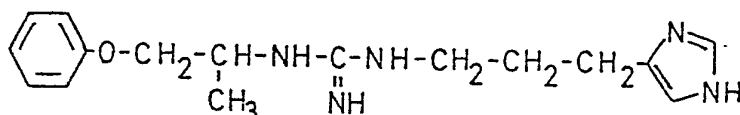
Fundet: C 67,99 H 6,72 N 17,23

¹H-NMR-data:(CDCl₃, TMS som
intern standard)

δ = 1,43 (d) 3H,
 1,91 (m) 2H,
 2,66 (t) 2H,
 3,50 (dt) 2H,
 4,03 (d) 2H,
 4,5 (br.) 1H,
 6,72 (s) 1H,
 6,8 - 7,05 (m) 3H,
 7,2 - 7,5 (m) 6H,
 8,18 (m) 2H, ppm.

EKSEMPEL 90.

N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-(1-methyl-2-phenoxyethyl)guanidin



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 58 ud fra 0,81 g (2 mmol) N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(1-methyl-2-phenoxyethyl)-guanidin.

Udbytte 0,68 g (91%) af et hygroskopisk, ikke-krystallinsk, fast stof.

C₁₆H₂₃N₅O · 2HCl (374,3)

MS (FAB-metode): m/z (rel. int. [%]) = 302 ([M+H]⁺, 93), 194 (9), 151 (9), 135 (7) 126 (20), 109 (100).

¹H-NMR-data:(d₆-DMSO, TMS som
intern standard)

δ = 1,23 (d) 3H,
 1,85 (m) 2H,
 2,72 (t) 2H,
 3,22 (dt) 2H,
 3,96 (d) 2H,
 4,17 (m) 1H,
 6,9 - 7,05 (m) 3H,
 7,29 (m) 2H,
 7,47 (s) 1H,
 7,70 (s) 2H, udbyttelig med D₂O,
 7,88 (d) 1H, udbyttelig med D₂O,
 8,11 (t) 1H, udbyttelig med D₂O,

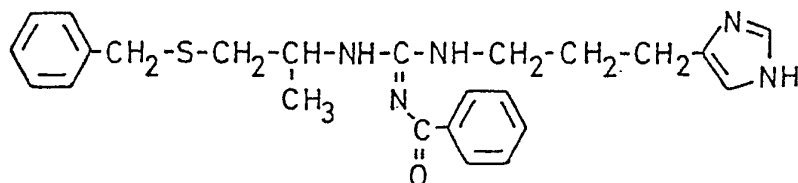
9,05 (s) 1H,

14,6 (br.) 2H, udbyttelig med D₂O,

ppm.

EKSEMPEL 91.

5 N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(1-methyl-2-benzylthioethyl)guanidin



Fremstillingen sker analogt med eksempel 54 med udgangspunkt i 0,91 g (5 mmol) 1-methyl-2-benzylthioethylamin.

Udbytte 1,3 g (60%) af en sej olie.

C₂₄H₂₉N₅OS (435,6)

Beregnet: C 66,18 H 6,71 N 16,08

Fundet: C 66,01 H 6,88 N 15,71

¹H-NMR-data:

(CDCl₃, TMS som
intern standard)

δ = 1,31 (d) 3H,

1,89 (m) 2H,

2,65 (m) 4H,

3,2 - 3,8 (m) 3H,

3,73 (s) 2H,

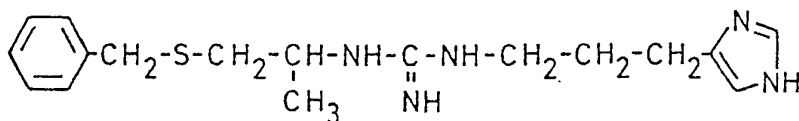
6,72 (s) 1H,

7,15 - 7,55 (m) 9H,

8,19 (m) 2H, ppm.

EKSEMPEL 92.

20 N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-(1-methyl-2-benzylthioethyl)guanidin



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 58 ud fra 0,87 g (2 mmol) N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(1-methyl-2-benzylthioethyl)guanidin.

Udbytte 0,69 g (85%) af et hygroskopisk, ikke-krystallinsk, fast stof.

$C_{17}H_{25}N_5S \cdot 2HCl$ (404,4)

MS (FAB-metode): m/z (rel. int. [%]) = 332 ($[M+H]^+$, 22), 109 (42), 91 (100).

1H -NMR-data:

(d_6 -DMSO, TMS som
intern standard)

δ = 1,17 (d) 3H,

1,87 (m) 2H,

2,5 - 2,9 (m) 4H,

3,22 (dt) 2H,

3,82 (s) 2H,

4,04 (m) 1H,

7,2 - 7,6 (m) 6H,

7,68 (s) 2H, udbyttelig med D_2O ,

7,78 (d) 1H, udbyttelig med D_2O ,

8,08 (m) 1H, udbyttelig med D_2O ,

9,05 (s) 1H,

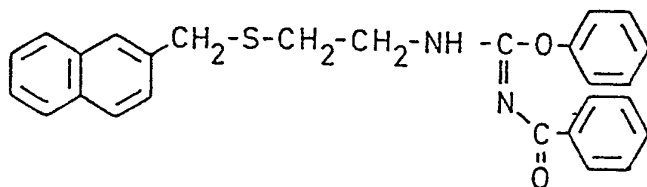
14,6 (br.) 2H, udbyttelig med D_2O ,
ppm.

EKSEMPEL 93.

N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-{2-[(naphth-2-yl)methylthio]ethyl}guanidin

Fremstilling af fortrinet:

N-benzoyl-N'-[2-[(naphth-2-yl)methylthio]ethyl]-O-phenyl-isourinstof



1,63 g (7,5 mmol) 2-[(naphth-2-yl)methylthio]ethylamin omrøres med 2,38 g (7,5 mmol) N-benzoyldiphenylimidocarbonat i 30 ml metylenchlorid i 20 minutter ved stuetemperatur. Derefter afdestilleres opløsningsmidlet i vakuum, og remanensen krystalliserer fra ethanol/ether.

Udbytte 3,07 g (93%), smeltepunkt $123^{\circ}C$.

$C_{27}H_{24}N_2O_2S$ (440,6)

Beregnet: C 73,61 H 5,49 N 6,36

Fundet: C 73,78 H 5,58 N 6,40

1H -NMR-data:

($CDCl_3$, TMS som
intern standard)

δ = 2,73 (t) 2H,

3,67 (dt) 2H,

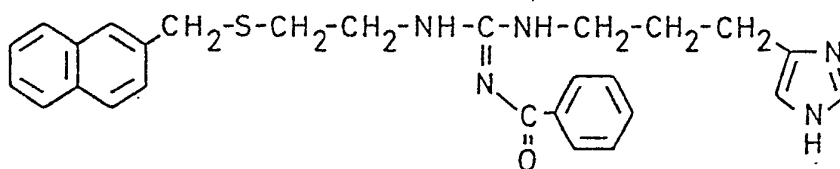
3,96 (s) 2H,

7,09 (m) 2H,

7,25 - 8,0 (m) 15H,

10,35 (t) 1H, udbyttelig med D_2O , ppm.

N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(naphth-2-yl)methylthio]ethyl]guanidin



2,2 g (5 mmol) N-benzoyl-N'-[2-[(naphth-2-yl)methylthio]ethyl]-O-phenyl-isourinstof opvarmes med 0,69 g (5,5 mmol) 3-(imidazol-4-yl)-propylamin i en time i 40 ml pyridin under tilbagesvaling. Reaktionsblandingen oparbejdes analogt med eksempel 54. Det ved inddampningen af methylenchloridekstrakten udfældede faste stof omkrystalliserer fra methanol.

Udbytte 1,6 g (77%), smeltepunkt $137^{\circ}C$.

$C_{27}H_{29}N_5OS$ (471,6)

Beregnet: C 68,76 H 6,20 N 14,85

Fundet: C 68,61 H 6,22 N 14,75

1H -NMR-data:

($CDCl_3$, TMS som
intern standard)

δ = 1,86 (m) 2H,

2,62 (t) 2H,

2,71 (t) 2H,

3,34 (br.) 2H,

3,70 (br.) 2H,

3,91 (s) 2H,

6,71 (s) 1H,

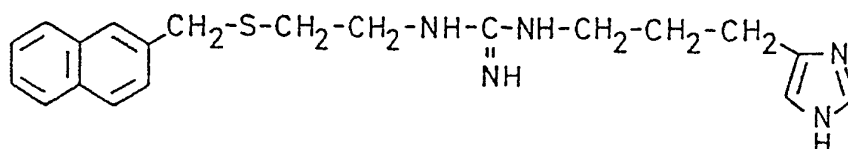
7,3 - 7,55 (m) 7H,

7,6 - 7,85 (m) 4H,

8,21 (m) 2H, ppm.

EKSEMPEL 94.

N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-{2-[(naphth-2-yl)methylthio]ethyl}guanidin



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 58 ud fra 0,94 g (2 mmol) N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(naphth-2-yl)methylthio]ethyl]guanidin.

Udbytte 0,77 g (87%) af et hygroskopisk, ikke-krystallinsk, fast stof.

$C_{20}H_{25}N_5S \cdot 2HCl$ (440,4)

MS (FAB-metode): m/z (rel. int. [%]) = 368 ($[M+H]^+$, 26), 141 (100), 109 (51), 100 (15).

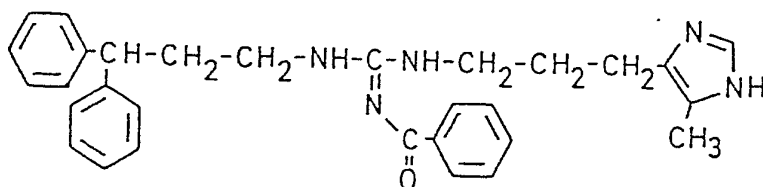
1H -NMR-data:

(d_6 -DMSO, TMS som
intern standard)

δ = 1,85 (m) 2H,
2,55 (t) 2H,
2,72 (t) 2H,
3,20 (dt) 2H,
3,43 (dt) 2H,
3,99 (s) 2H,
7,45 - 7,55 (m) 4H,
7,67 (s) 2H, udbyttelig med D_2O ,
7,85 - 8,0 (m) 5H, 1H udbyttelig med
 D_2O
8,09 (t) 1H, udbyttelig med D_2O ,
9,05 (s) 1H,
14,6 (br.) 2H, udbyttelig med D_2O ,
ppm.

EKSEMPEL 95.

N-benzoyl-N'-[3-(5-methylimidazol-4-yl)propyl]-N''-(3,3-diphenylpropyl)guanidin



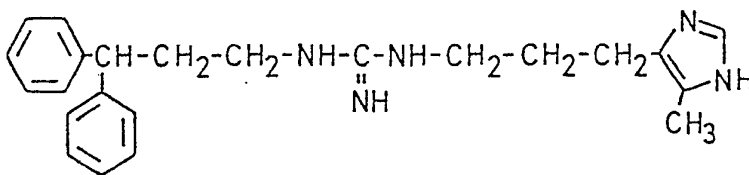
1,06 g (5 mmol) 3,3-diphenylpropylamin og 1,59 g (5 mmol) N-benzoyl-diphenylimidocarbonat omrøres i 20 ml methylenchlorid i 15 minutter ved stuetemperatur. Derpå afdestilleres opløsningsmidlet i vakuum, og remanensen optages i 30 ml pyridin og opvarmes under tilsætning af 0,77 g (5,5 mmol) 3-(5-methylimidazol-4-yl)propylamin i en time under tilbagesvaling. Isolering og oprensning af reaktionsproduktet foregår analogt med eksempel 54. Udbytte 1,1 g (46%) af et tørt skum.

10 $C_{30}H_{33}N_5O$ (479,6)
MS: m/z (rel. int. [%]) = 479 (M^+ , 12), 312 (8), 167 (12), 109 (27) 105 (100), 95 (17), 77 (45).

15 1H -NMR-data: δ = 1,83 (m) 2H,
($CDCl_3$, TMS som intern standard) 2,12 (s) 3H,
2,2 - 2,8 (m) 4H,
3,0 - 3,6 (m) 4H,
4,08 (t) 1H,
6,9 - 7,6 (m) 14H,
8,13 (m) 2H, ppm.

EKSEMPEL 96.

20 N-[3-(5-methylimidazol-4-yl)propyl]-N'-(3,3-diphenylpropyl)guanidin



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 58 ud fra 0,77 g (1,5 mmol) N-benzoyl-N'-[3-(5-methylimidazol-4-yl)propyl]-N''-(3,3-diphenylpropyl)guanidin.

Udbytte 0,57 g (85%) af et hygroskopisk, ikke-krystallinsk, fast stof.

25 $C_{23}H_{29}N_5 \cdot 2HCl$ (448,4)
MS (FAB-metode): m/z (rel. int. [%]) = 376 ($[M+H]^+$, 100), 254 (14), 208 (4), 167 (26), 123 (76), 100 (30), 91 (28).

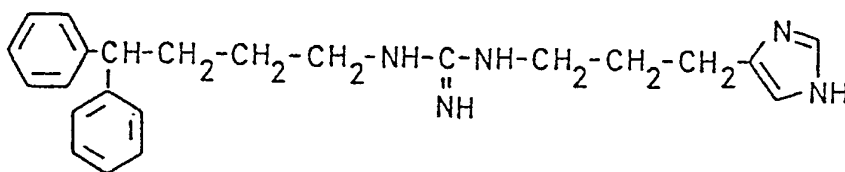
30 1H -NMR-data: δ = 1,80 (m) 2H,
(d_6 -DMSO, TMS som intern standard) 2,22 (s) 3H,
2,05 - 2,9 (m) 4H,

5

2,9 - 3,5 (m) 4H,
 4,16 (t) 1H,
 7,1 - 7,4 (m) 10H,
 7,51 (s) 2H, udbyttelig med D₂O,
 7,98 (m) 2H, udbyttelig med D₂O,
 8,90 (s) 1H,
 14,6 (br.) 2H, udbyttelig med D₂O, ppm.

EKSEMPEL 97.

N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-(4,4-diphenylbutyl)guanidin



10

Fremstillingen foregår analogt med eksempel 58 med udgangspunkt i 0,96 g (2 mmol) N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(4,4-diphenylbutyl)guanidin.

Udbytte 0,76 g (85%) af et hygroskopisk, ikke-krystallinsk, fast stof.

15

C₂₃H₂₉N₅ · 2HCl (448,4)¹H-NMR-data:

(d₆-DMSO, TMS som
intern standard)

δ = 1,3 - 2,1 (m) 4H, _

2,2 (m) 2H,

2,73 (t) 2H,

2,9 - 3,5 (m) 4H ,

4,08 (t) 1H,

7,15 - 7,6 (m) 13H, 2H udbyttelig med
D₂O

7,7 - 8,1 (m) 2H, udbyttelig med D₂O,

9,5 (s) 1H,

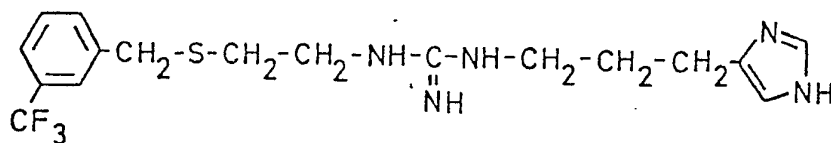
14,6 (br.) 2H, udbyttelig med D₂O,
ppm.

20

25

EKSEMPEL 98.

N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-{2-[(3-trifluormethylphenyl)methylthio]ethyl}guanidin



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 58 med udgangspunkt i 0,69 g (1,4 mmol) N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(3-trifluormethylphenyl)methylthio]ethyl]guanidin.

Udbytte 0,59 g (92%) af et hygroskopisk, ikke-krystallinsk, fast stof.

$C_{17}H_{22}F_3N_5S \cdot 2HCl$ (458,4)

1H -NMR-data:

(d_6 -DMSO, TMS som intern standard)

$\delta = 1,85$ (m) 2H,

2,59 (t) 2H,

2,73 (t) 2H,

3,1 - 3,6 (m) 4H,

3,92 (s) 2H,

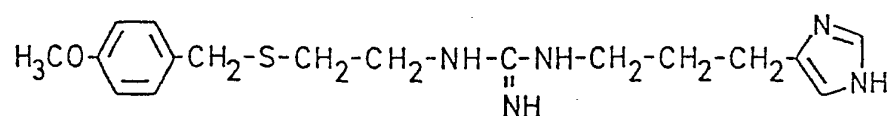
7,4 - 8,1 (m) 9H, 4H udbyttelig med D_2O

9,05 (s) 1H,

14,6 (br.) 2H, udbyttelig med D_2O , ppm.

EKSEMPEL 99.

N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-{2-[(4-methoxyphenyl)methylthio]ethyl}guanidin



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 58 med udgangspunkt i 0,54 g (1,2 mmol) N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(4-methoxyphenyl)methylthio]ethyl]guanidin.

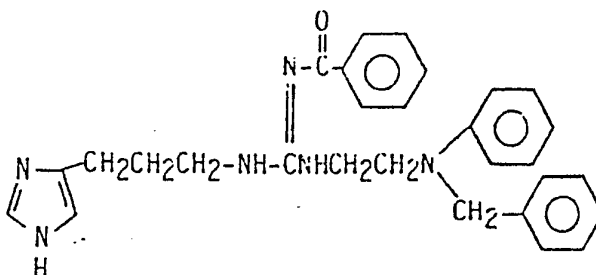
Udbytte 0,11 g (22%) af et hygroskopisk, ikke-krystallinsk, fast stof.

$C_{17}H_{25}N_5OS \cdot 2HCl$ (420,4)

10	¹ H-NMR-data: (d ₆ -DMSO, TMS som intern standard)	$\delta = 1,83$ (m) 2H, $2,59$ (t) 2H, $2,73$ (t) 2H, $3,1 - 3,6$ (m) 4H, $3,7$ (s) 5H, $6,88$ (d) 2H, $7,29$ (d) 2H, $7,43$ (s) 1H, $7,6$ (s) 2H, udbyttelig med D ₂ O, $7,7 - 8,0$ (m) 2H, udbyttelig med D ₂ O, $9,05$ (s) 1H, $14,6$ (br.) 2H, udbyttelig med D ₂ O, ppm.
15		
20		

EKSEMPEL 100.

N¹-benzoyl-N²-[3-(4-imidazolyl)propyl]-N³-[2-(N-benzyl-N-phenylamino)ethyl]-guanidin



En blanding af 3,48 g (10 mmol) N¹-benzoyl-N²-[3-(4-imidazolyl)-
 5 propyl]-O-phenyl-isourinstof og 2,26 g (10 mmol) N-benzyl-N-phenyl-
 ethylendiamin koges i 50 ml ethanol i 17 timer under tilbagesvaling.
 Den efter rotationsinddampning opnåede remanens kromatograferes med
 eddikesyreester/ethanol (80:20) på kiselgel. Hovedfraktionen giver
 efter indampning 3,14 g (65%) N¹-benzoyl-N²-[3-(4-imidazolyl)-
 10 propyl]-N³-[2-(N-benzyl-N-phenylamino)ethyl]guanidin som et farve-
 løst, fast stof. Efter omkrystallisation fra eddikesyreester opnås
 farveløse krystaller med smeltepunkt 148,1 - 149,5°C.

C₂₉H₃₂N₆O (480,62)

¹H-NMR-data:

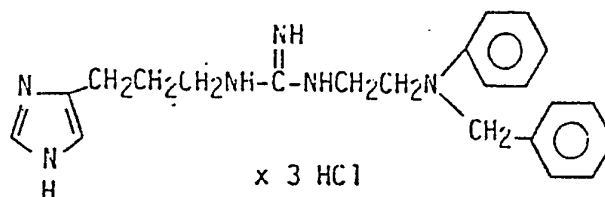
15 (CD₃OD, TMS som
intern standard)

δ = 1.88 (m) 2 H,
 2.63 (t) 2 H,
 3.20 (t) 2 H,
 3.58 - 3.72 (m) 4 H,
 4.59 (s) 2 H,
 4.8 (bred) 3 H, udbyttelig med
 D₂O
 6.50 - 7.58 (m) 15 H,
 8.04 - 8.21 (m) 2 H, ppm.

20

EKSEMPEL 101.

 N^1 -[3-(4-imidazolyl)propyl]- N^2 -[2-(N-benzyl-N-phenylamino)-ethyl]-
 guanidin-trihydrochlorid



1,60 g (3,3 mmol) N^1 -benzoyl- N^2 -[3-(4-imidazolyl)propyl]- N^3 -[2-(N-
 5 benzyl-N-phenylamino)ethyl]guanidin (eksempel 100) koges i 30 ml
 koncentreret saltsyre i 14 timer. Efter afkøling indampes til en
 trediedel, og den opnåede vandige opløsning ekstraheres tre gange
 med 30 ml ether. Den vandige fase filtreres derpå og indampes i
 vakuum. Remanensen optages to gange med 20 ml ethanol og indampes
 10 igen. Den derefter tilbageblivende remanens omkrystalliseres fra
 absolut ethanol. Der opnås 0,92 g (57%) af titelforbindelsen som et
 farveløst, hygroskopisk, fast stof.

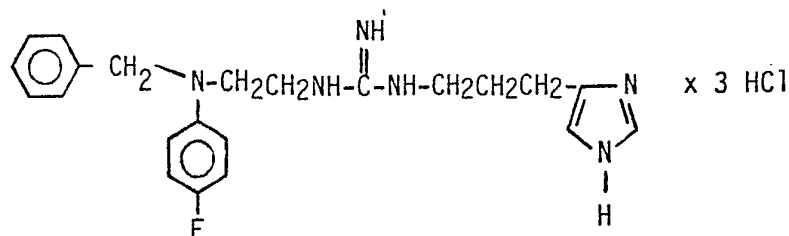
$C_{22}H_{31}Cl_3N_6$ (485.89)

1H -NMR-data:
 15 (CD_3OD , TMS som
 intern standard)

δ = 1.79 - 2.20 (m) 2 H,
 2.88 (t) 2 H,
 3.32 (t) 2 H,
 3.60 (m) 2 H,
 4.13 (t) 2 H,
 4.83 (s) 2 H,
 4.9 (bred) 7 H, udbyttelig med
 20 D_2O ,
 7.28 - 7.90 (m) 11 H,
 9.02 (s) 1 H, ppm.

EKSEMPEL 102.

N1-[3-(4-imidazolyl)propyl]-N2-[2-(N-benzyl-N-(4-fluor-phenyl)amino)ethyl]-guanidin-trihydrochlorid



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 101.

5 $C_{22}H_{30}Cl_3FN_6$ (503,88)

1H -NMR-data:

(CD_3OD , TMS som
intern standard)

$\delta^7 = 1,80 - 2,21$ (m) 2 H,

2,88 (t) 2 H,

3,30 (t) 2 H,

3,59 (m) 2 H,

4,12 (t) 2 H,

4,83 (s) 2 H,

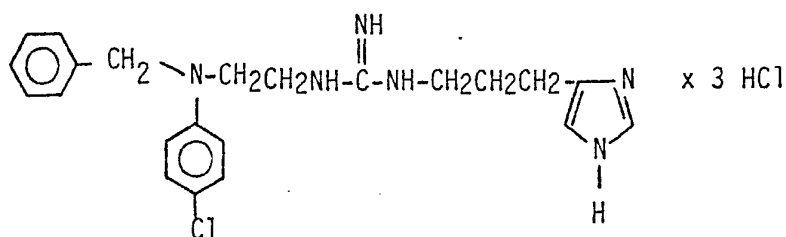
4,9 (bred) 7 H,

7,14 - 7,86 (m) 10 H,

9,01 (s) 1 H ppm.

EKSEMPEL 103.

N1-[3-(4-imidazolyl)propyl]-N2-[2-(N-benzyl-N-(4-chlorphenyl)amino)ethyl]-guanidin-trihydrochlorid



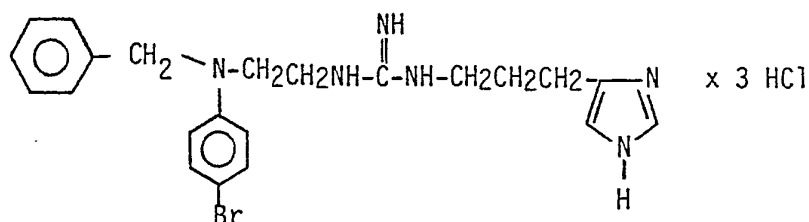
Fremstillingen foregår analogt med eksempel 101.

C₂₂H₃₀Cl₄N₆ (520,33)

	¹ H-NMR-data:	δ = 1,79 - 2,18 (m) 2 H,
	(CD ₃ OD, TMS som	2,87 (t) 2 H,
5	intern standard)	3,31 (t) 2 H,
		3,58 (m) 2 H,
		4,11 (t) 2 H,
		4,81 (s) 2 H,
		4,9 (bred) 7 H,
10		7,24 - 7,89 (m) 10 H,
		8,99 (s) 1 H ppm.

EKSEMPEL 104.

N¹-[3-(4-imidazolyl)propyl]-N²-[2-(N-benzyl-N-(4-bromphenyl)amino)ethyl]-guanidin-trihydrochlorid



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 101.

15 C₂₂H₃₀BrCl₃N₆ (564,78)

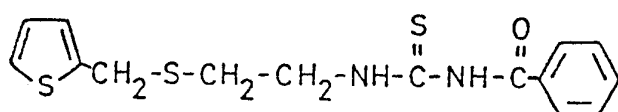
	¹ H-NMR-data:	δ = 1,81 - 2,20 (m) 2 H,
	(CD ₃ OD, TMS som	2,87 (t) 2 H,
	intern standard)	3,28 (t) 2 H,
		3,56 (m) 2 H,
20		4,12 (t) 2 H,

EKSEMPEL 105.

N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-(2-thenylthio)ethyl]guanidin

Fremstilling af fortrinene:

a) N-benzoyl-N'-[2-(2-thenylthio)ethyl]thiourinstof



5 1,73 g (10 mmol) 2-(2-thenylthio)ethylamin og 1,63 g (10 mmol) benzoyl-isothiocyant opvarmes i 120 ml chloroform i 30 minutter under tilbagesvaling. Derefter afdestilleres opløsningsmidlet i vakuum, og den olieagtige remanens bringes til krystallisation med ether. Udbytte 3,06 g (91%), smeltepunkt 85°C (ether).

10 $C_{15}H_{16}N_2OS_3$ (336,5) Beregnet: C 53,54 H 4,79 N 8,32
Fundet: C 53,54 H 4,79 N 8,17

MS: m/z (rel. int. [%]) = 336 (M^+ , 1), 239 (94), 105 (95), 97 (100).

1H -NMR-data:

($CDCl_3$, TMS som

15 intern standard)

δ = 2,84 (t) 2 H,

3,91 (dt) 2 H,

4,03 (s) 2 H,

6,9-7,05 (m) 2 H,

7,24 (dd) 1 H,

7,53 (m) 2 H,

7,62 (m) 1 H,

7,86 (m) 2 H,

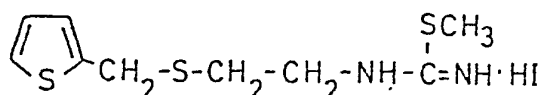
9,06 (br.) 1 H, udbyttelig med D_2O ,

10,98 (br.) 1 H, udbyttelig med D_2O ,

ppm.

20

b) S-methyl-N-[2-(2-thenylthio)ethyl]isothiouroniumjodid



2,52 g (7,5 mmol) N-benzoyl-N'-[2-(2-thenylthio)ethyl]thiourinstof
opvarmes med 2,1 g kaliumcarbonat i en blanding af 30 ml vand og
100 ml methanol i 40 minutter under tilbagesvaling. Derefter ind-
5 dampes i vakuum, og remanensen optages i ether og vaskes tre gange
med vand. Den organiske fase tørres over natriumsulfat og indampes
i vakuum, og den olieagtige remanens optages i 100 ml ethanol og
omrøres efter tilsætning af 0,6 ml methyljodid natten over ved stue-
temperatur. Opløsningsmidlet afdestilleres i vakuum, og remanensen
10 omrøres med acetone og ether. Der opnås 1,97 g (70%) isothio-
uroniumsalt som farveløst, fast stof med smeltepunkt 80 - 81°C.

$C_9H_{14}N_2S_3 \cdot HI$ (374,3)

Beregnet: C 28,88 H 4,04 N 7,48

Fundet: C 28,80 H 4,06 N 7,43

Molmasse (MS): Beregnet: 246,03192. Fundet: 246,03186.

15 MS: m/z (rel. int. [%]) = 246(M^+ , 6), 149(100), 97(96).

1H -NMR-data:

(d_6 -DMSO, TMS som
intern standard)

δ = 2,61 (s) 3 H,

2,67 (t) 2 H,

3,52 (t) 2 H,

4,06 (s) 2 H,

6,97 (m) 1 H,

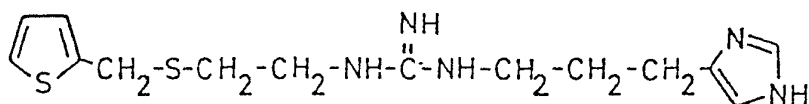
7,02 (m) 1 H,

7,46 (dd) 1 H,

9,2 (br.) 3 H, udbyttelig med D_2O ,
ppm.

20

N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-(2-thenylthio)ethyl]guanidin



1,87 g (5 mmol) S-methyl-N-[2-(2-thenylthio)ethyl]isothiouronium-jodid og 0,69 g (5,5 mmol) 3-(imidazol-4-yl)propylamin opvarmes i 40 ml vandfrit pyridin i 3 timer under tilbagesvaling. Efter ind-
 5 dampning i vakuum isoleres og renses reaktionsproduktet ved præparativ lagskromatografi (Kieselgel 60 PF₂₅₄, gipsholdig, elueringsmiddel chloroform/methanol (85+15), ammoniakatmosfære). Der opnås 1,53 g (68%) N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-(2-thenylthio)ethyl]-guanidin-hydrojodid som en sej olie.

$C_{14}H_{21}N_5S_2 \cdot HI$ (451,4)

Molmasse (MS): Beregnet: 323,12384. Fundet: 323,12405.

MS: m/z (rel. int. [%]) = 323 (M^+ , 4), 198 (11), 128 ($[HI]^+$, 23), 97 (100).

1H -NMR-data:

(d_6 -DMSO, TMS som

15 intern standard)

δ = 1,80 (m) 2 H,

2,35 - 2,9 (m) 4 H,

2,9 - 3,6 (m) 4 H,

4,06 (s) 2 H,

6,8 - 7,15 (m) 3 H,

7,2 - 7,8 (m) 5 H; 4 H udbyttelig med D_2O ,

8,07 (d) 1 H, ppm.

20

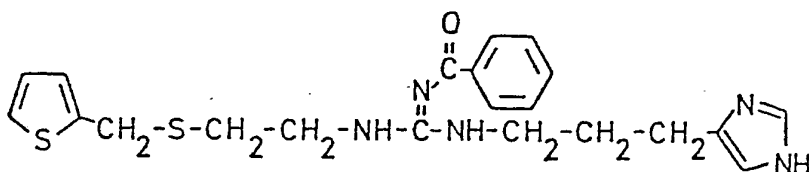
Dipikratet smelter efter omkrystallisation fra ethanol ved 123°C.

$C_{14}H_{21}N_5S_2 \cdot 2C_6H_3N_3O_7 \cdot 1/2C_2H_5OH$ (804,7) Beregnet: C 40,30 H 3,76 N 19,15

Fundet: C 40,21 H 3,73 N 19,25

EKSEMPEL 106.

N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-(2-thenylthio)ethyl]guanidin



0,87 g (5 mmol) 2-(2-thenylthio)ethylamin og 1,59 g (5 mmol) N-benzoyldiphenylimidocarbonat omrøres i 20 ml methylenchlorid i 15 minutter ved stuetemperatur. Derefter afdestilleres opløsningsmidlet i vakuum, og remanensen optages i 30 ml pyridin og opvarmes efter tilsætning af 0,69 g (5,5 mmol) 3-(imidazol-4-yl)propylamin i 60 minutter under tilbagesvaling. Reaktionsblandingen indampes i vakuum, og remanensen opløses i fortyndet saltsyre og ekstraheres til fjernelse af den dannede phenol med ether. Efter alkalisering af den vandige fase med ammoniak ekstraheres med methylenchlorid, og den organiske fase vaskes med vand, tørres over natriumsulfat og indampes i vakuum. Råproduktet renses ved præparativ lagskromatografi (Kieselgel 60 PF₂₅₄, gispholdig, elueringsmiddel chloroform/methanol (99+1), ammoniakatmosfære). Efter krystallisation fra ethylacetat opnås 1,55 g (72%) farveløse krystaller med smeltepunkt 128 - 129°C.

C₂₁H₂₅N₅OS₂ (427,6)

Beregnet: C 58,99 H 5,89 N 16,38

Fundet: C 58,91 H 5,93 N 16,29

20 ¹H-NMR-data:(d₆-DMSO, TMS som intern standard)

δ = 1,95 (m) 2 H,

2,68 (m) 2 H,

2,80 (t) 2 H,

3,0 - 3,7 (m) 4 H,

4,02 (s) 2 H,

25

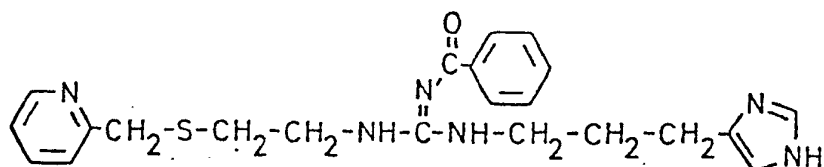
6,7 - 7,05 (m) 3 H,

7,25 - 7,7 (m) 5 H,

8,13 (m) 2 H, ppm.

EKSEMPEL 107.

N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(pyrid-2-yl)methylthio]ethyl]guanidin



Fremstillingen og isoleringen foregår analogt med eksempel 106 med udgangspunkt i 0,84 g (5 mmol) 2-[(pyrid-2-yl)methylthio]ethylamin.

5 Udbytte 1,2 g (57%), smeltepunkt 122 - 123°C (ethylacetat).

$C_{22}H_{26}N_6O$ (422,6)

Beregnet: C 62,54 H 6,20 N 19,89

Fundet: C 62,45 H 6,13 N 19,92

1H -NMR-data:

(CDCl₃, TMS som

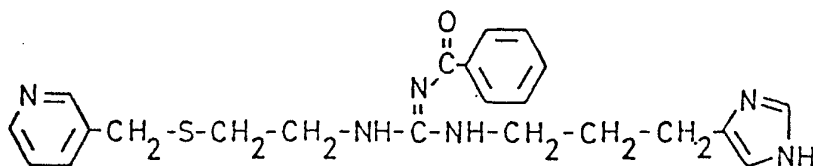
10 intern standard)

δ = 1,92 (m) 2 H,
 2,67 (t) 2 H,
 2,77 (t) 2 H,
 3,15 - 3,85 (m) 4 H,
 3,86 (s) 2 H,
 6,75 (s) 1 H, -
 6,9 - 7,8 (m) 7 H,
 8,17 (m) 2 H,
 8,43 (m) 1 H, ppm.

15

EKSEMPEL 108.

N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(pyrid-3-yl)methylthio]ethyl]guanidin



Fremstillingen og isoleringen foregår analogt med eksempel 106 med udgangspunkt i 0,84 g (5 mmol) 2-[(pyrid-3-yl)methylthio]ethylamin. Udbytte 1,36 g (64%), smeltepunkt 130 - 131°C (ethylacetat).

$C_{22}H_{26}N_6OS$ (422,6)

Beregnet: C 62,54 H 6,20 N 19,89

Fundet: C 62,31 H 6,24 N 19,63

MS: m/z (rel. int. [%]) = 422 (M^+ , < 1), 330(12), 105(100), 95(29), 92(49), 77(100)

1H -NMR-data:

($CDCl_3$, TMS som
intern standard)

δ = 1,92 (m) 2 H,

2,67 (t) 2 H,

2,73 (t) 2 H,

3,4 (br.) 2 H,

3,7 (br.) 2 H,

3,73 (s) 2 H,

6,76 (s) 1 H,

7,16 (m) 1 H,

7,3 - 7,5 (m) 4 H,

7,65 (m) 1 H,

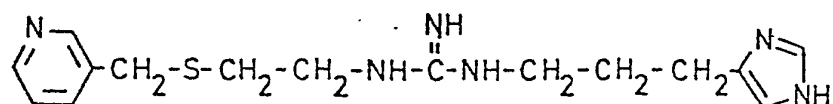
8,19 (m) 2 H,

7,45 (m) 1 H,

8,49 (m) 1 H ppm.

EKSEMPEL 109.

N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-[(pyrid-3-yl)methylthio]ethyl]guanidin



0,85 g (2 mmol) N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(pyrid-3-yl)methylthio]ethyl]guanidin (eksempel 108) opvarmes i 6 timer i 45 ml 18% saltsyre under tilbagesvaling. Efter afkøling af reaktionsblandingen fjernes den fremkomne benzoesyre ved ekstraktion med ether, den vandige fase indampes til tørhed i vakuum, og remanensen tørres i højvakuum. Der opnås 0,78 g (91%) af et tørt, stærkt hygroskopisk skum.

$C_{15}H_{22}N_6S \cdot 3HCl$ (427,8)

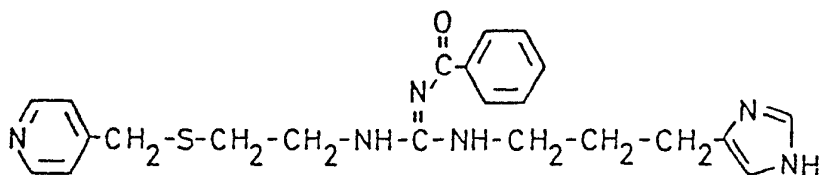
Molmasse (MS): Beregnet: 318,16267. Fundet: 318,16299

MS: m/z (rel. int. [%]) = 318(M^+ , 3), 168(17), 125(29), 95(51), 93(100), 92(57), 44(89).

5 1H -NMR-data: δ = 1,87 (m) 2 H,
 (d₆-DMSO, TMS som intern standard) 2,62 (t) 2 H,
 2,73 (t) 2 H,
 3,0 - 3,7 (m) 4 H,
 4,10 (s) 2 H,
 10 7,3 - 8,3 (m) 6 H, 4 H udbyttelig med D_2O ,
 8,5 - 9,1 (m) 4 H, ppm.

EKSEMPEL 110.

N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(pyrid-4-yl)methylthio]ethyl]guanidin



15 Fremstillingen foregår analogt med eksempel 106 med udgangspunkt i 0,84 g (5 mmol) 2-[(pyrid-4-yl)methylthio]ethylamin.
 Udbytte 1,4 g (66%), smeltepunkt 135 - 136°C (ethylacetat).

$C_{22}H_{26}N_6OS$ (422,6)

Beregnet: C 62,54 H 6,20 N 19,89

Fundet: C 62,25 H 6,20 N 19,82

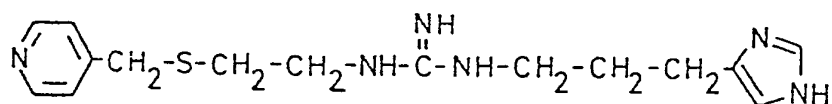
MS: m/z (rel. int. [%]) = 422 (M^+ , 1), 105(100), 95(55), 92(76), 81(45), 77(69).

20 1H -NMR-data: δ = 1,93 (m) 2 H,
 (CDCl₃, TMS som intern standard) 2,68 (t) 2 H,
 2,74 (t) 2 H,
 3,4 (br.) 2 H,
 3,7 (br.) 2 H,
 25 3,71 (s) 2 H,

6,78 (s) 1 H,
 7,23 (d) 2 H,
 7,3 - 7,5 (m) 4 H,
 8,21 (m) 2 H,
 8,47 (d) 2 H, ppm.

5 EKSEMPEL 111.

N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-[(pyrid-4-yl)methylthio]ethyl]guanidin



0,85 g (2 mmol) N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(pyrid-4-yl)methylthio]ethyl]guanidin opvarmes i 6 timer i 45 ml 18% salt-syre under tilbagesvaling og oparbejdes analogt med eksempel 109.
 10 Udbytte 0,81 g (95%) af et tørt, hygroskopisk skum.

$C_{15}H_{22}N_6S \cdot 3HCl$ (427,8)

Molmasse (MS): Beregnet: 318,16267. Fundet: 318,16287,

MS: m/z (rel. int. [%]) = 318 (M^+ , 2), 125(12), 95(35), 93(100), 92(27).

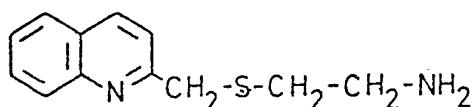
1H -NMR-data:
 15 (d_6 -DMSO, TMS som intern standard)
 20 δ = 1,85 (m) 2 H,
 2,3 - 2,9 (m) 4 H,
 2,9 - 3,7 (m) 4 H, 4,10 (s) 2 H,
 7,45 (m) 1 H,
 7,70 (br.) 2 H, udbyttelig med D_2O ,
 7,75 - 8,4 (m) 2 H udbyttelig med D_2O ,
 8,07 (d) 2 H,
 8,84 (d) 2 H,
 9,03 (d) 1 H, ppm.

EKSEMPEL 112.

N-benzoyl-N'-[2-[(quinolin-2-yl)methylthio]ethyl]-N"-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-
guanidin

Fremstilling af fortrinet:

5 2-[(quinolin-2-yl)methylthio]ethylamin



4,28 g (20 mmol) 2-chlormethylquinolin · HCl og 2,27 g (20 mmol) cysteamin · HCl opvarmes i 5 timer i 50 ml 48% vandig hydrogenbromid-syre under tilbagesvaling. Derpå inddampes i vakuum til tørhed, og remanensen omkrystalliseres fra ethanol/vand.

10 Udbytte 5,5 g (72%), smeltepunkt 207 - 209°C.

$C_{12}H_{14}N_2S \cdot 2HBr$ (380,2)

Beregnet: C 37,92 H 4,24 N 7,37

Fundet: C 37,65 H 4,26 N 7,31

MS: m/z (rel. int. [%]) = 218 (M^+ , 3), 143(95), 142(90), 80(100), 77(38).

15 1H -NMR-data:

(d_6 -DMSO, TMS som
intern standard)

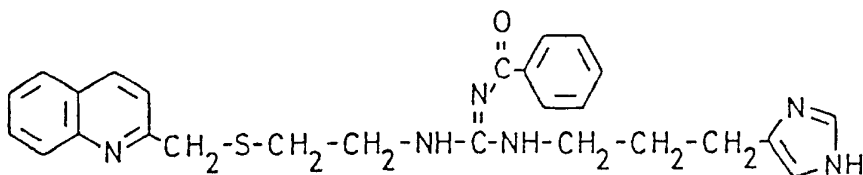
δ = 2,6 - 3,3 (m) 4 H,

4,40 (s) 2 H,

7,65 - 8,4 (m) 5 H,

9,01 (d) 1 H, ppm.

20 N-benzoyl-N'-[2-[(quinolin-2-yl)methylthio]ethyl]-N"-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-
guanidin



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 106 med udgangspunkt i 1,09 g (5 mmol) 2-[(quinolin-2-yl)methylthio]ethylamin, fremstillet ud fra dihydrobromid med 10 mmol natriumethylat i ethanol.

Udbytte 1,77 g (75%), smeltepunkt 120 - 122°C (ethylacetat).

5 $C_{26}H_{28}N_6OS$ (472,6)

Beregnet: C 66,08 H 5,97 N 17,78

Fundet: C 65,89 H 6,04 N 17,78

1H -NMR-data:

(d_6 -DMSO, TMS som
intern standard)

δ = 1,88 (m) 2 H,

2,73 (t) 2 H,

2,86 (t) 2 H,

10

3,43 (dt) 2 H,

3,67 (dt) 2 H,

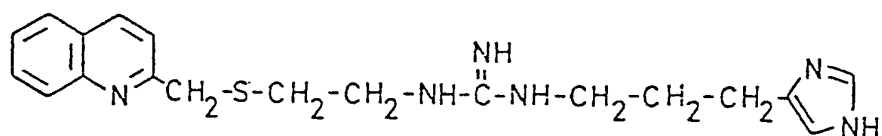
4,08 (s) 2 H,

6,80 (s) 1 H,

7,3 - 8,4 (m) 12 H, ppm.

15 EKSEMPEL 113.

N-[2-[(quinolin-2-yl)methylthio]ethyl]-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



0,95 g (2 mmol) N-benzoyl-N'-[2-[(quinolin-2-yl)methylthio]ethyl]-N"-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin opvarmes i 6 timer i 45 ml 18% salt syre under tilbagesvaling og oparbejdes analogt med eksempel 109.

20 Der opnås 0,86 g (90%) hygroskopisk, ikke-krystallinsk, fast stof.

$C_{19}H_{24}N_6S \cdot 3HCl$ (477,9)

MS (FAB-metode): m/z (rel. int. [%]) = 369 ($[M+H]^+$, 100), 226 (10), 174 (48), 143 (55), 142 (21), 109 (64), 95 (17).

1H -NMR-data:

(d_6 -DMSO, TMS som
intern standard)

δ = 1,85 (m) 2 H,

2,73 (t) 4 H,

3,0 - 3,7 (m) 4 H,

4,43 (s) 2 H,

7,4 - 8,6 (m), 10 H, 4 H udbyttelig

med D_2O ,

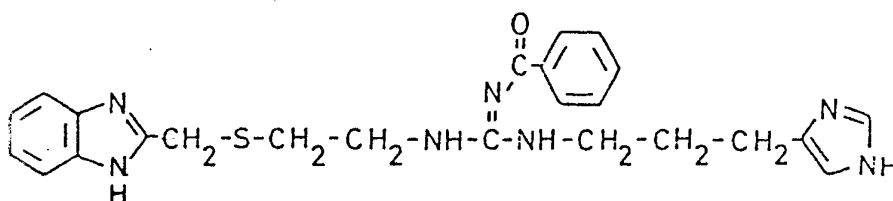
25

117

8,93 (d) 1 H,
9,81 (d) 1 H, ppm.

EKSEMPEL 114.

N-[2-[(benzimidazol-2-yl)methylthio]ethyl]-N'-benzoyl- N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]
5 guanidin



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 106 med udgangspunkt i
1,04 g (5 mmol) 2-[(benzimidazol-2-yl)methylthio]ethylamin.
Udbytte 1,15 g (50%) ikke-krystallinsk, fast stof (skum).

 $C_{24}H_{27}N_7OS$ (461,6)

10 MS: m/z (rel. int. [%]) = 461 (M^+ , 1), 131 (90), 109 (22), 105 (100).

 1H -NMR-data:

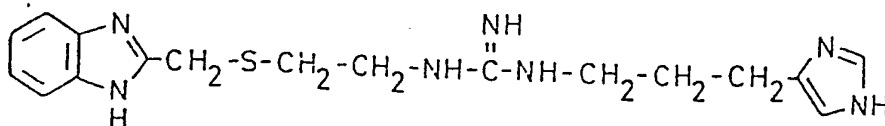
(d_6 -DMSO, TMS som
intern standard)

δ = 1,85 (m) 2 H,
2,5 - 3,0 (m) 4 H,
3,0 - 3,7 (m) 4 H,
3,99 (s) 2 H,
6,77 (s) 1 H,
7,0 - 7,7 (m) 8 H,
8,07 (m) 2 H, ppm.

15

EKSEMPEL 115.

N-[2-[(benzimidazol-2-yl)methylthio]ethyl]-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



0,65 g (1,4 mmol) N-[2-[(benzimidazol-2-yl)methylthio]ethyl]-N'-benzoyl-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin opvarmes i 6 timer i 45 ml 18% saltsyre under tilbagesvaling og oparbejdes analogt med eksempel 109.

Udbytte 0,57 g (87%) ikke-krystallinsk, hygroskopisk, fast stof (skum).

$C_{17}H_{23}N_7S \cdot 3HCl$ (466,9)

MS (FAB-metode): m/z (rel. int. [%]) = 358($[M+H]^+$, 100), 228(53), 226(10), 131(86) 107(43).

1H -NMR-data:

(d_6 -DMSO, TMS som intern standard)

δ = 1,85 (m) 2 H;

2,75 (t) 2 H,

2,83 (t) 2 H,

2,9 - 3,7 (m) 4 H,

4,39 (s) 2 H,

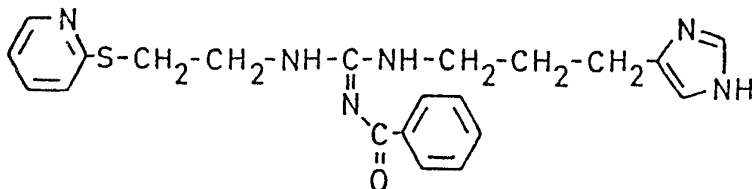
7,3 - 8,3 (m) 9 H, 4 H udbyttelig med

D_2O ,

9,02 (d) 1 H, ppm.

EKSEMPEL 116.

N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(pyrid-2-yl)thio]ethyl]guanidin



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 106 med udgangspunkt i 0,77 g (5 mmol) 2-[(pyrid-2-yl)thio]ethylamin.

5 Udbytte 1,5 g (73%), smeltepunkt 145°C (ethylacetat).

$C_{21}H_{24}N_6OS$ (408,5)

Beregnet: C 61,74 H 5,92 N 20,57

Fundet: C 61,74 H 6,00 N 20,57

1H -NMR-data:

($CDCl_3$, TMS som
intern standard)

δ = 1,96 (m) 2H,

2,68 (t) 2H,

3,27 (m) 2H,

3,54 (m) 2H,

3,94 (m) 2H,

6,72 (s) 1H,

7,09 (m) 1H,

7,26 (m) 1H,

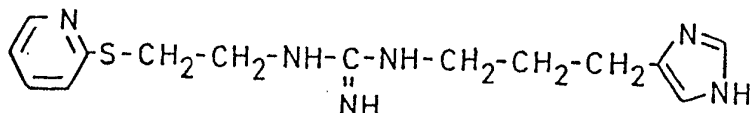
7,35 - 7,6 (m) 5H,

8,14 (m) 2H,

8,38 (d) 1H, ppm.

EKSEMPEL 117.

20 N-[3-imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-[(pyrid-2-yl)thio]ethyl]guanidin



0,82 g (2 mmol) N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(pyrid-2-yl)thio]ethyl]guanidin opvarmes i 45 ml 20% saltsyre i 6 timer under tilbagesvaling. Oparbejdningen foregår analogt med eksempel 109. Reaktionsproduktet udfælder først som et hygroskopisk, tørt skum, der

ved rivning med acetone og nogle dråber ethanol efterhånden gennemkrystalliserer.

Udbytte 0,77 g (93%), smeltepunkt 170^o (dekomponering).

Molmasse 304 (FAB-MS).

5 $C_{14}H_{20}N_6S \cdot 3HCl$ (413,8)

Beregnet: C 40,64 H 5,60 N 20,31

Fundet: C 40,58 H 5,70 N 20,00

¹H-NMR-data:

(d₆-DMSO, TMS som
intern standard)

δ = 1,87 (m) 2H,

2,74 (t) 2H,

3,21 (dt) 2H,

3,35 (t) 2H,

3,48 (dt) 2H,

7,27 (dd) 1H,

7,49 (s) 1H,

7,51 (d) 1H,

7,81 (m) 3H, 2H udbyttelig med D₂O,

8,13 (t) 1H, udbyttelig med D₂O,

8,20 (t) 1H, udbyttelig med D₂O,

8,52 (d) 1H,

9,08 (s) 1H,

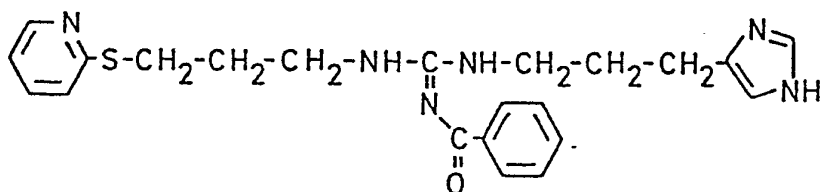
14,6 (br.) 1H, udbyttelig med D₂O,

14,9 (br.) 1H, udbyttelig med D₂O,

ppm.

EKSEMPEL 118.

N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[3-[(pyrid-2-yl)thio]propyl]guanidin



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 106 med udgangspunkt i

25 0,84 g (5 mmol) 3-[(pyrid-2-yl)thio]propylamin.

Udbytte 1,5 g (71%), smeltepunkt 123^oC (ethylacetat).

$C_{22}H_{26}N_6OS$ (422,6)

Beregnet: C 62,54 H 6,20 N 19,89

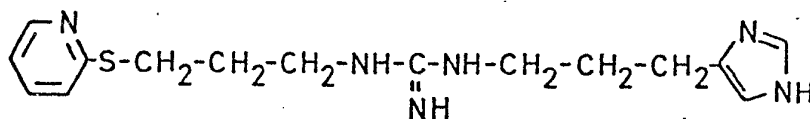
Fundet: C 62,52 H 6,19 N 19,87

¹H-NMR-data:(CDCl₃, TMS som
intern standard)

δ = 1,92 (m) 2H,
 2,07 (m) 2H,
 2,67 (t) 2H,
 3,26 (t) 2H,
 3,45 (br.) 2H,
 3,62 (br.) 2H,
 6,74 (s) 1H,
 6,97 (dd) 1H,
 7,17 (d) 1H,
 7,35 - 7,55 (m) 5H,
 8,19 (m) 2H,
 8,38 (m) 1H, ppm.

EKSEMPEL 119.

N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-[3-[(pyrid-2-yl)thio]propyl]guanidin



0,84 g (2 mmol) N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[3-[(pyrid-2-yl)thio]propyl]guanidin opvarmes i 45 ml 20% saltsyre i 6 timer under tilbagesvaling. Oparbejdningen foregår analogt med eksempel 109. Reaktionsproduktet udfælder først som et hygroskopisk, tørt skum, der ved rivning med acetone og nogle dråber ethanol efterhånden gennemkrystalliserer.

Udbytte 0,76 g (89%), smeltepunkt 188°C. Molmasse 318 (FAB-MS).

C₁₅H₂₂N₆S · 3HCl (427,8)

Beregnet: C 42,11 H 5,89 N 19,64

Fundet: C 41,99 H 5,99 N 19,29

¹H-NMR-data:(d₆-DMSO, TMS som
intern standard)

δ = 1,86 (m) 4H,
 2,73 (t) 2H,
 3,15 - 3,4 (m) 6H,
 7,25 (dd) 1H,
 7,49 (s) 1H,
 7,51 (d) 1H,
 7,66 (s) 2H, udbyttelig med D₂O,

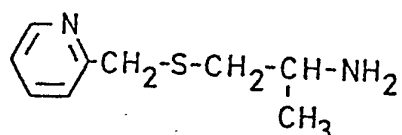
7,81 (dd) 1H,
 8,03 (t) 1H, udbyttelig med D₂O,
 8,09 (t) 1H, udbyttelig med D₂O,
 8,50 (d) 1H,
 9,06 (s) 1H,
 14,5 (br.) 1H, udbyttelig med D₂O.
 14,8 (br.) 1H, udbyttelig med D₂O,
 ppm.

EKSEMPEL 120.

- 10 N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[1-methyl-2-[(pyrid-2-yl)methylthio]ethyl]guanidin

Fremstilling af fortrinet:

1-methyl-2-[(pyrid-2-yl)methylthio]ethylamin



- 15 2,18 g (20 mmol) 2-(hydroxymethyl)pyridin og 2,55 g (20 mmol) 2-mercapto-1-methylethylamin-hydrochlorid opvarmes i 50 ml 48% hydrogenbromidsyre i 4 timer under tilbagesvaling. Derpå indampes reaktionsblandingen i vakuum til tørhed, og remanensen omkrystalliseres fra ethanol/vand.

Udbytte 5,5 g (80%), smeltepunkt 188°C.

- 20 C₉H₁₄N₂S · 2HBr (344,1)

Beregnet: C 31,41 H 4,69 N 8,14

Fundet: C 31,50 H 4,76 N 8,00

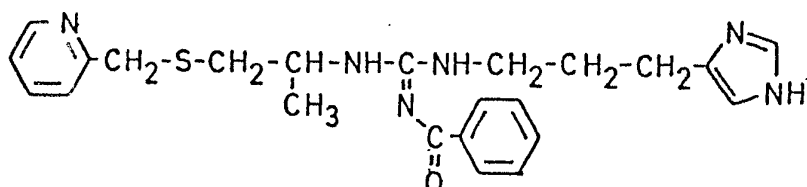
¹H-NMR-data:

(d₆-DMSO, TMS som

- 25 intern standard)

δ = 1,28 (d) 3H,
 2,77 (m) 2H,
 3,40 (m) 1H,
 4,24 (s) 2H,
 7,8 - 8,2 (m) 2H,
 8,51 (m) 1H,
 8,82 (m) 1H, ppm.

N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[1-methyl-2-[(pyrid-2-yl)methylthio]ethylguanidin



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 106 med udgangspunkt i 0,91 g (5 mmol) 1-methyl-2-[(pyrid-2-yl)methylthio]ethylamin, fremstillet ud fra dihydrobromid med natriumethylat i ethanol. Udbytte 1,2 g (55%) af en sej olie.

$C_{23}H_{28}N_6OS$ (436,6)

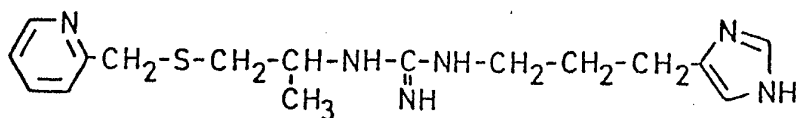
MS (FAB-metode): m/z (rel. int. [%]) = 437 ($[M+H]^+$, 54), 166 (13), 124 (100), 109 (34), 105 (98).

1H -NMR-data:
($CDCl_3$, TMS som
intern standard)

δ = 1,32 (d) 3H,
1,93 (m) 2H,
2,5 - 3,1 (m) 4H,
3,2 - 4,0 (m) 5H,
6,75 (s) 1H,
6,9 - 7,8 (m) 7H,
8,17 (m) 2H,
8,46 (m) 1H, ppm.

EKSEMPEL 121.

N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-[1-methyl-2-[(pyrid-2-yl)methylthio]ethyl]guanidin



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 109 ud fra 0,74 g (1,7 mmol) N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[1-methyl-2-[(pyrid-2-yl)methylthio]ethyl]guanidin.

Udbytte 0,68 g (91%) af et hygroskopisk, ikke-krystallinsk, fast stof.

5 $C_{16}H_{24}N_6S \cdot 3HCl$ (441,8)

MS (FAB-metode): m/z (rel. int. [%]) = 333 ($[M+H]^+$, 100), 208 (6), 124 (55), 109 (47).

1H -NMR-data:

(d_6 -DMSO, TMS som

10 intern standard)

δ = 1,17 (d) 3H,

1,87 (m) 2H,

2,65 - 2,85 (m) 4H,

3,22 (dt) 2H,

4,09 (m) 1H,

4,30 (m) 2H,

7,51 (s) 1H,

15

7,71 (s) 2H, udbyttelig med D_2O ,

7,90 (m) 2H, 1H udbyttelig med D_2O ,

8,10 (m) 2H, 1H udbyttelig med D_2O ,

8,50 (dd) 1H,

8,82 (d) 1H,

20

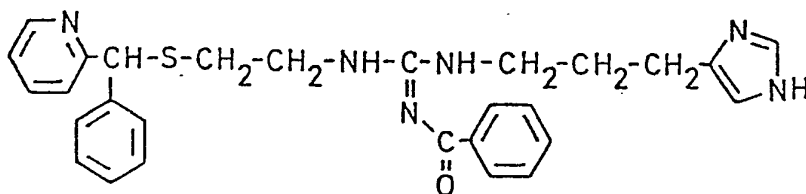
9,07 (s) 1H,

14,6 (br.) 1H, udbyttelig med D_2O .

14,9 (br.) 1H, udbyttelig med D_2O , ppm.

EKSEMPEL 122.

25 N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(phenyl(pyrid-2-yl)methyl)thio]ethyl]guanidin



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 106 med udgangspunkt i 1,25 g (5 mmol) 2-[[phenyl(pyrid-2-yl)methyl]thio]ethylamin.

Udbytte 1,2 g (48%), smeltepunkt 134°C (ethylacetat).

30 $C_{28}H_{30}N_6OS$ (498,7)

Beregnet: C 67,44 H 6,06 N 16,85

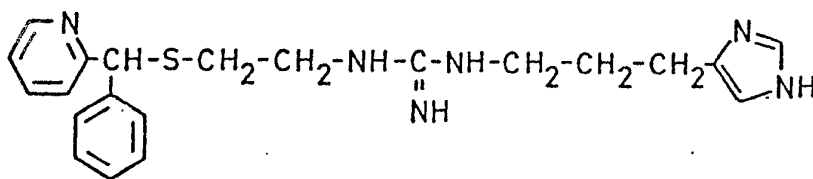
Fundet: C 67,12 H 6,10 N 16,62

¹H-NMR-data:(CDCl₃, TMS som
intern standard)

δ = 1,89 (m) 2H,
 2,64 (t) 2H,
 2,73 (t) 2H,
 3,3 (br.) 2H,
 3,65 (br.) 2H,
 5,34 (s) 1H,
 6,72 (s) 1H,
 7,05 - 7,65 (m) 10H,
 8,17 (d) 2H,
 8,51 (d) 1H, ppm.

EKSEMPEL 123.

N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-[(phenyl(pyrid-2-yl)methyl)thio]ethyl]guanidin



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 109 ud fra 0,85 g (1,7 mmol) N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N"-[2-[(phenyl(pyrid-2-yl)methyl)thio]ethyl]guanidin.

15 Udbytte 0,78 g (91%) af et hygroskopisk, ikke-krystallinsk, fast stof.

C₂₁H₂₆N₆S · 3HCl (503,9)MS (FAB-metode): m/z (rel. int. [%]) = 395 ([M+H]⁺, 38), 168 (100), 109 (21).¹H-NMR-data:(d₆-DMSO, TMS som
intern standard)

δ = 1,83 (m) 2H,
 2,57 (t) 2H,
 2,70 (t) 2H,
 3,18 (dt) 2H,
 3,44 (dt) 2H,
 5,87 (s) 1H,
 7,2 - 7,8 (m) 10H, 2H udbyttelig
 med D₂O,
 7,87 (m) 2H, 1H udbyttelig med D₂O,
 8,10 (m) 2H, 1H udbyttelig med D₂O,
 9,05 (s) 1H,

25

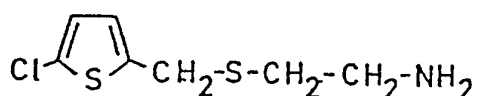
14,4 (br.) 1H, udbyttelig med D₂O,
14,7 (br.) 1H, udbyttelig med D₂O,
ppm.

EKSEMPEL 124.

N-{2-[(5-chlor-2-thenyl)thio]ethyl}-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin

5 Fremstilling af fortrinene:

a) 2-[(5-chlor-2-thenyl)thio]ethylamin



I en opløsning af 1,38 g (60 mmol) natrium i 100 ml methanol indføres under tilførsel af nitrogengas 3,41 g (30 mmol) cysteamin-hydrochlorid, og der tilsættes efter 10 minutters omrøring ved stuetemperatur 5,01 g (30 mmol) 5-chlor-2-(chlormethyl)thiophen. Efter en times forløb afdestilleres opløsningsmidlet i vakuum, og reanensen opløses i 5% saltsyre og ekstraheres med ether.

Efter alkalisering med natronlud udrystes den vandige fase med methylenchlorid, og den organiske fase vaskes med vand, tørres over natriumsulfat og indampes i vakuum. Den tilbageblivende olieagtige aminbase omdannes med ethanolisk saltsyre til hydrochloridet og omkrystalliseres fra ethanol/vand.

Udbytte 4,0 g (55%), smeltepunkt 166°C.

20 C₇H₁₀ClNS₂ · HCl (244,2)

Beregnet: C 34,43 H 4,54 N 5,74

Fundet: C 34,41 H 4,63 N 5,79

¹H-NMR-data:

(d₆-DMSO, TMS som intern standard)

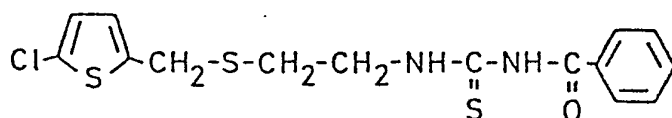
δ = 2,6 - 3,15 (m) 4H,

3,98 (s) 2H,

6,86 (d) 1H,

6,95 (d) 1H, ppm.

25 b) N-benzoyl-N'-{2-[(5-chlor-2-thenyl)thio]ethyl}thiourinstof



2,07 g (10 mmol) 2-[(5-chlor-2-thenyl)thio]ethylamin-hydrochlorid omdannes med den ækvivalente mængde natriumethylat i ethanol til basen og omsættes efter frafiltrering af det udfældede natriumchlorid og indampning af den ethanoliske opløsning i vakuum, analogt med eksempel 105 (fortrin a)), med 1,63 g (10 mmol) benzoylisothiocyanat. Udbytte 3,3 g (89%), smeltepunkt 104°C (ethanol/vand).

$C_{15}H_{15}ClN_2OS_3$ (370,9)

Beregnet: C 48,57 H 4,08 N 7,55

Fundet: C 48,48 H 4,13 N 7,64

1H -NMR-data:

($CDCl_3$, TMS som intern standard)

δ = 2,84 (t) 2H,

3,91 (s) 2H,

3,91 (dt) 2H,

6,72 (d) 1H,

6,78 (d) 1H,

7,52 (m) 2H,

7,64 (m) 1H,

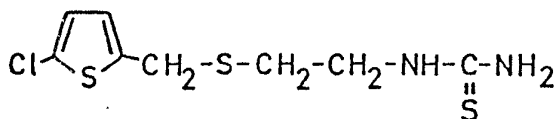
7,85 (m) 2H,

9,05 (br.) 1H, udbyttelig med D_2O ,

11,0 (br.) 1H, udbyttelig med D_2O ,

ppm.

20 c) N'-[2-[(5-chlor-2-thenyl)thio]ethyl] thiourinstof



2,78 g (7,5 mmol) N-benzoyl-N'-[2-[(5-chlor-2-thenyl)thio]ethyl]thiourinstof opvarmes med 2,1 g kaliumcarbonat i en blanding af 30 ml vand og 100 ml methanol i en time under tilbagesvaling. Derefter indampes i vakuum, og remanensen krystalliseres fra ethanol/vand. Udbytte 1,8 g (90%), smeltepunkt 63°C.

$C_{18}H_{17}ClN_2S_3$ (266,8)

Beregnet: C 36,01 H 4,16 N 10,50

Fundet: C 36,25 H 4,23 N 10,59

1H -NMR-data:

($CDCl_3$, TMS som intern standard)

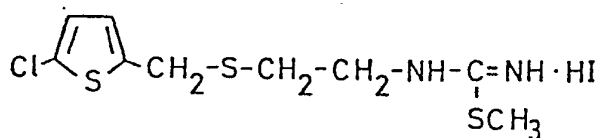
δ = 2,74 (t) 2H,

3,7 (br.) 2H,

3,87 (s) 2H,

5,99 (s) 2H, udbyttelig med D₂O,
6,65 - 6,8 (m) 3H, 1H udbyttelig med
D₂O, ppm.

d) N-{2-[(5-chlor-2-thenyl)thio]ethyl}-S-methyl-isothiouroniumjodid



5 1,33 g (5 mmol) N-[2-[(5-chlor-2-thenyl)thio]ethyl]thiourinstof
omrøres med 0,4 ml methyljodid i 100 ml ethanol natten over ved
stuetemperatur. Efter afdampning af opløsningsmidlet i vakuum re-
sterer 2,0 g (98%) tyndtlagskromatografisk ren olie.

C₉H₁₃ClN₂S₃ · HI (408,8). Molmasse (MS): Beregnet, 279,99295. Fundet: 279,99234.

10 MS (FAB-metode): m/z (rel. int. [%]) = 281 ([M+H]⁺, 72), 131 (100), 103 (10).

¹H-NMR-data:

(d₆-DMSO, TMS som
intern standard)

δ = 2,66 (s) 3H,

2,72 (t) 2H,

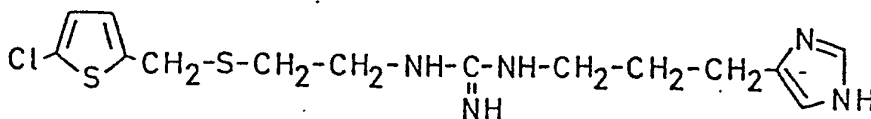
3,56 (t) 2H,

4,03 (s) 2H,

6,95 (m) 2H,

9,1 (br.) 3H, udbyttelig med D₂O, ppm.

N-{2-[(5-chlor-2-thenyl)thio]ethyl}-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



20 Fremstillingen og isoleringen foregår analogt med eksempel 105 med
udgangspunkt i 1,43 g (3,5 mmol) N-[[2-(5-chlor-2-thenyl)thio]ethyl]-
S-methyl-isothiouroniumjodid.

Udbytte 0,87 g (51%) af en sej olie.

C₁₄H₂₀ClN₅S₂ · HI (485,8)

MS (FAB-metode): m/z (rel. int. [%]) = 358 ([M+H]⁺, 94), 131 (100) 109 (94).

¹H-NMR-data:(d₆-DMSO, TMS som
intern standard)

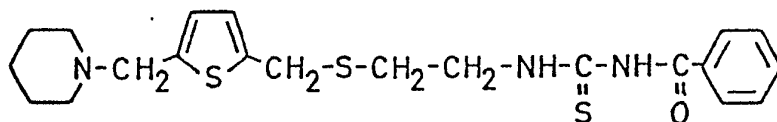
δ = 1,79 (m) 2H,
 2,56 (t) 2H,
 2,63 (t) 2H,
 3,19 (dt) 2H,
 3,37 (dt) 2H,
 4,01 (s) 2H,
 6,90 (d) 1H,
 6,95 (s) 1H,
 6,97 (d) 1H,
 7,86 (s) 1H, ppm.

10 EKSEMPEL 125.

N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-{2-[(5-piperidinomethyl-2-thenyl)thio]ethyl}guanidin

Fremstilling af fortrinet:

N-benzoyl-N'-{2-[(5-piperidinomethyl-2-thenyl)thio]ethyl}thiourinstof



15 Fremstillingen sker analogt med eksempel 105 (fortrin a)) med udgangspunkt i 2,7 g (10 mmol) 2-[(5-piperidinomethyl-2-thenyl)thio]ethylamin.

Udbytte 3,95 g (91%), smeltepunkt 83°C (methanol/vand).

C₂₁H₂₇N₃OS₃ (433,7)

Beregnet: C 58,16 H 6,28 N 9,69

Fundet: C 58,35 H 6,39 N 9,65

20 ¹H-NMR-data:(CDCl₃, TMS som
intern standard)

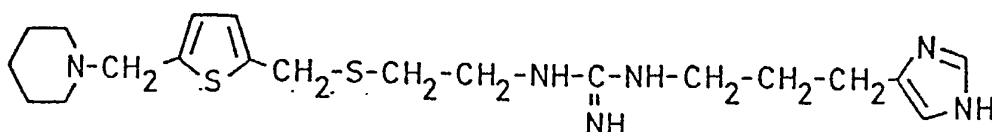
δ = 1,42 (m) 2H,
 1,57 (m) 4H,
 2,41 (m) 4H,
 2,84 (t) 2H,
 3,62 (s) 2H,
 3,90 (dt) 2H,
 3,96 (s) 2H,
 6,70 (d) 1H,
 6,82 (d) 1H,

25

5

7,52 (m) 2H,
 7,64 (m) 1H,
 7,86 (d) 2H,
 9,05 (br.) 1H, udbyttelig med D₂O,
 10,97 (br.) 1H, udbyttelig med D₂O,
 ppm.

N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-[(5-piperidinomethyl-2-thenyl)thio]ethyl]guanidin



2,17 g (5 mmol) N-benzoyl-N'-[2-[(5-piperidinomethyl-2-thenyl)thio]-ethyl]thiourinstof opvarmes med 1,4 g kaliumcarbonat i en blanding af
 10 30 ml vand og 100 ml methanol i en time under tilbagesvaling. Derpå afdestilleres opløsningsmidlet i vakuum, remanensen optages i vand, og den organiske fase vaskes med vand, tørres over natriumsulfat, indampes i vakuum og omrøres under tilsætning af 0,4 ml methyljodid i 100 ml ethanol natten over ved stuetemperatur. Opløsningsmidlet af-
 15 destilleres i vakuum, og den olieagtige rest opvarmes med 0,69 g (5,5 mmol) 3-(imidazol-4-yl)propylamin i 30 ml pyridin i 3 timer under tilbagesvaling. Derpå indampes reaktionsblandingen i vakuum, og produktet isoleres og renses ved præparativ lagskromatografi (Kieselgel 60 PF₂₅₄, gispholdig, elueringsmiddel chloroform/methanol (85+15),
 20 ammoniakatmosfære). Efter indampning af eluatet resterer 0,78 g (28%) af hydrojodidet i form af en sej olie.

C₂₀H₃₂N₆S₂ · HI (548,5)

MS (FAB-metode): m/z (rel. int. [%]) = 421 ([M+H]⁺, 37), 336 (4), 194 (41), 141 (24), 109 (61), 100 (17), 98 (100), 84 (24).

25

¹H-NMR-data:

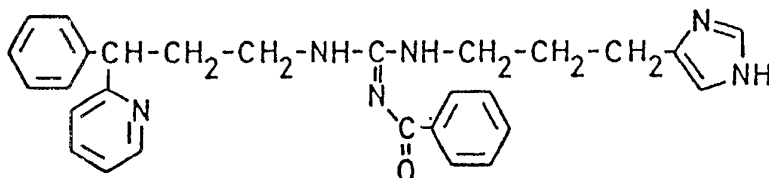
(d₆-DMSO, TMS som
intern standard)

δ = 1,2 - 2,1 (m) 8H,
 2,1 - 2,9 (m) 8H,
 2,9 - 3,7 (m) 4H,
 3,49 (s) 2H,
 3,91 (s) 2H,
 6,6 - 6,9 (m) 3H,
 7,48 (d) 1H, ppm.

30

EKSEMPEL 126.

N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[3-phenyl-3-(pyrid-2-yl)propyl]guanidin



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 106 med udgangspunkt i 1,06 g (5 mmol) 3-phenyl-3-(pyrid-2-yl)propylamin.

5 Udbytte 1,3 g (56%) ikke-krystallinsk, fast stof (skum).

$C_{28}H_{30}N_6O$ (466,6)

MS (FAB-metode): m/z (rel. int. [%]) = 467 ($[M+H]^+$, 20), 196 (87), 109 (30), 105 (100), 77 (28).

1H -NMR-data:

10

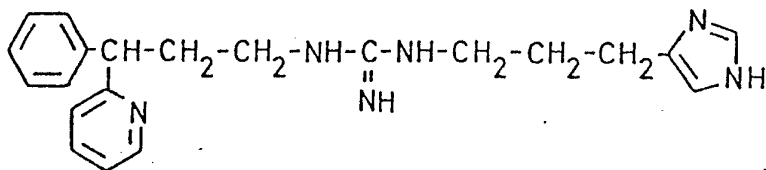
($CDCl_3$, TMS som intern standard)

δ = 1,96 (m) 2H,
2,32 (br.) 1H,
2,70 (m) 3H,
3,1 - 4,05 (m) 4H,
4,20 (m) 1H,
6,73 (s) 1H,
7,0 - 7,7 (m) 12H,
8,13 (m) 2H,
8,57 (m) 1H, ppm.

15

EKSEMPEL 127.

N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-[3-phenyl-3-(pyrid-2-yl)propyl]guanidin



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 109 ud fra 0,93 g (2 mmol) N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[3-phenyl-3-(pyrid-2-yl)propyl]guanidin.

Udbytte 0,86 g (91%) hygroskopisk, ikke-krystallinsk, fast stof.

5 $C_{21}H_{26}N_6 \cdot 3HCl$ (471,9) Molmasse (MS): Beregnet: 362,22189. Fundet: 362,2233.
MS (FAB-metode): m/z (rel. int. [%]) = 363 ($[M+H]^+$, 89), 196 (100), 168 (32), 109 (40), 100 (26).

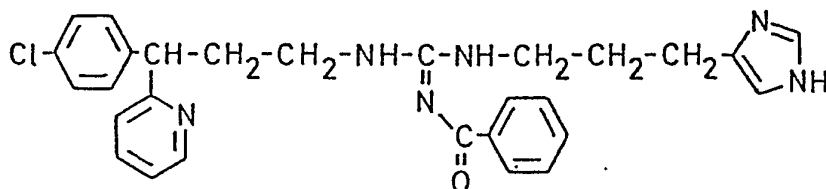
1H -NMR-data:

(d_6 -DMSO, TMS som
intern standard)

δ = 1,84 (m) 2H,
2,3 - 2,7 (m) 2H,
2,72 (t) 2H,
3,0 - 3,3 (m) 4H,
4,67 (t) 1H,
7,2 - 7,65 (m) 8H, 2H udbyttelig med D_2O ,
7,74 (dd) 1H,
7,98 (m) 3H, 2H udbyttelig med D_2O ,
8,32 (m) 1H,
8,74 (d) 1H,
9,05 (s) 1H,
14,4 (br.) 1H, udbyttelig med D_2O ,
14,7 (br.) 1H, udbyttelig med D_2O ,
ppm.

EKSEMPEL 128.

N-benzoyl-N'-[3-(4-chlorphenyl)-3-(pyrid-2-yl)propyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]:
guanidin



25 Fremstillingen foregår analogt med eksempel 106 med udgangspunkt i 1,23 g (5 mmol) 3-(4-chlorphenyl)-3-(pyrid-2-yl)propylamin.
Udbytte 1,4 g (56%) ikke-krystallinsk, fast stof (skum).

$C_{28}H_{29}ClN_6O$ (501,0)

MS (FAB-metode): m/z (rel. int. [%]) = 501 ($[M+H]^+$, 20), 230 (58), 167 (19), 109 (37), 105 (100), 77 (28).

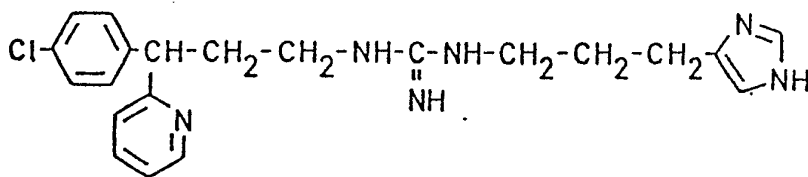
1H -NMR-data:

($CDCl_3$, TMS som
intern standard)

δ = 1,96 (m) 2H,
2,3 (br.) 1H,
2,55 - 2,8 (m) 1H,
2,70 (t) 2H,
3,1 - 4,0 (m) 4H,
4,18 (dd) 1H,
6,73 (s) 1H,
7,0 - 7,7 (m) 11H,
8,12 (m) 2H,
8,57 (m) 1H, ppm.

EKSEMPEL 129.

N-[3-(4-chlorphenyl)-3-(pyrid-2-yl)propyl]-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



15 Fremstillingen foregår analogt med eksempel 109 ud fra 1,0 g (2 mmol) N-benzoyl-[3-(4-chlorphenyl)-3-(pyrid-2-yl)propyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin.

Udbytte 0,95 g (94%) hygroskopisk, ikke-krystallinsk, fast stof.

$C_{21}H_{25}ClN_6 \cdot 3HCl$ (506,3)

Molmasse (MS): Beregnet: 396,18292. Fundet:

396,18237.

20 MS: m/z (rel. int. [%]) = 396 (M^+ , 2), 315 (14), 230 (31), 216 (57), 203 (100), 194 (41), 167 (41), 109 (16), 95 (22), 81 (14).

1H -NMR-data:

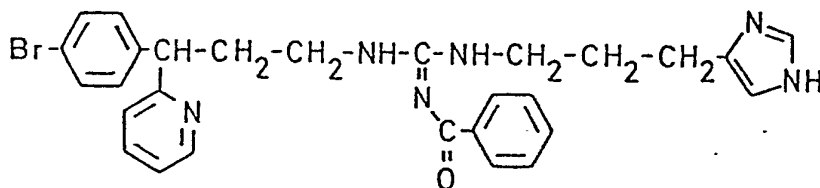
(d_6 -DMSO, TMS som
intern standard)

δ = 1,84 (m) 2H,
2,41 (m) 1H,
2,55 (m) 1H,
2,72 (t) 2H,
3,11 (dt) 2H,
3,18 (dt) 2H,
4,70 (t) 1H,

7,35 - 7,65 (m) 7H, 2H udbyttelig med D_2O ,
 7,74 (dd) 1H,
 7,96 (m) 3H, 2H udbyttelig med D_2O ,
 8,33 (dd) 1H,
 8,74 (d) 1H,
 9,05 (s) 1H,
 14,4 (br.) 1H, udbyttelig med D_2O ,
 14,7 (br.) 1H, udbyttelig med D_2O ,
 ppm.

EKSEMPEL 130.

N-benzoyl-N'-[3-(4-bromphenyl)-3-(pyrid-2-yl)propyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]=
 guanidin



Fremstillingen sker analogt med eksempel 106 med udgangspunkt i
 1,46 g (5 mmol) 3-(4-bromphenyl)-3-(pyrid-2-yl)propylamin.
 Udbytte 1,3 g (48%) ikke-krystallinsk, fast stof (skum).

$C_{28}H_{29}BrN_6O$ (545,5)

MS (FAB-metode): m/z (rel. int. [%]) = 545 ($[M+H]^+$, 8), 274 (36), 167 (16), 109 (40), 105 (100), 81 (11), 77 (23).

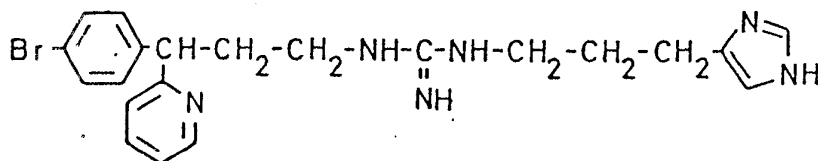
1H -NMR-data:

($CDCl_3$, TMS som
 intern standard)

δ = 1,96 (m) 2H,
 2,3 (br.) 1H,
 2,5 - 2,8 (m) 3H,
 3,1 - 4,05 (m) 4H,
 4,17 (dd) 1H,
 6,74 (s) 1H,
 6,9 - 7,7 (m) 11H,
 8,12 (m) 2H,
 8,57 (m) 1H, ppm.

EKSEMPEL 131.

N-[3-(4-bromphenyl)-3-(pyrid-2-yl)propyl]-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 109 ud fra 1,09 g (2 mmol) N-benzoyl-N'-[3-(4-bromphenyl)-3-(pyrid-2-yl)propyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin.

Udbytte 0,98 g (89%) hygroskopisk, ikke-krystallinsk, fast stof.

$C_{21}H_{25}BrN_6 \cdot 3HCl$ (550,8)

Molmasse (MS): Beregnet: 440,13242. Fundet:

MS: m/z (rel. int. [%]) = 440 (M^+ , 1), 359 (7), 260 (36), 247 (100), 194 (70), 180 (29), 167 (61), 109 (18), 95 (43), 81 (32).

10 1H -NMR-data:

(d_6 -DMSO, TMS som
intern standard)

δ = 1,85 (m) 2H,

2,40 (m) 1H,

2,55 (m) 1H,

2,73 (t) 2H,

3,12 (dt) 2H,

3,20 (dt) 2H,

4,66 (t) 1H,

7,45 - 7,8 (m) 8H, 2H udbyttelig med D_2O ,

7,85 - 8,1 (m) 3H, 2H udbyttelig med D_2O ,

8,28 (m) 1H,

8,72 (d) 1H,

9,05 (s) 1H,

14,4 (br.) 1H, udbyttelig med D_2O ,

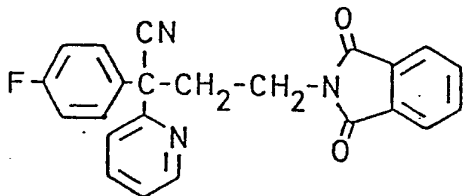
14,8 (br.) 1H, udbyttelig med D_2O , ppm.

25 EKSEMPEL 132.

N-benzoyl-N'-[3-(4-fluorphenyl)-3-(pyrid-2-yl)propyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin

Fremstilling af fortrinene:

a) N-[3-cyan-3-(4-fluorphenyl)-3-(pyrid-2-yl)propyl]phthalimid



42,4 g (0,2 mol) (4-fluorphenyl)-(pyrid-2-yl)acetonitril opløses i 50 ml dimethylformamid og dryppes i en med is afkølet suspension af 5,0 g natriumhydrid (anvendt som 60% dispersion i mineralolie) i 150 ml dimethylformamid. Derpå omrøres i 15 minutter ved stuetemperatur, og efter tilsætning af 53,4 g (0,21 mol) N-(2-bromethyl)-phthalimid opvarmes i 5 timer under tilbagesvaling. Efter afkøling fortyndes med 500 ml ether, og den organiske fase vaskes neutral med vand og inddampes efter tørring over natriumsulfat i vakuum. Den olieagtige remanens krystalliserer ved tilsætning af methanol. Udbytte 48,5 g (63%), smeltepunkt 154°C (methanol).

$C_{23}H_{16}FN_3O_2$ (385,4)

Beregnet: C 71,68 H 4,18 N 10,90

Fundet: C 71,59 H 3,87 N 11,07

IR (KBr): 2240, 1770, 1715, 1605, 1585, 1570 cm^{-1} .

1H -NMR-data:

($CDCl_3$, TMS som
intern standard)

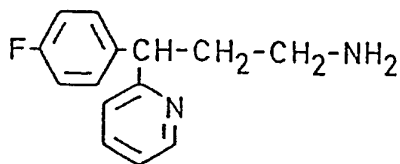
δ = 2,9 (m) 2H,

3,88 (m) 2H,

6,8 - 8,0 (m) 11H,

8,55 (m) 1H, ppm.

b) 3-(4-fluorphenyl)-3-(pyrid-2-yl)propylamin



46,25 g (0,12 mol) N-[3-cyan-3-(4-fluorphenyl)-3-(pyrid-2-yl)propyl]-phthalimid opvarmes i 100 ml 75% svovlsyre i 5 timer til 150°C. Efter afkøling hældes reaktionsblandingen på is, filtreres gennem en glasfritte, alkaliseres med natronlud og ekstraheres med ether. De forenede ekstrakter vaskes med vand, tørres over natriumsulfat og

inddampes i vakuum, og produktet isoleres ved destillation ved 150 - 155°C/0,8 mm Hg.

Udbytte 19,1 g (69%) tyndtlagskromatografisk ren olie.

$C_{14}H_{15}FN_2$ (230,3)

Molmasse (MS): Beregnet: 230,12193. Fundet: 230,12174.

5 MS: m/z (rel. int. [%]) = 230 (M^+ , 2), 229 (2), 212 (4), 200 (32), 187 (100).

1H -NMR-data:

($CDCl_3$, TMS som
intern standard)

δ = 1,7 (br.) 2H, udbyttelig med D_2O ,

2,17 (m) 1H,

2,38 (m) 1H,

2,64 (t) 2H,

4,17 (t) 1H,

6,97 (dd) 2H,

7,09 (dd) 1H,

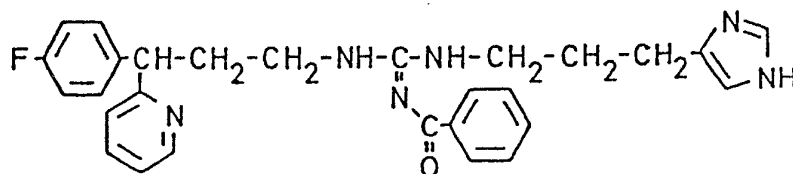
7,14 (d) 1H,

7,31 (dd) 2H,

7,56 (dd) 1H,

8,56 (d) 1H, ppm.

N-benzoyl-N'-[3-(4-fluorphenyl)-3-(pyrid-2-yl)propyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]
guanidin



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 106 med udgangspunkt i

20 1,15 g (5 mmol) 3-(4-fluorphenyl)-3-(pyrid-2-yl)propylamin.

Udbytte 1,4 g (58%) ikke-krystallinsk, fast stof (skum).

$C_{28}H_{29}FN_6O$ (484,6)

MS (FAB-metode): m/z (rel. int. [%]) = 485 ($[M+H]^+$, 29), 214 (93), 186 (24), 109 (31), 105 (100), 77 (29).

1H -NMR-data:

($CDCl_3$, TMS som
intern standard)

δ = 1,97 (m) 2H,

2,3 (br.) 1H,

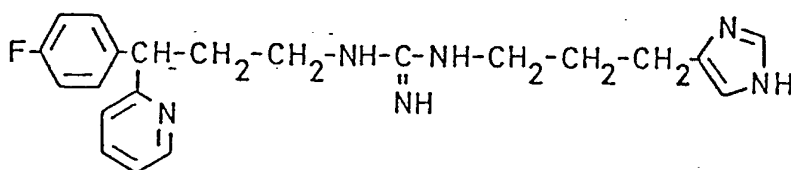
2,5 - 2,8 (m) 3H,

5.

3,0 - 4,1 (m) 4H,
 4,18 (dd) 1H,
 6,72 (s) 1H,
 6,8 - 7,8 (m) 11H,
 8,12 (m) 2H,
 8,56 (m) 1H, ppm.

EKSEMPEL 133.

N-[3-(4-fluorphenyl)-3-(pyrid-2-yl)propyl]-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



10 Fremstillingen foregår analogt med eksempel 109 ud fra 0,97 g (2 mmol)
 N-benzoyl-N'-[3-(4-fluorphenyl)-3-(pyrid-2-yl)propyl]-N''-[3-(imida-
 zol-4-yl)propyl]guanidin.
 Udbytte 0,9 g (92%) hygroskopisk, ikke-krystallinsk, fast stof.

$C_{21}H_{25}FN_6 \cdot 3HCl$ (489,9)

15 MS (FAB-metode): m/z (rel. int. [%]) = 381 ($[M+H]^+$, 100), 256 (40), 214 (86),
 186 (20), 109 (44), 100 (28).

1H -NMR-data:

(d_6 -DMSO, TMS som
 intern standard)

20

δ = 1,83 (m) 2H,

2,39 (m) 1H,

2,55 (m) 1H,

2,71 (t) 2H,

3,09 (dt) 2H,

3,17 (dt) 2H,

4,68 (t) 1H,

7,19 (dd) 2H,

25

7,49 (s) 1H,

7,56 (m) 4H, 2H udbyttelig med D_2O ,

7,71 (m) 1H,

7,95 (m) 3H, 2H udbyttelig med D_2O ,

8,29 (m) 1H,

30

8,72 (m) 1H

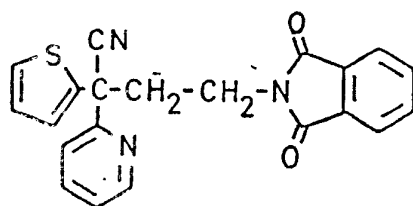
9,04 (s) 1H,
 14,4 (br.) 1H, udbyttelig med D₂O,
 14,8 (br.) 1H, udbyttelig med D₂O,
 ppm.

5 EKSEMPEL 134.

N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-[3-(pyrid-2-yl)-3-(2-thienyl)propyl]guanidin

Fremstilling af fortrinene:

a) N-[3-cyan-3-(pyrid-2-yl)-3-(2-thienyl)propyl]phthalimid



10 Fremstillingen sker analogt med eksempel 132 (fortrin a)) ud fra 20,0 g (0,1 mol) (pyrid-2-yl)-(2-thienyl)acetonitril. Udbytte 12,3 g (33%), smeltepunkt 104°C (ethanol).

C₂₁H₁₅N₃O₂S (373,4)

Beregnet: C 67,54 H 4,05 N 11,25

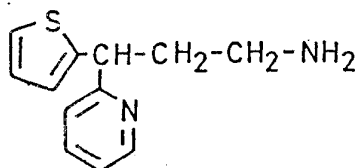
Fundet: C 67,27 H 3,87 N 11,18

IR (KBr): 2245, 1770, 1720, 1615, 1586, 1572 cm⁻¹.

15 ¹H-NMR-data:
 (CDCl₃, TMS som
 intern standard)

δ = 2,95 (m) 2H,
 3,90 (t) 2H,
 6,8 - 7,4 (m) 4H,
 7,5 - 7,9 (m) 6H,
 8,57 (m) 1H, ppm.

20 b) 3-(pyrid-2-yl)-3-(2-thienyl)propylamin



11,2 g (30 mmol) N-[3-cyan-3-(pyrid-2-yl)-3-(2-thienyl)propyl]phthalimid opvarmes med 30 g kaliumhydroxid i 100 ml butanol i 8 timer under tilbagesvaling. Derpå fortyndes med 300 ml ether, vaskes med vand, tørres over natriumsulfat, inddampes i vakuum og destilleres ved 145 - 148°C/0,8.

Udbytte 3,8 g (58%) tyndlagskromatografisk ren olie.

$C_{12}H_{14}N_2S$ (218,3) Molmasse (MS): Beregnet: 218,08777. Fundet: 218,08779.

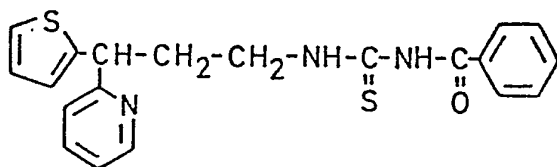
MS: m/z (rel. int. [%]) = 218 (M^+ , 20), 201 (14), 188 (100), 175 (69).

1H -NMR-data:

($CDCl_3$, TMS som intern standard)

δ = 1,6 (br.) 2H, udbyttelig med D_2O ,
 2,2 - 2,45 (m) 2H,
 2,67 (t) 2H,
 4,48 (t) 1H,
 6,93 (m) 2H,
 7,1 - 7,25 (m) 3H,
 7,60 (m) 1H,
 8,57 (m) 1H, ppm.

c) N-benzoyl-N'-[3-(pyrid-2-yl)-3-(2-thienyl)propyl]thiourinstof



2,18 g (10 mmol) 3-(pyrid-2-yl)-3-(2-thienyl)propylamin opvarmes med 1,63 g (10 mmol) benzoylisothiocyanat i en time i 100 ml chloroform under tilbagesvaling. Opløsningsmidlet afdestilleres i vakuum, og remanensen krystalliseres fra ethanol

Udbytte 3,43 g (90%), smeltepunkt 95°C.

$C_{20}H_{19}N_3OS_2$ (381,5)

Beregnet: C 62,96 H 5,02 N 11,01

Fundet: C 62,63 H 4,85 N 11,06

1H -NMR-data:

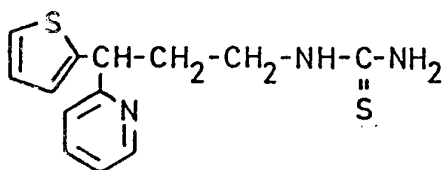
($CDCl_3$, TMS som intern standard)

δ = 2,57 (m) 1H,
 2,71 (m) 1H,
 3,73 (dt) 2H,
 4,48 (t) 1H,
 6,9 - 7,05 (m) 2H,
 7,1 - 7,3 (m) 3H,

141

7,45 - 7,7 (m) 4H,
 7,84 (m) 2H,
 8,61 (m) 1H,
 9,00 (s) 1H, udbyttelig med D₂O,
 10,8 (br.) 1H, udbyttelig med D₂O,
 ppm.

d) N-[3(pyrid-2-yl)-3-(2-thienyl)propyl] thiourinstof



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 124 (fortrin c)) ud fra 2,86 g (7,5 mmol) N-benzoyl-N'-[3-(pyrid-2-yl)-3-(2-thienyl)propyl]-thiourinstof.

Udbytte 1,93 g (93%), smeltepunkt 138°C (ethanol).

C₁₃H₁₅N₃S₂ (277,4)

Beregnet: C 56,29 H 5,45 N 15,15

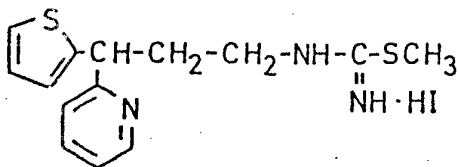
Fundet: C 56,28 H 5,44 N 15,21

¹H-NMR-data:

(CDCl₃, TMS som
intern standard)

δ = 2,4 (br.) 1H,
 2,55 (br.) 1H,
 3,1 - 3,5 (m) 2H,
 4,48 (m) 1H,
 6,8 - 7,5 (m) 8H, 3H udbyttelig med
 D₂O,
 7,65 (m) 1H,
 8,51 (m) 1H, ppm.

e) S-methyl-N-[3-(pyrid-2-yl)-3-(2-thienyl)propyl]isothiuroniumjodid



1,39 g (5 mmol) N-[3-(pyrid-2-yl)-3-(2-thienyl)propyl]thiourinstof
omrøres med 0,4 ml methyljodid i 100 ml ethanol natten over ved
stuetemperatur. Opløsningsmidlet afdestilleres i vakuum, og rema-
nensen krystalliseres fra ethanol/ether.

5 Udbytte 1,78 g (85%), smeltepunkt 158°C.

$C_{14}H_{17}N_3S_2 \cdot HI$ (419,3)

Beregnet: C 40,10 H 4,33 N 10,02

Fundet: C 40,17 H 4,31 N 10,05

1H -NMR-data:

(d_6 -DMSO, TMS som
intern standard).

δ = 2,25 - 2,7 (m) 2H,

2,60 (s) 3H,

3,24 (m) 2H,

4,51 (t) 1H,

6,95 - 7,05 (m) 2H,

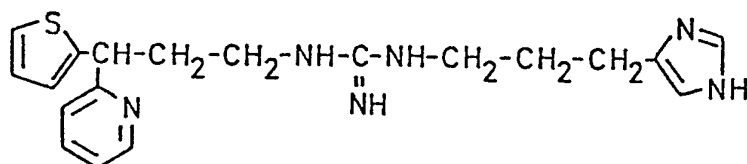
7,2 - 7,5 (m) 3H,

7,78 (m) 1H,

8,57 (m) 1H,

9,1 (br.) 3H, udbyttelig med D_2O , ppm.

N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-[3-(pyrid-2-yl)-3-(2-thienyl)propyl]guanidin



20 Fremstillingen foregår analogt med eksempel 105 ud fra 1,47 g
(3,5 mmol) S-methyl-N-[3-(pyrid-2-yl)-3-(2-thienyl)propyl]isothio-
uroniumjodid.

Udbytte 0,89 g (51%) hygroskopisk, ikke-krystallinsk, fast stof.

$C_{19}H_{24}N_6S \cdot HI$ (496,4)

Molmasse (MS): Beregnet: 368,17832. Fundet: 368,1787.

MS (FAB-metode): m/z (rel. int. [%]) = 369 ($[M+H]^+$, 100), 202 (97), 188 (10), 174
(18), 109 (49), 100 (33), 78 (69).

1H -NMR-data:

(d_6 -DMSO, TMS som
intern standard)

δ = 1,78 (m) 2H,

2,23 (m) 1H,

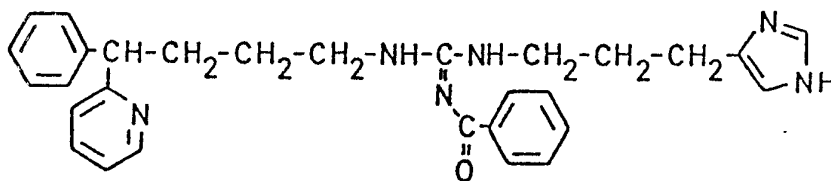
2,44 (m) 1H,

2,60 (t) 2H,

3,06 (br.) 2H,
 3,16 (dt) 2H,
 4,49 (t) 1H,
 6,9 - 7,05 (m) 2H,
 7,16 (s) 1H,
 7,28 (dd) 1H,
 7,3 - 7,55 (m) 6H, 4H udbyttelig med
 D_2O ,
 7,77 (m) 1H,
 8,33 (s) 1H,
 8,56 (m) 1H, ppm.

EKSEMPEL 135.

N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[4-phenyl-4-(pyrid-2-yl)butyl]guanidin



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 106 med udgangspunkt i 1,13 g (5 mmol) 4-phenyl-4-(pyrid-2-yl)butylamin.

Udbytte 1,2 g (50%) ikke-krystallinsk, fast stof (skum).

$C_{29}H_{32}N_6O$ (480,6)

MS (FAB-metode): m/z (rel. int. [%]) = 481 ($[M+H]^+$, 18), 210 (48), 168 (16), 210 (47), 109 (38), 105 (100), 77 (31).

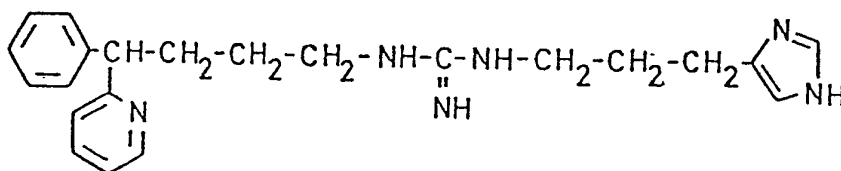
1H -NMR-data:

($CDCl_3$, TMS som
intern standard)

δ = 1,64 (m) 2H,
 1,90 (m) 2H,
 2,17 (m) 1H,
 2,36 (m) 1H,
 2,66 (t) 2H,
 3,1 - 3,8 (m) 4H,
 4,11 (t) 1H,
 6,74 (s) 1H,
 7,0 - 7,65 (m) 12H,
 8,17 (m) 2H,
 8,54 (m) 1H, ppm.

EKSEMPEL 136.

N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-[4-phenyl-4-(pyrid-2-yl)butyl]guanidin



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 109 ud fra 0,96 g
(2 mmol) N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N"-[4-phenyl-4-
5 (pyrid-2-yl)butyl]guanidin.

$C_{22}H_{28}N_6 \cdot 3HCl$ (485,9) Molmasse (MS): Beregnet: 376,23754. Fundet: 376,23645.
[M-NH₃]⁺: " 359,21099. " : 359,21030.

MS: m/z (rel. int. [%]) = 376 (M⁺, 4), 359 (3), 295 (8), 210 (31), 196 (16), 182
(100), 168 (75), 109 (12), 95 (35), 81 (22).

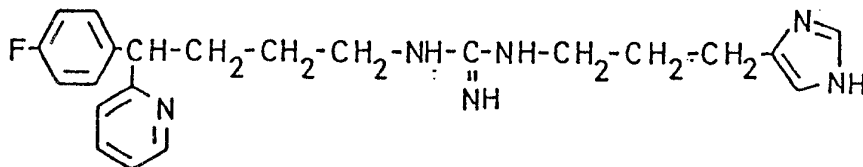
10 ¹H-NMR-data:

(d₆-DMSO, TMS som
intern standard)

δ = 1,41 (m) 2H,
1,83 (m) 2H,
2,15 - 2,55 (m) 2H,
2,71 (t) 2H,
3,1 - 3,35 (m) 4H,
15 4,68 (t) 1H,
7,15 - 7,7 (m) 8H, 2H udbyttelig med
D₂O,
7,81 (m) 1H,
7,93 (m) 1H, udbyttelig med D₂O,
20 8,01 (m) 1H, udbyttelig med D₂O,
8,10 (m) 1H,
8,43 (m) 1H,
8,76 (m) 1H,
9,05 (s) 1H,
25 14,4 (br.) 1H, udbyttelig med D₂O,
14,8 (br.) 1H, udbyttelig med D₂O,
ppm.

EKSEMPEL 137.

N-[4-(4-fluorophenyl)-4-(pyrid-2-yl)butyl]-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 109 ud fra 1,0 g (2 mmol) N-benzoyl-N'-[4-(4-fluorophenyl)-4-(pyrid-2-yl)butyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin.

Udbytte 0,89 g (88%) hygroskopisk, ikke-krystallinsk, fast stof.

$C_{22}H_{27}FN_6 \cdot 3HCl$ (503,9)

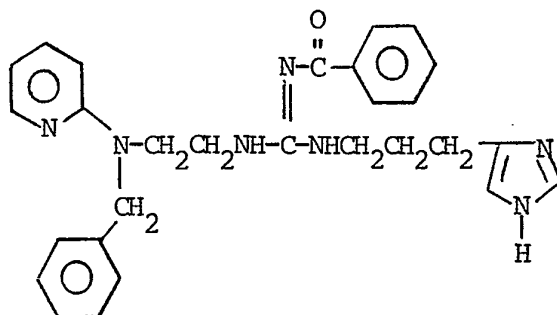
1H -NMR-data:

(d_6 -DMSO, TMS som
intern standard)

δ = 1,43 (m) 2H,
1,83 (m) 2H,
2,15 - 2,6 (m) 2H,
2,72 (t) 2H,
3,1 - 3,4 (m) 4H,
4,68 (t) 1H,
7,19 (dd) 2H,
7,4 - 7,65 (m) 5H, 2H udbyttelig med D_2O ,
7,7 - 8,15 (m) 4H, 2H udbyttelig med D_2O ,
8,36 (m) 1H,
8,75 (m) 1H,
9,05 (s) 1H,
14,4 (br.) 1H, udbyttelig med D_2O ,
14,8 (br.) 1H, udbyttelig med D_2O ,

EKSEMPEL 138.

N¹-benzoyl-N²-[3-(4-imidazolyl)propyl]-N³-[2-(N-benzyl-N-(pyrid-2-yl)amino)ethyl]-guanidin



3,48 g (10 mmol) N¹-benzoyl-N²-[3-(4-imidazolyl)propyl]-O-phenyl-
 5 isourinstof og 2,27 g (10 mmol) N-benzyl-N-pyrid-2-yl-ethylendiamin
 koges i 50 ml ethanol i 20 timer. Efter indampning i vakuum kromato-
 graferes råproduktet med eddikesyreester/ethanol (80:20) på kiselgel.
 Hovedfraktionen giver efter indampning 3,51 g (73%) af et farveløst,
 fast stof.

10 C₂₈H₃₁N₇O (481,60)

¹H-NMR-data:

(CD₃OD, TMS som
 intern standard)

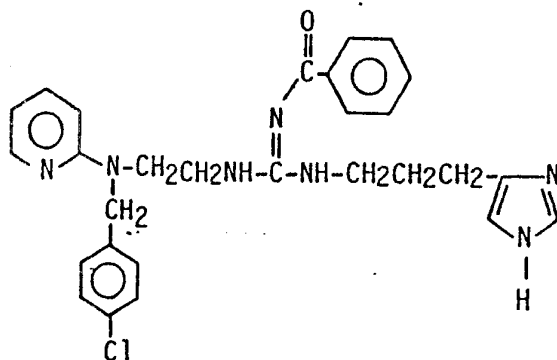
15

δ = 1,90 (m) 2 H,
 2,67 (t) 2 H,
 3,23 (t) 2 H,
 3,71 - 3,89 (m) 4 H,
 4,57 (s) 2 H,
 4,9 (bred) 3 H, udbyttelig med
 D₂O,
 6,43 - 7,57 (m) 13 H,
 7,96 - 8,21 (m) 3 H, ppm.

20

EKSEMPEL 139.

N¹-benzoyl-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-N³-[2-[N-(4-chlorbenzyl)-N-(pyridin-2-yl)amino]ethyl]-guanidin



1,74 g (5 mmol) N¹-benzoyl-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-O-phenyl-
isourinstof og 1,31 g (5 mmol) N-(4-chlorbenzyl)-N-(pyridin-2-yl)-
ethylendiamin koges i 30 ml ethanol i 24 timer under tilbagesvaling.
Efter inddampning renses det opnåede råprodukt med eddikesyreester/
ethanol (80:20) på kiselgel. Hovedfraktionen inddampes, og rema-
nensen omkrystalliseres fra eddikesyreester/tert.-butylmethylether
(1:1). Der opnås 2,20 g (85%) af titelforbindelsen i form af farve-
løse krystaller med smeltepunkt 166 - 167°C.

C₂₈H₃₀ClN₇O (516,04)

¹H-NMR-data:

(d₆-DMSO, TMS som
intern standard)

δ = 1,70 - 2,03 (m) 2 H,

2,59 (t) 2 H,

3,10 - 3,48 (m) 2 H,

3,48 - 3,83 (m) 4 H,

4,79 (s) 2 H,

6,51 - 6,87 (m) 3 H,

7,11 - 7,63 (m) 9 H,

7,98 - 8,28 (m) 3 H,

10,0 (bred) 1 H, udbyttelig med

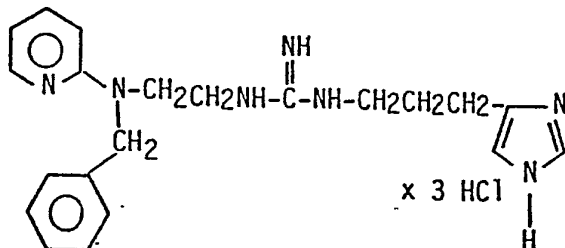
D₂O,

10,3 (bred) 1 H, udbyttelig med

D₂O, ppm.

EKSEMPEL 140.

N¹-[3-(4-imidazolyl)propyl]-N²-[2-(N-benzyl-N-(pyrid-2-yl)-amino)ethyl]
guanidin-trihydrochlorid



Metode A:

- 5 2,41 g (5,0 mmol) N¹-benzoyl-N²-[3-(4-imidazolyl)propyl]-N³-[2-(N-benzyl-(N-pyrid-2-yl)amino)ethyl]guanidin (eksempel 138) koges i 50 ml koncentreret saltsyre i 18 timer. Efter indampning til det halve af det oprindelige volumen ekstraheres tre gange med 50 ml ether. Den vandige fase filtreres og indampes, og remanensen optages to gange
- 10 i 20 ml ethanol og indampes til tørhed. Omkrystallisation af remanensen fra isopropanol/ethanol giver 1,17 g (48%) af titelforbindelsen.

C₂₁H₃₀Cl₃N₇ (486,88)

¹H-NMR-data:

15 (CD₃OD, TMS som intern standard)

δ = 1,80 - 2,19 (m) 2 H,

2,87 (t) 2 H,

3,34 (t) 2 H,

3,65 (m) 2 H,

3,78 (m) 2 H,

4,16 (t) 2 H,

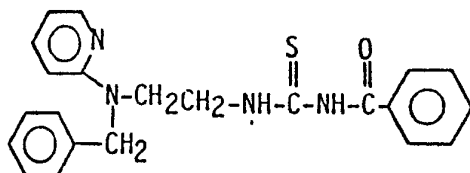
20 4,9 (bred) 7 H, udbyttelig med D₂O,

7,21 - 8,10 (m) 10 H,

9,00 (s) 1 H ppm.

Metode B:

a) N¹-benzoyl-N²-[2-(N-benzyl-N-(pyridin-2-yl)-amino)ethyl]-thiourinstof



3,89 g (17 mmol) N-benzyl-N-(pyridin-2-yl)ethylendiamin og 2,79 g (17 mmol) benzoylisothiocyantat koges i 70 ml methylenchlorid i 2 timer under tilbagesvaling. Efter afdampning af opløsningsmidlet i vakuum krystalliseres remanensen med eddikesyrester. Der opnås 3,50 g (52%) farveløse krystaller med smeltepunkt 124,8 - 125,7°C.

C₂₂H₂₂N₄O₂S (390,51)

¹H-NMR-data:

(d₆-DMSO, TMS som intern standard)

δ = 3,86 (s, gjort bred) 4 H,

4,83 (s) 2 H,

6,57 (dd) 1 H,

6,80 (d) 1 H,

7,28 (s) 5 H,

7,35 - 7,69 (m) 4 H,

7,85 - 8,06 (m) 2 H,

8,14 (dd) 1 H,

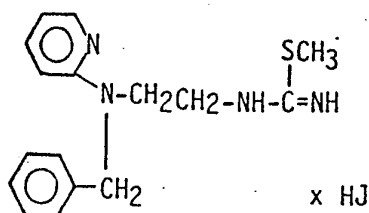
11,12 (bred) 1 H, udbyttelig med

D₂O,

11,29 (bred) 1 H, udbyttelig med

D₂O, ppm.

b) N-[2-(N-benzyl-N-(pyridin-2-yl)-amino)ethyl]-S-methyl-isothiuroniumjodid



3,40 g (8,7 mmol) N¹-benzoyl-N²-[2-(N-benzyl-N-(pyridin-2-yl)amino)-ethyl]-thiourinstof og 2,41 g (17,4 mmol) kaliumcarbonat koges i 35 ml vand og 115 ml methanol i 40 minutter under tilbagesvaling. Efter inddampning i vakuum optages remanensen i 50 ml eddikesyre-
 5 ester og vaskes med 3. x 20 ml vand. Den organiske fase tørres over natriumsulfat, filtreres og inddampes i vakuum. Den opnåede remanens optages i 110 ml ethanol og omrøres med 0,7 ml methyljodid i 15 timer ved stuetemperatur. Efter afdampning af opløsningsmidlet i vakuum krystalliseres remanensen med eddikesyreester. Der opnås
 10 2,82 g (76%) af isothiuroniumjodidet i form af farveløse krystaller med smeltepunkt 152 - 152,8°C.

C₁₆H₂₁N₄S (428,34)

¹H-NMR-data: δ = 2,67 (s) 3 H,
 (d₆-DMSO, TMS som 3,40 - 3,99 (m) 4 H,
 15 intern standard) 4,80 (s) 2 H,
 6,52 - 6,83 (m) 2 H,
 7,05 - 7,68 (m) 6 H,
 8,18 (dd) 1 H,
 9,53 (bred) 3 H, udbyttelig med D₂O,
 20 ppm.

N¹-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-(N-benzyl-N-(pyridin-2-yl)-amino)ethyl]-guanidin

1,00 g (2,3 mmol) N-[2-(N-benzyl-N-(pyridin-2-yl)amino)ethyl]-S-methyl-isothiuroniumjodid og 0,28 g (2,3 mmol) 3-(1H-imidazol-4-yl)-
 25 propylamin koges i 20 ml pyridin i 3 timer under tilbagesvaling. Efter afdampning af opløsningsmidlet i vakuum kromatograferes den opnåede remanens med eddikesyreester/methanol (1:1) (triethylamin) på aluminiumoxid. Hovedfraktionen giver efter inddampning 0,83 g (94%) af titelforbindelsen som farveløst, amorph, fast stof.

30 C₂₁H₂₇N₇ (377,49)

¹H-NMR-data:(CD₃OD, TMS som
intern standard) δ = 1,89 (quin) 2 H,

2,65 (t) 2 H,

3,12 - 3,88 (m) 6 H,

4,70 (s) 2 H,

4,80 (bred) 4 H,

6,56 - 6,78 (m) 2 H,

6,86 (s) 1 H,

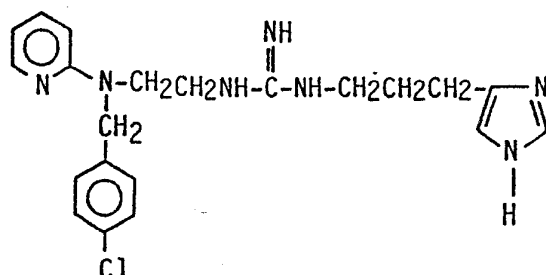
7,14 - 7,64 (m) 6 H,

7,60 (s) 1 H,

8,13 (dd) 1 H ppm.

EKSEMPEL 141.

N1-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-N2-[2-[N-(4-chlorbenzyl)N-(pyridin-2-yl)-
amino]ethyl]-guanidin



Ud fra 1,00 g (2,2 mmol) N-[2-[N-(4-chlorbenzyl)-N-(pyridin-2-yl)-
amino]ethyl]-S-methyl-isothiouroniumjodid og 0,30 g (2,4 mmol)
3-(1H-imidazol-4-yl)propylamin (analogt med eksempel 140, metode B)
opnås 0,80 g (88%) af titelforbindelsen i form af et farveløst,
amorft, fast stof.

C₂₁H₂₆ClN₇ (411,94)¹H-NMR-data:(CD₃OD, TMS som
intern standard) δ = 1,75 - 2,21 (m) 2 H,

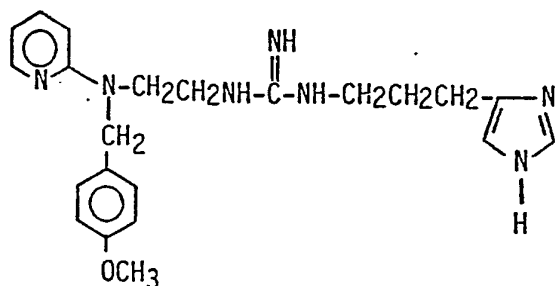
2,70 (t) 2 H,

3,16 - 3,93 (m) 6 H,

4,70 (s) 2 H,
 5,4 (bred) 4 H
 6,52 - 6,81 (m) 2 H,
 6,91 (s) 1 H,
 7,14 - 7,63 (m) 5 H,
 7,67 (s) 1 H,
 8,20 (dd) 1 H, ppm.

EKSEMPEL 142.

N1-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-N2-[2-[N-(4-methoxybenzyl)-N-(pyridin-2-yl)amino]ethyl]-guanidin



Titelforbindelsen opnås analogt med eksempel 140 ud fra 1,00 g (2,2 mmol) N-[2-[N-(4-methoxybenzyl)-N-(pyridin-2-yl)amino]ethyl]-S-methyl-isothiouroniumjodid og 0,30 g (2,4 mmol) 3-(1H-imidazol-4-yl)-propylamin. 0,39 g (44%) farveløst, amorph, fast stof.

C₂₂H₂₉N₇O (407,52)

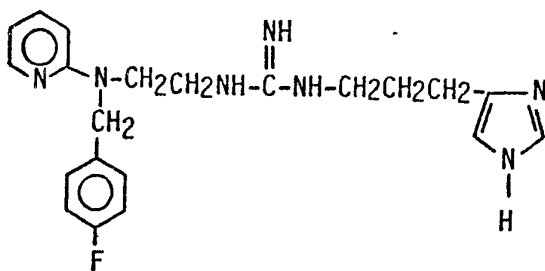
¹H-NMR-data:

(CD₃OD, TMS som
intern standard)

δ = 1,93 (quin) 2 H,
 2,69 (t) 2 H,
 3,13 - 3,91 (m) 6 H,
 3,73 (s) 3 H,
 4,62 (s) 2 H,
 5,2 (bred) 4 H,
 6,56 - 7,73 (m) 8 H,
 7,64 (s) 1 H,
 8,16 (s) 1 H ppm.

EKSEMPEL 143.

N¹-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-[N-(4-fluorbenzyl)-N-(pyridin-2-yl)amino]ethyl]-guanidin



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 140 ud fra 2,00 g (4,48 mmol) N-[2-[N-(4-fluorbenzyl)-N-(pyridin-2-yl)amino]ethyl]-S-methylisothiuroniumjodid og 0,63 g (4,93 mmol) 3-(1H-imidazol-4-yl)propylamin i 40 ml pyridin. Efter rensning af råproduktet ved præparativ lagskromatografi og krystallisation fra methylenchlorid opnås 1,08 g (61%) af titelforbindelsen som et beigefarvet, fast stof. Smeltepunkt 60 - 63°C.

C₂₁H₂₆N₇ (395,49)

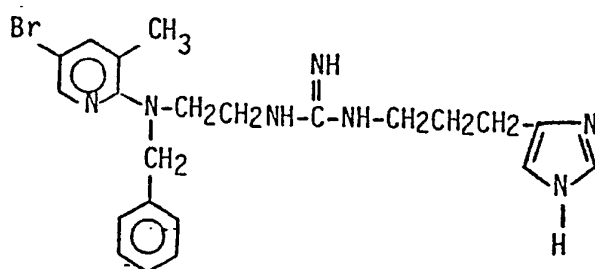
¹H-NMR-data:

(CD₃OD, TMS som
intern standard)

δ = 1,91 (quin) 2 H,
2,68 (t) 2 H,
3,12 - 3,58 (m) 4 H,
3,61 - 3,90 (m) 2 H,
4,63 (s) 2 H,
4,7 (bred) 4 H,
6,58 - 7,65 (m) 8 H,
7,73 (s) 1 H,
8,16 (dd) 1 H ppm.

EKSEMPEL 144.

N1-[2-[N-(5-brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-benzylamino]ethyl]-N2-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin-trihydrochlorid



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 140.

5 0,82 g (71%) farveløst, meget hygroskopisk, fast stof.

$C_{22}H_{31}BrCl_3N_7$ (579,80)

1H -NMR-data:

(CD_3OD , TMS som
intern standard)

$\delta = 1,80 - 2,18$ (m) 2 H,

2,61 (s) 3 H,

2,89 (t) 2 H,

3,34 (t) 2 H,

3,60 (m) 2 H,

3,83 (m) 2 H,

4,15 (t) 2 H,

4,9 (bred) 7 H,

7,37 - 7,55 (m) 6 H,

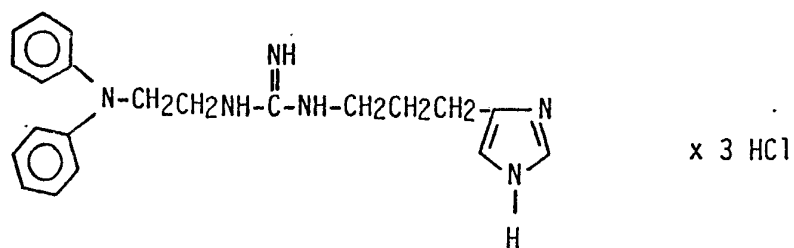
8,84 (d) 1 H,

8,92 (d) 2 H ppm.

EKSEMPEL 145.

N1-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N2-[2-(diphenylamino)ethyl]-guanidin-trihydrochlorid

155



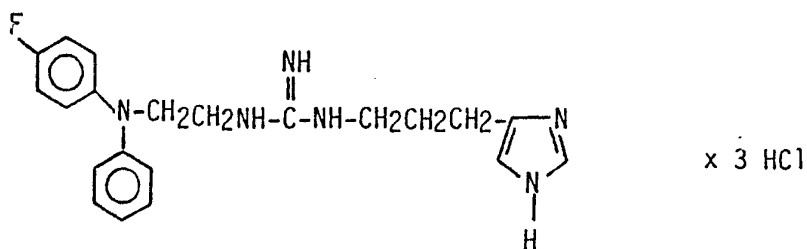
Fremstillingen foregår analogt med eksempel 101.

$C_{21}H_{29}Cl_3N_6$ (471.9)

¹H-NMR-data: δ = 1,81 - 2,20 (m) 2 H,
 (CD₃OD, TMS som intern standard) 2,90 (t) 2 H,
 3,30 (t) 2 H,
 3,60 (m) 2 H,
 4,13 (t) 2 H,
 4,85 (bred) 7 H,
 7,2 - 7,9 (m) 11 H,
 9,00 (s) 1 H ppm.

EKSEMPEL 146.

N1-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N2-[2-N-(phenyl-N-(4-fluorophenyl)amino)ethyl]-guanidin-trihydrochlorid



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 101.

$C_{21}H_{28}Cl_3FN_6$ (489,9)

¹H-NMR-data:(CD₃OD, TMS som
intern standard) δ = 1,80 - 2,19 (m) 2 H,

2,88 (t) 2 H,

3,30 (t) 2 H,

3,58 (m) 2 H,

4,11 (t) 2 H,

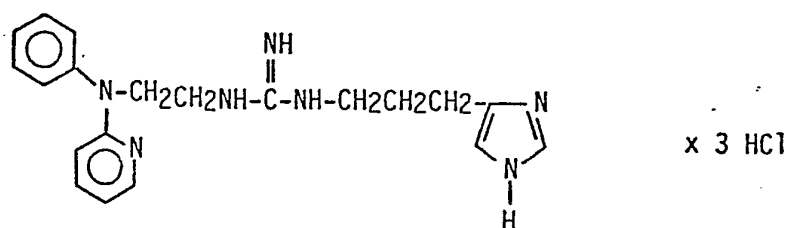
4,85 (bred) 7 H,

7,30 - 7,9 (m) 10 H,

9,01 (s) 1 H ppm.

EKSEMPEL 147.

10 N1-[3-(1-midazol-4-yl)propyl]-N2-[2-(N-(2-pyridyl)-N-phenylamino)ethyl]-
guanidin-trihydrochlorid



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 101.

C₂₀H₂₈Cl₃N₇ (472,9)¹H-NMR-data:(CD₃OD, TMS som
intern standard) δ = 1,81 - 2,20 (m) 2 H,

2,87 (t) 2 H,

3,32 (t) 2 H,

3,60 (m) 2 H,

4,12 (t) 2 H,

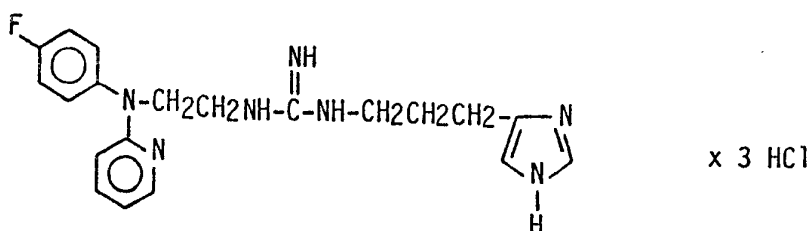
4,90 (bred) 7 H,

7,24 - 8,15 (m) 10 H,

9,02 (s) 1 H ppm.

EKSEMPEL 148.

N¹-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-(N-(2-pyridyl)-N-(4-fluorophenyl)amino)ethyl]-guanidin-trihydrochlorid



Fremstillingen foregår analogt med eksempel 101.

5

C₂₀H₂₇Cl₃FN₇ (490,8)

¹H-NMR-data:

(CD₃OD, TMS som
intern standard)

δ = 1,80 - 2,18 (m) 2 H,

2,90 (t) 2 H,

3,32 (t) 2 H,

3,61 (m) 2 H,

4,11 (t) 2 H,

4,86 (bred) 7 H,

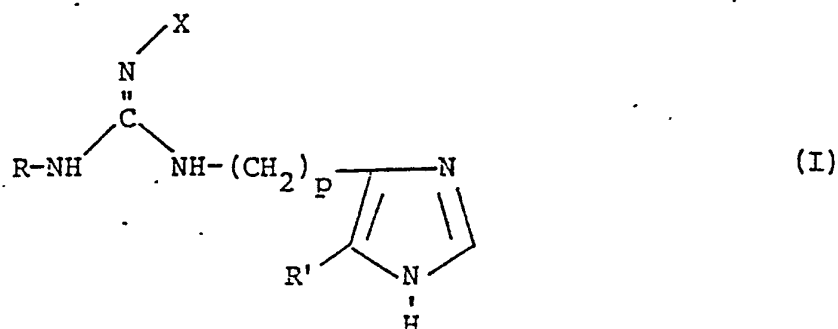
7,15 - 8,20 (m) 9 H,

9,01 (s) 1 H ppm.

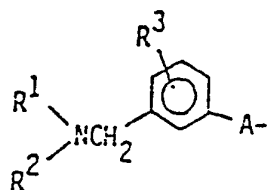
0

P a t e n t k r a v.

1. Imidazolylalkylguanidinderivater, k e n d e t e g n e t
ved den almene formel I

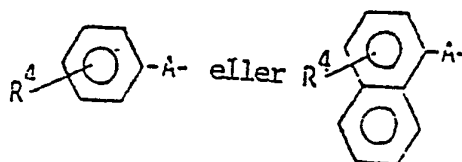


hvor i R betegner gruppen



hvor i R^1 og R^2 , der kan være ens eller forskellige, hver betegner hydrogen, lineær C_1 - C_3 -alkyl eller R^1 og R^2 sammen med det nitrogenatom, hvortil de er bundet, danner en 5- til 10-leddet, nitrogenholdig, alicyklisk, heterocyklisk ring, R^3 betegner et hydrogenatom, et halogenatom eller en lavere alkoxygruppe, A betegner gruppen $-O-(CH_2)_k-$, $-O-CH_2CH(OH)CH_2-$, $-O-CH_2CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2CH(OH)-CH_2$ eller $-O-CH_2-CH(OH)-CHOH-CH_2-$, hvor i k har værdien 3 eller 4,

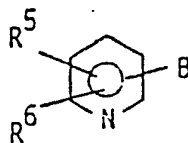
eller R betegner gruppen



hvor R^4 betegner et hydrogenatom, et fortrinsvis i parastilling til A bundet halogenatom, en lavere alkoxy- eller lavere

alkylgruppe, og A har den ovenfor angivne betydning,

eller R betegner gruppen

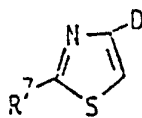


hvor R^5 og R^6 , der kan være ens eller forskellige, hver betegner et hydrogenatom, et halogenatom eller en lineær, lavere alkyl- eller lineær lavere alkoxygruppe, B kan være bundet i stilling 2, 3 eller 4 i pyridinringen og betegner gruppen

$-N-(CH_2)_1-$ eller $-(CH_2)_m$, hvor 1 har værdien 2, 3 eller 4, og

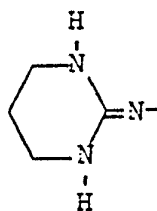
m har værdien 3, 4 eller 5, og Y betegner et hydrogenatom eller en lineær C_1 - C_3 -alkylgruppe

eller R betegner gruppen



hvor R^7 betegner gruppen $(R^1R^2)N-CH_2-$, $(H_2N)_2C=N-$,

eller



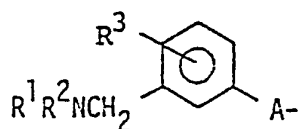
hvor R^1 og R^2 har den ovenfor angivne betydning, D betegner gruppen $CH_2-S-(CH_2)_n-$ eller $(-CH_2)_o-$, hvor n har værdien 2 eller 3, og o har værdien 2, 3 eller 4,

eller R betegner gruppen $R''-A'-B'-$, hvor R'' betegner en eventuelt med lavere alkyl, lavere alkoxy, halogen eller CF_3 substitueret phenyl- eller naphthylgruppe, A' betegner en enkeltbinding

eller betegner gruppen $-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ eller et - med en
benzylgruppe substitueret - nitrogenatom, B' betegner gruppen
-CH(Y)-S-(CH₂)_{m'}-, -CH₂-S-CH₂-CH(Y)-CH₂-, -CH₂-S-(CH(Y)-CH₂)-,
-CH₂-S-CH₂-CH(Y)-, -(CH₂)_{n''}-, -(CH₂)-CH(Y)-, -(CH₂)_{n''}-CH(Y)-,
-O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)_{o'}-, -CH₂-O-CH₂-CH(Y)-CH₂-,
-O-CH₂-CH(Y)-, -O-CH(Y)-CH₂-, -S-(CH₂)_q-, -S-CH₂-CH(Y)-,
-S-CH(Y)-CH₂- eller -S-CH₂-CH(Y)-CH₂, hvor Y betegner et hy-
drogenatom eller en lineær C₁-C₃-alkylgruppe, m' og o' har
værdien 2 eller 3, n'' og q har værdien 2, 3, 4 eller 5,

eller R betegner gruppen R'''-A''-B'', hvor R''' betegner thie-
nyl (som eventuelt er substitueret med piperidinomethyl), py-
ridyl, quinolyl eller benzimidazolyl, A'' betegner en enkelt-
binding eller gruppen -CHR^{2'} eller et - med en eventuelt med
lavere alkyl, lavere alkoxy, halogen eller CF₃ substitueret
pyridyl- eller benzylgruppe substitueret - nitrogenatom, R^{2'}
betegner thienyl eller en eventuelt med lavere alkyl, lavere
alkoxy, halogen eller CF₃ substitueret phenylgruppe, B'' beteg-
ner gruppen -CH(Y)-S-(CH₂)_{m'}-, -CH₂-S-CH₂-CH(Y)-CH₂-,
-CH₂-S-CH(Y)-CH₂-, -(CH₂)_{n''}-CH(Y)-, -CH₂-S-CH₂-CH(Y)-,
-(CH₂)_{n''}-, -O(CH₂)_{n''}-, -S-CH₂-CH(Y)-, -S-CH(Y)-CH₂-,
-S-(CH₂)_q- eller -S-CH₂-CH(Y)-CH₂-, hvor Y betegner et hydro-
genatom eller en lineær C₁-C₃-alkylgruppe, m' har værdien 2
eller 3, og n'' og q har værdien 2, 3, 4 eller 5, X betegner et
hydrogenatom eller en benzoylgruppe, p har værdien 2 eller 3,
og R' betegner et hydrogenatom eller en methylgruppe, samt
hydrater og fysiologisk acceptable salte deraf.

2. Imidazolylalkylguanidinderivater ifølge krav 1, k e n d e -
t e g n e t ved, at R betegner gruppen

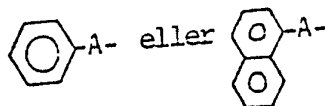


hvor

R¹ og R² sammen med nitrogenatomet danner en pyrrolidin- eller

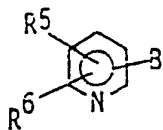
piperidinring, R^3 betegner et hydrogenatom, A betegner gruppen $-O-(CH_2)_k-$, $-O-CH_2CH(OH)CH_2-$ eller $-O-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, X og R' hver betegner et hydrogenatom, og k og p hver har værdien 3.

3. Imidazolylalkylguanidinderivater ifølge krav 1, k e n d e -
t e g n e t ved, at R betegner gruppen



hvor A har den i krav 1 angivne betydning, X og R' hver betegner et hydrogenatom, og p har værdien 3.

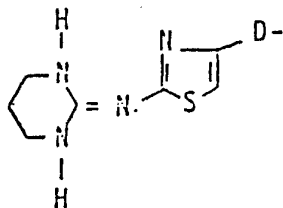
4. Imidazolylalkylguanidinderivater ifølge krav 1, k e n d e -
t e g n e t ved, at R betegner gruppen



hvor R^5 betegner et i 5-stillingen af pyridinringen bundet halogenatom eller hydrogenatom, R^6 betegner et i 3-stillingen af pyridinringen bundet hydrogenatom eller en methyl- eller methoxygruppe, B kan være bundet i stilling 2, 3 eller 4 i pyridinringen og betegner gruppen $-N-(CH_2)_3-$ eller $-(CH_2)_3-$, X
 CH_3

og R' hver betegner et hydrogenatom, og p har værdien 3.

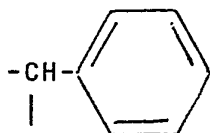
5. Imidazolylalkylguanidinderivater ifølge krav 1, k e n d e -
t e g n e t ved, at R betegner gruppen



hvor i D betegner gruppen $-\text{CH}_2\text{S}-(\text{CH}_2)_2-$ eller $-(\text{CH}_2)_3$, R' betegner et hydrogenatom, og p har værdien 3.

6. Imidazolylalkylguanidinderivater ifølge krav 1, kendes tegnet ved, at R betegner gruppen $\text{R}''-\text{A}'-\text{B}'-$, hvor R'' betegner en eventuelt med lavere alkyl, lavere alkoxy, halogen eller CF_3 substitueret phenylgruppe, A' betegner et med en benzylgruppe substitueret nitrogenatom, B' betegner gruppen $-(\text{CH}_2)_{n''}-$, hvor n'' har værdien 2 eller 3, X og R' hver betegner et hydrogenatom, og p har værdien 3.

7. Imidazolylalkylguanidinderivater ifølge krav 1, kendes tegnet ved, at R betegner gruppen $\text{R}''-\text{A}'-\text{B}'-$, hvor R'' betegner en eventuelt med lavere alkyl, lavere alkoxy, halogen eller CF_3 substitueret phenylgruppe, A' betegner gruppen



B' betegner gruppen $-(\text{CH}_2)_{n''}-$, hvor n'' har værdien 2, 3 eller 4, X og R' hver betegner et hydrogenatom, og p har værdien 3.

8. Imidazolylalkylguanidinderivater ifølge krav 1, kendes tegnet ved, at R betegner gruppen $\text{R}'''-\text{A}''-\text{B}''-$, hvor R''' er pyridyl, A'' betegner en enkeltbinding i stilling 2, 3 eller 4 i pyridinringen, B'' betegner gruppen $-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_{m'}-$ eller $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Y})-\text{CH}_2-$, hvor m' og Y har de ovenfor angivne betydninger, og X og R' hver betegner et hydrogenatom, og p har værdien 3.

9. Imidazolylalkylguanidinderivater ifølge krav 1, kendes tegnet ved, at R betegner gruppen $\text{R}'''-\text{A}''-\text{B}''-$, hvor R''' betegner en pyridinring, A'' betegner gruppen $-\text{CHR}^{2'}$, hvor $\text{R}^{2'}$ er som defineret i krav 1, B'' betegner gruppen $-(\text{CH}_2)_{n''}-$, hvor n'' har den i krav 1 angivne betydning, X og R' hver betegner et hydrogenatom, og p har værdien 3.

10. Imidazolyalkylguanidinderivater ifølge krav 1, k e n -
d e t e g n e t ved, at R betegner gruppen R'''-A"-B"-, hvor
R''' betegner en pyridinring, A" betegner en enkeltbinding i
stilling 3 eller 4 i pyridinringen, B" betegner gruppen
5 -(CH₂)_n"-, hvor n" har den i krav 1 angivne betydning, X og R'
hver betegner et hydrogenatom, og p har værdien 3.

11. Imidazolyalkylguanidinderivater ifølge krav 1, k e n -
d e t e g n e t ved, at R betegner gruppen R'''-A"-B"-, hvor
10 R''' betegner en pyridinring, A" betegner et - med en eventuelt
med lavere alkyl, lavere alkoxy, halogen eller CF₃ substitue-
ret pyridyl- eller benzylgruppe - substitueret nitrogenatom,
B" betegner gruppen -(CH₂)_n"-, hvor n" har den i krav 1 angiv-
ne betydning, X og R' hver betegner et hydrogenatom, og p har
15 værdien 3.

12. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at
den er valgt blandt

20 N-[2-[(N-5-methyl-pyridin-2-yl)methylamino]propyl]-N'-[3-(1H-
imidazol-4-yl)propyl]guanidin og de fysiologisk acceptable
salte deraf,

25 N-[4-(5-brom-3-methyl-pyrid-2-yl)butyl]-N'-[3-(1H-imidazol-4-
yl)-propyl]guanidin og de fysiologisk acceptable salte deraf,

N-[4-(3-pyridyl)butyl]-N'-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin
og de fysiologisk acceptable salte deraf,

30 N-[2-[(2-dimethylaminomethyl-5-methyl-imidazol-4-yl)methyl-
thio]-ethyl]-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin og de fysio-
logisk acceptable salte deraf,

35 N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-(3,3-diphenylpropyl)guanidin og
de fysiologisk acceptable salte deraf,

N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-[(1-phenylethyl)thio]ethyl]-
guanidin og de fysiologisk acceptable salte deraf,

N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-[(pyrid-3-yl)methylthio]-ethyl]guanidin og de fysiologisk acceptable salte deraf,

N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-(2-thenylthio)ethyl]guanidin og de fysiologisk acceptable salte deraf,

N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-[1-methyl-2-[(pyrid-2-yl)methylthio]ethyl]guanidin og de fysiologisk acceptable salte deraf,

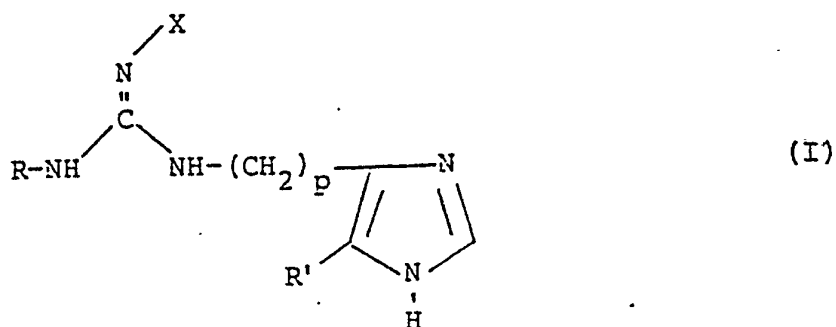
N-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N'-[3-phenyl-3-(pyrid-2-yl)propyl]guanidin og de fysiologisk acceptable salte deraf,

N-[3-(4-chlorphenyl)-3-(pyrid-2-yl)propyl]-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin og de fysiologisk acceptable salte deraf,

N-[3-(4-bromphenyl)-3-(pyrid-2-yl)propyl]-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin og de fysiologisk acceptable salte deraf og

N-[3-(4-fluorphenyl)-3-(pyrid-2-yl)propyl]-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin og de fysiologisk acceptable salte deraf.

13. Fremgangsmåde til fremstilling af imidazolylalkylguanidin-derivater med den almene formel I

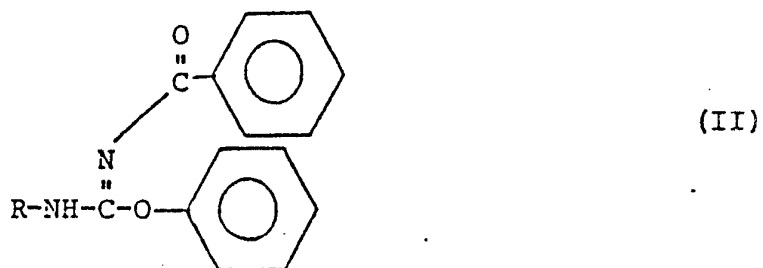


hvor i R, X, R' og p er som defineret i krav 1, samt hydrater og fysiologisk acceptable salte deraf,

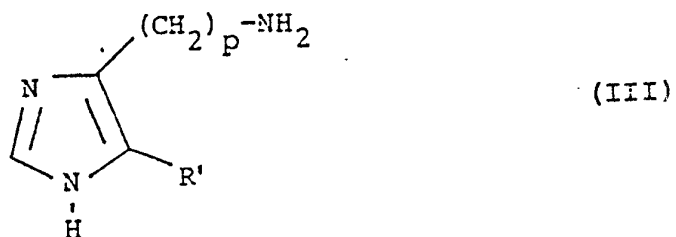
kendte tegn ved, at man

a) til fremstilling af forbindelser med den almene formel I, hvori R, A, B, p og R' er som defineret i krav 1, og X betegner en benzoylgruppe,

(a₁) omsætter en forbindelse med den almene formel II

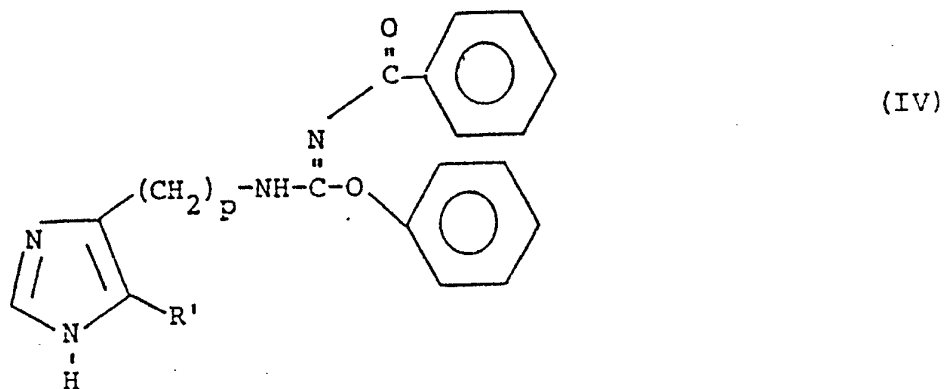


hvor R har den ovenfor angivne betydning, med en forbindelse med den almene formel III



hvor R' og p har de ovenfor angivne betydninger, til en forbindelse med den almene formel I, eller

(a₂) omsætter en forbindelse med den almene formel IV



hvor R' og p har de ovenfor angivne betydninger, med en forbindelse med den almene formel V

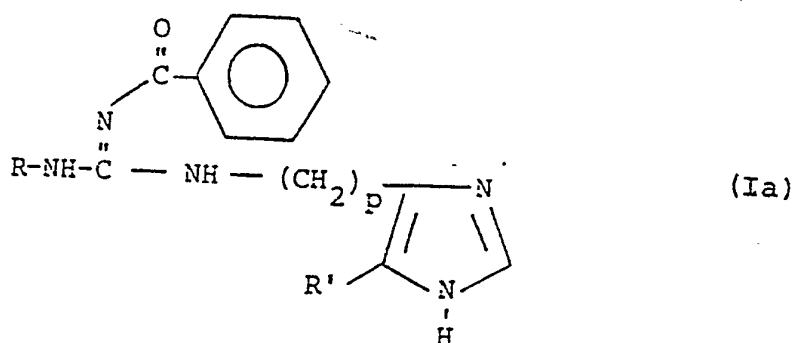


(V)

hvor R har den ovenfor angivne betydning, til en forbindelse med den almene formel I, eller

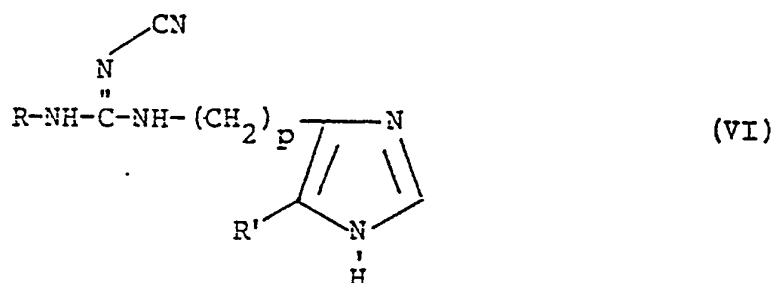
b) til fremstilling af forbindelser med den almene formel I, hvor R , A , B , p og R' er som defineret ovenfor, og X betegner et hydrogenatom,

(b₁) hydrolyserer en forbindelse med den almene formel Ia



hvor R , p og R' har de ovenfor angivne betydninger til en forbindelse med den almene formel (I), eller

(b₂) hydrolyserer en forbindelse med den almene formel VI



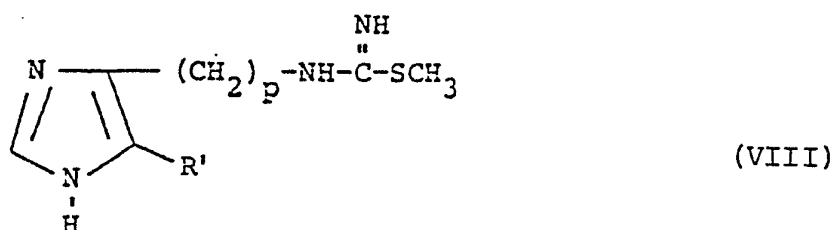
hvor R , p og R' har de ovenfor angivne betydninger, ved hjælp af en syre til en forbindelse med den almene formel I, eller

(b₃) omsætter en forbindelse med den almene formel VII



hvor R har den ovenfor angivne betydning, med en forbindelse med den ovenfor anførte almene formel III, hvor R' og p har de ovenfor angivne betydninger, til en forbindelse med den almene formel I, eller

(b₄) omsætter en forbindelse med den almene formel VIII



hvor R' og p har de ovenfor angivne betydninger, med en forbindelse med den ovenfor anførte almene formel V, hvor R har den ovenfor angivne betydning, til en forbindelse med den almene formel I,

og at man eventuelt omdanner de under a) og b) opnåede forbindelser på i og for sig kendt måde til deres fysiologisk acceptable salte.

14. Lægemiddel, kendt ved, at det indeholder en forbindelse ifølge krav 1 - 12 og mindst én inert, farmaceutisk acceptabel bærer eller ét inert, farmaceutisk acceptabelt fortyndingsmiddel.