

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 781230 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 781230

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC¹)
C07D 0/

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 20.04.1978

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 20.04.1978

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 21.10.1978

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

20.04.1977 GB 16389/77

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Imperial Chemical Industries Limited**, Imperial Chemical House, Millbank London SW1, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 • **ICI Americas INC**, Concord Pike and Murphy Road, Wilmington, Del. 19897, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Yellin, Tobias Oregon**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • **Gilman, David John**, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 • **Jones, Derrick Fleet**, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

4 • **Wardleworth, James Michael**, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Guanidiini-johdannaisia

Guanidin-derivat

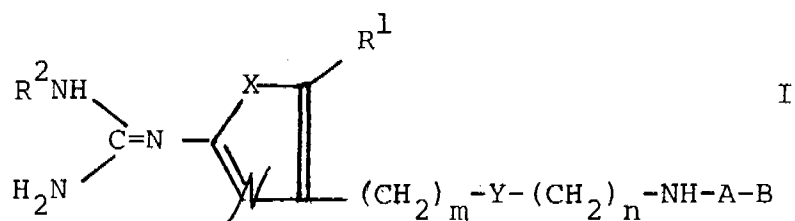
1. Imperial Chemical Industries Limited, Imperial Chemical House,
Millbank, Lontoo SW1P 3JP, Englanti
2. ICI Americas Inc., Concord Pike and New Murphy Road, Wilmington,
Delaware 19897, Yhdysvallat

Guanidiini-johdannaisia - Guanidin-derivat

⁵ ~~Keksinnön kohteena on~~ ^{toista} guanidiini-johdannaisia, jotka ovat histamiinia H-2 vastustavia aineita ja jotka estävät vatsahapon erittymistä. Oletetaan, että fysiologisesti vaikuttava yhdiste ^{histamiini} ~~histamiini~~, jota esiintyy luonnossa eläimen kehossa, pystyy yhdistymään, käyttäessään aktiivisuuttaan, tiettyjen spesifisten reseptorien kanssa, joista ainakin kaksi ovat selvästi erotettavia ja erillisiä tyyppejä. Ensimmäinen on nimitetty H-1 reseptoriksi (Ash ja Schild, Brit. J. Pharmac., 1966, 27, 427) ja histamiinin vaikutuksen tällä reseptorilla estävät (sitä vastustavat) klassiset "antihistamiini"-lääkkeet, kuten mepyramiini. Toinen histamiinireseptori on nimitetty H-2 reseptoriksi (Black et al. Nature, 1972, 236, 385) ja histamiinin vaikutus tällä reseptorilla estyy sellaisilla lääkkeillä kuin simetidiini. On tunnettua, että eräs seurauksista histamiinin vaikutuksen estymisestä H-2 reseptorilla on vatsahapon erittymisen estyminen ja yhdiste, jolla on tämä kyky, on sentähden käyttökelpoinen hoidettaessa sulatushaavaumia ja muita tiloja, joita mahanesteen happamuus aiheuttaa tai kiihdyttää.

UK-patenteissa 1. 338.169 ja 1.397.436 kuvataan histamiini H-2 reseptoria vastustavia aineita, jotka ovat imidiatsoli- ja tiatsoli-johdannaisia, joissa on sivuketju 4-asemassa, jonka ketjun päähän on liittynyt esimerkiksi urea, tiourea, guanidiini tai N-syaani guanidiini. Nyt on keksitty, että jos valinnaisesti substituoitu guanidiini-radikaali liitetään tällaisten yhdisteiden 2-asemaan, syntyy yhdisteitä, jotka ovat voimakkaita histamiini H-2 reseptoria vastustavia aineita.

Keksinnön mukaisesti tarjotaan guanidiini-johdannainen, jolla on kaava I:



jossa X on rikkiatomi tai NH-radikaali; Y on happi- tai rikkiatomi, suora sidos, metyleeni- tai sulfinyyiliradikaali tai cis- tai trans-vinyleeniradikaali; m on 0-4 ja n on 1-4, edellyttäen, että kun Y on rikki- tai happiatomi tai sulfinyyiliradikaali, on m 1-4, ja kun Y on happiatomi tai sulfinyyiliradikaali, on n 2-4; R¹ on vety- tai halogeeni-atomi tai alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia; R² on vety-atomi, alkyyliradikaali, jossa on 1-10 hiiliatomia, alkanoyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia tai aroyyliradikaali, jossa on 7-11 hiiliatomia; A on 3,4-dioksosyklobuten-1,2-diiyli-radikaali tai radikaali, jolla on kaava C=Z, jossa Z on happi- tai rikkiatomi, tai radikaali, jolla on kaava NCN, NNO₂, CHNO₂, NCONH₂, C(CN)₂, NCOR³, NCO₂R³, NSO₂E³ tai NR⁴, joissa R³ on alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia tai 6-12 hiiliatomia sisältävä aryyli-radikaali ja R⁴ on vetyatomi ja alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia; B on alkoksi tai alkyylitioradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia, tai radikaali, jolla on kaava NR⁵R⁶, jossa R⁵ ja R⁶, jotka ovat samoja tai erilaisia, ovat vetyatomia, alkyyliradikaaleja, joissa on 1-10 hiiliatomia, alkenyyli-radikaaleja, joissa on 3-10 hiiliatomia ja joissa kaksoissidos on erotettu NR⁵R⁶:n tyyppiatomista ainakin yhdellä hiiliatomilla, sykloalkyyli-radikaaleja, joissa on 3-8 hiiliatomia, (primäärisiä hydroksi)-alkyyli-

radikaaleja, joissa on 2-6 hiiliatomia ja joissa happiatomi on erotettu NR^5R^6 :n tyypiatomista ainakin kahdella hiiliatomilla, alkoksialkyyli- ja dialkyyliaminoalkyyli- radikaaleja, joissa on 3-10 hiiliatomia ja joissa happiatomi on erotettu NR^5R^6 :n tyypiatomista ainakin kahdella hiiliatomilla, alkyyliaminoalkyyli- radikaaleja, joissa on 3-10 hiiliatomia ja joissa tyypiatomi on erotettu NR^5R^6 :n tyypiatomista ainakin kahdella hiiliatomilla; tai dialkyyliaminoalkyyli- radikaaleja, joissa on 4-10 hiiliatomia ja joissa tyypiatomi on erotettu NR^5R^6 :n tyypiatomista ainakin kahdella hiiliatomilla; ja sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja.

On ymmärrettävä, että edellä esitetyssä kaavassa I ja kautta koko tämän selityksen, vaikkakin kaksoissidokset kummassakin sivuketjussa on liitetty erikoisasemiin, erilaiset muut tautomeeriset muodot ovat mahdollisia ja tällaiset tautomeeriset muodot kuuluvat tämän keksinnön piiriin mitä tulee sekä keksinnön yhdisteisiin että valmistusmenetelmiin.

Eräs erikoismerkitys R^1 :lle, kun se on halogeeniatomi tai alkyyli- ja dialkyyli- radikaali, on bromiatomi tai metyyli- ja dialkyyli- radikaali.

Erikoinen merkitys R^2 :lle, kun se on alkyyli-, alkanoyyli- tai aroyyli- ja dialkyyli- radikaali, on metyyli-, n-butyyli-, asetyyli-, propionyyli- tai bentsoyyli-.

Erikoinen merkitys R^3 :lle on metyyli- tai p-tolyyli- ja dialkyyli- radikaali.

Erikoinen merkitys R^4 :lle on metyyli- ja dialkyyli- radikaali.

Erikoinen merkitys B:lle, kun se on alkoksi- tai alkyyli- ja dialkyyli- radikaali, on metoksi-, etoksi tai metyyli- ja dialkyyli- radikaali.

Erikoinen merkitys R^5 ja R^6 :lle, kun se on alkyyli-, alkenyyli-, sykloalkyyli-, (primäärinen hydroksi)alkyyli-, alkoksialkyyli- tai dialkyyliaminoalkyyli-, on metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, i-propyyli-, n-heksyyli-, allyyli-, sykloheksyyli-, 2-hydroksietyyli-, 3-hydroksi-propyyli-, 2-metoksietyyli- tai 2-dimetyyliaminoetyyli-.

Seuraavassa esitetään 8 edullista kaavan I guanidiini-johdannaisen erikoispiirrettä. Kun joku näistä kahdeksasta erikoispiirteestä toteutuu, joko pelkästään tai yhdistelmänä edellä lueteltujen

kaavan I guanidiini-johdannaisen muiden yleisten piirteiden kanssa, saadaan edullisia yhdisteiden alaryhmiä edellä esitetyn yleisen määritelmän puitteissa..

1. X on rikkiatomi.
2. R^1 on vetyatomi.
3. R^2 on vetyatomi tai alkyyliradikaali.
4. B on radikaali, jolla on kaava NR^5R^6 , jossa R^6 on vetyatomi.
5. B on alkoksi- tai alkyylitoradikaali.
6. A on 3,4-dioksosyklobuten-1,2-diiyli-radikaali tai radikaali, jolla on kaava $C=Z$, jossa Z on happi- tai rikkiatomi, tai radikaali, jolla on kaava NGN , NNO_2 tai $CHNO_2$.
7. Y on rikkiatomi ja m on 1 ja n on 2, tai Y on suora sidos ja m on 2 ja n on 2.
8. B on radikaali, jolla on kaava NR^5R^6 , jossa R^5 on metyyli-radikaali ja R^6 on vetyatomi.

Seuraavan ryhmän yhdisteet ovat erityisen edullisia:

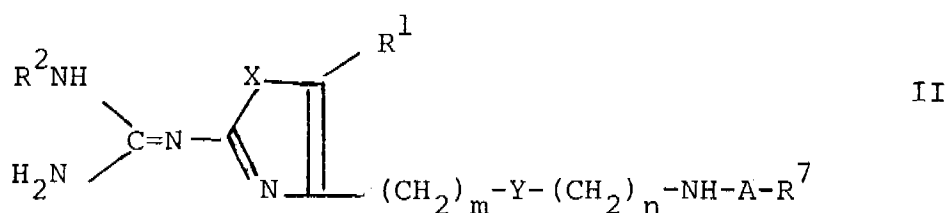
2-guanidiini-4- $\sqrt{2}$ -(2-syaani-3-etyyliguanidiini)etyylitiometyyli $\sqrt{7}$ tiatsoli;
 2-guanidiini-4- $\sqrt{2}$ -(2-syaani-3-metyyliguanidiini)etyylitiometyyli $\sqrt{7}$ tiatsoli;
 2-guanidiini-4- $\sqrt{2}$ -(2-nitroguanidiini)etyylitiometyyli $\sqrt{7}$ -tiatsoli;
 2-guanidiini-4- $\sqrt{2}$ -(2-syaniguanidiini)etyylitiometyyli $\sqrt{7}$ -tiatsoli;
 2-guanidiini-4- $\sqrt{2}$ -(2-syaani-3-(2-hydroksietyyli)guanidiini)-etyylitiometyyli $\sqrt{7}$ tiatsoli;
 2-guanidiini-4- $\sqrt{4}$ -(2-syaani-3-metyyliguanidiini)butyyli $\sqrt{7}$ tiatsoli;
 2-(2-metyyliguanidiini)-4- $\sqrt{4}$ -(2-syaani-3-metyyliguanidiini)butyyli $\sqrt{7}$ tiatsoli;
 1- $\sqrt{4}$ -(2-guanidiinitiatoli-4-yyli)butyyliamino $\sqrt{7}$ -1-metyyliamino-2-nitroetyleni;
 2-guanidiini-4- $\sqrt{4}$ -(2-nitroguanidiini)butyyli $\sqrt{7}$ tiatsoli;
 1- $\sqrt{4}$ -(2-guanidiinitiatoli-4-yyli)butyyliamino $\sqrt{7}$ -2-metyyliaminosyklobuteeni-3,4-dioni; ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happo-additiosuolat.

Keksinnön guanidiini-johdannaisen sopiva farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola, on esimerkiksi suola, joka on muodostettu kloorivetyhapon, bromivetyhapon, fosforihapon, rikkihapon, etikkahapon, sitruunahapon tai maleiinihapon kanssa.

Keksinnön guanidiini-johdannaista voidaan valmistaa menetelmiin, jotka sinänsä tunnetaan kemiallisesti vastaavien yhdisteiden valmistamiseksi. Seuraavat menetelmät, joissa X, Y, m, n, A, B, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ ja R⁶ tarkoittavat samaa kuin edellä ellei toisin ole esitetty, tarjotaan sentähden keksinnön lisäkohdiksi.

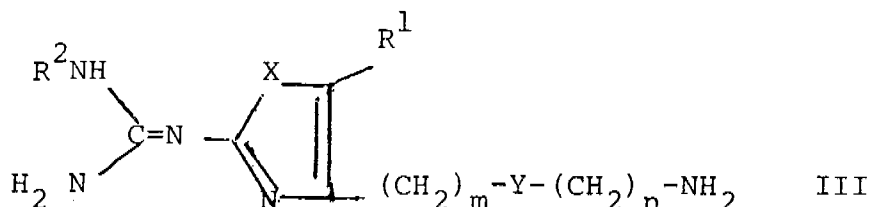
Keksinnön menetelmä on tunnettu siitä, että

(a) saatetaan yhdiste, jolla on kaava II:



jossa R⁷ on korvattavissa oleva radikaali, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava B-H;

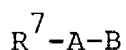
(b) niitä yhdisteitä varten, joissa A on radikaali, jolla on kaava C=Z, jossa Z on rikki- tai happiatomi, ja B on radikaali, jolla on kaava NR⁵R⁶, jossa R⁶ on vetyatomi ja R⁵ tarkoittaa samaa kuin edellä lukuunottamatta hydroksialkyyliä tai alkyyliaminoalkyyliä, saatetaan yhdiste, jolla on kaava III:



reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava $R^8N=C=D$, jossa D on happi- tai rikkiatomi ja R^8 on vetyatomi tai alkyyli, alkenyyli, sykloalkyyli, alkoksialkyyli tai dialkyyliaminoalkyyli;

(c) niitä yhdisteitä varten, joissa A on radikaali, jolla on kaava $C=Z$, jossa Z on radikaali, jolla on kaava NCN , ja B on radikaali, jolla on kaava NR^5R^6 , jossa R^5 ja R^6 ovat vetyatomeja, saatetaan yhdiste, jolla on kaava III reagoimaan disyaani-imidin tai sen suolan kanssa;

(d) saatetaan yhdiste, jolla on kaava III reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava IV;



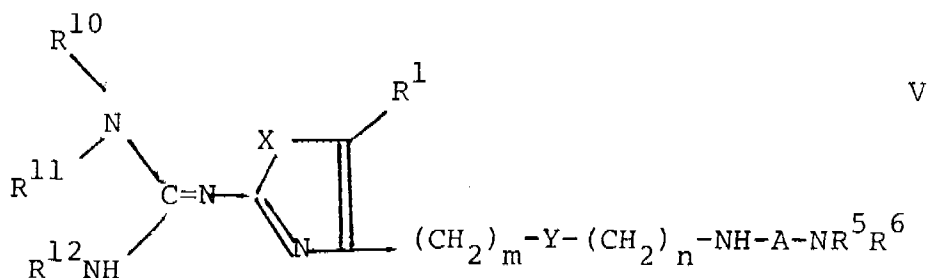
IV,

jossa R^7 on korvattavissa oleva radikaali;

(e) niitä yhdisteitä varten, joissa R^2 on vetyatomi tai alkyyliradikaali, A on radikaali, jolla on kaava $C=Z$, jossa Z on radikaali, jolla on kaava $NCONH_2$, ja B on radikaali, jolla on kaava NR^5R^6 , hydrolysoidaan kaavan I yhdiste, jossa R^2 on vetyatomi tai alkyyliradikaali, A on radikaali, jolla on kaava $C=Z$, jossa Z on radikaali, jolla on kaava NCN , ja B on radikaali, jolla on kaava NR^5R^6 ;

(f) niitä yhdisteitä varten, joissa R^2 on alkanoyyli- tai aroyyli-radikaali, saatetaan yhdiste, jolla on kaava I, jossa R^2 on vetyatomi, reagoimaan hapon kanssa tai asyloivan aineen kanssa, joka on johdettu haposta, jolla on kaava R^9CO_2H , jossa R^9 on vetyatomi, alkyyliradikaali, jossa on 1-9 hiiliatomia, tai aryyli-radikaali, jossa on 6-10 hiiliatomia;

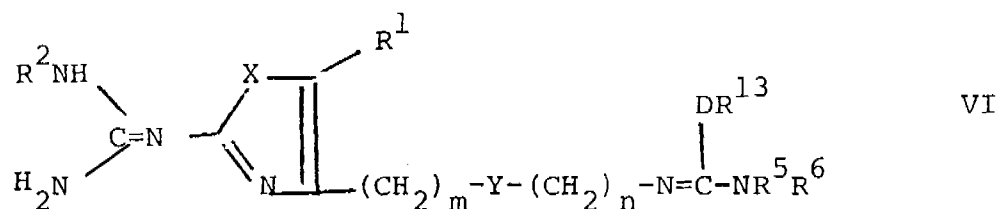
(g) niitä yhdisteitä varten, joissa R^2 on vetyatomi tai alkyyliradikaali, ja B on radikaali, jolla on kaava NR^5R^6 , hydrolysoidaan yhdiste, jolla on kaava V:



jossa R^{10} on vetyatomi tai alkyyliradikaali, jossa on 1-10 hiiliatomia, toinen R^{11} :sta ja R^{12} :sta on alkanoyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia, tai aroyyliradikaali, jossa on 7-11 hiiliatomia, ja toinen on vetyatomi;

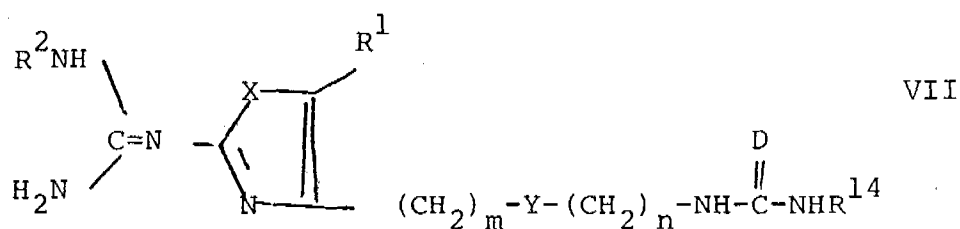
(h) niitä yhdisteitä varten, joissa Y on sulfinyyyliradikaali, hapetetaan yhdiste, jolla on kaava I, jossa Y on rikkiatomi;

(i) niitä yhdisteitä varten, joissa A on radikaali, jolla on kaava $C=Z$, jossa Z on happiatomi, ja B on radikaali, jolla on kaava NR^5R^6 , hydrolysoidaan yhdiste, jolla on kaava VI:



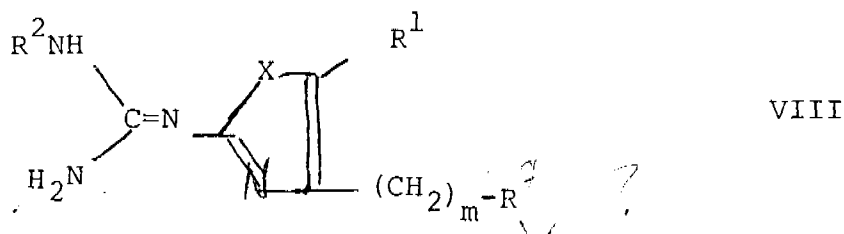
jossa D on happi- tai rikkiatomi, ja R^{13} on alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia;

(j) niitä yhdisteitä varten, joissa A on radikaali, jolla on kaava $C=Z$, jossa Z on radikaali, jolla on kaava NR^4 , ja B on alkoksi tai alkyylitio, joissa on 1-6 hiiliatomia, alkyloidaan yhdiste, jolla on kaava VII:

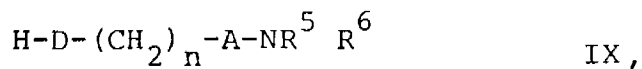


jossa D on happi- tai rikkiatomi ja R^{14} on vetyatomi tai alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia;

(k) niitä yhdisteitä varten, joissa Y on rikki- tai happiatomi ja B on radikaali, jolla on kaava NR^5R^6 , saatetaan yhdiste, jolla on kaava VIII:

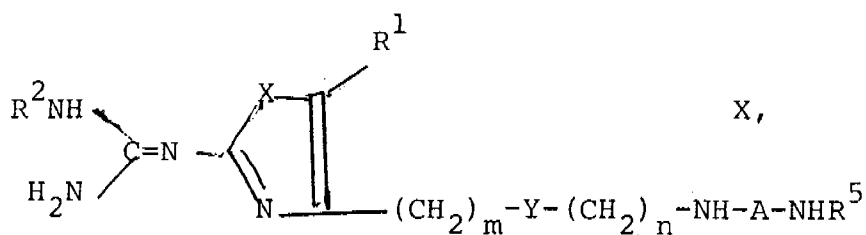


jossa R^7 on korvattavissa oleva radikaali, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava IX:



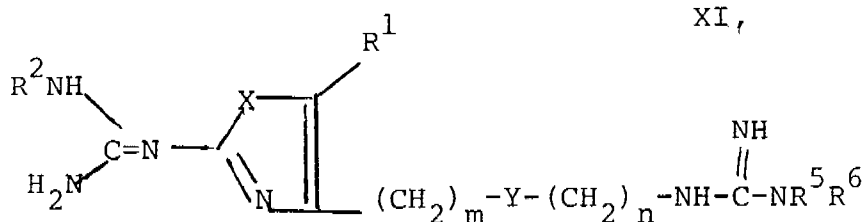
jossa D on happi- tai rikkiatomi;

(1) niitä yhdisteitä varten, joissa B on radikaali, jolla on kaava NR^5R^6 , jossa ainakin toinen R^5 :stä ja R^6 :stä on muu kuin vetyatomi, saatetaan yhdiste jolla on kaava X:



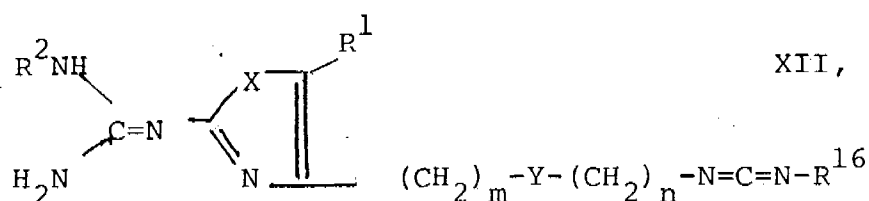
reagoimaan alkyloivan aineen kanssa, joka on johdettu $R^{15}-H$:stä, jossa R^{15} on alkyyli, alkenyyli, sykloalkyyli, hydroksialkyyli, alkoksialkyyli, alkyyliaminoalkyyli tai dialkyyliaminoalkyyli;

(m) niitä yhdisteitä varten, joissa A on radikaali, jolla on kaava $C=Z$, jossa Z on radikaali, jolla on kaava NCN , $NCOR^3$, NCO_2R^3 tai NSO_2R^3 , ja B on radikaali, jolla on kaava NR^5R^6 , saatetaan yhdiste, jolla on kaava XI



reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava R^7CN , R^7COR^3 , $R^7CO_2R^3$ tai $R^7SO_2R^3$, joissa R^7 on korvattavissa oleva radikaali;

(n) niitä yhdisteitä varten, joissa A on radikaali, jolla on kaava $C=Z$, jossa Z on radikaali, jolla on kaava NCN , $NCOR^3$, NCO_2R^3 tai NSO_2R^3 , ja B on radikaali, jolla on kaava NR^5R^6 , jossa R^6 on vetyatomi, saatetaan yhdiste, jolla on kaava XIII:



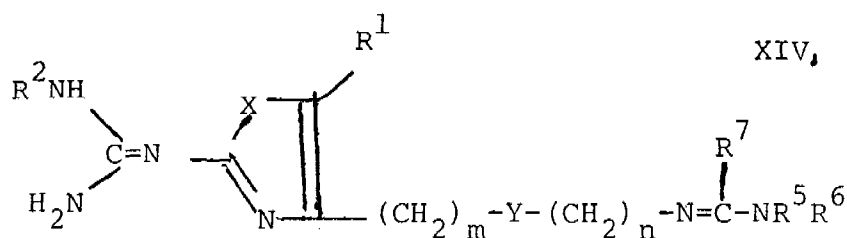
jossa R^{16} on joko kaavan R^5 radikaali tai radikaali, jolla on kaava CN , COR^3 , CO_2R^3 tai SO_2R^3 , reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava H_2N-R^{17} , jossa R^{17} on joko radikaali, jolla on kaava CN , COR^3 , CO_2R^3 , tai vastaavasti kaavan R^5 radikaali;

(o) niitä yhdisteitä varten, joissa A on radikaali, jolla on kaava $C=Z$, jossa Z on radikaali, jolla on kaava NCN , $NCOR^3$, NCO_2R^3 tai NSO_2R^3 , ja B on radikaali, jolla on kaava NR^5R^6 , jossa on vetyatomi, saatetaan yhdiste, jolla on kaava XIII reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava XIII:



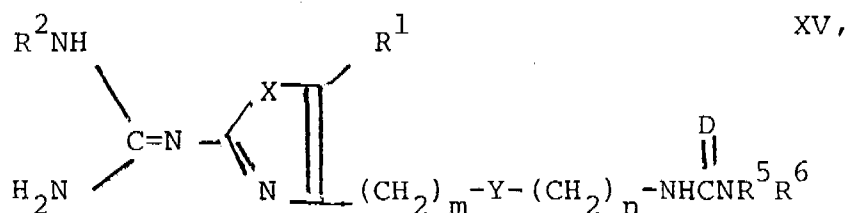
jossa R^{18} on radikaali, jolla on kaava CN , COR^3 , CO_2R^3 tai SO_2R^3 ;

(p) niitä yhdisteitä varten, joissa A on radikaali, jolla on kaava $C=Z$, jossa Z on radikaali, jolla on kaava NCN , $NCONH_2$, $NCOR^3$, NCO_2R^3 , tai NR^4 , ja B on radikaali, jolla on kaava NR^5R^6 , saatetaan yhdiste, jolla on kaava XIV:



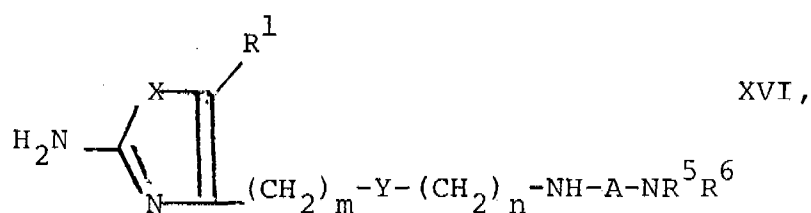
jossa R^7 on korvattavissa oleva radikaali, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava H_2NCN , H_2NCONH_2 , H_2NCOR^3 , $H_2NCO_2R^3$, $H_2NSO_2R^3$ tai H_2NR^4 ;

(q) niitä yhdisteitä varten, joissa A on radikaali, jolla on kaava $C=Z$, jossa Z on radikaali, jolla on kaava NCN , $NCOR^3$, NCO_2R^3 tai NSO_2R^3 , ja B on radikaali, jolla on kaava NR^5R^6 , saatetaan yhdiste, jolla on kaava XV:



jossa D on rikki- tai happiatomi, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava H_2NCN , H_2NCOR^3 , $H_2NCO_2R^3$ tai $H_2NSO_2R^3$; tai

(r) niitä yhdisteitä varten, joissa B on radikaali, jolla on kaava NR^5R^6 , saatetaan molekyyli, jolla on kaava



reagoimaan molekyylin kanssa, jolla on kaava XVII:



jossa R^7 on korvattavissa oleva radikaali.

Kun keksinnön menetelmällä valmistuu kaava I yhdiste vapaan emäksen muodossa ja halutaan happoadditiosuolaa, saatetaan kaavan I yhdiste vapaan emäksen muodossa reagoimaan hapon kanssa, joka antaa farmaseuttisesti hyväksyttävän anionin.

Menetelmä (a) voidaan toteuttaa käyttäen B-H:n ylimäärää, ts. käyttäen ylimäärin amiinia R^5R^6NH , valinnaisesti laimentimen tai liuottimen, kuten veden, metanolin, etanolin tai pyridiinin läsnäollessa, tai käyttäen ylimäärin alkoholia $R^{13}OH$ tai tiolia $R^{13}SH$, joissa R^{13} on 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyliradikaali, edullisesti suolan, kuten natriumsuolan, muodossa, samassa alkoholissa tai tiolissa laimentimena tai liuottimena. R^7 on edullisesti alkoksi- tai alkyylitoradikaali, esimerkiksi metoksi; etoksi tai metyyylitio tai amino. Menetelmää voidaan kiihdyttää tai täydentää tuomalla lämpöä, esimerkiksi kuumentamalla laimentimen tai liuottimen kiehumapisteeseen.

Menetelmä (b) voidaan toteuttaa käyttäen ylimäärin isosyanaattia tai isotiosyanaattia $R^8N=C=D$. Kun D on rikkiatomi, saatetaan reaktio edullisesti tapahtumaan laimentimessa tai liuottimessa, kuten metanolissa tai etanolissa. Kun D on happiatomi, täytyy käyttää ei-alkoholilaimenninta tai-liuotinta.

Menetelmä (c) voidaan toteuttaa käyttäen disyaani-imidin natriumsuolaa laimentimessa tai liuottimessa, kuten n-butanolissa. Reaktiota voidaan kiihdyttää tai täydentää tuomalla lämpöä, esimerkiksi kuumentamalla laimentimen tai liuottimen kiehumapisteeseen.

Menetelmä (d) voidaan toteuttaa käyttäen ylimäärin kaavan IV yhdistettä laimentimessa tai liuottimessa, kuten metanolissa, etanolissa tai asetonitriilissä. R^7 on edullisesti alkoksi tai alkyylitio, esimerkiksi metoksi, etoksi tai metyyylitio. Reaktio voidaan kiihdyttää tai täydentää lämpöä tuomalla, esimerkiksi kuumentamalla laimentimen tai liuottimen kiehumispisteeseen.

Menetelmä (e) voidaan toteuttaa käyttäen laimeata mineraalihappoa, esimerkiksi laimeata kloorivetyhappoa, laimentimessa tai liuottimessa, kuten vedessä. Reaktiota voidaan kiihdyttää tai täydentää

tuomalla lämpöä, esimerkiksi kuumentamalla laimentimen tai liuottimen kiehumapisteeseen.

Menetelmä (f) voidaan toteuttaa inertissä laimentimessa tai liuottimessa ja emäksen läsnäollessa huoneen lämpötilassa tai sen alapuolella. Laimennin tai liuotin on edullisesti pyridiini, joka myös toimii emäksenä. Reaktio saatetaan edullisesti tapahtumaan käyttäen asyloivana aineena happokloridia tai happoanhydridiä.

Menetelmässä (g) on R^{11} tai R^{12} edullisesti asetyyli, propionyyli tai bentsoyyli. Menetelmä voidaan toteuttaa käyttäen laimeata emästä, kuten natriumhydroksidia laimentimessa tai liuottimessa, kuten vesipitoisessa metanolissa tai vesipitoisessa etanolissa.

Menetelmä (h) voidaan toteuttaa käyttäen heikkoa hapetinta, kuten natriummetaperjodaattia laimentimessa tai liuottimessa, kuten vesipitoisessa metanolissa tai vesipitoisessa etanolissa.

Menetelmä (i) voidaan toteuttaa käyttäen heikkoa vesipitoista emästä, esimerkiksi vesipitoista natriumkarbonaattia. Reaktiota voidaan kiihdyttää tai täydentää tuomalla lämpöä, esimerkiksi kuumentamalla 100°C :seen.

Menetelmässä (j), kun D on rikkiatomi, saatetaan reaktio edullisesti tapahtumaan käyttäen alkyylihalidia, esimerkiksi alkyylijodidia laimentimessa tai liuottimessa, kuten etanolissa. Reaktiota voidaan kiihdyttää tai täydentää tuomalla lämpöä.

Menetelmässä (k) on R^7 edullisesti halogeeniatomi, esimerkiksi kloori- tai bromiatomi tai trifenyylifosfoniumradikaali.

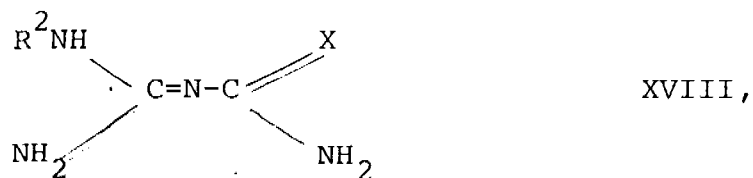
Menetelmässä (l) alkyyloimisaine, joka on johdettu R^{15} -H:sta, on edullisesti vastaava halidi.

Menetelmässä (m) on korvattava radikaali edullisesti halogeeniatomi.

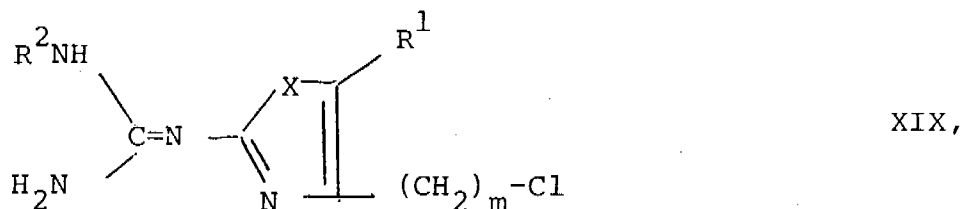
Menetelmässä (p) on R^7 edullisesti halogeeniatomi tai alkoksi tai alkyytio.

Menetelmässä (r) on R^7 edullisesti alkoksi tai alkyylitio.

Kun Y on rikki- tai happiatomi, voidaan III lähtöaine, jota käytetään menetelmissä (b), (c), (d) tai (o), valmistaa saattamalla diklooriketoni, jolla on kaava $\text{ClCHR}^1\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{Cl}$, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava XVIII:

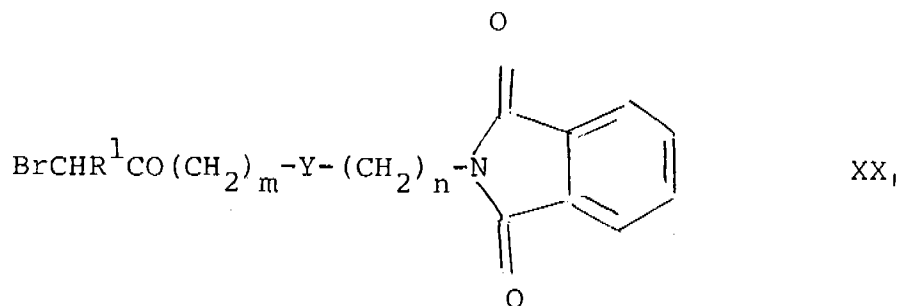


mitä seuraa tuoteyhdisteen, jolla on kaava XIX:

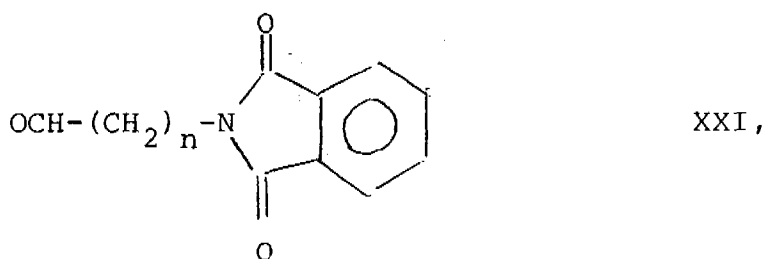


saattaminen, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava $\text{HD}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$, jossa D on happi- tai rikkiatomi, kuten on esitetty esimerkiksi esimerkeissä 1, 5 tai 18.

Kun Y on suora sidos, metyleeniradikaali tai cis- tai trans-vi-nyleeniradikaali, voidaan kaavan III lähtöaine, jota käytetään menetelmässä (b), (c) tai (d), valmistaa saattamalla bromiketoni, jolla on kaava XX:



reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on edellä annettu kaava XVIII, mitä seuraa ftaali-imido-jäännöksen hydrolyysi kuten esimerkiksi on esitetty esimerkeissä 26, 28 tai 36. Kun Y on cis - tai trans-vinyleeniradikaali, voidaan kaava XX lähtöaine valmistaa Wittig-reaktiolla, esimerkiksi saattamalla yhdiste, jolla on kaava $\text{BrCHR}^1\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{CH}=\text{P}(\text{Ph})_3$, reagoimaan aldehydin kanssa, jolla on kaava XXI:



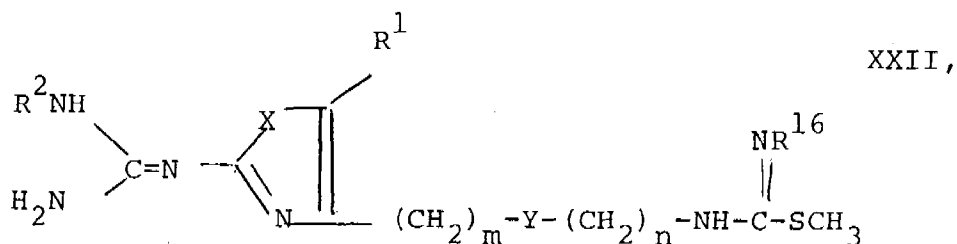
kuten on esitetty esimerkiksi esimerkeissä 44 tai 46, mitä seuraa, jos on tarpeen, kaksoissidoksen isomerointi.

Kaavan III lähtöaine, jossa R^1 on halogeeniatomi, voidaan valmistaa halogenoimalla yhdiste, jolla on kaava III, jossa R^1 , on vetyatomi, esimerkiksi, kuten on esitetty esimerkissä 43.

Kaavan II lähtöaine, jota käytetään menetelmässä (a), voidaan valmistaa saattamalla kaavan III yhdiste reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaavan $\text{R}^7\text{-A-R}^7$, jossa R^7 on korvattavissa oleva radikaali, esimerkiksi kuten on esitetty esimerkeissä 1, 5, 17, 20, 22, 26, 28, 30, 32, 33, 37, 38, 41, 44 tai 46.

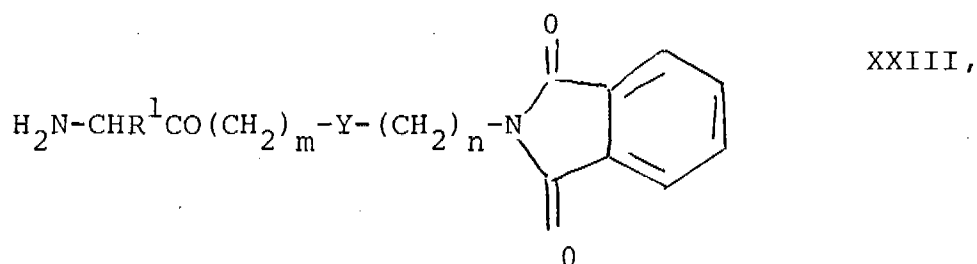
Kaavan VI lähtöaine, jota käytetään menetelmässä (i), voidaan saada alkyloimalla kaavan I yhdiste, jossa A on radikaali, jolla on kaava C=Z , jossa Z on happi- tai rikkiatomi, esimerkiksi kuten on esitetty esimerkissä 35.

Kaavan XII lähtöaine, jota käytetään menetelmässä (n), voidaan valmistaa esimerkiksi saattamalla yhdiste, jolla on kaava XXII:



reagoimaan hopeanitraatin kanssa.

Kun X on rikkiatomi, voidaan kaavan XVI lähtöaine, jota käytetään menetelmässä (r), valmistaa samalla tavalla kuin kaavan III lähtöaine, mutta käyttäen tioureaa yhdisteen XVIII asemesta. Jotakin tämän keksinnön menetelmistä voidaan sitten käyttää tuotteeseen, 2-aminotiatsoli-johdannaiseen, joka vastaa kaavan III yhdistettä, antamaan kaavan XVI yhdiste. Kun X on NH-radikaali, voidaan kaavan XVI lähtöaine valmistaa saattamalla syaaniamidi reagoimaan aminoketonin kanssa, jolla on kaava XXIII:



mitä seuraa ftaali-imido-jäännöksen poistaminen ja sivuketjun yksityiskohtainen valmistelu tuotteessa, 2-amino-imidiatsoli-johdannaisessa, joka vastaa kaavan III yhdistettä.

Kuten edellä havaittiin, on keksinnön guanidiini-johdannainen histamiinia H-2 vastustava aine, joka estää vatsahapon erittymistä lämmينverisissä eläimissä ja on sentähden käyttökelpoinen hoidettaessa sulatushaavaunia ja muita tiloja, jotka aiheutuvat tai kiihtyvät mahanesteen happamuuden vaikutuksesta, kuten rasitushaavaumat ja haavasta johtuvat maha-suoliverenvuodot.

Histamiinia H-2 vastustavan aineen aktiivisuus voidaan osoittaa standarditestein, esimerkiksi kaavan I yhdisteen kyvyllä estää histamiinilla aiheutettu positiivinen sykintää säättävä reaktio marsun tahattomasti sykkivässä oikeassa eteisessä tai sen kyvyllä estää histamiinilla aiheutettu lisäys syklisen AMP:n määrässä (fosfodiesteri-esteraasi-estoaineen läsnäollessa) vapaassa solususpensiossa, joka on saatu koiran mahalimakalvosta.

Marsun eteistesti suoritetaan seuraavasti: Marsun oikea eteinen ripustetaan 1 g:n jännitykseen (isometrisesti) termostaattisesti

säädetyssä (30°C) kudskylvyssä (25 ml), joka sisältää hapetettua (95% O₂; 5% CO₂) Krebs-Hanseleit-puskuria (pH 7,4). Kudoksen annetaan vakaantua 1 tunnin ajan, jona aikana se pestään 2-4 kertaa. Yksittäiset supistumiset merkitään muistiin voimansiirtomuuttimella jännitteen mittainkytkimen kautta ja hetkellisissä nopeuksissa tarkkaillaan kardiokymetrillä. Saadaan vertailureaktio 1 µM:lle histamiinia, minkä jälkeen kudoksesta pestään kolme kertaa ja sen annetaan tasapainoittua takaisin perusnopeuteen. 15 minuutin takaisin tasapainoittamisen jälkeen testiyhdistettä lisätään haluttuun loppupitoisuuteen. 10 minuuttia lisäämisen jälkeen histamiini-yhdistettä lisätään jälleen (1 µM) ja reaktiota histamiinille verrataan vastustavan aineen läsnäollessa histamiinin vertailureaktioon, Tulos ilmaistaan prosenttina histamiinin vertailureaktiosta. Senjälkeen H-2 vastustavan aineen näennäisdissosioitumisvakio määritetään standardimenetelmin.

Kaikki tässä selityksessä esimerkkeinä mainitut yhdisteet, lukuunottamatta 2-guanidiini-4-/2-(2-syaani-3-metyyliguanidiini) etyyliisulfinyyli-metyyli/tiatsolia, (esimerkki 19), ovat aktiivisia marsun eteistestissä 10 µM:n kylpyväkevyydessä tai sen alapuolella, ja aktiivisemmat yhdisteet ovat täysin reaktion estäviä tässä väkevyydessä.

Vatsahapon erittymisen estäminen voidaan osoittaa standarditesteissä, esimerkiksi kaavan I yhdisteen kyvyllä, kun sitä annetaan laskimonsisäisesti, mahansisäisesti tai suun kautta, estää happaman mahanesteen erittyminen esimerkiksi rotilla, kissoilla tai koirilla, jotka on varustettu maha-avanteilla, ja joiden mahanesteen eritystä on kiihötetty antamalla eritystä kiihottavaa ainetta, esimerkiksi pentagastriniä tai histamiinia.

Koirilla testi suoritetaan seuraavasti:

Naarapuolista puhdasrotuista jäniskoiraa (Beagle) (9-12 kg), jolla on krooninen maha-avanne, pidetään ruoatta yli yön antaen vettä mielinmäärin (ad.lib.). Kokeen aikana koiraa pidätellään kevyesti seisovassa asennossa. Tutkittaessa testiyhdistettä laskimonsisäistä tietä avanne avataan ja senjälkeen kun on päästy varmuuteen peruserityksen poissaolosta 30 minuutin ajan, aloitetaan eritystä

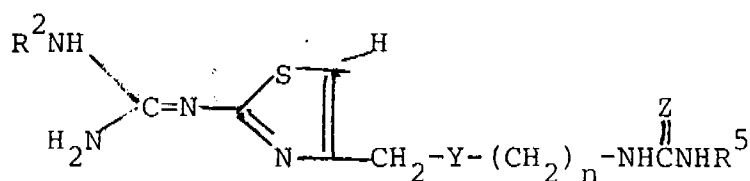
kiihottavan aineen laskimonsisäinen ruiskutus (0,5 umoolia/kg/tunti histamiinia tai 2 ug/kg/tunti pentagastriinia) suolaliuoksessa (15 ml/tuntia). Vatsahaponäytteitä otetaan joka viidestoista minuutti. Jokaisen näytteen tilavuus mitataan ja 1 ml:n tasaosa titraataan neutraaliksi 0,1 N NaOH:lla happoväkevyyden määrittämiseksi. Kun tasainen erityys on saavutettu (1-2 tuntia), testiyhdistettä annetaan laskimonsisäisesti suolaliuoksessa ja vatsahaponäytteitä otetaan vielä 2-3 tunnin ajan, jona aikana eritystä kiihottavan aineen ruiskutusta keskeytystä jatketaan.

Tutkittaessa testiyhdistettä mahansisäistä tietä varmistutaan peruserityksen poissaolosta 30 minuutin ajan ja testiyhdistettä, joka on 25 ml:ssa 0,5-%:sta paino/tilav. hydroksipropyylimetyyli-selluloosaa ja 0,1-%:sessa paino/tilav. "Tween 80":ssa vedessä ("Tween" on kauppamerkki), tiputetaan mahaan avanneannostustulpan kautta. Tuntia myöhemmin avanne avataan uudelleen ja laskimonsisäinen eritystä kiihottavan aineen ruiskuttaminen, kuten edellä kuvattiin, aloitetaan välittömästi. Vatsahapon näytteitä mitataan kuten edellä kuvattiin ja tasaisen happoerityksen saavuttamista verrataan vastaavaan saavuttamiseen vertailueläimellä jolle on annosteltu mahansisäisesti ainoastaan annostelukanninta.

Tutkittaessa testiyhdistettä suun kautta annettuna, sitä annetaan gelatiinikap-selissa, joka huuhdotaan alas 15 ml:lla vettä. Tuntia myöhemmin avanne avataan ja eritystä kiihottavan aineen laskimonsisäinen ruiskutus aloitetaan välittömästi. Mahanestenäytteitä mitataan kuten edellä ja tasaisen happoerityksen saavuttamista verrataan vastaavaan saavuttamiseen vertailueläimellä, jolle testiyhdistettä ei ole annettu.

Kaikissa tapauksissa yhtä lukuunottamatta eteistestissä saadut tulokset ennustavat aktiivisuutta koiratestissä. Poikkeus on 2-guanidiini-4- β -(2-syaani-3-metyyloguanidiini)etyylisulfinyyylimetyyli-tiatsoli (esimerkki 10), joka on inaktiivinen 10 μ M:llä eteistestissä mutta estää hapon erittymistä koiratestissä, kun sitä annetaan mahansisäisesti. Tämä in vivo-aktiivisuus saattaa johtua aineenvaihdunnallisesta muuttumisesta.

Ilmeistä myrkyllisyyttä tai sivuvaikutuksia ei havaittu yhdelläkään yhdisteistä koiratestien aikana. Seuraavat yhdisteet, jotka oli valittu mielivaltaisesti yhdisteiden joukosta, joista on esimerkki tässä selityksessä, eivät osoittautuneet ilmeisen myrkyllisiksi, kun niitä annosteltiin vatsaontelon sisäisesti neljän tai viiden hiiren ryhmille esitettyinä annoksia.



Taulukko

n	Y	Z	R ²	R ⁵	Annos (mg/kg)
3	CH ₂	S	H	CH ₃	100
2	S	S	H	CH ₃	73
2	S	NCN	H	CH ₃	100
2	S	NCN	H	CH ₃ CH ₃	100
3	CH ₂	NCH	CH ₃	CH ₃	100

Keksinnön erään lisäkohdan mukaisesti tarjotaan farmaseuttinen yhdistelmä, joka käsittää keksinnön guanidiini-johdannaisen yhdessä ei-myrkyllisen farmaseuttisesti hyväksyttävän laimentimen tai kantimen kanssa.

Tämä farmaseuttinen yhdistelmä voi olla esimerkiksi sopivassa muodossa annettavaksi suun kautta, peräsuolen kautta, ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti tai ulkonaisesti, joita tarkoituksia varten se voidaan muokata alalla tunnetuin menetelmin esimerkiksi tablet-

tien, kapseleiden, vesi- tai öljypitoisten liuosten tai suspensioiden, emulsioiden, dispergoituvien jauheiden, peräpuikkojen, sterilien ruiskeena annettavien vesipitoisten tai öljypitoisten liuosten tai suspensioiden, geelien, salvojen, voiteiden tai pesunesteiden muotoon.

Kaavan I guanidiini-johdannaisen lisäksi keksinnön farmaseuttinen yhdistelmä suun kautta, peräsuolen kautta tai ruoansulatuskanavan ulkopuolista antamista varten voi sisältää myös tai sitä voidaan antaa yhdessä yhden tai useamman tunnetun lääkkeen kanssa, jotka on valittu happoa neutraloivista aineista, esimerkiksi aluminiumhydroksi-magnesiumhydroksidi-seoksista; antipepsiini-yhdisteistä, esimerkiksi pepstatiineista, muista histamiinia H-2 vastustavista aineista, esimerkiksi simetidiinistä; haavaumia parantavista aineista, esimerkiksi dihydrokanadensolidistä, karbenoksolonista tai vismuttisuoloista; tulehdusta vastustavista aineista, esimerkiksi ibuprofeenista, indometasiinista, naprokseenista tai aspiriinista; prostaglandiineista, esimerkiksi 16,16-dimetyyli-prostaglandiini E₂:sta; kalssisia antihistamiineista (histamiinia H-1 vastustavista aineista), esimerkiksi mepyramiinista tai difenhydramiinista; peristaltiikkaa hillitsevistä aineista, esimerkiksi atropiinista tai propaaniteliinibromidista; ja tuskaa lievittävästä aineista, esimerkiksi diatsepamista, klooridiatsepoksidista tai fenobarbitaalista.

Keksinnön farmaseuttinen yhdistelmä ulkonaista käyttöä varten, voi sisältää myös guanidiini-johdannaisen ohella yhden tai useampia kalssisia antihistamiineja (histamiinia H-1 vastustavia aineita), esimerkiksi mepyramiinia tai difenhydramiinia ja/tai yhtä tai useampia steroidisia tulehdusta ehkäiseviä aineita, esimerkiksi flusinolonia tai triamsinolonia.

Ulkonainen valmistemuoto voi sisältää 1-10 paino/paino-% keksinnön guanidiini-johdannaista. Keksinnön eräs edullinen farmaseuttinen yhdistelmä on suun kautta annettavaksi sopiva yksikköannosmuoto, esimerkiksi tabletti tai kapseli, joka sisältää 10-600 mg guanidiini-johdannaista, tai laskimonsisäisesti, ihonalaisesti tai

lihaksensisäisesti ruiskeena annettava muoto, esimerkiksi steriili vesipitoinen liuos, joka sisältää 0,1-10 paino/paino-% guanidiini-johdannaista.

Keksinnön farmaseuttista yhdistelmää annetaan normaalisti ihmiselle sulatushaavaumien hoitoon ja muihin tiloihin, joita mahanesteiden happamuus aiheuttaa tai kiihdyttää, samalla yleisellä tavalla, jota käytetään simentidiinille, jolloin asianmukainen päiväännos tehdään huomioonottaen annosmäärät tämän keksinnön mukaisen guanidiini-johdannaisen väkevyydelle suhteessa simetidiiniin. Niinpä jokainen potilas saa suun kautta annettuna annoksen väliltä 15 mg - 1500 mg, ja edullisesti väliltä 20-200 mg guanidiini-johdannaista, tai laskimonsisäisenä, ihonalaisena tai lihaksensisäisenä annoksena 1,5 mg - 150 mg, ja edullisesti 5 mg -20 mg guanidiini-johdannaista, jolloin yhdistelmää annetaan 2-4 kertaa päivässä. Peräsuolen kautta annettava annos on suurinpiirtein sama kuin suun kautta annettava annos. Yhdistettä voidaan antaa harvemmin, kun se sisältää guanidiini-johdannaista määrin, joka on moninkertainen määrään nähden, joka on tehokas kun sitä annetaan 2-4 kertaa päivässä.

Keksintöä valaistaan, ~~mutta ei rajoiteta~~, seuraavin esimerkein:
Esimerkki 1

Suspensiota, jossa oli 2-guanidiini-4-/(2-aminoetyyli)tiomeetyyli/-tiatsolihydrokloridia (9,12 g) metanolissa (300 ml), käsiteltiin trietyyliamiinilla (6,06 g) antamaan kirkas vaaleankeltainen liuos. Lisättiin dimetyyli(syaani-imido)ditiokarbonaattia (4,38 g) ja liuosta sekoitettiin yli yön huoneen lämpötilassa. Seos kaadettiin veteen ja uutettiin etyyliasetaatilla antamaan keltainen kumi. Hiertäminen asetonilla antoi 2-guanidiini-4-/(2-(3-syaani-2-metyyli-isotioureid⁰))etyylitiomeetyyli/-tiatsolia (7,3 g) lohenpunaisena jähmeänä aineena, sp. 146-148°C.

Lähtöaineena käytettyä 2-guanidiini-4-/(2-aminoetyyli)tiomeetyyli/-tiatsolihydrokloridia voidaan valmistaa seuraavasti:

Amidiinitioureaan (16,8 g) suspensiota asetonissa (75 ml) käsiteltiin 1,3-diklooriasetonilla (18 g) asetonissa (60 ml). Tapahtui

lievää lämmön kehittymistä ja kiteinen suspensio muuttui vähitellen hienoksi valkoiseksi jähmeäksi aineeksi. Sekoittamisen jälkeen yli yön huoneen lämpötilassa tämä jähmeä aine suodatettiin erilleen ja pestiin asetonilla. Kiteyttäminen etanolista antoi 2-guanidiini-4-kloorimetyyliatsolihydrokloridin, sp. 191-193°C.

2- Aminoetaanitiolihydrokloridin (4,52 g) liuos etanolissa (40 ml) lisättiin annoksittain 0°C:ssa natriumetoksidin (valmistettu 2 g:sta natriumia) liuokseen etanolissa (60 ml) typpiatmosfäärissä. Kaksituntisen sekoittamisen jälkeen 0°C:ssa lisättiin tiputtaen 2-guanidiini-4-kloorimetyyliatsolihydrokloridin (4,54 g) liuos etanolissa (35 ml) 15 minuutin aikana, samalla kun lämpötila pidettiin välillä 0-2°C. Kun lisääminen oli loppuunsaoritettu, reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 16 tuntia, suodatettiin ja suodos hapotettiin väkevällä kloorivetyhapolla. Seisomisen jälkeen saostui 2-guanidiini-4-[(2-aminoetyyli)tiometyyli]tiatsolihydrokloridi valkoisena kiteisenä jähmeänä aineena (4,56 g), sp. 268-270°C (hajoaa).

Esimerkki 2

Seosta, jossa oli 2-guanidiini-4-[(2-(3-syaani-2-metyyli-isotioureido)-etyylitiometyyli]tiatsolia (1,1 g) etanolissa (25 ml), käsiteltiin 70-paino/tilav. -%:sella vesipitoisella etyyliamiinilla (5 ml) huoneen lämpötilassa. Seosta sekoitettiin yli yön huoneen lämpötilassa ja liuos haihdutettiin kuiviin. Jäännös kiteytettiin metanolista antamaan 2-guanidiini-4-[(2-(2-syaani-3-etyyliguanidiini)etyylitiometyyli]tiatsolia (0,53), sp. 181-182°C.

Esimerkki 3

Seosta, jossa oli 2-guanidiini-4-[(2-(3-syaani-2-metyyli-isotioureido)-etyyli-tiometyyli]tiatsolia (1 g) ja 30-paino/tilav. -%:sta vesipitoista metyyliamiinia (5 ml) etanolissa (25 ml), sekoitettiin 5 tuntia huoneen lämpötilassa ja liuos haihdutettiin sitten kuiviin. Jäljellejäänyt valkoinen vaahto liuotettiin asetoniin (10 ml) ja lisäti maleiinihapon (1 g) liuos asetonissa (12 ml). Saostunut valkoinen jähmeä aine suodatettiin ja kiteytettiin metanolista antamaan 2-guanidiini-4-[(2-(2-syaani-3-metyyliguanidiini)-etyylitiometyyli]tiatsoli-vetymaleaatti, sp. 175-177°C.

Puhtaampi tuote saatiin, kun 30-paino/tilav. -%:sella etanolipitoisella metyyliamiinilla (17 ml) korvattiin vesipitoinen metyyliamiini edellisessä reaktiossa.

Edellisen tuotteen seuraavat happoadditiosuolat saatiin tavanomaisin menetelmin:

Edellisen tuotteen seuraavat happoadditiosuolat saatiin tavanomaisin menetelmin:

Suola	sp. °C	Uudelleenkiteytys- liuotin
fumaraatti	188-190	vesi
sukkinaatti	160-161	vesi
hydrokloridi	x	etanoli
vetytartraatti	67-70	vesi

Löydetty: C, 32,8; H, 5,2; N, 30,6.

$C_{10}H_{17}ClN_8S_2 \cdot H_2O$ vaatii C, 33,1; H, 5,0; N, 30,6%.

Esimerkki 4

2-guanidiini-4-/(2-aminoetyyli)tiometyyli/tiatsolihydrokloridin (1,52 g) suspensiota metanolissa (30 ml) käsiteltiin trietyyliamiinilla (1,01 g) antamaan vaaleankeltainen liuos. Lisättiin metyyli-isotiosyanaattia (0,365 g) ja liuosta sekoitettiin 16 tuntia huoneen lämpötilassa. Haihduttamalla liuotin saatiin kumi, joka liuotettiin asetoniin (20 ml) ja käsiteltiin maleiinihapolla (1 g) asetonissa (20 ml). Sakka suodatettiin erilleen ja kiteytettiin uudelleen etanolista antamaan 2-guanidiini-4-/2-(3-metyylitioureido)etyyli-tiometyyli/tiatsoli-vetymaleaattia vaaleanruskeana jähmeänä aineena (0,420 g). Löydetty: C, 37,4; H, 4,7; N, 19,8; S, 22,7.

$C_{13}H_{20}N_6S_3O_4$ vaatii C, 37,14%; H, 4,76; N, 20,00; S, 22,85%.

Ydinmagneettisella resonanssikirjolla (n.m.r.-kirjolla) d_6 -dimetyylisulfoksidissa käyttäen tetrametyylisilaa sisäisenä standardina ($\delta = 0$) oli seuraavat resonanssit (δ): 2,65 (2H, moninkertainen), 2,85 (3H, kaksinkertainen), 3,60 (2H, moninkertainen), 3,8 (2H, yksinkertainen), 6,1 (2H, yksinkertainen), 7,1 (1H, yksinkertainen), 7,55 (2H leveä yksinkertainen), 8,1 (4H, leveä yksinkertainen).

Esimerkki 5

2-guanidiini-4-/(3-aminopropyyli)tiometyyli/tiatsolihydrokloridin (1,64 g) ja trietyyliamiinin (1,01 g) liuosta kylmässä metanolissa (20 ml) käsiteltiin dimetyyli(syaani-imido)ditiokarbonaatilla (0,73 g) ja liuosta sekoitettiin 16 tuntia huoneen lämpötilassa. 33-paino/tilav. -%:sta etanolipitoista metyyliamiinia (12 ml) lisättiin ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 18 tuntia. Liuos haihdutettiin antamaan ruskea kumi, joka levitettiin Merck 60 F-254 valmistaville levyille ja eluoitiin etyyliasettaatti/ammoniakki (ominaispaino 0,880)/etanolilla 6:1:1 tilav./tilav./tilav. Vaaleankeltainen öljy muutettiin vetymaleaattisuolaksi ja tuote kiteytettiin uudelleen metanolista antamaan 2-guanidiini-4-/3-(2-syaani-3-metyyliguanidiini)propyyliitiometyyli/tiatsoli-vetymaleaatti, sp. 175-177°C.

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

3-Aminopropaanitiolihydrokloridia (2,54 g) etanolissa (20 ml) lisättiin natriumetoksidin liuokseen (1 g Na 25 ml:ssa), etanolissa 0°C:ssa typpiatmosfäärissä. Suspensiota sekoitettiin 0°C:ssa 2 tuntia ja lisättiin sitten 2-guanidiini-4-kloorimetyylitiatsolihydrokloridin (2,27 g) liuos etanolissa (25 ml). Suspension annettiin saavuttaa huoneen lämpötila ja sitä sekoitettiin 16 tuntia. Suodattamalla suspensio ja hapottamalla suodos väkevällä kloorivetyhapolla saatiin 2-guanidiini-4-/(3-aminopropyyli)tiometyyli/tiatsolihydrokloridisakka, sp. > 350°C.

Esimerkki 6

2-guanidiini-4-/(2-aminoetyyli)tiometyyli/tiatsolihydrokloridia (0,608 g) metanolissa (15 ml) käsiteltiin trietyyliamiinilla (0,404 g) ja liuosta sekoitettiin 15 minuuttia ennen kuin lisättiin 2-metyyli-1-nitroisotioureaa (0,606 g). Reaktioseosta kuumennettiin höyryhauhteella 4 tuntia. Se haihdutettiin sitten kuiviin ja jäännös koottiin pieneen tilavuusmäärään etanolia ja suodatettiin. Etanolisuodos levitettiin Merck 60 F-254 valmistaville levyille ja eluoitiin etyyliasettaatti/ammoniakki (ominaispaino 0,880)/etanolilla 6:1:1 tilav./tilav./tilav. Haluttua tuotetta, joka saatiin vaahtona, käsiteltiin

maleiinihapon asetoniliuoksella, joka aiheutti jähmeän aineen saostumisen. ja tämä suodatettiin ja pestiin asetonilla ja metanolilla antamaan 2-guanidiini-4- $\sqrt{2}$ -(2-nitroguanidiini)etyylitiometyyli/tiatsolivetymaleaatti, sp. 202-206°C.

Esimerkki 7

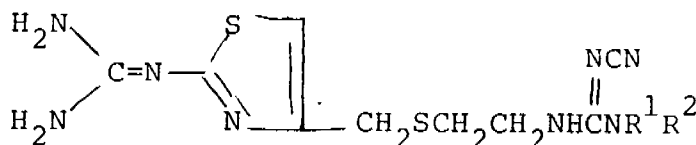
2-guanidiini-4- $\sqrt{2}$ -(2-aminoetyyli)tiometyyli/tiatsolihydrokloridin (3,04 g) ja n-butanolin (30 ml) seosta käsiteltiin trietyyliamiinilla (2,02 g) ja senjälkeen lisättiin natriumdisyaani-imidiä (0,89 g) ja saatua liuosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 2,5 tuntia. Liuos haihdutettiin kuiviin antamaa keltainen kumi, joka puhdistettiin levittämällä se Merck 60 F-254 valmistaville levyille ja eluoimalla kloroformi/metanoli/ammoniakilla (ominaispaino 0,880) 7:3:0,5 tilav./tilav./ti.av. Saatu keltainen kumi muutettiin vetymaleaattisuolaksi, joka suodatettiin ja pestiin kiehuvalle metanolilla antamaan 2-guanidiini-4- $\sqrt{2}$ -(2-syaaniguanidiini)-etyylitiometyyli/tiatsoli-vetymaleaatti (sp. 179-181,5°C).

Esimerkki 8

Seosta, jossa oli 2-guanidiini-4- $\sqrt{2}$ -(2-syaani-3-metyyliguanidiini)-etyylitiometyyli/tiatsolia (1,0 g) ja 2,5 N kloorivetyhappoa (12 ml), kuumennettiin 4 minuuttia höyryhauteella. Jäähdytettäessä saostui valkoinen sakka, joka levitettiin Merck 60 F-254 valmistaville levyille ja eluoitiin kloroformi/metanoli/ammoniakilla (ominaispaino 0,880) 7:3:0,5 tilav./tilav./tilav. Saatu keltainen vaahto liuotettiin metanoliin ja lisättiin metanolipitoista kloorivetyä. liuos haihdutettiin kuiviin ja jäännös kiteytettiin metanolista antamaan 2-guanidiini-4- $\sqrt{2}$ -(2-karbamoyyli-3-metyyliguanidiini)etyylitiometyyli/tiatsolihydrokloridi, sp. 148-150°C.

Esimerkki 9

Esimerkissä 3 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen ylimäärin sopivaa amiinia metyyliamiinin asemesta etanolissa ja siten saatiin seuraavat yhdisteet:



R^1	R^2	Suola	sp. °C	Alaviitteet
$Me_2N(CH_2)_3$	H	di(vetymaleaatti) hemihydraatti		2
$HOCH_2CH_2$	H	vetymaleaatti	162-6	1,4
Me	Me	vapaa emäs	166-8	1,4
$CH_3(CH_2)_5$	H	vetymaleaatti		1,3

Alaviitteet:

1. Tuote on eristetty valmistavalla ohutlevykromatografialla Merck 60 F-a54 levyille käyttäen etyyliasetaatti/ammoniakki (ominaispaino 0,880)/etanolia 6:1:1 tilav./tilav./tilav. kehitysliuottimena.
2. Löydetty: C, 42,3; H, 5,45; N, 20,2. $C_{22}H_{33}N_9S_2O_8 \cdot 0.5H_2O$ vaatii C, 42,2; H, 5,4; N, 20,2%.
3. Löydetty: C, 45,8; H, 6,0; N, 22,5. $C_{19}H_{30}N_8S_2O_4$ vaatii C" 45, H, 6,0; N, 22,1%.
4. Uudelleen kiteytetty etanolista.

Esimerkki 10

Liuos, jossa oli 2-guanidiini-4-/2-(3-syaani-2-metyyli-isotio-ureido)-etyylitiometyyli/tiatsolia (1,06 g) etanolissa (25 ml), lisättiin sekoituksenalaiseen hopeanitraatin (0,60 g), isopropyylimamiinin (5 ml) ja etanolin (20 ml) seokseen. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 4 päivää, suodatettiin ja jäännös pestiin metanolilla (10 ml). Yhdisteet suodokset haihdutettiin kuiviin ja jäljelle jäänyt raaka vapaa emäs muutettiin maleaattisuolaksi. Tämä kiteytettiin uudelleen metanoli/tolueenista antamaan 2-guanidiini-4-/2-(2-syaani-3-isopropyyli-guanidiini)etyylitiometyyli/tiatso-livetymaleaatti, sp. 162-165°C (hajoaa).

Esimerkki 11

2-metoksietyyliamiinin (4 g) ja 2-guanidiini-4-/2-(3-syaani-2-metyyli-isotio-ureido)etyylitiometyyli/tiatsolin (1 g) seosta metanolissa (18 ml) sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3 päivää. Seos haihdu

tettiin kuiviin ja jäljelle jäänyt raaka vapaa emäs muutettiin maleaattisuolaksi, joka kiteytettiin uudelleen etanolista antamaan 2-guanidiini-4- β -(2-syaani-3-(2-metoksietyyli)guanidiini)etyyli-tiometyyli β -tiatsoli-vetymaleaatti, sp. 159-161°C.

Edellä esitetty menetelmä toistettiin käyttäen sopivaa amiinia 2-metoksietyyliamiinin asemesta ja siten saatiin seuraavat yhdisteet vetymaleaattisuoloina:



R	Sp. °C	Uudelleenkiteyttämisluiotin
CH ₃ CH ₂ CH ₂	142-144	etanoli
CH ₂ =CHCH ₂	130-133	metanoli/etyyliasetatti
HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	148-151	etanoli

Esimerkki 12

Seoksen, jossa oli sykloheksyyliamiinia (4 ml), pyridiiniä (6 ml) ja 2-guanidiini-4- β -(3-syaani-2-metyyli-isotioureido)etyyli-tiometyyli β -tiatsolia (1 g), annettiin seistä huoneen lämpötilassa 2 viikkoa. Seos haihdutettiin kuiviin ja jäljelle jäänyt raaka vapaa emäs muutettiin vetymaleaattisuolaksi. Tämä kiteytettiin uudelleen metanoli/eetteristä antamaan 2-guanidiini-4- β -(2-syaani-3-sykloheksyyli)guanidiini)etyylitiometyyli β -tiatsolivetymaleaatti, sp. 156-159°C

Esimerkki 13

Etikkahapon anhydridiä (0,39 g) lisättiin sekoituksenalaiseen suspensioon, jossa oli 2-guanidiini-4- $\sqrt{2}$ -(2-syaani-3-metyylylguanidiini)etyylitiometyyli $\sqrt{7}$ -tiatsolia (1,10 g) pyridiinissä (6 ml) huoneen lämpötilassa. 2 tunnin sekoittamisen jälkeen seos laimennettiin vedellä (50 ml), uutettiin metyleenikloridilla (3 x 30 ml) ja yhdistetyt uutteen pestiin vedellä (100 ml) ja kuivatettiin magnesiumsulfaattilla. Liuos suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin antamaan kumi, joka puhdistettiin pylväskromatografiaa käyttäen (piihappokolonni, joka eluoitiin etyyliasetaatti/etanoli/ammoniakilla (ominaispaino 0,880) 6:1:1 tilav./tilav./tilav.) antamaan 2-(2-asetyylylguanidiini)-4- $\sqrt{2}$ -(2-syaani-3-metyylylguanidiini)etyylitiometyyli $\sqrt{7}$ -tiatsoli amorfisena jähmeänä aineena. Ydinmagneettisella resonanssikirjoilla d_6 -dimetyylisulfoksidissa käyttäen tetrametyylisilaania sisäisenä standardina oli seuraavat resonanssit (δ): 2,1 (3H, yksinkertainen); 2,7 (5H, moninkertainen); 3,3 (moninkertainen, H_2O :n pimentämä); 3,7 (2H, yksinkertainen); 6,8 (1H, yksinkertainen); 7,0 (2H, leveä moninkertainen); 9,0 (2H, hyvin leveä) ja 10,7 (1H, leveä).

Samalla tavalla reaktio propionihapon anhydridin kanssa antoi 2-(3-propionyyliguanidiini)-4- $\sqrt{2}$ -(2-syaani-3-metyylylguanidiini)etyyli- $\sqrt{7}$ -tiatsolin kumina. Ydinmagneettisella resonanssikirjolla d_6 -dimetyylisulfoksidissa käyttäen tetrametyylisilaania sisäisenä standardina oli seuraavat resonanssit (δ): 1,1 (3H, kolminkertainen); 2,4 (2H, nelinkertainen); 2,6 (2H, kolminkertainen); 2,8 (3H, kaksinkertainen); 3,3 (2H, kolminkertainen); 3,7 (2H, yksinkertainen); 6,55 ja 6,00 (limittyvät yksinkertaiset); 8,9 ja 9,5 (leveä).

Esimerkki 14

Bentsoehapon anhydridin (0,73 g) liuos pyridiinissä (5 ml) lisättiin sekoituksenalaiseen suspensioon, jossa oli 2-guanidiini-4- $\sqrt{2}$ -(2-syaani-3-metyylylguanidiini)etyylitiometyyli $\sqrt{7}$ -tiatsolia (1,0 g) pyridiinissä (5 ml). Seosta sekoitettiin 24 tuntia, laimennettiin vedellä (50 mg) ja saatu valkoinen suspensio suodatettiin. Jäljelle jäänyt valkea kiinteä aine kiteytettiin uudelleen ensin vesipitoisesta metanolista ja sitten asetoni/sykloheksaanista antamaan

2-(2-bentsoyyliguanidiini)-4- $\sqrt{2}$ -(2-syaani-3-metyyliguanidiini)etyyli-tiometyyli $\sqrt{7}$ -tiatsoli, sp. 179-181°C.

Esimerkki 15

Seosta, jossa oli 2-(2-asetyyliguanidiini)-4- $\sqrt{2}$ -(2-syaani-3-metyyliguanidiini)etyylitiometyyli $\sqrt{7}$ tiatsolia (13,6 mg), metanolia (1 ml) ja 0,2N vesipitoista natriumhydroksidiliuosta (2 ml), sekoitettiin huoneen lämpötilassa 20 minuuttia. Tästä oli seurauksena täydellinen muuttuminen 2-guanidiini-4- $\sqrt{2}$ -(2-syaani-3-metyyliguanidiini)-etyylitiometyyli $\sqrt{7}$ tiatsoliksi, joka oli täysin sama kuin esimerkissä 3 saadun tuotteen vapaa emäs.

Esimerkki 16

Seosta, jossa oli 2-(2-bentsoyyliguanidiini)-4- $\sqrt{2}$ -(2-syaani-3-metyyliguanidiini)etyylitiometyyli $\sqrt{7}$ tiatsolia (10,7 mg), metanolia (1 ml) ja 1N vesipitoista natriumhydroksidiliuosta (2ml), sekoitettiin yli yön huoneen lämpötilassa. Tuote oli 2-guanidiini-4- $\sqrt{2}$ -(2-syaani-3-metyyliguanidiini)etyylitiometyyli $\sqrt{7}$ tiatsoli, joka oli täysin sama kuin esimerkissä 3 saadun tuotteen vapaa emäs.

Esimerkki 17

Seosta, jossa oli dimetyyli(tolueeni-p-sulfonyyli-imido)ditiokarbonaattia (0,90 g), trietyyliamiinia (0,69 g), etanolia (10 ml) ja 2-guanidiini-4-(2-aminoetyylitiometyyli)tiatsoli-dihydrokloridia (1,0 g), sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia ja jätettiin seisomaan kolmeksi päiväksi, Metyyliamiinin (33-paino/tilav.-%:nen; 3 ml) etanolipitoinen liuos lisättiin ja seos jätettiin seisomaan kolmeksi päiväksi. Seos haihdutettiin kuiviin. Jäännös muutettiin vetymaleaattisuolaksi, joka kiteytettiin uudelleen vedestä antamaan 2-guanidiini-4- $\sqrt{2}$ -(2-tolueeni-p-sulfonyyli-3-metyyliguanidiini)-etyylitiometyyli $\sqrt{7}$ tiatsoli-vetymaleaatti, sp. 167-170°C.

Esimerkki 18

Seosta, jossa oli 2-(2-n-butyyliguanidiini)-4-(2-aminoetyyli)-tiometyyli $\sqrt{7}$ tiatsoli-dihydrokloridia (1,10 g), metyyli-isotiosyanaattia

(0,70 g), trietyyliamiinia (0,90 g) ja metanolia (5 ml) sekoitettiin huoneen lämpötilassa 4 tuntia. Se laimennettiin sitten vedellä (25 ml), uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 35 ml) ja yhdistetyt uutteen pestiin vedellä (50 ml). Orgaaninen kerros uutettiin sitten N kloorivetyhapolla (2 x 25 ml), yhdistetyt vesipitoiset kerrokset pestiin etyyliasetaatilla (25 ml) ja tehtiin sitten emäksiseksi lisäämällä vesipitoista ammoniakkia. Saatu emulsio uutettiin etyyliasetaatilla ja uute pestiin vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla, Se suodatettiin ja haihdutettiin tyhjiin antamaan 2-(2-n-butyyliguanidiini)-4- $\sqrt{2}$ -(3-metyylitioureido)etyylitiometyyli⁷tiatsoliruskeana kumina. Ydinmagneettisella resonanssikirjolla oli d_6 -dimetyylisulfoksidissa käyttäen terametyylisilaania sisäisenä standardina seuraavat resonanssit (): 0,6-1,5 (7H, moninkertainen); 2,5 (2H, moninkertainen); 2,75 (3 H, kolminkertainen); 3-3,5 (4H, moninkertainen); 3,55 (2H, yksinkertainen); 6,45 (1H, yksinkertainen); 6,7-7,6 (leveä moninkertainen).

Lähtöaineena käytettyä 2-(2-n-butyyliguanidiini)-4-(2-aminoetyyli)tiometyyli⁷tiatsolihydrokloridia voidaan valmistaa seuraavasti:

1,3-Diklooriasetonin (3,02 g) liuos asetonissa (10 ml) lisättiin sekoituksenalaiseen suspensioon, jossa oli (N-n-butyylimidiini)tiureaa (4,04 g) asetonissa (25 ml) huoneen lämpötilassa. Saatua kirkasta vaaleankeltaista liuosta sekoitettiin kolme päivää, jäähdytettiin sitten jäissä ja saostunut sakka suodatettiin pois ja pestiin asetonilla antamaan 2-(2-n-butyyliguanidiini)-4-kloorimetyyli⁷tiatsolihydrokloridi.

2-Aminoetaanitiolihydrokloridin (1,85 g) liuos etanolissa (30 ml) lisättiin sekoituksenalaiseen natriumin (0,90 g) liuokseen etanolissa (50 ml) typpiatmosfäärissä. Seokseen lisättiin tiputtaen liuos, jossa oli 2-(2-n-butyyliguanidiini)-4-kloorimetyyli⁷tiatsolihydrokloridia (2,20 g) etanolissa (50 ml) ja sekoitettiin sitten 3 tuntia samalla lämmittämällä huoneen lämpötilaan. Sitten lisättiin väkevän kloorivetyhapon (5 ml) ja veteen (15 ml) seos ja seos haihdutettiin kuiviin.

Saatu kuminainen kiinteä aine uutettiin kiehuvalle etanolille (3 x 20 ml) ja jäljellejäänyt valkoinen sakka heitettiin pois. Yhdistetyt etanoliuutteet suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin antamaan 2-(2-n-butyyliguanidiini)-4-(2-aminoetyyli)tiometyyliatsolihiydrokloridi paksuna kumina, jota käytettiin ilman lisäpuhdistusta.

Esimerkki 19

Suspensiota, jossa oli 2-guanidiini-4- $\sqrt{2}$ -(2-syaani-3-metyyliguanidiini)-etyylitiometyyli $\sqrt{7}$ tiatsolia (0,614 g) vesipitoisessa metanolissa (120 ml vettä, 20 ml metanolia), käsiteltiin natriummetaperjodaatilla (0,440 g) ja sekoitettiin huoneen lämpötilassa 16 tuntia. Liuos haihdutettiin ja n-propanolia lisättiin jäännökseen ja suspensio haihdutettiin kuiviin pyörivällä haihduttimella. Jäännöstä keitettiin etanolin kanssa ja suodatettiin. Jäljellejäänyt jähmeä aine liuotettiin metanolin (10 ml) ja lisättiin maleiinihapon ase-toniliuokseen. Saatu sakka suodatettiin ja pestiin metanolilla antamaan 2-guanidiini-4- $\sqrt{2}$ -(2-syaani-3-metyyliguanidiini)etyylisulfinyyli-metyyli $\sqrt{7}$ tiatsoli-vetymaleaatti, sp. 205-210°C.

Esimerkki 20

Dietyyli(N-syaani-imido)karbonaatin (1,59 g) sekoituksenalaiseen liuokseen etanolissa (15 ml) lisättiin huoneen lämpötilassa liuos, jossa oli 2-guanidiini-4- $\sqrt{2}$ -(2-aminoetyyli)tiometyyli $\sqrt{7}$ tiatsolia (2,58 g) etanolissa (25 ml) 15 minuutin aikana jäädyttämällä riittävästi lämpötilan pitämiseksi n. 20°C:ssä. Liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa vielä 30 minuuttia ja sitten lisättiin lisää dietyyli(N-syaani-imido)karbonaattia (0,318 g) etanolissa (3 ml). Liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 15 minuuttia ja haihdutettiin sitten alennetussa paineessa antamaan vaaleankeltainen tahna. Tämä jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (20 ml) ja liuos pestiin vedellä (20 ml, 2 x 10 ml), kuivattiin sitten (magnesiumsulfaattilla) ja haihdutettiin alennetussa paineessa antamaan 2-guanidiini-4- $\sqrt{2}$ -(3-syaani-2-etyyli-isoureido)etyylitiometyyli $\sqrt{7}$ tiatsoli, joka sisälsi

pienen määrin etyyliasetaattia. Ydinmagneettisella resonanssikirjolla oli CDCl_3 :ssa käyttäen tetrametyyllisilaaia sisäisenä standardina seuraavat resonanssit (δ) : 6,5 (5H, hyvin leveä); 6,4 (1H, yksinkertainen); 4-4.5 (etyyliasetaatin pimentämä); 3,6 (2H, yksinkertainen); 3,4 (2H, moninkertainen); 2,7 (2H, moninkertainen); 2,0 (ettliasetatti); 1,2-1,5 (etyyliasetaatin pimentämä).

Esimerkki 21

Seosta, jossa oli 2-guanidiini-4- $\sqrt{4}$ -(3-syaani-2-etyyli-isoureido) etyyliitiometyyli $\sqrt{7}$ tiatsolia (0,540 g) ja 25-30 paino/tilav.-%:sta vesipitoista metyyliamiinia (3,5 ml), sekoitettiin typpi-atmosfäärissä $105-110^\circ\text{C}$:ssa 33 minuuttia ja jäähdytettiin sitten huoneen lämpötilaan. Veden (2,0 ml) lisääminen kirkkaaseen liuokseen sai oranssinvärisen kumin saostumaan. Seosta sekoitettiin jäissä 30 minuuttia ja annettiin sitten seistä yli yön huoneen lämpötilassa. Harmahtava sakka (0,229 g) koottiin, pestiin vedellä (2 ml) ja kuivattiin 60°C :ssa 2 tuntia ja kiteytettiin sitten uudelleen vesipitoisesta dimetyyliformamidista antamaan 2-guanidiini-4- $\sqrt{2}$ -(2-syaani-3-metyyli-guanidiini) etyyliitiometyyli $\sqrt{7}$ tiatsoli, sp. $159-161^\circ\text{C}$.

Esimerkki 22

Trietyyliamiinia (2,02 g) lisättiin suspensioon, jossa oli 2-guanidiini-4- $\sqrt{(2\text{-aminoetyyli})}$ tiometyyli $\sqrt{7}$ tiatsoli-dihydrokloridia (3,04 g) metanolissa (30 ml) ja jota sekoitettiin huoneen lämpötilassa. Lisättiin dimetyyli (N-syaani-imido)karbonaattia (1,14 g) ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3 tuntia ja haihdutettiin sitten alennetussa paineessa. Jäännös uutettiin etyyliasetaatilla (35 ml) ja liuos pestiin vedellä (25 ml, 40 ml), kuivattiin (magnesiumsulfaatilla) ja haihdutettiin alennetussa paineessa antamaan 2-guanidiini-4- $\sqrt{2}$ -(3-syaani-2-metyyli-isoureido) etyyliitiometyyli $\sqrt{7}$ tiatsoli (2,16 g). Ydinmagneettisella resonanssikirjolla COCl_3/d_6 -dimetyylisulfoksidissa käyttäen tetrametyyllisilaaia sisäisenä standardina oli seuraavat resonanssit (δ): 7,7 (1H, hyvin leveä); 6,7 (4H, leveä); 6,4 (1H, yksinkertainen); 3,8 (3H, yksinkertainen); 3,6 (2H, yksinkertainen); 3,4 (H_2O :n pimentämä); 2,7 (2H, leveä kolmin-kertainen).

Esimerkki 23

Seosta, jossa oli 2-guanidiini-4- $\sqrt{2}$ -(3-syaani-2-metyyli-iso-ureido)-etyylitiometyyli/7tiatsolia (1,88 g) ja 30-paino/tilav.-%:sta vesipitoista metyyliamiinia (6,0 ml), sekoitettiin yhteen huoneen lämpötilassa, 1 tunnin ja 40 minuutin kuluttua lisättiin vettä (20 ml) ja sekoittamista jatkettiin 15 minuuttia. Valkoinen sakka (1,265 g) koottiin, pestiin vedellä (3 ml) ja kuivattiin tyhjössä yli yön. Uudelleenkiteyttäminen vesipitoisesta dimetyyliformamidista antoi 2-guanidiini-4- $\sqrt{2}$ -(2-syaani-3-metyyliguanidiini)etyylitiometyyli/7tiatsolin, sp. 160-161,5°C.

Esimerkki 24

Liuosta, jossa oli 2-guanidiini-4- $\sqrt{2}$ -(2-aminoetyyli)tiometyyli/7tiatsolihydrokloridia (3,34 g) etanolissa (30 ml) ja trietyyliamiinia (2,22 g), käsiteltiin 1-metoksikarbonyyli-2-metyyli-isotiourealla (1,61 g) ja saatua liuosta sekoitettiin 48 tuntia huoneen lämpötilassa. Liuos haihdutettiin ja jäännös koottiin pieneen tilavuusmäärään etanolia ja suodatettiin. Etanoliliuos lisättiin maleiinihapon asetoniliuokseen ja sakka suodatettiin kahden tunnin seisomisen jälkeen. Kaksi uudelleenkiteyttämistä etanolista antoivat 2-guanidiini-4- $\sqrt{2}$ -(2-metoksikarbonyyliguanidiini)etyylitiometyyli/7tiatsolidi(vetymaleaatin), sp. 173-5°C.

Esimerkki 25

Liuosta, jossa oli 2-guanidiini-4- $\sqrt{2}$ -(3-metyylitioureido)-etyyli-tiometyyli/7tiatsoli-vetymaleaattia (0,42 g) etanolissa (15 ml), käsiteltiin metyylijodidilla (0,175 g). Kirkasta liuosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen höyryhauteella 1,5 tuntia, jäähdytettiin ja tilavuus pienennettiin 5 ml:ksi haihduttamalla alennetussa paineessa. Liukenematon aine suodatettiin ja kiteytettiin uudelleen etanolista antamaan 2-guanidiini-4- $\sqrt{2}$ -(2,3-dimetyyli-isotioureido)etyylitiometyyli/7tiatsoli-vetymaleaattihydrojodidi.

Löydetty: C, 30,2; J, 4,1; N, 14,8; S, 17,2. $C_{14}H_{23}N_6O_4S_3$ vaatii C, 29,94; H, 4,09; N, 14,97; S, 17,11%.

Liuosta, jossa oli 2-guanidiini-4- $\sqrt{2}$ -(2,3-dimetyyli-isotio-ureido)-etyyllitiometyyli/tiatsoli-vetymaleaattihydrojodidia (0,8 g) vedessä (10 ml), käsiteltiin kaliumkarbonaatin vesipitoisella liuoksella (0,3 g 5 ml:ssa vettä) ja liuosta kuumennettiin höyryhauteella 4 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen ja 16 tunnin seisomisen jälkeen vesipitoinen kerros dekantoitiin ruskeasta kumista ja kumi koottiin etanoliin ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin ja jäännös muutettiin vetymaleaattisuolaksi, joka kiteytettiin uudelleen etanolista antamaan 2-guanidiini-4- $\sqrt{2}$ -(3-metyyliureido)etyyllitiometyyli/tiatsoli-vetymaleaattihemihydraatti, sp. 167-70°C.

Esimerkki 26

Sekoituksenalaiseen 2-guanidiini-4-(4-aminobutyyl)-tiatsoli-hydrokloridihydrobromidin (0,4 g) seokseen etanolissa (25 ml) lisättiin ympäristön lämpötilassa trietyyliamiinia (0,3 ml) ja sitten dimetyyli (syaani-imido)-ditiokarbonaattia (0,18 g) ja koko seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 5 tuntia. Sitten lisättiin metyyliamiinin 33-paino/tilav.-%:sta liuosta etanolissa (30 ml) ja seoksen annettiin seistä 16 tuntia. Pieni määrä hiiltä lisättiin, seosta sekoitettiin muutama minuutti ja suodatettiin sitten ja suodos haihdutettiin. Jäämäkumi puhdistettiin pulvaskromatografiaa käyttäen piihappogeelillä käyttäen eluoimisaineena kloroformi/metanoli/ammoniakkia (ominaispaino 0,880) 80:20:0,5 tilav./tilav./tilav. Puhdistettu tuote (0,25 g) kiteytettiin uudelleen asetonitriilistä antamaan 2-guanidiini-4- $\sqrt{4}$ -(2-syaani-3-metyyliguanidiini)-butyyli/tiatsoli, sp. 165-167,5°C.

Lähtöaineenä käytettyä 2-guanidiini-4-(4-aminobutyyl)tiatsoli-hydrokloridihydrobromidia voidaan valmistaa seuraavasti:

N-(6-bromi-5-oksoheksyyli)ftaali-imidin (4,5 g) ja amidiini-tioureaan (1,65 g) seosta etanolissa (300 ml) kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 1 tunti. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä ja tuote, 2-guanidiini-4-(4-ftaali-imidobutyyl)tiatsoli-hydrobromidi (4,3 g), sp. 218-221°C, suodatettiin erilleen.

2-Guanidiini-4-(4-ftaali-imidobutylyli)tiatsolihydrobromidin (3,43 g) ja kaliumhydroksidin (1,68 g) seosta vedessä (50 ml) kuumennettiin 100°C:ssa 15 minuuttia. Reaktioseos hapotettiin sitten pH 2:een 2N HCl:llä ja seosta kuumennettiin 100°C:ssa 1 tunti. Jäähdytetty reaktioseos uutettiin kolmasti etyyliasetaatilla, vesipitoinen kerros haihdutettiin ja jäännökseen lisättiin tolueenia, joka haihdutettiin. Saatu kumimainen jähmeä aine liuotettiin metanoliin, liukenematon aine suodatettiin erilleen ja suodos haihdutettiin kuiviin antamaan 2-guanidiini-4-(4-aminobutylyli)tiatsoli-hydrobromidihydrokloridi. Vapaata emästä (1,2 g) saatiin viemällä ioninvaihtokolonnin läpi [Amberlite IRA-400 (OH)] metanoli/vesi-seoksessa 50 tilav./tilav.-%.

Esimerkki 27

Seosta, jossa oli 2-guanidiini-4-(4-aminobutylyli)tiatsolia (0,213 g) ja metyyli-isotiosyanaattia (0,076 g) etanolissa (5 ml), sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 2 tuntia. Tuote, 2-guanidiini-4-[4(3-metyyllitioureido)-butyyli]tiatsoli (0,2 g), suodatettiin ja kuivattiin, sp. 189-192°C.

Esimerkki 28

Liuosta, jossa oli 2-(2-metyylliguanidiini)-4-(4-ftaali-imidobutylyli)-tiatsolihydrobromidia (0,65 g) etanoli/vesiseoksessa 3:1 tilav./tilav. (50 ml) ja joka sisälsi riittävästi natriumhydroksidia pH:n pitämiseksi 12 yläpuolella, kuumennettiin palautusjäähdyttämisen 15 minuuttia. pH säädettiin sitten arvoon 3 väkevällä kloorivetyhapolla ja liuosta kuumennettiin palautusjäähdyttämisen vielä 15 minuuttia. Liuos tehtiin sitten voimakkaasti emäksiseksi lisäämällä laimeata natriumhydroksidia ja haihdutettiin. Jäännös liuotettiin veteen (30 ml) ja liuos uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 40 ml). Yhdistetyt etyyliasetaatti-uutteet haihdutettiin ja jäännös (0,27 g) liuotettiin etanoliin (10 ml) ja käsiteltiin dimetyyli (syaani-imido)diotiokarbonaatilla (0,18 g). Seoksen annettiin seistä yli yön antamaan 2-(2-metyylliguanidiini)-4-[4-(3-syaani-2-metyyli-isotioureido)butyyli]tiatsolin liuos etanolissa.

Lähtöaineena käytettyä 2-(2-metyyliguanidiini)-4-(4-ftaali-imidobutylyl)tiatsolihydrobromidia voidaan valmistaa seuraavasti:

Liuokseen, jossa oli (N-metyyliamidiini)tioureaa (0,4 g) kuumassa etanolissa (20 ml), lisättiin N-(6-bromi-5-oksoheksyyli)ftaaliimidiä (1,5 g). Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 1 tunti, jäähdytettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös hierrettiin asetonitriilillä ja saatu jähmeä aine suodatettiin ja kuivattiin antamaan 2-(2-metyyliguanidiini)-4-(4-ftaali-imidobutylyl)tiatsolihydrobromi, sp. 210-12^oC.

Esimerkki 29

Liuokseen, jossa oli 2-(2-metyyliguanidiini)-4- $\sqrt{4}$ -(3-syaani-2-metyyli-isotioureido)butyyli $\sqrt{}$ tiatsolia (0,38 g) etanolissa (10 ml), lisättiin 33-paino/tilav. -%:sta etanolipitoista metyyliamiinia (40 ml). Seosta sekoitettiin yli yön, se haihdutettiin kuiviin ja jäännös hierrettiin vedellä. Näin saatu sakka suodatettiin ja kuivatettiin antamaan 2-(2-metyyliguanidiini)-4- $\sqrt{4}$ -(2-syaani-3-metyyliguanidiini)butyyli $\sqrt{}$ tiatsoli, sp. 119-122^oC.

Esimerkki 30

Liuokseen, jossa oli 2-guanidiini-4-(4-aminobutylyl)tiatsolia (0,8 g) etanolissa (10 ml), lisättiin dimetyyli (syaani-imido)ditio-karbonaattia (0,6 g). Seosta sekoitettiin yli yön. Valkoinen sakka suodatettiin erilleen ja kiteytettiin uudelleen asetonitriilistä antamaan 2-guanidiini-4- $\sqrt{4}$ -(3-syaani-2-metyyli-isotioureido)butyyli $\sqrt{}$ tiatsoli, sp. 178-180^oC.

Esimerkki 31

Liuosta, jossa oli 2-guanidiini-4- $\sqrt{4}$ -(3-syaani-2-metyyli-isotioureido)butyyli $\sqrt{}$ tiatsolia (0,2 g) metanolissa (10 ml), joka sisälsi 0,005 g natriumhydridiä (50-paino/paino-%:nen dispersio öljyssä) kuumennettiin palautusjäähdyttään. 4 tunnin kuluttua seosta käsiteltiin hiilellä, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin asetoniin (10 ml) ja lisättiin ylimäärä maleiinihappoa asetonissa suolan saostamiseksi. Tämä suodatettiin ja kuivattiin antamaan 2-guanidiini-4- $\sqrt{4}$ -(3-syaani-2-metyyli-isotioureido)butyyli $\sqrt{}$ tiatsoli-vetymaleaatti, sp. 174-176^oC.

Esimerkki 32

Seosta, jossa oli 2-guanidiini-4-(4-aminobutyyli)tiatsolia (0,43 g) ja 1,1-di(metyylitio)-2-nitroetyleenä (0,33 g) asetonitriilissä (15 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttään 1 tunti. Seos haihdutettiin kuiviin ja lisättiin 33 paino/tilav.-%:sta etanolipitoista metyyliamiinia (200 ml). Seosta sekoitettiin 5 päivää huoneen lämpötilassa, suodatettiin sitten ja suodos haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin etanolista antamaan 1- $\sqrt{4}$ -(2-guanidiinitiaatsoli-4-yyli)butyyliamino-7-1-metyyliamino-2-nitroetyleni, sp. 225°C (hajoaa).

Esimerkki 33

Seosta, jossa oli 2-guanidiini-4-(4-aminobutyyli)tiatsolia (0,43 g) ja 1,1-disyaani-2-metyyliamino-2-metyylitioetyleenä (0,3 g) asetonitriilissä (10 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttään 16 tuntia. Seos haihdutettiin sitten ja saatu kumi puhdistettiin kromatografisesti piihappogeelikolonissa käyttäen kehitysliuottimena kloroformi/metanoli/ammoniakkia (ominaispaino 0,880) 80:20:0,5 tilav./tilav./tilav. antamaan 1- $\sqrt{4}$ -(2-guanidiinitiaatsoli-4-yyli)butyyliamino-7-1-metyyliamino-2,2-disyaanietyleeni.

Tämän tuotteen yhdinmagneettisella resonanssikirjolla oli d_6 -dimetyylisulfoksidissa käyttäen tetrametyylisilaania sisäisenä standardina ($\delta = U$) seuraavat resonanssit (δ): 1,6 (4H, leveä moninkertainen), 2,5 (DMSO:n pimentämä), 2,8 (3H, kaksinkertainen), 2,2 (H_2O :n pimentämä), 6,25 (1H, yksinkertainen), 6,8 (4H, leveä yksinkertainen); 7,2 (2H, leveä moninkertainen).

Esimerkki 34

Seosta, jossa oli 2-guanidiini-4-(4-aminobutyyli)imidiatsolia (0,15 g) ja metyyli-isotiosyanaattia (0,1 g) etanolissa (10 ml), sekoitettiin yli yön ja haihdutettiin sitten. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti piihappogeelikolonissa käyttäen eluoi^{ti}ttiin kloroformi/metanoli/ammoniakkia (ominaispaino 0,880) 80:20:0,3 tilav./tilav./tilav. Sopivat jakeet antoivat haihdutettaessa kumin, joka kiteytyi hiertämisen jälkeen petrolieetteriin (kp. 40-60°C) antamaan 2-guanidiini-4-/4-(3-metyylitioureido)butyyli/imidiatsoli, sp. 179-184°C.

Lähtöaineena käytettyä 2-guanidiini-4-(4-aminobutyyli)imidiatsolia voidaan saada seuraavasti:

Biguanidia (1,01 g) sekoitettiin kuivassa dimetyyliformamidissa (15 ml) ja lisättiin N-(6-bromi-5-oksoheksyyli)ftaali-imidiä (1,5 g). Seosta sekoitettiin 3 tuntia, lisättiin sitten etikkahappoa (5 ml) ja koko reaktioseos haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin veteen (10 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (5 x 20 ml). Yhdistetyt etyyliasetaatit uutettiin haihdutettiin antamaan ruskea vaahto, joka puhdistettiin pylväskromatografisesti piihappogeelillä käyttäen kloroformi/metanoli/ammoniakkia (ominaispaino 0,880) 80:20:0,5 tilav./tilav./tilav. Sopivat jakeet haihdutettiin antamaan 2-guanidiini-4-(4-ftaali-imidobutyyli)imidiatsoli ruskeana vaahtona (0,3 g).

Liuokseen, jossa oli 2-guanidiini-4-(4-ftaali-imidobutyyli)imidiatsolia (0,25 g) vesi/etanoli 1:1-seoksessa tilav./tilav. (20 ml), lisättiin riittävästi laimeata natriumhydroksidiliuosta antamaan pH 12. Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 30 minuuttia, sitten pH asetettiin 3:een väkevällä kloorivetyhapolla, seosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä vielä 30 minuuttia ja jäähdytettiin sitten. pH asetettiin uudestaan arvoon 12 natriumhydroksidiliuoksella ja sitten koko seos haihdutettiin kuiviin antamaan raaka 2-guanidiini-4-(4-aminobutyyli)imidiatsoli, joka käytettiin ilman lisäpuhdistusta.

Esimerkki 35

Seosta, jossa oli 2-guanidiini-4-(6-aminoheksyyli)tiatsolia (1,0 g); joka oli saatu dihydrokloridisuolasta) ja metyyli-isotiosyanaattia (0,45 g) etanolista (10 ml), sekoitettiin huoneen lämpötilassa 16 tuntia ja haihdutettiin sitten. Jäännös kiteytettiin uudelleen etanolista ja tuote kuivattiin palautusjäähdyttämällä kuumennetulla tolueenilla 2,5 tunnissa antamaan 2-guanidiini-4-(6-(3-metyylitioureido)heksyyli)tiatsolia, sp. 162-164°C.

Lähtöaineena käytettyä 2-guanidiini-4-(6-aminoheksyyli)tiatsolidihydrokloridia voidaan valmistaa seuraavasti:

Ftaalihapon anhydridiä (5,3 g) ja 7-aminoheptaanihapon (5,8 g) seosta kuumennettiin 185-190°C:ssa 40 minuuttia ja jäädytettiin sitten. Jäädytetty osittain jähmeä tuote liuotettiin etyyliasetaattiin ja liuos pestiin useita kertoja laimealla HCl:llä. Orgaaninen kerros kuivattiin (M_gSO_4), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin ja jäännös kiteytettiin etikkahaposta antamaan 7-ftaali-imidoheptaanihappoa (5 g), sp. 112-115°C.

Seosta, jossa oli 7-ftaali-imidoheptaanihappoa (5 g) ja tio-nyylikloridia (4,3 g), sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia. Saatuun liuokseen lisättiin tolueenia ja seos haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Jäännökseen lisättiin vielä tolueenia ja haihduttaminen toistettiin. Täten saatiin happokloridi (4,6 g) öljynä, joka jähmetty: seistessään ja joka käytettiin ilman lisäpuhdistusta.

Diatsumetaaniin (3 g) kuivassa eetterissä lisättiin -60°C:ssa trietyliamiinia (1,6 g), jota seurasi edellisen happokloridin (4,6 g) liuos kuivassa eetterissä. Keltainen liuos sameni nopeasti ja sen annettiin lämmäetä huoneen lämpötilaan. Suspensio suodatettiin sitten ja suodos haihdutettiin tyhjössä huoneen lämpötilassa pieneen tilavuuteen ja sen annettiin seistä. Kiteytynyt jähmeä aine suodatettiin erilleen, pestiin pienellä määrällä eetteriä ja kuivattiin antamaan diatsoketoni (3,8 g), sp. 59-61°C.

Edellä saadun diatsoketonin (3,8 g) liuosta asetonissa (15 ml) käsiteltiin pisaroittain 48-paino/tilav.-%:sella vesipitoisella HBr:lla huoneen lämpötilassa sekoittaen kunnes kaasun kehittymistä ei enää havaittu. Liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa vielä 15 minuuttia, laimennettiin sitten vedellä (15 ml) ja saatu sakka suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin antamaan N-(8-bromi-7-okso-oktyyli)ftaali-imidi (4,2 g), sp. 83-86°C.

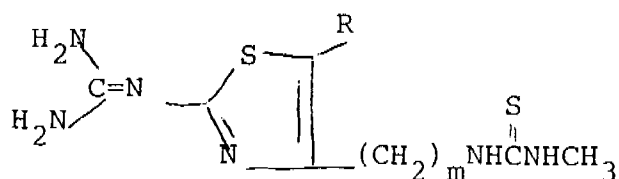
Amidiinitiourean (1,4 g) ja etanolin (75 ml) seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen ja suspensio suodatettiin liukenemattoman kiinteän aineen poistamiseksi. Suodoksen tilavuus pienennettiin 25 ml:ksi ja tämä kuuma liuos lisättiin N-(8-bromi-7-okso-oktyyli)ftaali-imidin (4,2 g) kuumaan liuokseen etanolissa (10 ml). Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 45 minuuttia, haihdutettiin pieneen tilavuuteen ja annettiin seistä huoneen lämpötilassa. Saatu jähmeä sakka suodatettiin erilleen, pestiin pienellä määrällä etanolia, sitten eetterillä ja kuivattiin antamaan 2-guanidiini-4-(6-ftaali-imidoheksyyli)tiatsoli-hydrobromidia (4,2 g), joka käytettiin ilman lisäpuhdistusta.

Suspensioon, jossa oli 2-guanidiini-4-(6-ftaali-imidoheksyyli)-tiatsolia (4,2 g) metanolissa (30 ml) ja 10-paino/tilav.-%:sta vesipitoista NaOH (10 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttään 15 minuuttia. Seoksen pH asetettiin sitten arvoon 1 väkevällä HCl:llä ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 30 minuuttia. Seoksen pH asetettiin sitten arvoon 12 10-paino/tilav.-%:sella vesipitoisella NaOH:lla ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 15 minuuttia. Seoksen pH asetettiin sitten arvoon 1 väkevällä HCl:llä ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 30 minuuttia ja sekoitetaan sitten huoneen lämpötilassa 16 tuntia. Seos haihdutettiin sitten kuiviin tyhjössä ja jäännös suspendoitiin veteen ja suodatettiin jähmeiden aineiden poistamiseksi, jotka sitten edelleen pestiin vedellä. Yhdistettyjä vesipitoisia suodoksia uutettiin useita kertoja etyyliasetaatilla ja sitten eetterillä. Vesipitoinen kerros haihdutettiin kuiviin ja jäännöstä uutettiin useita kertoja etanolilla. Yhdistetyt etanoliuutteet haihdutettiin kuiviin, uutettiin uudelleen etanolilla ja tämä uute suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin antamaan 2-guanidiini-4-(6-aminoheksyyli)tiatsoli-dihydrokloridi keltaisena vaahtona, joka käytettiin ilman lisäpuhdistamista.

Esimerkki 36

Esimerkissä 27 selostettu menetelmä toistettiin käyttäen ekvivalenttia määrää sopivaa amiinia 2-guanidiini-4-(4-aminobutyyli)tiatsolin asemesta lähtöaineena ja täten saatiin seuraavat yhdisteet:

Taulukko I



m	R	Alaviitteet
2	H	1, 2, 3
3	H	4, 5, 6
4	Me	1, 2, 5, 7
5	H	1, 4, 8, 9
5	Me	1, 4, 9, 10

Alaviitteet

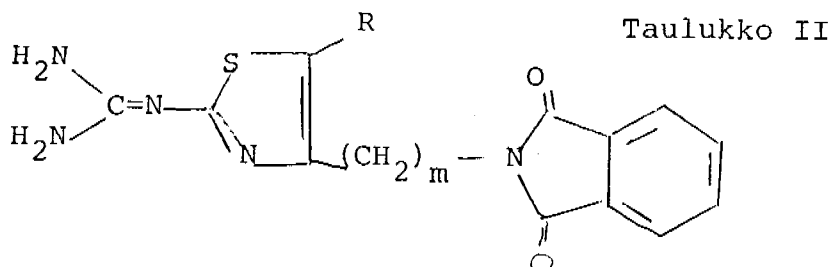
1. Amiini-lähtöaineen vapaa emäs, joka on valmistettu in situ hydrohalidisuolasta lisäämällä yksi ekvivalentti trietyyliamiinia.
2. Tuote puhdistettu kolonnikromatografisesti piihappogeelillä käyttäen liuottimena kloroformi/metanoli/ammoniakka (ominaispaino 0,880) 8:2:0,4 tilav./tilav.
3. Sp. 184-186°C.
4. Tuote puhdistettu valmistavalla ohutlevykromatografiolla Merck 60 F- 254 levyillä käyttäen liuottimena kloroformi/metanoli/ammoniakkia (ominaispaino 0,880) 7:3:0,5 tilav./tilav./tilav.
5. Tuotetta luonnehdittiin sen n.m.r.-kirjolla d_6 -dimetyylisulfoksidissa käyttäen tetrametyylisilaania sisäisenä standardina ($\delta = 0$).
6. n.m.r.-kirjo (δ): 1,8 (2H, leveä kolminkertainen); 2,5 (kolminkertainen DMSO:n pimentämä); 2,8 (3H, kaksinkertainen); 3,3 (moninkertainen, H_2O :n pimentämä); 6,3 (1H, yksinkertainen); 6,9 (4H, leveä yksinkertainen); 7,4 (2H, moninkertainen).
7. n.m.r.-kirjo (δ): 1,65 (4H, moninkertainen); 2,3 (3H, yksinkertainen); 2,6 (moninkertainen, DMSO:n pimentämä); 3,0 (3H, kaksinkertainen); 3,6 (moninkertainen, H_2O :n pimentämä); 6,9 (4H, leveä yksinkertainen); 7,5 (2H, moninkertainen).
8. n.m.r.-kirjo (δ): 1,56 (6H, leveä moninkertainen); 2,5 (2H, DMSO:n pimentämä); 2,8 (3H, kaksinkertainen); 3,3 (kolminkertainen, H_2O :n pimentämä); 6,25 (1H, yksinkertainen); 6,8 (4H, leveä yksinkertainen); 7,35 (2H, leveä moninkertainen).
9. Tuote puhdistettu valmistavalla ohutlevykromatografiolla Merck 60 F- 254 levyillä käyttäen liuottimena kloroformi/metanoli/ammoniakkia (ominaispaino 0,880) 80:20:0,6 tilav./tilav./tilav.
10. Näytteen, joka sisälsi 0,8 moolia etanolia, n.m.r.-kirjo (δ): 1,1 (kolminkertainen, etanoli); 1,5 δ (6H, moninkertainen); 2,1 δ (3H, yksinkertainen); 2,4 (moninkertainen, DMSO:n ja etanolin pimentämä); 2,8 δ (3H, kaksinkertainen); 3,5 (moninkertainen, H_2O :n pimentämä); 6,7 (4H, leveä yksinkertainen); 7,3 (2H, moninkertainen).

Lähtöaineita käytettäväksi edellä kuvatussa menetelmässä saadaan seuraavasti:

Liuos, jossa oli 5-ftaali-imidopentanoyylikloridia (1,8 g) kuivassa tolueenissa (30 ml), lisättiin diatsoetaanin eetteriseen liuokseen -78°C :ssa ja seoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan ja seistä 15 tuntia. Liuotin haihdutettiin tyhjössä, jäämäöljy liuotettiin asetoniin ja tähän liuokseen lisättiin väkevää kloorivetyhappoa kunnes typen vapautuminen loppui. Seos haihdutettiin sitten kuiviin ja tislattiin aseotrooppisesti tolueenin kanssa. Raa' an aineen puhdistaminen kuivakolonni-kromatografisesti piihalla GF 254 ja käyttäen 20-tilav./tilav.-%:ista etyyliasettaatti/tolueenia liuottimena antoi N-(6-kloori-5-oksoheptyyli)ftaali-imidiä (0,70 g), sp. $61-63^{\circ}\text{C}$.

Liuosta, jossa oli 6-ftaali-imidoheksanoyylikloridia (2 g) kuivassa tolueenissa, lisättiin diatsoetaanin -78°C :iseeneetteriseen liuokseen ja seoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan ja seistä 15 tuntia. Seisomisen aikana kiteytyi jähmeä aine liuoksesta. Reaktioseos suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin antamaan 1,43 g kellanvihreätä öljyä. Tämä öljy liuotettiin sitten asetoniin ja lisättiin väkevää kloorivetyhappoa kunnes kuohuminen lakkasi. Saatu kellanruskea liuos haihdutettiin sitten kuiviin ja tislattiin aseotrooppisesti kolme kertaa tolueenin kanssa antamaan N-(7-kloori-6-okso-oktyyli)ftaali-imidiä (1,4 g), joka käytettiin ilman lisäpuhdistamista.

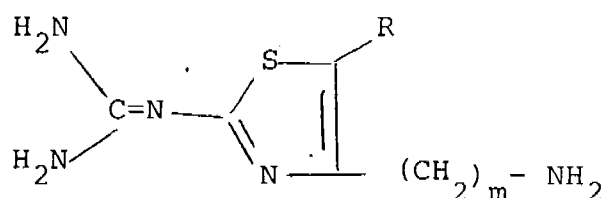
Esimerkin 26 toinen ja kolmas osa toistettiin sitten käyttäen sopivia lähtöaineita N-(6-bromi-5-oksoheksyyli)ftaali-imidin asemesta ja täten saatiin seuraavien taulukoiden II ja III yhdisteet:



m	R	X	m.p. $^{\circ}\text{C}$.
2	H	Br	285-7
3	H	Br	206-12
4	Me	Cl	201-3
5	H	Cl	
5	Me	Cl	X

x Tässä tapauksessa tuote puhdistettiin valmistavalla ohutlevykromatografialla Merck 60 F-254 levyillä käyttäen kehitysliuottimena kloroformi/metanoli/ammoniakkia (ominaispaino 0,880) 8.2:0,3 tilav./tilav./tilav.

Taulukko III



Alaviitteet

1. Eristetty hydrokloridi-hydrobromidi-suolana.
2. Tuote muutettiin vapaaksi emäkseksi, joka puhdistettiin valmistavalla ohutlevykromatografialla Merck 60 F-254 levyillä käyttäen liuottimena kloroformi/metanoli/ammoniakkia (ominaispaino 0,880) 8:2:0,3 tilav./tilav./ tilav.
3. Eristetty dihydrokloridisuolana.

Esimerkki 37

Liukseen, jossa oli 2-guanidiini-4-/5-(3-syaani-2-metyyli-isotioureido)pentyyli/tiatsolia etanolissa, lisättiin etanolipitoista metyyliamiinia (33-paino/tilav.-%:ista, 15 ml). Seoksen annettiin seistä yli yön ja haihdutettiin sitten. Jäännös kiteytettiin asetonytriilistä antamaan 2-guanidiini-4-/5-(3-syaani-3-metyyliguanidiini)pentyyli/tiatsoli, sp. 109-113°C.

Lähtöaineena käytettyä 2-guanidiini-4-/5-(3-syaani-2-metyyli-isotioureido)pentyyli/tiatsoliliuosta voidaan valmistaa seuraavasti:

2-Guanidiini-4-(5-aminopentyyli)tiatsolihydrokloridi-hydrobromidiin (1,2 g) lisättiin laimeata vesipitoista natriumhydroksidiliuosta (10 ml). Seosta sekoitettiin lyhyesti ja valkoinen sakka (0,588 g) suodatettiin erilleen. Tämä aine liuotettiin etanoliin (10 ml) ja lisättiin dimetyyli (syaani-imido)ditiokarbonaattia (0,4 g). Seosta sekoitettiin 2,5 tuntia antamaan 2-guanidiini-4-/5-(3-syaani-2-metyyli-isotioureido)pentyyli/tiatsolin liuos.

Esimerkki 38

Sekoituksenalaiseen 2-guanidiini-4-(4-aminobutyyli)-5-metyyli-tiatsolidihydrokloridin (0,56 g) seokseen etanolissa (15 ml) lisättiin huoneen lämpötilassa tietyyliamiinia (0,52 ml) ja sitten dimetyyli (syaani-imido)ditiokarbonaattia (0,25 g) ja koko seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 15 tuntia. Sitten lisättiin metyyliamiinin liuos etanolissa (33-paino/tilav.-%:sta; 20 ml) ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 5 tuntia. Seos haihdutettiin kuiviin ja jäämäkumi puhdistettiin pylväskromatografisesti piihappogee-lillä käyttäen liuottimena kloroformi/metanoli/ammoniakkia (ominaispaino 0,880) 8:2:0,4 antamaan 2-guanidiini-4-/4-(2-syaani-3-metyyli-guanidiini)butyyli-5-metyylitiatsoli.

Tuotteella oli seuraava n.m.r.-kirjo d_6 -dimetyylisulfoksidissa käyttäen tetrametyylisilaania sisäisenä standardina ($\delta=0$): 1,5 (4H, moninkertainen) 2,1 (3H, yksinkertainen); 2,4 (moninkertainen, DMSO:n pimentämä); 2,6 (3H, kaksinkertainen); 3,1 (2H, moninkertainen); 3,3 (yksinkertainen, H_2O); 6,8 (6H, moninkertainen).

Esimerkki 39

Seokseen, jossa oli 2-guanidiini-4-(4-aminobutyyli)tiatsolidihydrokloridi-hydrobromidia (0,33 g) n-butanolissa (5 ml), lisättiin natriumdisyaani-imidiä (0,089 g) ja trietyyliamiinia (0,28 ml). Koko seosta kuumennettiin oalutusjäähdyttään 2,5 tuntia, jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Raa'an jäännöksen valmistava ohutlevykromatografia Merck 60 F-254 levyillä käyttäen liuottimena kloroformi/metanoli/ammoniakkia (ominaispaino 0,880) 7:3:0,5 tilav./tilav./tilav. antoi 2-guanidiini-4-/4-(2-syaaniguanidiini)butyyli/7tiatsolin öljynä.

Tuotteella oli seuraava n.m.r. -kirjo d_6 -dimetyylisulfoksidissa käyttäen terametyylisilaania sisäisenä standardina ($\delta=0$): 1,5 (4H, moninkertainen); 2,5 (moninkertainen, DMSO:n pimentämä); 3,1 (2H, moninkertainen); 3,8 (leveä yksinkertainen, H_2O); 6,4 (1H, yksinkertainen); 6,6 (2H, leveä yksinkertainen); 7,0 (4H, moninkertainen).

Esimerkki 40

Liuokseen, jossa oli 2-guanidiini-4-(4-aminobutyyli)tiatsolia (0,426 g) etanolissa (10 ml), lisättiin 2-metyyli-1-nitroisotioureaa (0,270 g). Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 4 tuntia, sen annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan, haihdutettiin kuviin ja jäännös hierrettiin alkoholilla. Tuote suodatettiin erilleen ja kuivatettiin atamaan 2-guanidiini-4-(4-(2-nitroguanidiini)butyyli)-tiatsoli, sp. 180-181°C.

Esimerkki 41

Seosta, jossa oli 2-guanidiini-4-(4-aminobutyyli)tiatsolia (0,17 g) ja 1,2-dimetoksisyklobuteeni-3,4-dionia (0,113 g) metanolissa (15 ml), sekoitettiin ympäristön lämpötilassa n. 6 tuntia. Tuote, 1-(4-(2-guanidiinitiatso-4-yyli)butyyliamino)-2-metoksisyklobuteeni-3,4-dioni (0,05 g), suodatettiin eroon ja kuivatettiin, sp. 179-180°C.

Esimerkki 42

Seokseen, jossa oli 1-(4-(2-guanidiinitiatso-4-yyli)butyyliamino)-2-metoksisyklobuteeni-3,4-dionia (0,20 g) metanolissa (7 ml), lisättiin metyyliamiinia etanolissa (33-paino/tilav.-%:sta; 7 ml). Koko seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa kunnes muodostui kirkas liuos. Seos haihdutettiin kuviin ja jäännös hierrettiin metanolilla. Tuote, 1-(4-(2-guanidiinitiatso-4-yyli)-butyyliamino)-2-metyyliamino-syklobuteeni-3,4-dioni, suodatettiin erilleen ja kuivatettiin, sp. 184-186°C.

Esimerkki 43

Seosta, jossa oli 2-guanidiini-4-(4-aminobutyyli)-5-bromitiatsolia (0,50 g) ja metyyli-isosyanaattia (0,14 g) etanolissa (20 ml), sekoitettiin 1 tunti huoneen lämpötilassa. Seos haihdutettiin kuviin ja jäämäkausi puhdistettiin valmistavalla ohutlevykromatografialla Merck 60 F-254 levyillä käyttäen liuottimena kloroformi/metanoli/ammoniakkia (ominaispaino 0,880) 8:2:0,2 tilav./tilav./tilav. antamaan 2-guanidiini-5-bromi-4-(4-(3-metyyllitioureido)-butyyli)tiatsoli, sp. 128-131°C.

Lähtöaineena käytettyä 2-guanidiini-4-(4-aminobutyyli)-5-bromitiatsolia voidaan valmistaa seuraavasti:

Seosta, jossa oli 2-guanidiini-4-(4-aminobutyyli)tiatsolia (0,5 g) ja 10-tilav./tilav.-%:sta bromia väkevässä kloorivetyhapossa (1,5 ml) väkevässä kloorivetyhapossa (10 ml), sekoitettiin huoneen lämpötilassa 0,75 tuntia. Koko seos haihdutettiin kuviin ja tislattiin.

tiin kahdesti aseotrooppisesti tolueenin kanssa. Jäännös liuotettiin veteen (5 ml) ja lisättiin nopeasti ja sekoittaen ylimäärin 3N natriumhydroksidia. Tuote, 2-guanidiini-4-(4-aminobutyyli)-5-bromitiatsoli (0.5 g), suodatettiin erilleen, pestiin pienellä määrällä vettä ja kuivattiin, sp. 125-126°C.

Esimerkki 44

Liuosta, jossa oli 2-guanidiini-4-(3-aminoprop-1-trans-enyyli)-tiatsolia (0,066 g) etanolissa 40°C:ssa. käsiteltiin dimetyyli(syaani-imido)ditiokarbonaatilla (0,038 g) ja liuosta pidettiin huoneen lämpötilassa 1 tunti. Liuoksesta kiteytynyt vaaleankeltainen jähmeä aine koottiin antamaan 2-guanidiini-4-(3-(3-syaani-2-metyyli-isotioureido)prop-1-trans-enyyli)tiatsoli, sp.223-225°C (hajooa voimakkaasti).

Lähtöaineena käytettyä 2-guanidiini-4-(3-aminoprop-1-trans-enyyli)tiatsolia voidaan valmistaa seuraavasti:

Liuosta, jossa oli (3-klooriasetonylideeni)trifenyylifosfiinia (3,0 g) ja 2-ftaali-imidoasetaldehydiä (1,62 g) kloroformissa (50 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttään 48 tuntia ja haihdutettiin sitten kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös kiteytettiin etanolista antamaan N-(5-kloori-4-oksopent-2-trans-enyyli)ftaali-imidiä (1,29 g), sp. 124-126°C.

Seosta, jossa oli N-(5-kloori-4-oksopent-2-trans-enyyli)-ftaali-imidiä (1,29 g), amidiinitioureaa (0,59 g) ja etanolia (20 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttään 1 tunti. Saatu liuos jäähdytettiin ja suodatettiin sitten antamaan 2-guanidiini-4-(3-ftaali-imidoprop-1-trans-enyyli)tiatsolihydrokloridia, (0,97 g), sp. 239-240°C (hajooa).

Seosta, jossa oli 2-guanidiini-4-(3-ftaali-imidoprop-1-trans-enyyli)-tiatsoli-hydrokloridia (0,97 g), hydratsiinihydraattia (0,27 g) ja metanolia (20 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttään 2 tuntia ja haihdutettiin sitten kuiviin. Jähmeätä jäännöstä sekoitettiin 5 minuuttia 2N HCl:n (20 ml) kanssa, suodatettiin sitten ja suodos haihdutettiin. Jäännös liuotettiin veteen (10 ml) ja liuos asetettiin pH-arvoon 12 2N NaOH:lla, kyllästettiin natriumkloridilla

ja uutettiin viidesti etyyliasetaatilla, Yhdisteet etyyliasetaatti-uutokset kuivattiin ja haihdutettiin antamaan 2-guanidiini-4-(3-amino-prop-1-trans-enyyli)-tiatsolia (0,35 g), jota luonnehditaan dihydrokloridina, sp. 249-251°C (kiteyttämisen jälkeen vesipitoisesta etanolista).

Esimerkki 45

Seosta, jossa oli 2-guanidiini-4- β -(3-syaani-2-metyyli-iso-tioureido)-prop-1-trans-enyyli/tiatsolia (0,11 g) ja 33-paino/tilav.-%:sta etanolipitoista metyyliamiinia (2 ml), sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia ja liuos haihdutettiin sitten kuiviin. Jäännös kiteytettiin metanolin ja asetonitriilin seoksesta antamaan 2-guanidiini-4- β -(2-syaani-3-metyyliguanidiini)prop-1-trans-enyyli/tiatsoli, sp. 213-216°C (hajoaa).

Esimerkki 46

Seosta, jossa oli 2-guanidiini-4-(4-ftaali-imidobut-1-trans-enyyli)-tiatsoli-hydrokloridia (0,5 g), hydratsiinihydraattia (0,2 g) ja metanolia (15 ml), luumennettiin palautusjäähdyttäen 1,5 tuntia. Liuos jäähdytettiin, sitä käsiteltiin N,N,N',N'-tetrametyyliguanidiniinilla (0,3 g) ja haihdutettiin, sitten jäännös suspendoitiin kahdesti tolueenin (20 ml) ja haihdutettiin kuiviin.

Jäännöksen liuosta etanolissa (10 ml) 40°C:ssa käsiteltiin dimetyyli(syaani-imido)ditiokarbonaatilla (0,175 g) ja liuosta pidettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia ja haihdutettiin sitten. Jäännöstä sekoitettiin veden kanssa (10 ml) 5 minuuttia, sitten vesipitoinen faasi dekantoitiin ja jäännös pestiin vielä 10 ml:lla vettä.

Jäännös liuotettiin 33-paino/tilav.-%:seen metyyliamiiniin etanolissa (5 ml) ja liuosta pidettiin huoneen lämpötilassa 4 tuntia ja haihdutettiin sitten. Jäännös puhdistettiin valmistavalla ohutlevykromatografialla Merck 60 F-254 levyillä käyttäen luottimena etyyliasetaatti/etanoli/ammoniakkia (ominaispaino 0,880) 12:1:1 tilav./tilav./tilav. ja nauha, jonka R_F oli 0,3, eluoitiin metanolilla antamaan 2-guanidiini-4- β -(2-syaani-3-metyyliguanidiini)but-1-trans-enyyli/tiatsolia (0,08 g), jota luonnehditaan vetymaleaattinaan, sp. 163-165°C (hajoaa) (kiteyttämisen jälkeen metanoli/asetonitriilistä)

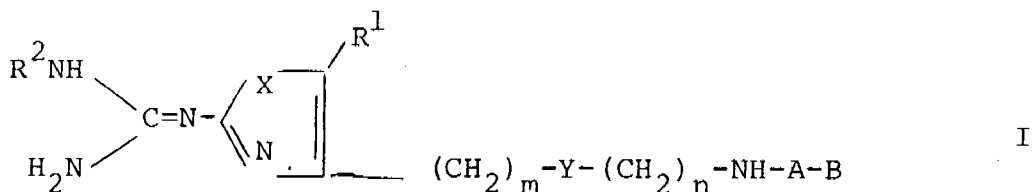
Lähtöaineena käytettyä 2-guanidiini-4-(4-ftaali-imidobut-1-trans-enyyli)tiatsoli-hydrokloridia saadaan seuraavasti:

Liuosta, jossa oli (3-klooriasetonyylideeni)trifenyylifosfiinia (8,68 g) ja 3-ftaali-imidopropionialdehydiä (5 g) kloroformissa (80 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttään 24 tuntia. Liuos haihdutettiin kuiviin ja jäännös hierrettiin etanolilla ja suodatettiin antamaan N-(6-kloori-5-oksoheks-3-trans-enyyli)ftaali-imidiä (3,4 g), sp. 32-135°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen etanolista).

Seosta, jossa oli N-(6-kloori-5-oksoheks-3-trans-enyyli)ftaali-imidiä (0,554 g) amidiinitioureaa (0,236 g) ja etanolia (30 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttään 3,5 tuntia. Seoksen annettiin jäähtyä ja suodatettiin sitten antamaan 2-guanidiini-4-(4-ftaali-imidobut-1-trans-enyyli)tiatsoli-hydrokloridi, sp. 226°C (hajoaa).

Patenttivaatimukset:

1. Guanidiini-johdannainen, jolla on kaava I



jossa X on rikkiatomi tai NH-radikaali; Y on happi- tai rikkiatomi, suora sidos, metyleeni tai sulfinyyli tai cis- tai trans-vinyleeni; m on 0-4 ja n on 1-4, edellyttäen, että kun Y on rikki- tai happiatomi tai sulfinyyli, on m 1-4, ja kun Y on happiatomi tai sulfinyyli, on n 2-4; R¹ on vety- tai halogeeniatomi tai alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia; R² on vetyatomi, alkyyli, jossa on 1-10 hiiliatomia, alkanoyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia, tai aroyyli, jossa on 7-11 hiiliatomia; A on 3,4-diokso syklobuten-1,2-diiyli tai radikaali, jolla on kaava C=Z, jossa Z on happi- tai rikkiatomi tai radikaali, jolla on kaava NCN, NNO₂, CHNO₂, NCONH₂, C(CN)₂, NCOR³, NCO₂R³, NSO₂R³, NSO₂R³ tai NR⁴, joissa R³ on alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia, tai 6-12 hiiliatomia sisältävä aryyli ja R⁴ on vetyatomi tai alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia; - B on alkoksi tai alkyyli, joissa on 1-6 hiiliatomia, tai radikaali, jolla on kaava NR⁵R⁶, jossa R⁵ ja R⁶, jotka voivat olla samanlaisia tai erilaiset, ovat vetyatomeja, alkyyliä, joissa on 1-10 hiiliatomia, alkenyyliä, joissa on 3-10 hiiliatomia ja joissa kaksoissidos on erotettu NR⁵R⁶:n typpi-atomista ainakin yhdellä hiiliatomilla, sykloalkyyliä, joissa on 3-8 hiiliatomia, primäärisiä hydroksi)alkyyliä, joissa on 2-6 hiiliatomia ja joissa happiatomi on erotettu NR⁵R⁶:n typpi-atomista ainakin kahdella hiiliatomilla, alkoksialkyyliä, joissa on 3-10 hiiliatomia ja joissa happiatomi on erotettu NR⁵R⁶:n typpi-atomista ainakin kahdella hiiliatomilla; alkyyliaminoalkyyliä, joissa on 3-10 hiiliatomia ja joissa typpi-atomia on erotettu NR⁵R⁶:n typpi-atomista ainakin kahdella hiiliatomilla; tai dialkyyliaminoalkyyliä, joissa on 4-10 hiiliatomia ja joissa typpi-atomia on erotettu NR⁵R⁶:n typpi-atomista ainakin kahdella hiiliatomilla; sekä sen farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen guanidiini-johdannainen, t u n n e t t u siitä, että X on rikkiatomi tai NH-radikaali; Y on

rikkiatomi, suora sidos tai metyleeni, sulfinyyli tai trans-vinyleeni; m on 0-4 ja n on 1-4, edellyttäen, että kun Y on rikkiatomi tai sulfinyyli, on m 1-4; R^1 on vety- tai bromiatomi tai metyyli; R^2 on vetyatomi tai metyyli, n-butyli, asetyyli, propionyyli tai bentsoyyli; A on 3,4-dioksosyklobuteeni-1,2-diiyli tai radikaali, jolla on kaava $C=Z$, jossa Z on happi- tai rikkiatomi tai radikaali, jolla on kaava NCN , NNO_2 , $CHNO_2$, $NCONH_2$, $C(CN)_2$, NCO_2CH_3 , NSO_2 -p-tolyli tai NCH_3 ; B on metoksi, etoksi tai metyyli- tai radikaali, jolla on kaava NR^5R^6 , jossa R^5 ja R^6 ovat vetyatomeja tai metyyli- tai radikaaleja, tai R^6 on vetyatomi ja R^5 on metyyli, etyyli, n-propyyli, i-propyyli, n-heksyyli, allyyli, sykloheksyyli, 2-hydroksietyyli, 3-hydroksipropyyli, 2-metoksietyyli tai 2-dimetyyliaminoetyyli.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen guanidiini-johdannainen, tunnetaan siitä, että X on rikkiatomi.

4. Jonkun patenttivaatimusten 1-3 mukainen guanidiini-johdannainen, tunnetaan siitä, että R^1 on vetyatomi.

5. Jonkun patenttivaatimusten 1-4 mukainen guanidiini-johdannainen, tunnetaan siitä, että R^2 on vetyatomi tai alkyylili.

6. Jonkun patenttivaatimusten 1-5 mukainen guanidiini-johdannainen, tunnetaan siitä, että B on radikaali, jolla on kaava NR^5R^6 , jossa R^6 on vetyatomi.

7. Jonkun patenttivaatimusten 1-5 mukainen guanidiini-johdannainen, tunnetaan siitä, että B on alkoksi tai alkyyliti.

8. Jonkun patenttivaatimusten 1-7 mukainen guanidiini-johdannainen, tunnetaan siitä, että A on 3,4-dioksosyklobuteeni-1,2-diiyli tai radikaali, jolla on kaava $C=Z$, jossa Z on happi- tai rikkiatomi tai radikaali, jolla on kaava NCN , NNO_2 tai $CHNO_2$.

9. Jonkun patenttivaatimusten 1-8 mukainen guanidiini-johdannainen, tunnetaan siitä, että Y on rikkiatomi ja m on 1 ja n on 2, tai Y on suora sidos ja m on 2 ja n on 2.

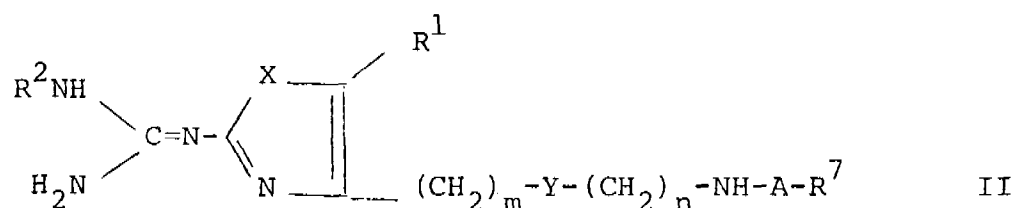
10. Jonkun patenttivaatimusten 1-9 mukainen guanidiini-johdannainen, tunnetaan siitä, että B on radikaali, jolla on kaava NR^5R^6 , jossa R^5 on metyyli ja R^6 on vetyatomi.

11. Guanidiini-johdannainen, joka on 2-guanidiini-4-/2-(2-syaani-3-etyyliguanidiini)etyylitiometyyli/tiatsoli, 2-guanidiini-4-/2-(2-syaani-3-metyyliguanidiini)etyylitiometyyli/tiatsoli, 2-guanidiini-4-/2-(2-nitroguanidiini)-etyylitiometyyli/tiatsoli, 2-guanidiini-4-/2-(2-nitroguanidiini)-etyylitiometyyli/tiatsoli,

2-guanidiini-4-/2-(2-syaaniguanidiini)etyylitiometyyli/tiatsoli, 2-guanidiini-4-/2-(2-syaani-3-(2-hydroksietyyli)guanidiini)etyylitiometyyli/-tiatsoli, 2-guanidiini-4-/4-(2-syaani-3-metyyliguanidiini)-butyyli/tiatsoli, 2-(2-metyyliguanidiini)-4-/4-(2-syaani-3-metyyliguanidiini)-butyyli/tiatsoli, 2-guanidiini-4-/4-(3-syaani-2-metyyli-isoureido)butyyli/tiatsoli, 1-/4-(2-guanidiinitatsol-4-yyli)butyyliamino/-1-metyyliamino-2-nitroetyleenä, 2-guanidiini-4-/4-(2-nitroguanidiini)butyyli/tiatsoli tai 1-/4-(2-guanidiinitatsol-4-yyli)butyyliamino/-2-metyyliaminosyklobuteeni-3,4-tioni, ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat.

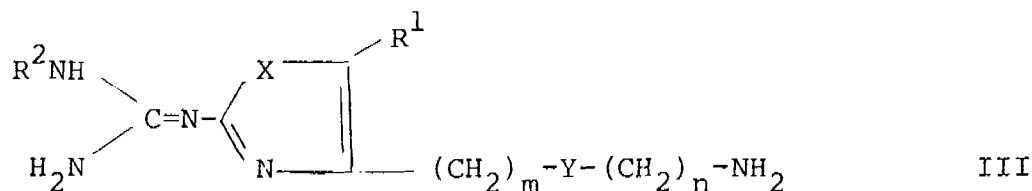
12. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen guanidiini-johdannaisen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) saatetaan yhdiste, jolla on kaava II:



jossa R^7 on korvattavissa oleva radikaali, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava B-H;

b) niitä yhdisteitä varten, joissa A on radikaali, jolla on kaava $\text{C}=\text{Z}$, jossa Z on rikki- tai happiatomi, ja B on radikaali, jolla on kaava NR^5R^6 , jossa R^6 on vetyatomi ja R^5 tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa 1 lukuunottamatta hydroksialkyyliä tai alkyyliaminoalkyyliä, saatetaan yhdiste, jolla on kaava III:



reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava $\text{R}^8\text{-N}=\text{C}=\text{D}$. jossa D on happi- tai rikkiatomi ja R^8 on vetyatomi tai alkyyli, alkenyyli, sykloalkyyli, alkoksialkyyli tai dialkyyliaminoalkyyli;

c) niitä yhdisteitä varten, joissa A on radikaali, jolla on kaava $\text{C}=\text{Z}$, jossa Z on radikaali, jolla on kaava NCN , ja B on radikaali, jolla on kaava NR^5R^6 , jossa R^5 ja R^6 ovat vetyatomeja,

saatetaan kaavan III yhdiste reagoimaan disyaani-imidin tai sen suolan kanssa;

d) saatetaan kaavan III yhdiste reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava IV:

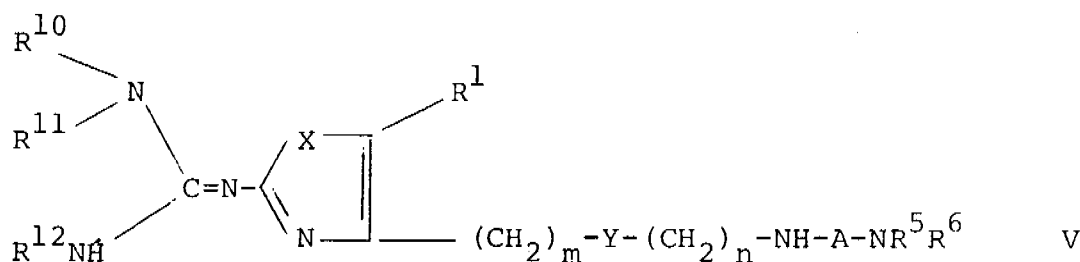


jossa R^7 on korvattavissa oleva radikaali;

e) niitä yhdisteitä varten, joissa R^2 on vetyatomi tai alkyyli, A on radikaali, jolla on kaava $C=Z$, jossa Z on radikaali, jolla on kaava $NCONH_2$, ja B on radikaali, jolla on kaava NR^5R^6 , hydrolysoidaan patenttivaatimuksessa 1 annetun kaavan I yhdiste, jossa R^2 on vetyatomi tai alkyyli, A on radikaali, jolla on kaava $C=Z$, jossa Z on radikaali, jolla on kaava NCN , ja B on radikaali, jolla on kaava NR^5R^6 ;

f) niitä yhdisteitä varten, joissa R^2 on alkanoyyli tai aroyyli, saatetaan yhdiste, jolla on patenttivaatimuksessa 1 annettu kaava I, jossa R^2 on vetyatomi, reagoimaan hapon tai asyloimisaineen kanssa, joka on johdettu haposta, jolla on kaava R^9CO_2H , jossa R^9 on vetyatomi, alkyyliradikaali, jossa on 1-9 hiiliatomia, tai 6-10 hiiliatomia sisältävä aryyliradikaali;

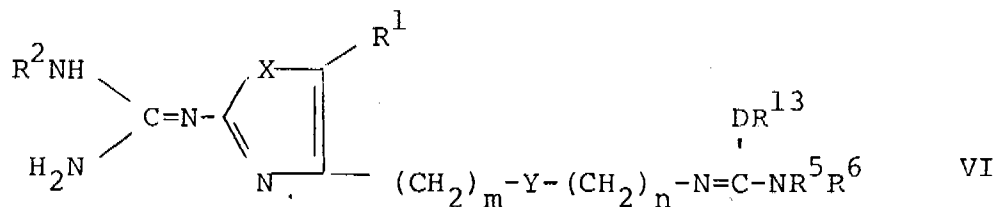
g) niitä yhdisteitä varten, joissa R^2 on vetyatomi tai alkyyli ja B on radikaali, jolla on kaava NR^5R^6 , hydrolysoidaan yhdiste, jolla on kaava V:



jossa R^{10} on vetyatomi tai 1-10 hiiliatomia sisältävä alkyyli, toinen R^{11} :sta ja R^{12} :sta on alkanoyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia tai arotyyliradikaali, jossa on 7-11 hiiliatomia, ja toinen on vetyatomi;

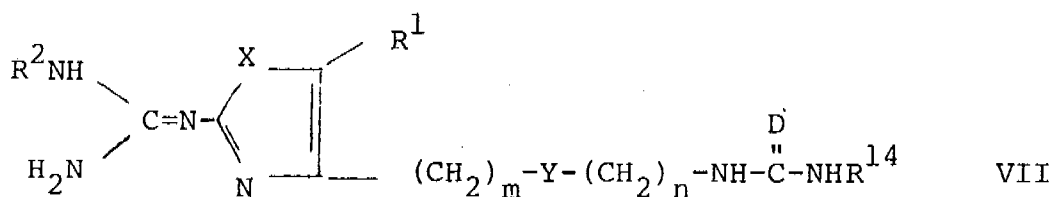
h) niitä yhdisteitä varten, joissa Y on sulfinyyliradikaali, hapetetaan yhdiste, jolla on patenttivaatimuksessa 1 annettu kaava I, jossa Y on rikkiatomi;

i) niitä yhdisteitä varten, joissa A on radikaali, jolla on kaava $C=Z$, jossa Z on happiatomi, ja B on radikaali, jolla on kaava NR^5R^6 , hydrolysoidaan yhdiste, jolla on kaava VI:



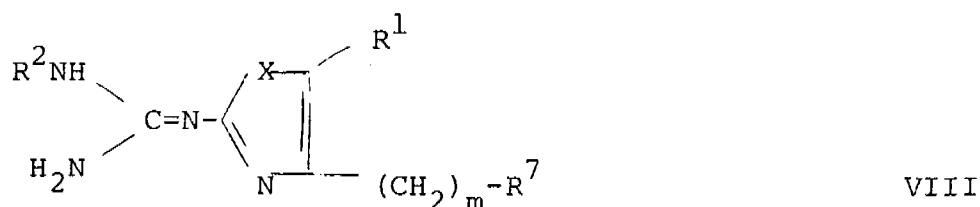
jossa D on happi- tai rikkiatomi ja R^{13} on alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia;

j) niitä yhdisteitä varten, joissa A on radikaali, jolla on kaava $C=Z$, jossa Z on radikaali, jolla on kaava NR^4 , ja B on alkoksi tai alkyylitio, joissa on 1-6 hiiliatomia, alkyloidaan yhdiste, jolla on kaava VII:

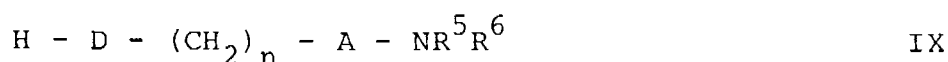


jossa D on happi- tai rikkiatomi ja R^{14} on vetyatomi tai alkyyliradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia;

k) niitä yhdisteitä varten, joissa Y on rikki- tai happiatomi ja B on radikaali, jolla on kaava NR^5R^6 , saatetaan yhdiste, jolla on kaava VIII:

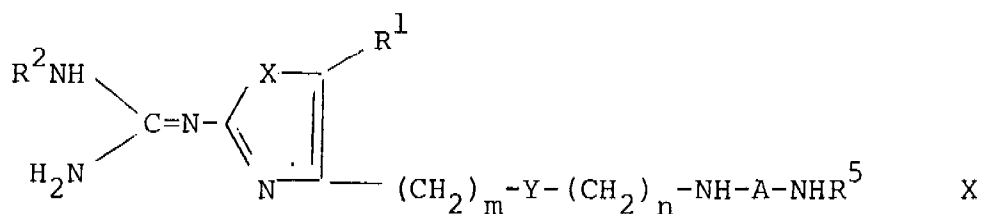


jossa R^7 on korvattavissa oleva radikaali, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava IX:



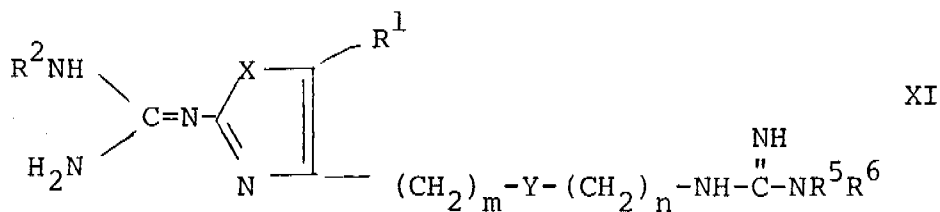
jossa D on happi- tai rikkiatomi;

1) niitä yhdisteitä varten, joissa B on radikaali, jolla on kaava NR^5R^6 , jossa ainakin toinen R^5 :sta on muu kuin vetyatomi, saatetaan yhdiste, jolla on kaava X:



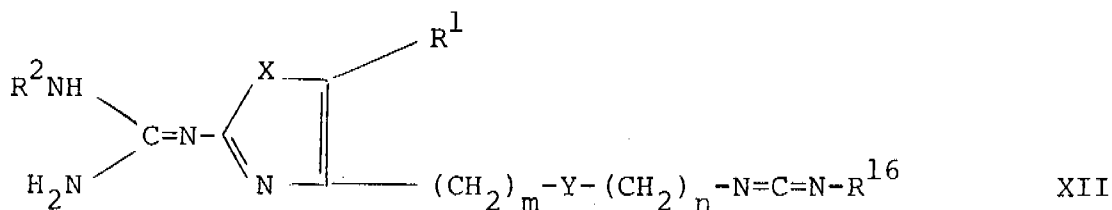
reagoimaan alkyloimisaineen kanssa, joka on johdettu $\text{R}^{15}\text{-H}$:sta, jossa R^{15} on alkyyli, alkenyyli, sykloalkyyli, hydroksialkyyli, alkoksialkyyli, alkyyliminoalkyyli tai dialkyyliminoalkyyli;

m) niitä yhdisteitä varten, joissa A on radikaali, jolla on kaava $\text{C}=\text{Z}$, jossa Z on radikaali, jolla on kaava NCN , NCOR^3 , NCO_2R^3 tai NSO_2R^3 , ja B on radikaali, jolla on kaava NR^5R^6 , saatetaan yhdiste, jolla on kaava XI:



reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava R^7CN , R^7COR^3 , $\text{R}^7\text{CO}_2\text{R}^3$ tai $\text{R}^7\text{SO}_2\text{R}^3$, joissa R^7 on korvattavissa oleva radikaali;

n) niitä yhdisteitä varten, joissa A on radikaali, jolla on kaava $\text{C}=\text{Z}$, jossa Z on radikaali, jolla on kaava NCN , NCOR^3 , NCO_2R^3 tai NSO_2R^3 , ja B on radikaali, jolla on kaava NR^5R^6 , jossa R^6 on vetyatomi, saatetaan yhdiste, jolla on kaava XII:



jossa R^{16} on joko kaavan R^5 radikaali tai radikaali, jolla on kaava

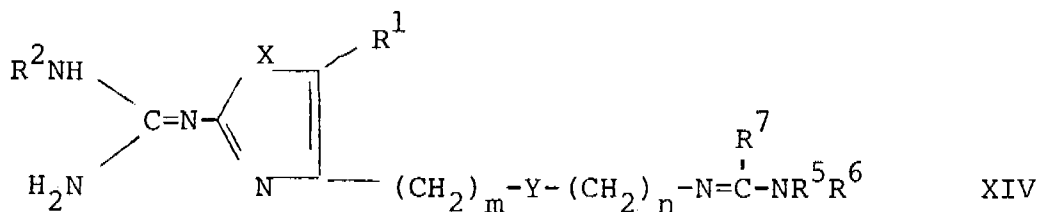
CN, COR^3 , CO_2R^3 tai SO_2R^3 , reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava $\text{H}_2\text{N}-\text{R}^{17}$, jossa R^{17} on joko radikaali, jolla on kaava CN, COR^3 , CO_2R^3 tai SO_2R^3 , reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava $\text{H}_2\text{N}-\text{R}^{17}$, jossa R^{17} on joko radikaali, jolla on kaava CN, COR^3 , CO_2R^3 , tai SO_2R^3 , tai vastaavasti radikaali, jolla on kaava R^5 ;

o) niitä yhdisteitä varten, joissa A on radikaali, jolla on kaava $\text{C}=\text{Z}$, jossa Z on radikaali, jolla on kaava NCN, NCOR^3 , NCO_2R^3 tai NSO_2R^3 , ja B on radikaali, jolla on kaava NR^5R^6 , jossa R^6 on vetyatomi, saatetaan yhdiste, jolla on edellä annettu kaava III, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava XIII:



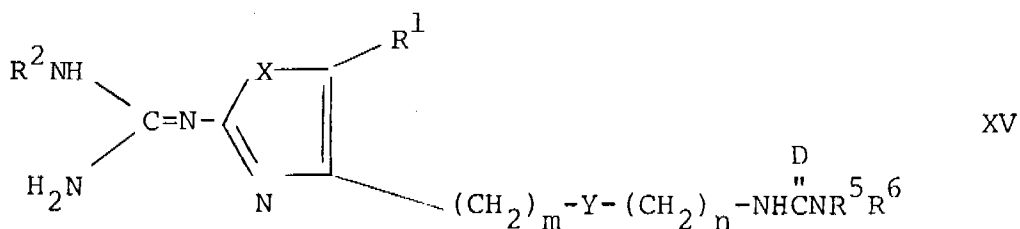
jossa R^{18} on radikaali, jolla on kaava CN, COR^3 , CO_2R^3 tai SO_2R^3 ;

p) niitä yhdisteitä varten, joissa A on radikaali, jolla on kaava $\text{C}=\text{Z}$, jossa Z on radikaali, jolla on kaava NCN, NCONH_2 , NCOR^3 , NCO_2R^3 , NSO_2R^3 tai NR^4 , ja B on radikaali, jolla on kaava NR^5R^6 , saatetaan yhdiste, jolla on kaava XIV:



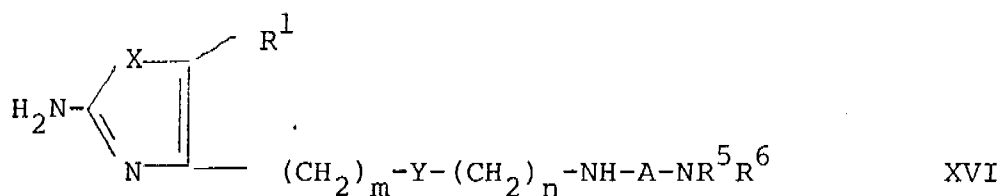
jossa R^7 on korvattavissa oleva radikaali, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava H_2NCN , H_2NCONH_2 , H_2NCOR^3 , $\text{H}_2\text{NCO}_2\text{R}^3$, $\text{H}_2\text{NSO}_2\text{R}^3$ tai H_2NR^4 ;

q) niitä yhdisteitä varten, joissa A on radikaali, jolla on kaava $\text{C}=\text{Z}$, jossa Z on radikaali, jolla on kaava NCN, NCOR^3 , NCO_2R^3 tai NSO_2R^3 , ja B on radikaali, jolla on kaava NR^5R^6 , saatetaan yhdiste, jolla on kaava XV:



jossa D on rikki- tai happiatomi, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava H_2NCN , H_2NCOR^3 , $H_2NCO_2R^3$ tai $H_2NSO_2R^3$; tai

r) niitä yhdisteitä varten, joissa B on radikaali, jolla on kaava NR^5R^6 , saatetaan molekyyli, jolla on kaava XVI:



reagoimaan molekyylin kanssa, jolla on kaava XVII:



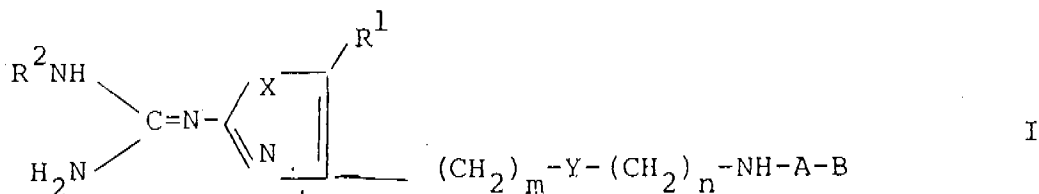
jossa R^7 on korvattavissa oleva radikaali; minkä jälkeen, jos halutaan suola, saatetaan kaavan I yhdiste vapaan emäksen muodossa reagoimaan hapon kanssa, joka antaa farmaseuttisesti hyväksyttävän anionin.

13. Farmaseuttinen yhdistelmä, t u n n e t t u siitä, että se sisältää patenttivaatimuksen 1 mukaisen guanidiini-johdannaisen yhdessä ei-myrkyllisen farmaseuttisesti hyväksyttävän laimentimen tai kantimen kanssa.

14. Patenttivaatimuksen 13 mukainen yhdistelmä, t u n n e t t u siitä, että se on sopivassa suun kautta annettavassa muodossa.

Patentkrav:

1. Guanidin-derivat som har formeln I:



där X är en svavelatom eller en NH-radikal; Y är en syre- eller svavelatom, en direkt bindning, metylen eller sulfinyl eller en cis- eller trans-vinylenradikal; m är 0-4 och n är 1-4, förutsatt, att då Y är en svavel- eller syreatom eller en sulfinyl-radikal, är m 1-4, och då Y är en syreatom eller en sulfinyl-radikal, är n 2-4; R^1 är en väte- eller halogenatom eller en alkyl med 1-6 kolatomer; R^2 är en väteatom, en alkyl med 1-10 kolatomer, en alkanoyl med 1-6 kolatomer eller en aroyl med 7-11 kolatomer; A är 3,4-dioxocyklobuten-1,2-diyl eller en radikal med formeln $\text{C}=\text{Z}$, där Z är en syre- eller svavelatom eller en radikal som har formeln NCN , NNO_2 , CHNO_2 , NCONH_2 , C(CN)_2 , NCOR^3 , NCO_2R^3 , NSO_2R^3 eller NR^4 , i vilka R^3 är en alkyl med 1-6 kolatomer, eller en aryl med 6-12 kolatomer och R^4 är en väteatom eller alkyl med 1-6 kolatomer; B är alkoxi eller alkyltio med 1-6 kolatomer eller en radikal som har formeln NR^5R^6 , där R^5 och R^6 , vilka kan vara lika eller olika, är väteatomer, alkylradikaler med 1-10 kolatomer, alkenylradikaler med 3-10 kolatomer, i vilka radikaler dubbelbindningen är separerad från kväveatomen av NR^5R^6 genom minst en kolatom, cykloalkyl-radikaler med 3-8 kolatomer, (primära hydroxi)alkyl-radikaler med 2-6 kolatomer, i vilka radikaler syreatomen är separerad från kväveatomen av NR^5R^6 genom minst två kolatomer, alkoxialkyl-radikaler med 3-10 kolatomer, i vilka radikaler syreatomen är separerad från kväveatomen av NR^5R^6 genom minst två kolatomer; alkylaminoalkyl-radikaler med 3-10 kolatomer, i vilka radikaler kväveatomen är separerad från kväveatomen av NR^5R^6 genom minst två kolatomer; eller dialkylaminoalkyl-radikaler med 4-10 kolatomer, i vilka radikaler kväveatomen är separerad från kväveatomen av NR^5R^6 genom minst två kolatomer; och de farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalterna därav.

2. Guanidin-derivat enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att X är en svavelatom eller en NH-radikal; Y är en svavelatom, en direkt bindning, eller metylen, sulfinyl eller trans-

vinylen; m är 0-4 och n är 1-4, förutsatt, att då Y är en svavelatom eller en sulfinyl-radikal, är m 1-4; R^1 är en väte- eller bromatom eller metyl; R^2 är en väteatom eller metyl, n-butyl, acetyl, propionyl eller bensoyl; A är 3,4-dioxocyklobuten-1,2-diyl eller en radikal som har formeln $C=Z$, där Z är en syre- eller svavelatom eller en radikal med formeln NCN , NNO_2 , $CHNO_2$, $NCONH_2$, $C(CN)_2$, NCO_2CH_3 , NSO_2 -p-tolyl eller NCH_3 ; B är metoxi, etoxi eller metyltio eller en radikal som har formeln NR^5R^6 , där R^5 och R^6 är väteatomer eller metyl-radikaler, eller R^6 är en väteatom och R^5 är metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-hexyl, allyl, cyklohexyl, 2-hydroxietyl, 3-hydroxiopropyl, 2-metoxietyl eller 2-dimetylaminoetyl.

3. Guanidin-derivat enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t t därav, att X är en svavelatom.

4. Guanidin-derivat enligt något av patentkraven 1-3, k ä n n e t e c k n a t t därav, att R^1 är en väteatom.

5. Guanidin-derivat enligt något av patentkraven 1-4, k ä n n e t e c k n a t t därav, att R^2 är en väteatom eller en alkyl-radikal.

6. Guanidin-derivat enligt något av patentkraven 1-5, k ä n n e t e c k n a t t därav, att B är en radikal med formeln NR^5R^6 , där R^6 är en väteatom.

7. Guanidin-derivat enligt något av patentkraven 1-5, k ä n n e t e c k n a t t därav,

8. Guanidin-derivat enligt något av patentkraven 1-7, k ä n n e t e c k n a t t därav, att A är 3,4-dioxocyklobuten-1,2-diyl eller en radikal som har formeln $C=Z$, där Z är en syre- eller svavelatom eller en radikal med formeln NCN , NNO_2 eller $CHNO_2$.

9. Guanidin-derivat enligt något av patentkraven 1-8, k ä n n e t e c k n a t t därav, att Y är en svavelatom och m är 1 och n är 2, eller Y är en direkt bindning och m är 2 och n är 2.

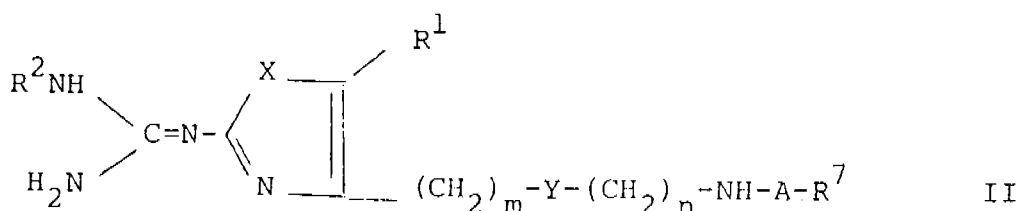
10. Guanidin-derivat enligt något av patentkraven 1-9, k ä n n e t e c k n a t t därav, att B är en radikal som har formeln NR^5R^6 , där R^5 är metyl och R^6 är en väteatom.

11. Guanidin-derivat som är 2-guanidin-4-/2-(2-cyan-3-etylguanidin)etyltiometyl/tiazol, 2-guanidin-4-/2-(2-cyan-3-metylguanidin)etyltiometyl/tiazol, 2-guanidin-4-/2-(2-nitroguanidin)etyltiometyl/tiazol, 2-guanidin-4-/2-(2-cyanguanidin)etyltiometyl/tiazol, 2-guanidin-4-/2-(2-cyan-3-(2-hydroxietyl)guanidin)etyltiometyl/tiazol, 2-guanidin-4-/4-(2-cyan-3-metylguanidin)butyl/tiazol, 2-(2-metylguanidin)-4-/4-cyan-3-metylguanidin)butyl/tiazol, 2-guanidin-

4-/4-(3-cyan-2-metylisoureido)butyl/tiazol, 1-/4-(2-guanidintiazol-4-yl)butylamino/-1-metylamino-2-nitroetylen, 2-guanidin-4-/4-(2-nitroguanidin)butyl/tiazol eller 1-/4-(guanidintiazol-4-yl)butylamino/-2-metylamino-cyklobuten-3,4-dion, och de farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalterna därav.

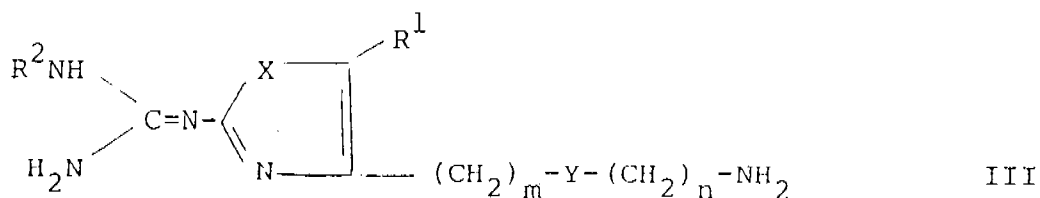
12. Förfarande för framställning av ett guanidin-derivat enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

a) reagerar en förening som har formeln II:



där R^7 är en utbyttbar radikal, med en förening med formeln B-H;

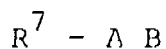
b) för de föreningar, i vilka A är en radikal som har formeln $\text{C}=\text{Z}$, där Z är en svavel- eller syreatom, och B är en radikal som har formeln NR^5R^6 , där R^6 är en väteatom och R^5 har den i patentkravet 1 definierade betydelsen utom hydroxialkyl eller alkylaminoalkyl, reagerar en förening som har formeln III:



med en förening med formeln $\text{R}^8\text{---N}=\text{C}=\text{D}$, där D är en syre- eller svavelatom och R^8 är en väteatom eller alkyl, alkenyl, cykloalkyl, alkoalkyl eller dialkylaminoalkyl;

c) för de föreningar, i vilka A är en radikal som har formeln $\text{C}=\text{Z}$, där Z är en radikal med formeln NCN och B är en radikal som har formeln NR^5R^6 , där R^5 och R^6 är väteatomer, reagerar en förening som har formeln III med dicyanimid eller ett salt därav;

d) reagerar en förening som har formeln III med en förening som har formeln IV:



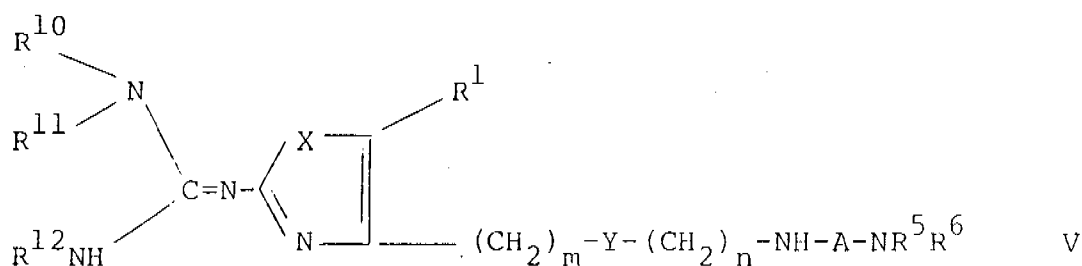
IV

där R^7 är en utbytbar radikal;

e) för de föreningar, i vilka R^2 är en väteatom eller en alkyl-radikal, A är en radikal med formeln $C=Z$, där Z är en radikal som har formeln $NCONH_2$ och B är en radikal med formeln NR^5R^6 , hydrolyserar en förening med formeln I, vilken givits i patentkravet 1, och i vilken R^2 är en väteatom eller en alkylradikal, A är en radikal med formeln $C=Z$, där Z är en radikal med formeln NCN och B är en radikal med formeln NR^5R^6 ;

f) för de föreningar, där R^2 är en alkanoyl eller aroyl, reagerar en förening med formeln I, vilken givits i patentkravet 1 och i vilken R^2 är en väteatom, med en syra eller ett acyleringsmedel som härstammar från en syra med formeln R^9CO_2H , där R^9 är en väteatom, alkyl med 1-9 kolatomer eller en aryl med 6-10 kolatomer;

g) för de föreningar, i vilka R^2 är en väteatom eller en alkylradikal och B är en radikal med formeln NR^5R^6 , hydrolyserar en förening som har formeln V:

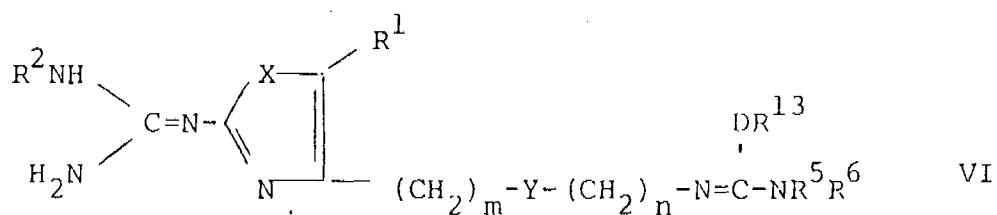


där R^{10} är en väteatom eller en alkyl med 1-10 kolatomer, en av R^{11} och R^{12} är en alkanoyl med 1-6 kolatomer eller en aroyl med 7-11 kolatomer och den andra är en väteatom;

h) för de föreningar, i vilka Y är en sulfinylradikal, oxiderar en förening med formeln I, vilken givits i patentkravet 1 och i vilken Y är en svavelatom;

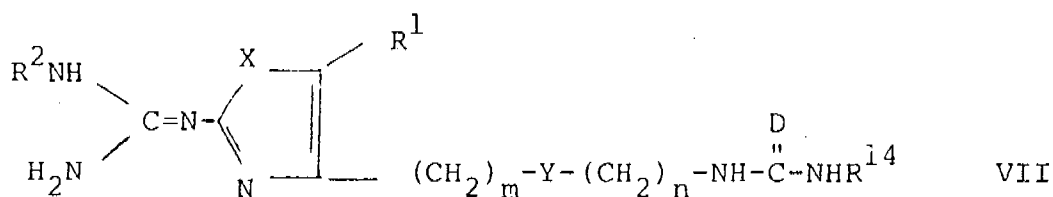
i) för de föreningar, i vilka A är en radikal med formeln

$C=Z$, där Z är en syreatom och B är en radikal med formeln NR^5R^6 , hydrolyserar en förening med formeln VI:



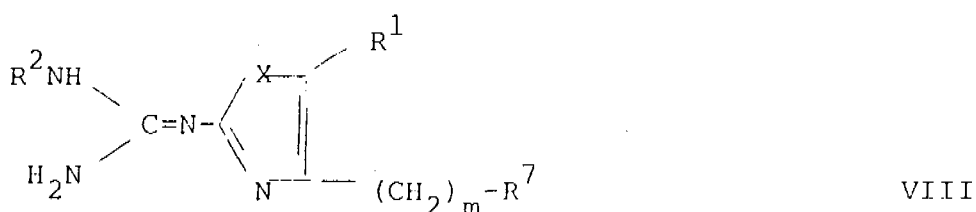
där D är en syre- eller svavelatom och R^{13} är en alkyl med 1-6 kolatomer;

j) för de föreningar i vilka A är en radikal med formeln $C=Z$, där Z är en radikal med formeln NR^4 , och B är en alkoxi eller alkyltio med 1-6 kolatomer, alkylerar en förening med formeln VII:

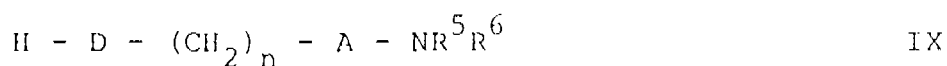


där D är en syre- eller svavelatom och R^{14} är en väteatom eller en alkyl med 1-6 kolatomer;

k) för de föreningar, i vilka Y är en svavel- eller syreatom och B är en radikal med formeln NR^5R^6 , reagerar en förening med formeln VIII:

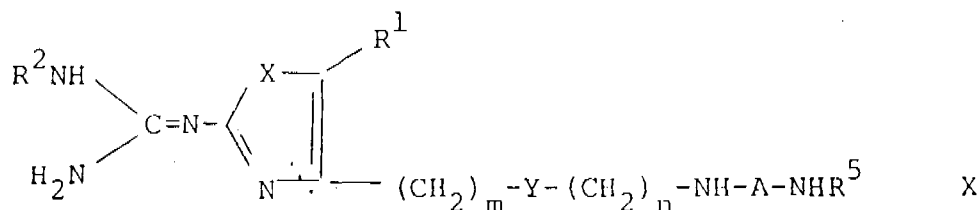


där R^7 är en utbytbar radikal, med en förening som har formeln IX:



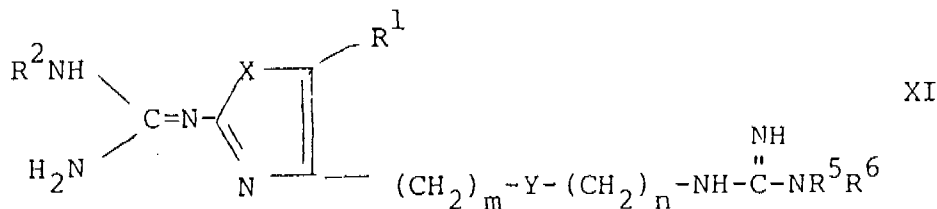
där D är en syre- eller svavelatom;

1) för de föreningar, i vilka B är en radikal med formeln NR^5R^6 , där minst en av R^5 och R^6 är annat än en väteatom, reagerar en förening med formeln X:



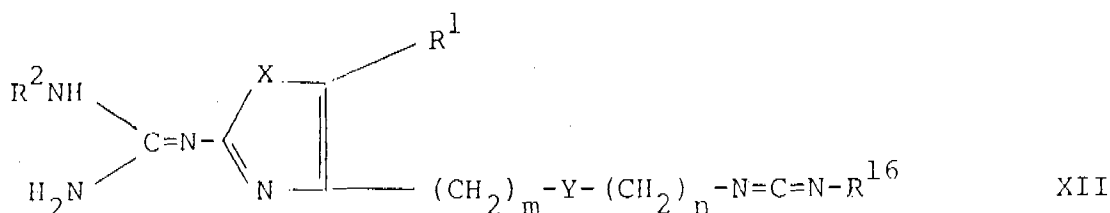
med ett alkyleringsmedel som härletts från $\text{R}^{15}\text{---H}$, där R^{15} är en alkyl, alkenyl, cykloalkyl, hydroxialkyl, alkoxialkyl, alkylaminoalkyl eller dialkylaminoalkyl;

m) för de föreningar, i vilka A är en radikal med formeln $\text{C}=\text{Z}$, där Z är en radikal med formeln NCN , NCOR^3 , NCO_2R^3 eller NSO_2R^3 och B är en radikal med formeln NR^5R^6 , reagerar en förening som har formeln XI:



med en förening med formeln R^7CN , R^7COR^3 , $\text{R}^7\text{CO}_2\text{R}^3$ eller $\text{R}^7\text{SO}_2\text{R}^3$, i vilka R^7 är en utbytbar radikal;

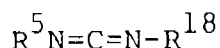
n) för de föreningar, i vilka A är en radikal med formeln $\text{C}=\text{Z}$, där Z är en radikal med formeln NCN , NCOR^3 , NCO_2R^3 eller NSO_2R^3 och B är en radikal med formeln NR^5R^6 , där R^6 är en väteatom, reagerar en förening som har formeln XII:



där R^{16} är antingen en radikal med formeln R^5 eller en radikal med formeln CN , COR^3 , CO_2R^3 eller SO_2R^3 med en förening som har formeln $\text{H}_2\text{N} \text{---} \text{R}^{17}$, där R^{17} är antingen en radikal med formeln CN , COR^3 , CO_2R^3

eller SO_2R^3 eller en radikal med formeln R^5 , respektive;

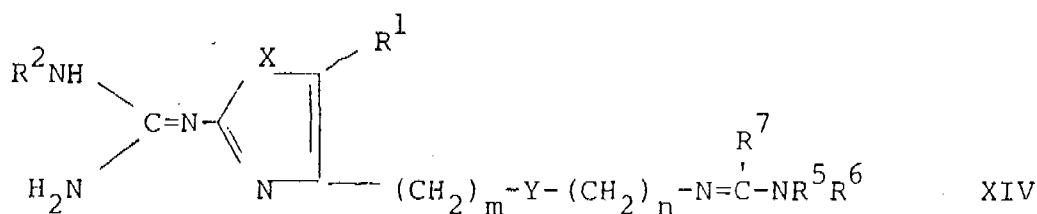
o) för de föreningar, i vilka A är en radikal med formeln $\text{C}=\text{Z}$, där Z är en radikal med formeln NCN , NCOR^3 , NCO_2R^3 eller NSO_2R^3 och B är en radikal med formeln NR^5R^6 , där R^6 är en väteatom, reagerar en förening som har den ovanstående formeln III med en förening som har formeln XIII:



XIII

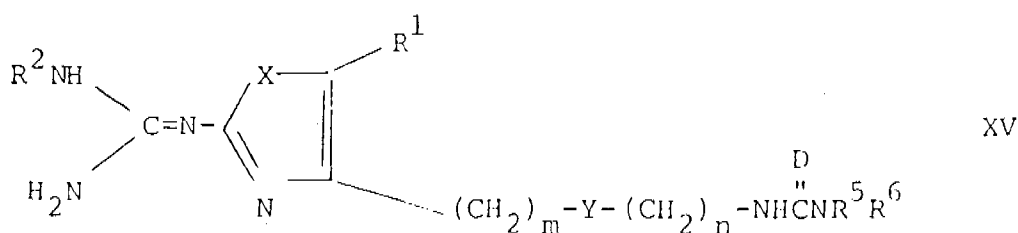
där R^{18} är en radikal med formeln CN , COR^3 , CO_2R^3 eller SO_2R^3 ;

p) för de föreningar, i vilka A är en radikal med formeln $\text{C}=\text{Z}$, där Z är en radikal med formeln NCN , NCONH_2 , NCOR^3 , NCO_2R^3 , NSO_2R^3 eller NR^4 och B är en radikal med formeln NR^5R^6 , reagerar en förening med formeln XIV:



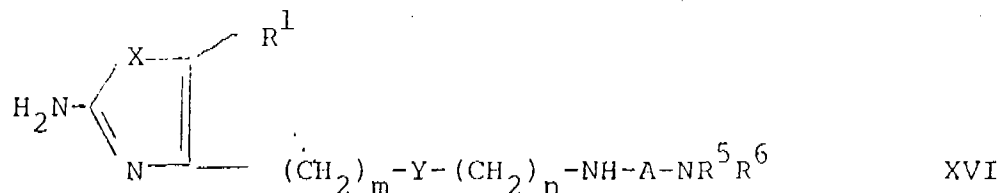
där R^7 är en utbyttbar radikal, med en förening med formeln H_2NCN , H_2NCONH_2 , H_2NCOR^3 , $\text{H}_2\text{NCO}_2\text{R}^3$, $\text{H}_2\text{NSO}_2\text{R}^3$ eller H_2NR^4 ;

q) för de föreningar, i vilka A är en radikal med formeln $\text{C}=\text{Z}$, där Z är en radikal med formeln NCN , NCOR^3 , NCO_2R^3 eller NSO_2R^3 och B är en radikal med formeln NR^5R^6 , reagerar en förening med formeln XV:



där D är en svavel- eller syreatom, med en förening med formeln H_2NCN , H_2NCOR^3 , $\text{H}_2\text{NCO}_2\text{R}^3$ eller $\text{H}_2\text{NSO}_2\text{R}^3$; eller

r) för de föreningar, i vilka B är en radikal med formeln NR^5R^6 , reagerar en molekyl med formeln XVI:



med en molekyl med formeln XVII:



där R^7 är en utbytbar radikal; varefter, om ett salt önskas, föreningen med formeln I i fri basform reageras med en syra som ger en farmaceutiskt godtagbar anjon.

13. Farmaceutisk komposition, k ä n n e t e c k n a d därav, att den innehåller ett guanidin-derivat enligt patentkravet 1 tillsammans med ett ej-giftigt farmaceutiskt godtagbart utspädningsmedel eller en bärare.

14. Komposition enligt patentkravet 13 som är i lämplig form för oral applikation.