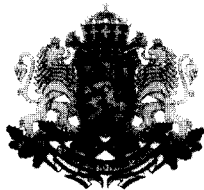


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 97221A

(51) C07C279/18
C07D295/215
A61K 31/155
A61K 31/395

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 97221 (22) Заявено на 22.12.1992 (24) Начало на действие на патента от: Приоритетни данни				(71) Заявител(и): THE BOOTS COMPANY PLC , , NG2 3AA NOTTINGHAM , 1 THANE ROAD WEST (GB) ; (72) Изобретател(и): GOPALAN , BALASUBRAMANIAN . , BOMBAY (GB) ; (74) Представител по индустриална собственост: Румяна Стефанова Слабова , 1124 София , ул. "Леонардо да Винчи" 3 (86) № на PCT заявка: PCT/ EP91/0 / 0911 , 15.05.1991 (87) № и дата на PCT публикация: 92/002 / 73 , 09.01.1992	
(31)	9014456	(32)	28.06.1990	(33)	GB
(41) Публикувана заявка в бюлетин № 101 24.12.1993 (45) Отпечатано на (46) Публикувано в бюлетин № на (56) Информационни източници: (62) Разделена заявка от рег. №					

(54) ТЕРАПЕВТИЧНИ СЪЕДИНЕНИЯ

(57) 1. Съединения с формулаи техните фармацевтично приемливи соли, в която формула R1 е фенил, по избор заместен с халоген, алкил с 1 до 3 въглеродни атома, алкокси с 1 до 3 въглеродниатома, алканоил с 2 до 4 въглеродни атома или група с формула S(0)nR8, в коятоп има стойност 0 или 1, R8 е алкилова група с 1 до 3 въглеродни атома, R2 - група с формулав която R6 и R7, които са еднакви или различни, са H или алкилова група, съдържаща 1 до 4 въглеродни атома, R3 е H или алифатна група с линейна, или разклонена верига с 1 до 4 въглеродни атома, R4 е: а) H; б) алифатна група с линейна или разклонена ве рига с 1 до 6 въглеродни атома, по избор заместена с хидрокси или негово ацилирано производно, с алкоксигрупа, съдържаща 1 до 3 въглеродни атома, с алкилтиогрупа, съдържаща 1 до 3 въглеродни атома, по избор с алкилирана аминогрупа, с въглероден пръстен, съдържащ 3 до 7 въглеродни атома, с пиридил илис циано; в) въглероден пръстен, съдържащ до 7 въглеродни атома и по избор заместен с хидрокси при у словие, че когато R3, R4, R6 са R7, не са всичките метил, когато R1 е фенил; или групата R2 и R3 заедно с азотния и въглеродния атом, къмкоито са свързани, образуват хетероцикличен пръстен с формулав която R4 има посочените значения, с изключение на това, че R4 не може да бъде H и R11 е H, или алкилова група, съдържаща 1 или 2 въглеродни атома, и E е алкиленова група с 2 до 4 въглеродни атома, по избор заместена с една или повече

BG 97221A

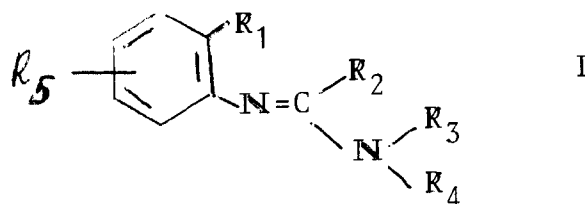
алкилови групи, съдържащи 1 до 3 въглеродни атома; или R3 и R4 заедно с азотния атом, към който са свързани, образуват тетроцикличен пръстен с формула, в която G е алкилна нова група с 4 до 6 въглеродни атома, по избор прекъснатата откислород, сяра, сулфинилова и сулфонилова група или азот, по избор заместени с:
а) въглероден пръстен, съдържащ 3 до 7 въглеродни атома; б) метилсулфонилова група или в) алкилова група, съдържаща 1 до 3 въглеродни атома, и по избор заместени с хидрокси- или алкоксигрупа, съдържаща 1 до 3 въглеродни атома, а алкиленовата група е заместена

18 претенции , 0

ТЕРАПЕВТИЧНИ ВЕЩЕСТВА

Изобретението се отнася до нови терапевтични вещества, които се използват като антидиабетични средства, по-специално като хипогликемични средства, до методи за тяхното получаване и до фармацевтични състави, които ги съдържат.

Изобретението осигурява съединения с формула I:

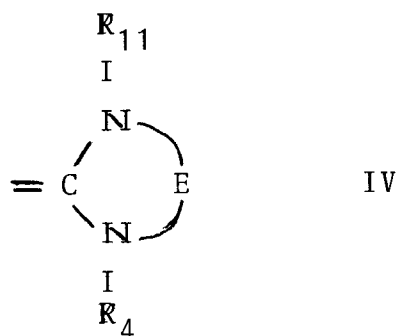


и техни фармацевтично приемливи соли, в която R_1 е фенил по избор заместен с хало, алкил с 1 до 3 въглеродни атома, алкокси с 1 до 3 въглеродни атома, алканоил с 2 до 4 въглеродни атома или група с формула $\text{S}(\text{O})_n\text{R}_8$, където $n=0$ или 1 и R_8 е алкилова група с 1 до 3 въглеродни атома; R_2 е група с формула II



в която R_6 и R_7 , които са еднакви или различни, са H или алкилова група съдържаща 1 до 4 въглеродни атома; R_3 е H или алифатна група с линейна или разклонена верига съдържаща 1 до 4 въглеродни атома; R_4 е а. H, б. алифатна група с права или разклонена верига съдържаща 1 до 6 въглеродни атома по избор заместена с хидрокси или негово оцилирано производно, с алкокси група съдържаща 1 до 3 въглеродни атома, с алкилтио група съдържаща 1 до 3 въглеродни атома, с по избор ал-

кипирана амино група, с въглероден пръстен съдържащ 3 до 7 въглеродни атома, с пиридил или с циано, в. въглероден пръстен съдържащ 3 до 7 въглеродни атома и по избор заместен с хидроксид, при условие че, когато R_3, R_4, R_6 са R_7 , те не са всичките метил, когато R_1 е фенил; или групата R_2 и групата R_3 заедно с въглеродния и азотния атом, към който са прикрепени, образуват хетероцикличесен пръстен с формула IV



в която R_4 има горепосочените значения, с изключение на това, че R_4 не може да бъде H и R_{11} е H или алкилова група съдържаща 1 или 2 въглеродни атома, по избор заместена с една или повече алкилови групи съдържащи 1 до 3 въглеродни атома; или R_3 и R_4 заедно с азотния атом, към който са прикрепени, образуват хетероцикличесен пръстен с формула V



в която G е алкиленова група с 4 до 6 въглеродни атома по избор прекъсната от кислород, сяра, сулфинил, сулфонил или азот, по избор заместени с а. въглероден пръстен съдържащ 3 до 7 въглеродни атома, б. метилсулфонилова група или в. алкилова група съдържаща 1 до 3 въглеродни атома и по избор заместена с хидроксид или алкокси група съдържащи 1 до 3 въглеродни атома, а споменатата алкиленова група е заместена по избор с а. една или повече алкилови групи съдържащи 1 до 3 въглеродни атома и по избор заместени с хидроксид, б. една или повече хидроксидни групи или техен естер, в. една или повече алкокси групи, г. оксо група или нейно производно (напри-

мер оксим или оксим етер) или д. една или повече групи с формула $S(O)_m R_8$, където $m=0$ или 1 и R_8 е алкилова група съдържаща 1 до 3 въглеродни атома и R_5 означава Н или един или повече заместители подбрани от хало, алкокси групи съдържащи 1 до 3 въглеродни атома, трифлуорометил или групи с формула $S(O)_m R_8$, където $m=0, 1$ или 2 и R_8 е алкилова група съдържаща 1 до 3 въглеродни атома.

В предпочитани съединения с формула I, R_1 е фенил, 2-флуорофенил, 3-флуорофенил, 4-флуорофенил, 4-хлорофенил, 4-метоксифенил, 3-метилфенил, 4-метилфенил, 3-метилтиофенил, 3-метансулфонилфенил, 4-метансулфонилфенил или 4-ацетилфенил.

В предпочитани съединения с формула I, в която R_2 е група с формула II, R_6 и R_7 са по отделно Н или метил (например R_2 е amino или метиламино).

В предпочитани съединения с формула I, в която групата R_3 и групата R_4 не са част от хетероцикличесен пръстен, групата R_3 е Н или алкилова група съдържаща 1 до 3 въглеродни атома (например метил или етил) и групата R_4 е а. Н, б. алкилова група с 1 до 3 въглеродни атома (например етил) по избор заместена с метокси, пиридил или диметиламино (например R_4 е 2-метоксиетил, 2-пиридил-етил или 2-диметиламиноетил) или в. фенилова група заместена с хидрокси.

В предпочитани съединения с формула I, в която групите R_2 и R_3 заедно с въглеродния и азотния атом, към който са прикрепени образуват хетероцикличесен пръстен с формула IV, е и $-CH_2CH_2-$, R_{11} е Н или метил и R_4 е метил, н-бутил или 2-хидрокси-етил. В съвсем предпочитани съединения, формула IV е представена от 1-метил-2-имидазолидинилиден, 1-(н-бутил)-2-имидазолидинилиден, 1-(2-хидроксиетил)-2-имидазолидинили-

ден или 1,3-диметил-2-имидазолидинилиден.

В предпочитани съединения с формула I, в която R_3 и R_4 заедно с азотния атом, към който са прикрепени, образуват хетероцикличен пръстен с формула V, G означава група подбрана от:

- $(CH_2)_4^-$,
- 5 - $(CH_2)_5^-$,
- $CH_2-CH=CH-(CH_2)_2^-$,
- $(CH_2)_2O(CH_2)_2^-$,
- $(CH_2)_2OCHMeCH_2^-$
- $Me_2CH_2O(CH_2)_2^-$
- 10 - $(CH_2)_2S(CH_2)_2^-$,
- $(CH_2)_2SO(CH_2)_2^-$,
- $(CH_2)_2SO_2(CH_2)_2^-$,
- $(CH_2)_2NMe(CH_2)_2^-$,
- $(CH_2)_2NEt(CH_2)_2^-$
- 15 - $(CH_2)_2N(SO_2Me)(CH_2)_2^-$,
- $(CH_2)_2N(CH_2CH_2OH)(CH_2)_2^-$,
- $(CH_2)_2CHMe(CH_2)_2^-$,
- $CH_2CH(OH)(CH_2)_2^-$,
- $CH_2CH(OH)(CH_2)_3^-$,
- 20 - $CH_2CH(CH_2OH)(CH_2)_3^-$,
- $(CH_2)_2CH(CH_2OH)(CH_2)_2^-$,
- $(CH_2)_2CH(OH)(CH_2)_2^-$,
- $(CH_2)_2C(OH)(Me)(CH_2)_2^-$,
- $(CH_2)_2CH(OMe)(CH_2)_2^-$,
- 25 - $CH_2CH(OMe)(CH_2)_3^-$,
- $(CH_2)_2CH(CONMe_2)(CH_2)_2^-$
- $(CH_2)_2CO(CH_2)_2^-$
- $(CH_2)_2C=NOH(CH_2)_2^-$,
- $(CH_2)_2C=NOMe(CH_2)_2^-$.

В особено предпочитане съединения с формула I, в която R_3 и R_4 заедно образуват хетероцикличесен пръстен с формула V, групата NR_3R_4 е 3-хидрокси-1-пиролидинил, пиперидино, 1,2,5,6-тетрахидропиридил, 4-метилпиперидино, 3-хидроксипиперидино, 4-хидроксипиперидино, 4-хидрокси-4-метилпиперидино, 3-метоксипиперидино, 4-метоксипиперидино, 3-хидроксиметилпиперидино, 4-хидроксиметилпиперидино, 4-диметилкарбамоилпиперидино, 4-пиперидинон-1-ил, 4-пиперидинон-1-ил оксим, 4-пиперидинон-1-ил оксим-0-метилетер, морфолино, 2-метилморфолино, 3,3-диметилморфолино, тиоморфолино, тиоморфолино-1-оксид, тиоморфолино-1,1-диоксид, 4-метил-1-пиперазинил, 4-етил-1-пиперазинил, 4-(2-хидроксиетил)-1-пиперазинил, 4-метил-сулфонил-1-пиперазинил.

В особено предпочитани съединения с формула I, групата $-N=C(R_2)NR_3R_4$ е: N,N-диметилгванидино, N,N'-диметилгванидино, N-метил-N-(2-пиридилетил)гванидино, N-етил-N-(2-метоксиетил)гванидино, N-метил-N-(2-диметиламиноетил)гванидино, N-(4-хидроксифенил)-N-метилгванидино, N,N-(3-оксапентаметилен)гванидино, N,N-(2-метил-3-оксапентаметилен)гванидино, N,N-(1,1-диметил-3-оксапентаметилен)гванидино, N,N-(3-тиапентаметилен)гванидино, N,N-(3-тиапентаметилен)гванидино, N,N-(3-тиапентаметилен)гванидино S-оксид, N,N-(3-тиапентаметилен)гванидино S,S-диоксид, N,N-(3-метил-3-азапентаметилен)гванидино, N,N-(3-етил-3-азапентаметилен)гванидино, N,N-/3-(2-хидроксиетил)-3-азапентаметилен/гванидино, N,N-(3-метилсулфонил-3-азапентаметилен)гванидино, N,N-(2-хидрокситетраметилен)гванидино, N,N-пентаметиленгванидино, N,N-(2-пеннилен)гванидино, N,N-(3-метилпентаметилен)гванидино, N,N-(2-хидроксипентаметилен)гванидино, N,N-(3-хидроксипентаметилен)гванидино, N,N-(3-хидрокси-3-метилпентаметилен)гванидино, N,N-

(2-хидроксиметилпентаметилен)гванидино, N,N-(3-хидроксиметилпентаметилен)гванидино, N,N-(3-диметилкарбамоилпентаметилен)гванидино, N,N-(2-метоксипентаметилен)гванидино, N,N-(3-метоксипентаметилен)гванидино, N,N-(3-метоксипентаметилен)гванидино, N,N-(3-оксопентаметилен)гванидино, N,N-(3-хидроксииминопентаметилен)гванидино, N,N-(3-метоксииминопентаметилен)гванидино.

В предпочитани съединения с формула I, R₅ означава H или един или повече заместители (за предпочитане един или два заместителя) подбрани от флуоро, метил, метокси или метилтио. Когато в тях се съдържат повече заместителя, те могат да бъдат еднакви или различни.

Специфични съединения с формула I са следните:

2-(1,3-диметил-2-имидазолидинилиденамино)бифенил,
 2-(1-метил-2-имидазолидинилиденамино)бифенил,
 2-(1-н-бутил-2-имидазолидинилиденамино)бифенил,
 2-/1-(2-хидроксиетил)-2-имидазолидинилиденамино/бифенил,
 N-(2-бифенилил)-N',N"-диметилгванидин,
 N-(2-бифенилил)-N',N'-диметилгванидин,
 N-(4-метокси-2-бифенилил)-N',N'-диметилгванидин,
 N-(2-бифенилил)морфолин-4-карбоксамидин,
 N-(4-метокси-2-бифенилил)морфолин-4-карбоксамидин,
 N-(5-метокси-2-бифенилил)пиперидин-1-карбоксамидин,
 N-(3'-метил-2-бифенилил)пиперидин-1-карбоксамидин,
 N-(4'-метансулфонил-2-бифенилил)пиперидин-1-карбоксамидин,
 N-(4-метил-2-бифенилил)морфолин-4-карбоксамидин,
 N-(5-метокси-2-бифенилил)-N',N'-диметилгванидин,
 N,N-диметил-N'-(5-метилтио-2-бифенилил)гванидин,
 N-(4'-ацетил-2-бифенилил)-N',N'-диметилгванидин,
 N,N-диметил-N'-(3-метил-2-бифенилил)гванидин,

N,N-диметил-II'-(6-метил-2-бифенилил)гванидин,
 N-(5-флуоро-2-бифенилил)-N',N'-диметилгванидин,
 N-(3'-флуоро-2-бифенилил)-N',N'-диметилгванидин,
 N,N-диметил-N'-(3'-метил-2-бифенилил)гванидин,
 N,N-диметил-N'-(4'-метансульфонил-2-бифенил)гванидин,
 N,N-диметил-N'-(4'-метил-2-бифенилил)гванидин,
 N-(2-бифенилил)-N'-(4-гидроксифенил)-N'-метилгванидин,
 N,N-диметил-N'-(3'-метилтио-2-бифунил)гванидин,
 N-(2-бифенилил)пиперидин-1-карбоксамидин,
 N-(2-бифенилил)-1,2,5,6-тетрахидропиридин-1-карбоксамидин,
 N-(2-бифенилил)-4-метилпиперидин-1-карбоксамидин,
 N-(2-бифенилил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксамидин,
 N-(4-флуоро-2-бифенилил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксамидин
 N-(5-флуоро-2-бифенилил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксамидин
 N-(3-метил-2-бифенилил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксамидин,
 N-(5-метил-2-бифенилил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксамидин,
 N-(4-метилтио-2-бифенилил)-4-гидроксипиперидин-1-карбокс-
 амидин,
 N-(5-метилтио-2-бифенилил)-4-гидроксипиперидин-1-карбокс-
 амидин,
 N-(2-бифенилил)-4-метоксипиперидин-1-карбоксамидин,
 N-(2-бифенилил)-3-метоксипиперидин-1-карбоксамидин,
 N-(2-бифенилил)-3-гидроксиметилпиперидин-1-карбоксамидин,
 N-(2-бифенилил)-4-гидроксиметилпиперидин-1-карбоксамидин,
 N-(2-бифенилил)-4-метоксиаминопиперидин-1-карбоксамидин,
 N-(2-бифенилил)-4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоксамидин,
 N-(2-бифенилил)-4-диметилкарбамоилпиперидин-1-карбоксамидин,
 N-(5-метилтио-2-бифенилил)морфолин-4-карбоксамидин,
 N-(2-бифенилил)-2-метилморфолин-4-карбокс амидин,
 N-(2-бифенилил)-3,3-диметилморфолин-4-карбоксамидин,

N-(2-бифенилил)тиоморфолин-4-карбоксамидин,
 N-(2-бифенилил)тиоморфолин-1,1-диоксид-4-карбоксамидин,
 N-(2-бифенилил)-3-гидроксипиролидин-1-карбоксамидин,
 N-(2-бифенилил)-4-метилпиперазин-1-карбоксамидин,
 N-(4-флуоро-2-бифенилил)-4-метилпиперазин-1-карбоксамидин,
 N-(5-флуоро-2-бифенилил)-4-метилпиперазин-1-карбоксамидин,
 N-(3-метил-2-бифенилил)-4-метилпиперазин-1-карбоксамидин,
 N-(5-метил-2-бифенилил)-4-метилпиперазин-1-карбоксамидин,
 N-(4-метилтио-2-бифенилил)-4-метилпиперазин-1-карбоксамидин,
 N-(5-метилтио-2-бифенилил)-4-метилпиперазин-1-карбоксамидин,
 N-(2-бифенилил)-4-этилпиперазин-1-карбоксамидин,
 N-(2-бифенилил)-4-(2-гидроксиетил)пиперазин-1-карбоксамидин,
 N-(2-бифенилил)-N'-метил-N'-(2-(2-пиридил)этил)гванидин,
 N-(2-бифенилил)-N'-этил-N'-(2-метоксиетил)гванидин,
 N-(2-бифенилил)-N'-метил-N'-(2-диметиламиноэтил)гванидин,
 N-(2-бифенилил)-4-метансульфонилпиперазин-1-карбоксамидин,
 N-(2-бифенилил)-4-пиперидон-1-карбоксамидин,
 N-(3'-метансульфонил-2-бифенилил)-N',N'-диметилгванидин,
 N-(4'-хлоро-2-бифенилил)-N',N'-диметилгванидин,
 N-(4'-флуоро-2-бифенилил)-4-гидроксипиперидин-1-карбокс-
 амидин,
 N-(2'-флуоро-2-бифенилил)-4-метилпиперазин-1-карбоксамидин,
 N-(2'-флуоро-2-бифенилил)-4-гидроксипиперидин-1-карбокс-
 амидин,
 N-(3'-флуоро-2-бифенилил)-4-гидроксипиперидин-1-карбокс-
 амидин,
 N-(3'-флуоро-2-бифенилил)-4-метилпиперазин-1-карбоксамидин,
 N-(2-бифенилил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксамидин,
 N-(2-бифенилил)-4-гидроксииминопиперидин-1-карбоксамидин,
 N-(2-бифенилил)тиоморфолин-1-оксид-4-карбоксамидин,
 N-(4'-метокси-2-бифенилил)-N',N'-диметилгванидин и техни

фармацевтично приемливи соли.

Съединенията с формула I могат да съществуват като соли на фармацевтично приемливи киселини. Примери на такива соли са хидрохлориди, хидробромиди, хидройодиди, сулфати, нитрати, малеати, ацетати, цитрати, фумаарти, тартарати, сукцинати, бензоати, памоати и соли на аминокиселини като глутаминовата киселина. Съединенията с формула I и техните соли могат да съществуват във формата на солвати (например хидрати

Някои съединения с формула I съдържат един или повече асиметрични въглеродни атома и съществуват в различни оптично активни форми. Когато съединенията с формула I съдържат един хирален център, съединенията съществуват в две енантиометрични форми и настоящото изобретение обхваща и двете енантиометрични форми, както и техните смеси. Когато съединенията с формула I съдържат повече от един хирален център, те могат да съществуват в диастереоизомерни форми. Настоящото изобретение обхваща всички тези диастереоизомерни форми и техните смеси.

Настоящото изобретение също включва фармацевтични състави съдържащи терапевтично ефективно количество от съединение с формула I заедно с фармацевтично приемлив разредител или носител.

За терапевтично приложение, активното съединение може да бъде предписвано орално, ректално, парентерално или външно предпочита се оралното приложение. Терапевтичните състави на настоящото изобретение могат да бъдат във всички известни във фармацията форми използвани за орално, ректално, парентерално или външно приложение. Фармацевтично приемливите носители подходящи за такива състави са добре известни във фармацията. Съставите на изобретението могат да съдържат 0.1-90 тегл. %

активно съединение. Съставите на изобретението обикновено се приготвят в единична дозировъчна форма.

Съставите за орално приложение са предпочитаните състави на изобретението и са във формата на таблетки, капсули, сиропи и водни или маслени суспензии. Инертните пълнители използвани при приготвянето на тези състави са добре известни във фармацията. Таблетките могат да бъдат приготвени чрез смесване на активното съединение с инертен разредител като например калциев фосфат заедно с вещества подпомагащи раздробяването им, например царевично нишесте и лубриканти, например магнезиев стеарат и смесите се таблетират по обичайните известни методи. Таблетките могат да бъдат формулирани така, че да бъдат с депо-действие, което също е добре известно на работещите в тази област. По желание таблетките могат да имат **вътрешни** покрития, които се получават по известни методи, например като се използва целулозен ацетатфталат. Подобно, капсулите например твърди или меки желатинови капсули, съдържащи активното съединение заедно с или без инертни пълнители, могат да бъдат получени по известните методи и ако е желателно също да съдържат и вътрешни покрития, които се нанасят по известни методи. Таблетките и капсулите могат да съдържат 50 до 500 мг активно вещество. Други състави за орално приложение са например водни разтвори съдържащи активното съединение, водни суспензии съдържащи активното съединение във водна среда в присъствието на нетоксични суспендиращи вещества като например натриева карбоксиметилцелулоза и маслени суспензии съдържащи съединение на настоящото изобретение в подходящо зеленчуково масло, например фастъчено масло.

В някои препаративни форми съединенията на изобретението могат да бъдат във формата на частици с много малки ра:

мери, например получени чрез смилане, при което се използва течна енергия.

В съставите на изобретението активното съединение може да бъде, по желание, заедно с други съвместими фармакологично активни ingredienti.

Фармацевтичните състави съдържащи терапевтично ефективно количество на съединение с формула I могат да бъдат използвани за лечение на хипергликемия у хора. При това лечение количеството на съединение с формула I давано в продължение на един ден е в границите от 50 до 3000 мг. Предпочитаният начин на провеждане на лечението е приемане през устата на съставите на изобретението.

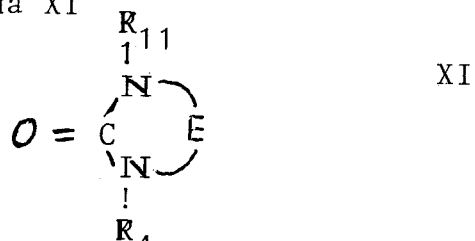
Следва описание на методи за получаване на съединенията с формула I. Тези методи представляват още един аспект на настоящото изобретение.

Съединения с формула I могат да бъдат получени чрез взаимодействие на аминифенилово съединение с формула VI



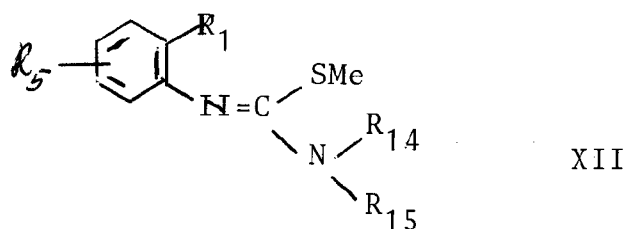
с амид или карбамид с формула $\text{R}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NR}_3\text{R}_4$ в присъствието на кондензиращо вещество като фосфорен оксихлорид, тионилхлорид, фосген, фосфорен пентахлорид или бензолсулфонил хлорид.

Съединения с формула I, в която групите R_2 и R_3 заедно с въглеродния и азотния атом, към които са прикрепени, образуват пръстен представен с формула IV, могат да бъдат получени чрез взаимодействие на аминифенилово съединение с формула VI с карбамид с формула XI



в присъствието на кондензиращо вещество като фосфорен оксихлорид, тионилхлорид, фосген, фосфорен пентахлорид или бензолсулфонил хлорид.

Съединения с формула I, в която групите R_2 и R_3 заедно с въглеродния и азотния атом, към които са прикрепени, образуват пръстен представен с формула IV, могат да бъдат получени чрез взаимодействие на съединение с формула XII



по избор във формата на сол (например хидройодидна сол), в която R_{14} и R_{13} са H, с диамин с формула XIII

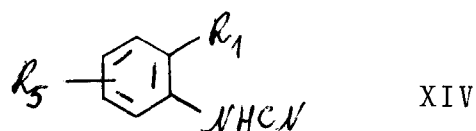


Съединения с формула I, в която R_2 е алкилова група с права или разклонена верига с 1 до 4 въглеродни атома или циклоалкилова група с 3 до 7 въглеродни атома и групата NH_3R_4 е NH_2 , могат да бъдат получени чрез взаимодействие на съединение с формула VI по избор във формата на сол (например хидрохлоридна сол) с циано съединение с формула R_2CN , по избор в присъствието на алуминиев хлорид.

Съединения с формула I, в която групата R_2 е NH_2 , могат да бъдат получени чрез взаимодействие на съединение с формула VI, по избор във формата на сол (например хидрохлоридна сол) с цианамидно съединение с формула $R_3R_4N_2CN$. Взаимодействието може да се проведе в течна реакционна среда (например m-крезол) или чрез загряване на реагентите в отсъствие на течен носител.

Съединения с формула I, в която групата R_2 е NH_2 могат да бъдат получени чрез взаимодействие на съединения с

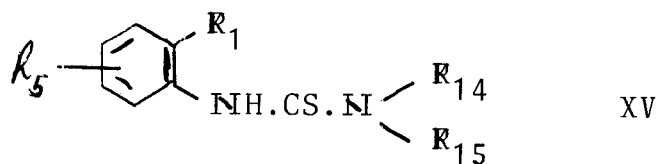
формула XIV



с амини с формула NHR_3R_4 по избор в течна реакционна среда (например етанол).

Съединения с формула I, в която R_2 е група с формула II, в която R_6 е алкил и R_7 е Н или алкил, могат да бъдат получени чрез взаимодействие на съединение с формула XII, в която R_{14} е групата R_6 и R_{15} е групата R_7 , с амин с формула NHR_3R_4 . Реакцията може да бъде проведена в алкохолна среда (например етанол или н-бутанол) по избор в присъствието на база като например пиридин или триетиламин или в присъствието на калиев хидроксид и оловен ацетат. Когато NHR_3R_4 е амониак, амониакът може да бъде разтворен в алкохолна среда и реакцията може да бъде проведена при повишено налягане в херметизиран реакционен съд.

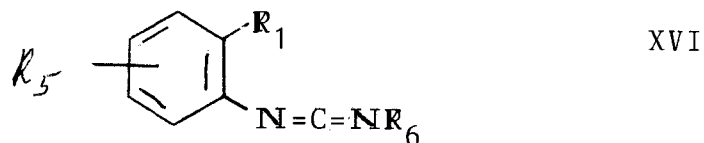
Съединения с формула I, в която R_2 е група с формула II, в която R_6 е алкил и R_7 е Н или алкил, могат да бъдат получени чрез взаимодействие на тиокарбамид с формула XV



в която R_{14} е групата R_6 и R_{15} е групата R_7 , с амин с формула NHR_3R_4 . Реакцията може да бъде проведена в присъствието на база (като например калиев хидроксид или калиев карбонат) и оловен ацетат. Когато NHR_3R_4 е амониак, амониакът може да бъде разтворен в алкохолна среда (например етанол) и реакцията може да бъде проведена при повишено налягане в херметизиран реакционен съд.

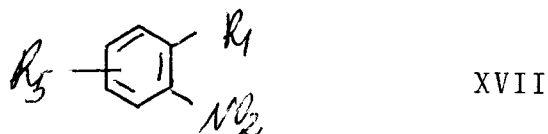
Съединения с формула I, в която R_2 е група с формула II, в която R_6 е алкил и R_7 е Н и в която R_3 е Н, могат да бъдат

дат получени чрез взаимодействие на карбодиимид с формула XVI



с амин с формула H_2NR_4 .

Съединения с формула VI могат да бъдат получени посредством редукция на нитро групата в съединение с формула XVII



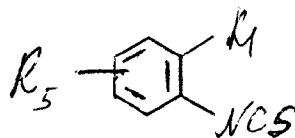
например а. като се използва водород и катализатор Раней никел
б. като се използва водород и катализатор паладий-върху-въглен, в. като се използва калаен (II) хлорид дихидрат в солна киселина, етилацетат или етанол или г. като се използва желязо в присъствието на киселина.

Съединенията с формула XII могат да бъдат получени посредством взаимодействие на метилйодид с тиокарбамиди с формула XV.

Съединенията с формула XIV могат да бъдат получени посредством взаимодействие на калиев хидроксид със съединения с формула XII, в която R_{14} и R_{15} са и двете Н или в която R_{14} е бензоил и R_{15} е Н в присъствието на оловен ацетат.

Съединенията с формула XIV могат да бъдат получени посредством взаимодействие на тиокарбамиди с формула XV, в която R_{14} и R_{15} са Н а. с натриев хлорит в присъствието на база като например натриев карбонат и меден катализатор като например смес от купро и купри хлориди или б. с калиев хидроксид в присъствието на оловен ацетат.

Тиокарбаמידите с формула XV, в която R_{14} и R_{15} са Н могат да бъдат получени чрез взаимодействие на амоняк с изотиоцианат с формула XVIII



15.

XVIII

Съединения с формула XV, в която R_{14} е алкилова група и R_{15} е H могат да бъдат получени чрез взаимодействие на аминифенил с формула VI с алкилизотиоцианат с формула $R_{14}NCS$.

Карбодиимидите с формула XVI могат да бъдат получени чрез взаимодействие на тиокарбамид с формула XV, в която R_{14} е групата R_4 и R_{15} е H с натриев хлорит.

Съединения с формула XVIII могат да бъдат получени чрез взаимодействие на съединение с формула VI с тиофосген в течна реакционна среда като например диоксан.

Хипогликемичната активност на съединенията с формула I, описана в примерите, които следват, се доказва от следния опит. Плъхове с тегло между 150 и 220 грама се оставят без храна в продължение на 18 часа и после се инжектират подкожно с глюкоза (800 мг/4мл/кг), след което им се дава орална доза от изпитваното съединение (x мг в 4 или 5 мл/кг 0.2% агар/кг). След 2 и 4 часа се събира кръв чрез кръвопускане през очите и съдържанието на глюкоза в плазмата се определя като се използва глюкозен анализатор на Бекман базиран на метода за определяне на специфичната глюкозна оксидаза /1/. После се пресмята понижението на глюкоза в плазмата в % в сравнение с пробите взети от контролни животни, които не са получили орална доза от съединението на изобретението, а са получили само 0.2% агар хомогенат. Счита се, че съединенията притежават хипогликемична активност, ако след тяхното приложение се наблюдава 15% или по-голямо понижение на съдържанието на глюкоза в плазмата при всяка използвана доза от изпитваните съединения при x мг до 200 мг както след 2, така и след 4 часа след приемането на дозата.

Резултатите получени при всяка стойност на x мг в

В горните опити се оценяват за наличие на хипогликемична активност на всяко съединение като се използва следната скала. Когато за една определена стойност на x има повече от един комплект резултати, използва се средната стойност на постигнатото намаление в %, за да се определи активността на съединенията.

- A Повече от 25% понижение както след 2, така и след 4 часа.
- B Повече от 25% понижение след 2 часа, но по-малко от 25% понижение след 4 часа.
- C Понижение в границите от 15 до 25% след 2 часа, но повече от 25% след 4 часа.
- D Понижение в границите от 15 до 25% както след 2, така и след 4 часа.
- E Понижение в границите от 15 до 25% след 2 часа, но по-малко от 15% след 4 часа.
- F Понижение по-малко от 15% след 2 часа, но повече от 15% след 4 часа.

ТАБЛИЦА А Table A

Example пример	x	Activity активность	Example пример	x	Activity активность
5	1	100	2	25	A
	3	36	4	25	E
	5	37	6	35	B
	7	35	8	37	A
10	9	37	10	36	D
	11	35	12	34	B
	13	200	14	200	D
	15	200	16	200	A
	17	80	18	200	E
	19	200	20	25	D
15	21	25	22	25	B
	23	25	24	200	E
	25	200	26	200	E
	27	200	28	200	A
	29	25	30	25	B
	31	25	32	35	A
20	33	200	34	25	B
	35	200	36	25	C
	37	200	38	35	B
	39	25	40	25	B
	41	34	42	35	B
	43	25	44	25	A
25	45	200	46	32	E
	47	25	48	200	E
	49	25	50	200	B
	51	200	52	25	B
	53	200	54	25	B
	55	25	56	25	A
30	57	25	58	25	B
	59	160	60	200	B

ТАБЛИЦА А (продължение)
Table A continued

	Example пример	x	Activity активност	Example пример	x	Activity активност
5	61	25	D	62	200	B
	63	200	B	64	200	D
	65	25	A	66	200	C
	67	25	D	68	25	A
	69	44	B	70	34	A
10	71	25	B	72	25	B
	73	25	B	74	25	D
	75	25	B	76	200	B

Изобретението ще бъде илюстрирано от примерите, които следват. Всяко съединение е охарактеризирано посредством стандартните лабораторни методи, които включват елементарен анализ и спектроскопия. В гореописания опит е показана хипогликемичната активност на всяко съединение от примерите.

Пример 2

Смес от 1,3-диметил-2-имидазолидинон (5.5 г) в бензол (30 мл), 2-аминобифенил (5.1 г) в бензол (20 мл) и фосфорен оксихлорид (4.4 мл) се загрява при 80-85°C в продължение на 20 часа, получава се 2-(1,3-диметил-2-имидазолидинилиденамино)-бифенил (т.т. 90-91°C), който прекристализира от хексан.

Пример 5

Смес от 2-аминобифенил (10.2 г), тиофосген (10.4 г), диоксан (50 мл) и вода (100 мл) се приготвя като се използва охлаждане в ледена баня. После температурата се повишава до 30°C и сместа се разбърква в продължение на три часа при 30°C, получава се 2-бифенилилизотиоцианат във формата на жълто масло

При третиране на 2-бифенилилизотиоцианати (10.2 г) с наситен разтвор на амониак в етанол (100 мл) при 10 до 30°C в продължение на 4 часа, после при 30°C в продължение на 16 часа, се получава N-(2-бифенилил)тиокарбамид (т.т. 183-184°C).

Смес от N-(2-бифенилил)тиокарбамид (9.6 г), метилйодид (2.9 мл) и ацетон (100 мл) се загрява при 55°C в продължение на три часа, при което се получава 1-(2-бифенилил)-2-метил-2-тиопсевдокарбамид хидройодид.

Смес от 1-(2-бифенилил)-2-метил-2-тиопсевдокарбамид хидройодид (5.6 г) и II-метилетилендиамин (3.3 г) в етанол (70 мл) се загрява под обратен хладник в продължение на 48 часа. След отстраняване на разтворителя се получава масло, което се разтваря в метанол (25 мл) и се третира с фумарова киселина.

(1.7 г), при което се получава 2-(1-метил-2-имидазолидинилиден-амино)бифенил фумарат (т.т. 168-169⁰С), който прекристализира от 1:1 смес от метанол и етер.

Пример 6

Смес от 1-(2-бифенилил)-2-метил-2-тиопсевдокарбамид хидройодид (6.5 г получен както е описано в пример 5) и **N**-(н-бутил)етилендиамин (6.1 г) в етанол (75 мл) се загрява под обратен хладник в продължение на 75 часа. След отстраняване на разтворителя се получава масло, което се дестилира (т.к. 183⁰ С при 2 мм живачен стълб). Дестилатът се разтваря в метанол и се третира с фумарова киселина, получава се 2-(1-н-бутил-2-имидазолидинилиденамино)бифенил фумарат (т.т. 120-121⁰С), който прекристализира от 1:1 смес от пропан-2-ол и етер.

Пример 7

Смес от 1-(2-бифенилил)-2-метил-2-тиопсевдокарбамид хидройодид (12 г получен както е описано в пример 5) и **N**-(2-хидроксиетил)етилендиамин (10 г) в етанол (145 мл) се загрява под обратен хладник в продължение на 165 часа. След отстраняване на разтворителя се получава масло, което се разтваря в метанол и се третира с фумарова киселина, получава се 2-/1-(2-хидроксиетил)-2-имидазолидинил-иден/-аминобифенил фумарат (т.т. 165-166⁰С), който прекристализира от 1:2 смес от метанол и етер.

Пример 8

Смес от 2-аминобифенил (6.3 г), метилизотиоцинат (3.8 г) и дихлорметан (45 мл) се разбърква при температурата на околната среда в продължение на четири дни, при което се получава **N**-(2-бифенили)-**N'**-метилтиокарбамид (т.т. 152-153⁰С).

Смес от **N**-(2-бифенилил)-**N'**-метилтиокарбамид (10.5 г) метил йодид (6.8 г) и ацетон (75 мл) се загрява под обратен

хладник в продължение на 2.5 часа, получава се 1-(2-бифенилил)-2,3-диметил-2-тиопсевдокарбамид хидройодид.

Смес от 1-(2-бифенилил)-2,3-диметил-2-тиопсевдокарбамид хидройодид (7 г) и 33% разтвор на метиламин в етанол (250 мл) се разбърква при температурата на околната среда в продължение на 56 дни, получава се **N**-(2-бифенилил)-**N'**,**N''**-диметилгванидин (т.т. 101-102⁰C), който прекристализира от хексан. 2.4 г от получения продукт се разтварят в метанол (25 мл) и се третират с фумарова киселина (1.16 г), получава се **N**-(2-бифенилил)-**N'**,**N''**-диметилгванидин фумарат (т.т. 192-193⁰C), който прекристализира от пропан-2-ол.

Пример 9

Смес от 2-аминобифенил хидрохлорид (9.2 г) и **N,N**-диметилцианамид (4.8 г) в *m*-крезол (30 мл) се загрява при 90-95⁰ C в продължение на 10 часа, получава се масло, което се разтваря в метанол (60 мл) и се третира с фумарова киселина (4.5 г), получава се **N**-(2-бифенилил)-**N'**,**N'**-диметилгванидин фумарат (т.т. 175-176⁰C), който прекристализира от 2:3 смес от метанол и етер.

Пример 10

Смес от 2-амино-4-метоксибифенил хидрохлорид (7 г) и **N,N**-диметилцианамид (3.1 г) в *m*-крезол (40 мл) се загрява при 90-95⁰C в продължение на 28 часа, получава се **N'**-(4-метокси-2-бифенилил)-**N'**,**N'**-диметилгванидин (т.т. 146-148⁰C), който прекристализира от хексан. 1.7 от получения продукт се разтварят в метанол (10 мл) и се третират с фумарова киселина (0.7г) получава се **N**-(4-метокси-2-бифенилил)-**N'**,**N'**-диметилгванидин фумарат (т.т. 170⁰C (разлагане)), който прекристализира от 1:3 смес от метанол и етер.

Пример 11

Смес от 2-аминобифенил хидрохлорид (6.17 г) и **4**-циано-

морфолин (5.05 г) в *m*-крезол (25 мл) се загрева при 90-95°C в продължение на 15 часа, получава се **N**-(2-бифенилил)-4-морфолин карбоксамидин (т.т. 153-154°C), който прекристализира от етилацетат. **N**-(2-бифенилил)морфолин-4-карбоксамидин (3.5 г) се разтваря в метанол (15 мл) и се третира с фумарова киселина (1.45 г), получава се **N**-(2-бифенилил)морфолин-4-карбоксамидин фумарат (т.т. 222-223°C), който прекристализира от 1:1 смес от метанол и етер.

Пример 12

Смес от 2-амино-4-метоксибифенил хидрохлорид (4.4 г) и 4-цианоморфолин (3.14 г) в *m*-крезол (25 мл) се загрева при 90-95°C в продължение на 20 часа, получава се **N**-(4-метокси-2-бифенилил)морфолин-4-карбоксамидин (т.т. 140-142°C), който прекристализира от етилацетат. **N**-(4-метокси-2-бифенилил)морфолин-4-карбоксамидин (1.2 г) се разтваря в метанол (10 мл) и се третира с фумарова киселина (1.45 г), получава се **N**-(4-метокси-2-бифенилил)морфолин-4-карбоксамидин фумарат (т.т. 120°C (разлагане)), който прекристализира от 1:1 смес от метанол и етер.

Пример 13

Студен (5°C) шлам от **N**-ацетил-*m*-анисидин (1.65 г) и сребърен нитрат (1.69 г) в трихлорметан (10 мл) се третира с трифлуорооцетен анхидрид (5 мл), който се прибавя на капки. След разбъркване при 5°C в продължение на 6 часа и при 23°C в продължение на 12 часа, реакционната смес се излива върху лед/вода. При екстрахиране на лепкавия остатък в дихлорметан се получава твърдо вещество, което се пречиства през колона съдържаща силициев двуокис, като се използва за елюант етилацетат-хексан, получава се **N**-ацетил-2-нитро-5-метоксианилин във формата на златножълти игли (т.т. 129°C). Провежда се **N**-деацилиране чрез загреване под обратен хладник на етанолов натриев

хидроксид (0.3 г) в (10 мл) етанол, като се получава 2-нитро-5-метоксианилин (т.т. 115°C).

Суспензия от 2-нитро-5-метоксианилин (3.7 г) във вода (25 мл) се загрява при 80°C с 36% солна киселина (7.7 мл) в продължение на 30 минути. После сместа се тритера с воден разтвор на натриев нитрит (1.8 г в 5 мл вода) при 0°C , който се прибавя на капки. След един час сместа се филтрува и филтратът се прибавя при 23°C към разтвор на диметиламин (35% воден разтвор, 3.9 мл) и натриев карбонат (8.2 г) във вода (340 мл). След 12 часа при 23°C се събира твърдо вещество чрез филтруване и същото се разтваря в бензол (100 мл). Разтворът се загрява под обратен хладник и се третира с р-толуолсулфонова киселина (4.0 г) и се загрява под обратен хладник в продължение на 4 часа в воден сепаратор на Дийн-Старк. Реакционната смес после престоява 48 часа, след което се разпределя м/у студен 10% воден разтвор на натриев хидроксид и дихлорметан. След изпаряване на органичния слой се получава масло, което се пречиства през колоната със силициев двуокис като се използва за елюант етил-ацетат:хексан, получава се 5-метокси-2-нитробифенил, който се разтваря в етанол (30 мл) и се загрява под обратен хладник с натриев сулфид (5.3 г) в продължение на 8 часа. След пречистване на продукта през колоната съдържаща двуалуминиев триокис, се получава 2-амино-5-метоксибифенил, който се превръща в неговата хидрохлоридна сол (т.т. 167°C).

2-амино-5-метоксибифенил хидрохлорид (0.9 г) се загрява заедно с N-цианопиперидин (0.45 г) в m-крезол (1 мл) при 140°C в продължение на 8 часа, получава се N-(5-метокси-2-бифенилил)пиперидин-1-карбоксамидин, който кристализира от 1:9 смес от етилацетат и хексан, получава се N-(5-метокси-2-бифенилин)пиперидин-1-карбоксамидин във формата на бледо кафяви кристали (т.т. 155°C).

Пример 14

Смес от 2-амино-3'-метилбифенил хидрохлорид (1.09 г), N-цианопиперидин (0.6 г) и m-срезол (0.5 мл) се загрява при 100°C в продължение на три часа, получава се N-(3'-метил-2-бифенилил)пиперидин-1-карбоксаимидин (т.т. 131°C).

Пример 15

Смес от 4-метансулфонилйодбензол (18 г), 2-бромонитробензол (12.7 г) и мед на прах (12 г) се загрява при 120°C в продължение на 30 часа, получава се остатък, който се пречиства чрез хроматография през колона съдържаща силициев двуокис и която се елюира последователно със смеси от етилацетат и хексан в съотношения 5:95, 10:90, 25:75 и 40:60, получава се 4'-метансулфонил-2-нитробифенил (т.т. 178°C).

4'-метаносулфонил-2-нитробифенил (5 г) се загрява при 90-95°C в продължение на 6 часа заедно с хидрат на натриев сулфид (17.3 г) и етанол (6 мл), получава се 2-амино-4'-метансулфонилбифенил (т.т. 164-165°C).

Смес от 2-амино-4'-метаносулфонилбифенил хидрохлорид (2.3 г), N-цианопиперидин (1.3 г) и m-крезол (10 мл) се загрява при 90-95°C в продължение на 10 часа, получава се N-(4'-метансулфонил-2-бифенилил)пиперидин-1-карбоксаимидин (т.т. 128-129°C), който прекристализира от хексан.

Пример 16

Смес от 2-амино-4-метилбифенил хидрохлорид (7.7 г) и 4-цианоморфолин (5.9 г) в m-крезол (45 мл) се загрява при 90-95°C в продължение на 15 часа, получава се N-(4-метил-2-бифенилил)морфолин-4-карбоксаимидин (т.т. 154-155°C), който прекристализира от хексан.

Пример 17

2-амин-5-метоксибифенил хидрохлорид (0.4 г) се загрява с N,N-диметилцанамид (0.3 мл) в m-крезол (0.5 мл) при 110°C

в продължение на 8 часа, получава се остатък, който се разтваря в етер и кристализира от 1: 1 смес от ацетон и етер, получава се **N**-(5-метокси-2-бифенилил)-**N**',**N**'-диметилгванидин хидрохлорид (т.т. 160°C).

Пример 18

Разтвор от бром (1.7 мл) в метанол (20 мл) се насища с калиев бромид и сместа се прибавя в продължение на повече от един час към разтвор от калиев тиоцианат (7.3 г) и 2-бифениламин (5.07 г) в метанол (80 мл) при -5°C . След престой от един час при 23°C , реакционната смес се излива в смес от лед и вода и рН на сместа се регулира до 8 чрез прибавяне на твърд натриев бикарбонат. При екстрахиране с дихлорметан на сместа се получава 2-аминобифенил-5-тиоцианат.

Към разтвор на 2-аминобифенил-5-тиоцианат (11.06 г) в етанол (260 мл) при 15°C се прибавя натриев борхидрид (3.0 г) в продължение на 15 минути. После сместа се загрява под обратен хладник в продължение на 15 минути. 85% воден разтвор на калиев хидроксид (3.2 г) се разрежда с етанол (60 мл) и се прибавя на капки към горната смес при 10°C . Прибавя се и разтвор на метил йодид (3.4 мл) в етанол (25 мл) и сместа се разбърква при 23°C в продължение на два часа. После се прибавя студена вода и сместа се екстрахира с етер, получава се 2-амино-5-метилтиобифенил.

При взаимодействие на 2-амино-5-метилтиобифенил хидрохлорид (1.6 г) с **N**,**N**-диметилцианамид (0.83 г) в *m*-крезол (1 мл) при 80°C в продължение на 6 часа се получава безцветно твърдо вещество, което се разтваря в метанол (50 мл) и се третира с разтвор на фумарова киселина (0.61 г) в метанол (50 мл) получава се **N**,**N**-диметил-**N**'-(5-метилтио-2-бифенилил)гванидин хемифумарат във формата на безцветно твърдо вещество (т.т. 207°C).

Пример 19

Към разбъркван и охладен разтвор (0°C) на 4'-ацетил-2-нитробифенил (3 г, получен както е описано в J Chem Soc C 840 1966) в етилацетат (100 мл), се прибавя калаен (II) хлорид (13.1 г) на малки части в продължение на повече от 15 минути. След разбъркване при температурата на околната среда в продължение на 10 часа, реакционната смес се *разтварява* *или* 20% воден разтвор на натриев хидроксид (40 мл) и етил ацетат (100 мл). Органичният слой се промива със солен разтвор, изсушава се (натриев сулфат) и разтворителят се отстранява чрез изпаряване, получава се остатък който се превръща в 4'-ацетил-2-аминобифенил хидрохлорид.

При взаимодействие на сух 4'-ацетил-2-аминобифенил хидрохлорид (2.6 г) с N,N-диметилцианамид (2.5 мл) в m-крезол (7 мл) при 80°C в продължение на 5 часа се получава N-(4'-ацетил-2-бифенилил)-N',N'-диметилгванидин (2.3 г) във формата на безцветно твърдо вещество (т.т. $174-175^{\circ}\text{C}$), което прекристализира от смес от ацетон и хексан.

При взаимодействие на свободната база (1.3 г) на гореполученото съединение в метанол (5 мл) с фумарова киселина (0.54 г) в метанол (2 мл) се получава N-(4'-ацетил-2-бифенилил)-N',N'-диметилгванидин фумарат във формата на безцветно твърдо вещество (т.т. $194-195^{\circ}\text{C}$), което прекристализира от метанол.

Пример 20

3-метил-2-нитробифенил (1 г) се загрява при $90-95^{\circ}\text{C}$ в продължение на 28 часа с хидрат на натриев сулфид (4.5 г) и етанол (25 мл), получава се 2-амино-3-метилбифенил (т.т. $66-67^{\circ}\text{C}$), който прекристализира от хексан и се превръща в неговата хидрохлоридна сол.

Смес от 2-амино-3-метилбифенил хидрохлорид (2.65 г),

N,N-диметилцианамид (1.3 г) и *m*-крезол (20 мл) се загрява при 90-95°C в продължение на 18 часа, получава се *N,N*-диметил-*N'*-(3-метил-2-бифенилил)гванидин във формата на безцветно твърдо вещество (т.т. 144-145°C), който прекристализира от хексан.

Пример 21

Смес от 2-амино-6-метилбифенил хидрохлорид (2.98 г), *N,N*-диметилцианамид (1.46 г) и *m*-срезол (25 мл) се загрява при 90-95°C в продължение на 6 часа, получава се *N,N*-диметил-*N'*-(6-метил-2-бифенилил)гванидин (т.т. 181-182°C), който прекристализира от хексан.

Пример 22

Смес от 2-амино-5-флуоробифенил хидрохлорид (3.6 г), *N,N*-диметилцианамид (1.68 г) и *m*-срезол (25 мл) се загрява при 90-95°C в продължение на 8 часа, получава се *N*-(5-флуоро-2-бифенилил)-*N',N'*-диметилгванидин (т.т. 160-161°C), който прекристализира от хексан.

Пример 23

Смес от 2-амино-3'-флуоробифенил хидрохлорид (3.6 г), *N,N*-диметилцианамид (1.7 г) и *m*-крезол (25 мл) се загрява при 90-95°C в продължение на 8 часа, получава се *N*-(3'-флуоро-2-бифенилил)-*N',N'*-диметилгванидин (т.т. 109-110°C) във формата на безцветно твърдо вещество, което прекристализира от хексан.

Пример 24

Смес от 2-амино-3'-метилбифенил хидрохлорид (1 г), *N,N*-диметилцианамид (0.67 мл) в *m*-крезол (1 мл) се загрява при 100°C в продължение на 3 часа, получава се *N,N*-диметил-*N'*-(3'-метил-2-бифенилил)гванидин (т.т. 116°C), който прекристализира от хексан.

Пример 25

Смес от 2-амино-4'-метансулфонилбифенил хидрохлорид (3.3 г), **N,N**-диметилцианамид (1.55 мл) и *m*-крезол (10 мл) се загрява при 90-95°C в продължение на 14 часа, получава се **N,N**-диметил-**N'**-(4'-метансулфонил-2-бифенил)гванидин (т.т. 94-95°C), който прекристализира от хексан.

Пример 26

Смес от 2-амино-4'-метилбифенил хидрохлорид (5.3 г), **N,N**-диметилцианамид (2.55 г) и *m*-крезол (25 мл) се загрява при 90-95°C в продължение на 10 часа, получава се **N,N**-диметил-**N'**-(4'-метил-2-бифенил)гванидин (т.т. 147-148°C), който прекристализира от хексан.

Пример 27

Разтвор на калиев хидроксид (20.2 г) в етанол (250 мл) се прибавя с разбъркване към разтвор на 4-нитрофенил (50 г) в етанол (250 мл). После се прибавя бензил бромид (60.71 г) на капки и получената смес се загрява под обратен хладник в продължение на три часа, после се оставя да престои едно денонощие. При филтруване се отделя твърдо вещество, което се промива с етанол, суспендира се във вода в продължение на 30 минути, събира се чрез филтруване и се изсушава във вакуум. Твърдото вещество е 4-бензилоксинитробензол.

Натриев серовъглерод, монохидрат (40 г) се прибавя към разтвор от 4-бензилоксинитробензол (25 г) в етанол (800 мл) и реакционната смес се загрява под обратен хладник в продължение на четири часа. Разтворителят се отстранява и остатъкът се третира с вода и се екстрахира с етер. Етерният екстракт се изсушава и изпарява, получава се 4-бензилоксианилин, който се пречиства чрез екстрахиране с хексан.

Тиофосген (12.63г) се прибавя при 0°C към разбърквана

суспензия на калциев карбонат (11.05 г) в смес от дихлорметан (100 мл) и вода (100 мл). Към тази смес се прибавя разтвор на *p*-бензилоксианилин (16.5 г) в дихлорметан (100 мл) на капки при 0°C в продължение на повече от 30 минути. Сместа се разбърква в продължение на четири часа при 15°C. Органичният слой се отделя, изсушава се и разтворителят се отстранява чрез изпаряване, получава се остатък, който се екстрахира с кипящ хексан, получава се 4-бензилоксифенилизотиоцинат (т.т. 69°C).

25% воден амонячен разтвор (150 мл) се прибавя към разтвор на 4-бензилоксифенилизотиоцинат (17.3 г) в етанол (100 мл) при 10°C и сместа се разбърква в продължение на 6 часа, след което престоява едно денонощие. При филтруване се събира **N**-(4-бензилоксифенил)тиокарбамид (т.т. 184-185°C) и се изсушава чрез изсмукване.

Горещ разтвор на калиев хидроксид (25.2 г) във вода (70 мл) се прибавя към **N**-(4-бензилоксифенил)тиокарбамид (11.34 г) суспендиран в кипяща вода (80 мл). Към него се прибавя горещ разтвор на оловен ацетат трихидрат (71.5 г) във вода (80 мл) и получената смес се загрява под обратен хладник в продължение на един час, филтрува се докато е гореща. Филтратът се охлажда, подкиселява се до pH 7 с помощта на оцетна киселина и се екстрахира с дихлорметан, получава се 4-бензилоксифенилцианамид във формата на бяло твърдо вещество, което се пречиства посредством "flash" хроматография (както е описано от Still et al, J Org Chem, 1978, 43, 2923-2925) през колона съдържаща силициев двуокис като за елюант се използва хексан и хлороформ, получава се 4-бензилоксифенилцианамид (т.т. 105°C).

Калиев карбонат (9.6 г) се прибавя към разтвор на 4-бензилоксифенилцианамид (6.3 г) в ацетон (450 мл) с разбъркване. Към този разтвор се прибавя разтвор на метил-4-толуол сулфонат (9 г) в ацетон (50 мл) и получената смес се разбърква в продъл-

жение на 7 часа. Разтворителят се отстранява чрез изпаряване и остатъкът се суспендира във вода и се екстрахира с дихлорметан. Екстрактът се изсушава (натриев сулфат) и разтворителят се отстранява чрез изпаряване, получава се остатък, който се стрива с 1:1 смес от етилацетат и хексан, получава се **N**-метил-4-бензилоксифенилцианамид (т.т. 116°C).

N-Метил-4-бензилоксифенилцианамид (3.6 г) се прибавя към суспензия на 2-аминобифенил хидрохлорид (3 г) в *m*-крезол (8 мл) и сместа се загрява при $90-95^{\circ}\text{C}$ в продължение на три часа, после се прибавя към вода. Водният слой се прави базичен с твърд натриев бикарбонат и се екстрахира с етер. Екстрактът се изсушава (натриев сулфат) и разтворителят се отстранява, получава се остатък, който се екстрахира с кипящ хексан, получава се **N**-(4-бензилоксифенил)-**N'**-(2-бифенилил)-**N**-метилгванидин.

Взаимодействие на **N**-(4-бензилоксифенил)-**N'**-(2-бифенилил)-**N**-метилгванидин (3 г) в метанол (150 мл) с водород при 40 фунта на cm^2 в присъствието на 10% паладий-върху-въглен (1 г) в продължение на 8 часа дава **N**-(2-бифенил)-**N'**-(4-хидроксифенил)-**N'**-метил-гванидин, който се превръща в неговата фумаратна сол (т.т. 212°C), която кристализира от 1:1 смес от метанол и етер.

Пример 28

Смес от 3-метилтиойодобензол (30 г), 2-нитробромобензол (24 г) и мед на прах (23 г) се загрява при 120°C в продължение на 34 часа, получава се остатък, който се пречиства чрез хроматография през колона съдържаща силициев двуокис елюирана с хексан, получава се 3'-метилтио-2-нитробифенил (т.т. $42-42^{\circ}\text{C}$).

3'-метилтио-2-нитробифенил (8 г) се загрява при $90-95^{\circ}\text{C}$ в продължение на 5 часа с хидрат на натриев сулфид (15.6 г) и етанол (200 мл), получава се 2-амино-3'-метилтиобифенил (т.т.

114-115⁰C) във формата на кафяво масло, което се превръща в неговата хидрохлоридна сол.

Смес от 2-амино-3'-метилтиобифенил хидрохлорид (3.3г), **N,N**-диметилцианамид (1.55 мл) и *m*-крезол (10 мл) се загрева при 90-95⁰C в продължение на 14 часа, получава се **N,N**-диметил-**N'**-(3'-метилтио-2-бифенилил)гванидин (т.т. 94-95⁰C), който прекристализира от хексан.

Примери 29 до 63

Смес от съединение с формула XIV, в която R_1 е фенил (А г получени както е описано тук по-долу в примери за получаване от А до Е), амин с формула HNR_3R_4 (В г) и етанол (С мл) се загрева при 90-95⁰C на парна баня в продължение на D часа, получават се продуктите описани в Таблица 1. Забележките към Таблица 1 са следните:

- (1) Свободната база прекристализира от етилацетат.
- (2) Свободната база прекристализира от хексан.
- (3) Свободната база се превръща в нейна фумаратна сол, която прекристализира от метанол. Т.т. на тази сол е дадена в Таблица 1.
- (4) Свободната база прекристализира от 1:1 смес на етилацетат и хексан.
- (5) При реакцията се получава масло, което се пречиства през колона съдържаща двуалуминиев триоксид, която се елюира с хексан, 1:1 смес на етилацетат и хексан и етилацетат, при което се получава свободната база, която се превръща в нейната фумаратна сол, която кристализира от 1:1 смес от ацетон и етер.
- (6) Реакционната смес се загрева при 55-60⁰C в продължение на 8 часа.

- (7) Свободната база се превръща в нейната фумаратна сол, която прекристализира от 1:2 смес от метанол и етер.
- (8) Свободната база се превръща в нейната фумаратна сол, която прекристализира от пропан-2-ол и се изолира във формата на хемихидрат.
- (9) Продуктът се изолира във формата на неговата фумаратна сол 3/4.
- (10) Продуктът се превръща в неговата хемихидратна сол, която прекристализира от 1:3 смес от метанол и етер и се изолира във формата на хемихидрат.
- (11) Реакционната смес се загрява при 55-60⁰С в продължение на 16 часа.
- (12) След загряване на реакционната смес в продължение на 2 часа при 90-95⁰С, към нея се прибавя 4-диметиламинопиридин (80 мг) и загряването продължава още 4 часа.
- (13) Свободната база прекристализира от 3:2 смес от етилацетат и хексан.
- (14) От проведената реакция се получава твърдо вещество, което се пречиства чрез хроматография през колона съдържаща двуалуминиев триоксид, а като елюант се използва 98:2 смес от дихлорметан и метанол и кристализира от етилацетат.
- (15) Продуктът се екстрахира с дихлорметан, после с хексан, получават се безцветни кристали.
- (16) Реакцията се провежда в диметоксиетан.
- (17) Свободната база се превръща в нейната фумаратна сол, която прекристализира от 1:1 смес от метанол и етер.
- (18) Свободната база се третира с 2 еквивалента фумарова киселина, получава се хигроскопично твърдо вещество, чиято т.т. не е измерена.

Table 1 Таблица 1

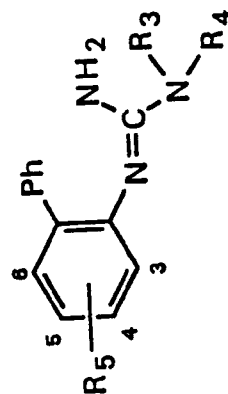


Table 1 Таблица 1

Ex пример	R ₅	HNR ₃ R ₄	A	B	C	D	м.р.°С т.т.	Notes забелжки
29	H	piperidine	4	2.1	30	6	123-124	(1)
30	H	1,2,5,6-tetrahydropyridine	3	1.54	30	2	111-112	(2)
31	H	1,2,5,6-тетрахидропиридин	3	2.3	40	10	110-112	(2)
32	H	4-methylpiperidine	5.3	3.4	30	8	218-219	(3)
33	4-F	4-метилпиперидин	3	1.7	30	2	150-152	(1)
34	5-F	4-hydroxypiperidine	2.8	1.5	25	5	146-147	(1) (16)
35	3-Me	4-хидроксипиперидин	3	1	30	15	186-187	(1) (16)
36	5-Me	4-hydroxypiperidine	3	1.75	30	1	144-145	(4)
37	4-SMe	4-хидроксипиперидин	2.4	1.2	30	1	128-129	(1)
38	5-SMe	4-hydroxypiperidine	1.2	1.5	2	6	100(dec) (разл.)	(5)
39	H	4-methoxypiperidine	1.7	2	20	1	133-134	(2)
10		4-метоксипиперидин						

Table 1 continued

Таблица 1 продолжение

Ex пример	R ₅	HNR ₃ R ₄	A	B	C	D	m.p. °C Т.Т.	Notes забележки
40	H	3-methoxypiperidine 3-метоксипиперидин	2.8	2	20		116-118	(2) (6)
5	H	3-hydroxymethyl piperidine 3-хидроксиметилпиперидин	1.5	2	20	0.75	202-204	(7)
42	H	4-hydroxymethylpiperidine 4-хидроксиметилпиперидин	2.8	2	25	1	160-162	(8)
43	H	4-methoxyimino- piperidine 4-метоксииминопиперидин	1.5	2	20		168-169	(2) (11)
10	H	4-hydroxy-4-methyl- piperidine 4-хидроксиз-4-метилпиперидин	2.3	1.5	25	2	134-136	(1)
45	H	4-dimethylcarbamoyl- piperidine 4-диметилкарбамоилпиперидин	3	2.9	30	3	159-160	(1)
46	5-SMe	morpholine морфолин	1.8	1	25	6	95	(9)
15	H	2-methylmorpholine 2-метилморфолин	3	2	25	2	140-142	(4)
48	H	3,3-dimethylmorpholine 3,3-диметилморфолин	3.9	4.6	40	2	185-186	(10)
49	H	thiomorpholine тиоморфолин	4	2.6	30	5	148-149	(1)
50	H	thiomorpholine- 1,1-dioxide тиоморфолин-1,1,-диоксид	2.4	2	20		218-220	(1) (12)

35
- 44 -

Table 1 continued

Таблица 1 продолжение

Пример	R ₅	HNR ₃ R ₄	A	B	C	D	м.р.°С Т.Т.	Notes забележки
51	H	3-hydroxypyrrolidine	3.7	2	20	2	90-92	(13)
5	H	3-хидроксипиролдин	3	3	40	6	128-130	(2)
	H	1-methylpiperazine	3	3	30	3	143-145	(2)
	4-F	1-метилпиперазин	2.7	1.4	25	5	112-113	(2) (16)
	5-F	1-methylpiperazine	3	1.4	30	18.5	115-116	(14) (16)
	3-Me	1-метилпиперазин	1.7	1.8	20	1	118-120	(2)
56	5-Me	1-methylpiperazine	3	2.5	30	1	152-153	(1)
10	4-SMe	1-methylpiperazine	2	1.8	25	5	89	(15)
	5-SMe	1-метилпиперазин	3.5	2.5	30	8	145-147	(2)
	H	1-ethylpiperazine	1.5	2	20	2	136-137	(1)
60	H	1-(2-hydroxyethyl) piperazine	3	2.7	25	4	102-104	(2)
61	H	1-(2-хидроксиетил)-пиперазин	3.88	2	30	2.5	71-72	(16) (17)
62	H	2-(2-methylaminoethyl)-пиридин						
20	H	N-ethyl-2-methoxy-ethylamine	3	2.05	30	4		(18)
	H	N-methyl-N-(2-dimethylaminoethyl) amine						
	H	N-метил-N-(2-диметиламино-етил) амин						

Пример за получаване А

При взаимодействие на 2-аминобифенил (10 г) с тиофосген (10.2 г) в смес от диоксан (15 мл) и вода (50 мл) при 0-5°C в продължение на 30 минути и при температурата на околната среда в продължение на два часа с разбъркване се получава 2-бифенилилизотиоцианат във формата на жълто масло.

При взаимодействие на 2-бифенилил изотиоцианат (9.1 г) в етанол (25 мл) с 25% воден амонячен разтвор (50 мл) при температурата на околната среда в продължение на 18 часа се получава **N**-(2-бифенилил)тиокарбамид (т.т. 187-188°C).

Суспензия от **N**-(2-бифенилил)тиокарбамид (7.8 г) във вода (60 мл) взаимодейства с разтвор на калиев хидроксид (19.15 г) във вода (60 мл), оловен ацетат трихидрат (12.96 г) във вода (60 мл) се прибавя към горната смес и получената реакционна смес се загрява при 90-95°C в продължение на 30 минути, след което същата се филтрува. Филтратът се подкиселява с оцетна киселина като едновременно с това се охлажда, получава се 2-бифенилилцианамид във формата на безцветно твърдо вещество (т.т. 85-87°C).

Пример за получаване В

Смес от бензоилизотиоцианат (8.78 г), 2-амино-3-метилбифенил (9.85 г) и дихлорметан (75 мл) се загрява при температурата на околната среда в продължение на два часа, получава се **N**-бензоил-**N'**-(3-метил-2-бифенилил)тиокарбамид (т.т. 172-173°C).

Смес от **N**-бензоил-**N'**-(3-метил-2-бифенилил)тиокарбамид (16.2 г), натриев хидроксид (2 г) и етанол се загрява под обратен хладник в продължение на два часа, получава се **N**-(3-метил-2-бифенилил)тиокарбамид във формата на пенесто твърдо вещество.

Смес от **N**-(3-метил-2-бифенилил)тиокарбамид (11.3 г), оловен ацетат трихидрат (17.7 г), калиев хидроксид (26.1 г) и вода (50 мл) се загрява при 90-95°C в продължение на 30 минути, получава се 3-метил-2-бифенилилцианамид във формата на жълто масло.

Пример за получаване С

При взаимодействие на 2-амино-4-флуоробифенил (12 г) с тиофосген (9.6 г) в смес от диоксан (20 мл) и вода (100 мл) при 0-5°C (30 минути) и при температурата на околната среда в продължение на два часа, се получава 4-флуоро-2-бифенилил-изотиоцианат във формата на бледо жълто масло.

При взаимодействие на 4-флуоро-2-бифенилилизотиоцианат (12 г) в етанол (10 мл) с 25% воден амонячен разтвор (40 мл) при температурата на околната среда в продължение на 8 часа се получава **N**-(4-флуоро-2-бифенилил)тиокарбамид във формата на бяло твърдо вещество (т.т. 185-187°C).

Суспензия от **N**-(4-флуоро-2-бифенилил)тиокарбамид (11 г) във вода (70 мл) взаимодейства с разтвор на калиев хидроксид (25.2 г) във вода (70 мл). Към нея се прибавя оловен ацетат трихидрат (17 г) във вода (70 мл) и получената реакционна смес се загрява при 90-95°C в продължение на 40 минути, получава се 4-флуоро-2-бифенилилизотиоцианат (т.т. 68-70°C).

Пример за получаване D

При взаимодействие на 2-амино-5-флуоробифенил (7.8 г) с тиофосген (7.2 г) в смес от диоксан (15 мл) и вода (60 мл) при температурата на околната среда в продължение на два часа, се получава 5-флуоро-2-бифенилилизотиоцианат във формата на кафяво масло.

При взаимодействие на 5-флуоро-2-бифенилилизотиоцианат (9.3 г) в етанол (40 мл) с 28% воден амонячен разтвор (80 мл) при температурата на околната среда в продължение на 24 часа

се получава **N**-(5-флуор-2-бифенилил)тиокарбамид във формата на жълто твърдо вещество (т.т. 188-190°C).

Суспензия от **N**-(5-флуоро-2-бифенилил)тиокарбамид (8 г) във вода (40 мл) взаимодейства с разтвор на калиев хидроксид (18.2 г) във вода (40 мл) и разтвор на оловен ацетат трихидрат (12.3 г) във вода (79 мл). Реакционната смес се загрява при 90-95°C в продължение на един час, получава се 5-флуоро-2-бифенилилизотиоцианамид във формата на жълто масло.

Пример за получаване Е

При взаимодействие на 2-амино-5-метилбифенил (7 г) с тиофосген (5.7 г) в смес от диоксан (20 мл) и вода (50 мл) при 0-5°C в продължение на 30 минути и при температурата на околната среда в продължение на един час се получава 5-метил-2-бифенилилизотиоцианат във формата на жълто масло.

При взаимодействие на 5-метил-2-бифенилилизотиоцианат (7.5 г) в етанол (20 мл) с 25 % воден амонячен разтвор (60 мл) при температурата на околната среда в продължение на два часа се получава **N**-(5-метил-2-бифенилил)тиокарбамид във формата на безцветно твърдо вещество (т.т. 175-177°C).

Суспензия от **N**-(5-метил-2-бифенилил)тиокарбамид (6.5 г) във вода (50 мл) взаимодейства с разтвор на калиев хидроксид (15 г) във вода (50 мл). Прибавя се оловен ацетат трихидрат (10.2 г) във вода (50 мл) и сместа се загрява при 90-95°C в продължение на един час, получава се 5-метил-2-бифенилилизотиоцианамид във формата на безцветно твърдо вещество (т.т. 80°C).

Пример за получаване F

Смес от 4-метилтио-2-нитроанилин (27.6 г), амил нитрит (22.5 мл) и меден (II) хлорид (4.5 г) в сух бензол (250 мл) се загрява под обратен хладник в продължение на 9 часа, получава се 4-метилтио-2-нитробифенил (т.т. 51-52°C).

4-метилто-нитробифенил (15 г) се редуцира с хидриран калаен (II) хлорид (64 г) в етилацетат (300 мл) при температурата на околната среда в продължение на 15 часа, получава се 2-амино-4-метилтиобифенил във формата на жълто масло.

При взаимодействие на 2-амино-4-метилтиобифенил (10.8 г) с тиофосген (4.6 мл) в смес от диоксан (10 мл) и вода (200 мл) при 10°C и после при температурата на околната среда в продължение на 15 часа се получава 4-метилтио-2-бифенилилизотиоцианат във формата на жълто масло.

При взаимодействие на 4-метилтио-2-бифенилилизотиоцианат (11.5 г), етанол (100 мл) и 25% воден амонячен разтвор (20 мл) при температурата на околната среда в продължение на 15 часа се получава **N**-(4-метилтио-2-бифенилил)тиокарбамид във формата на безцветно твърдо вещество (т.т. 166-167°C).

Смес от **N**-(4-метилтио-2-бифенилил)тиокарбамид (9.6 г) калиев хидроксид (8.5 г), оловен ацетат трихидрат (12.5 г) и вода (165 мл) се загрява при 90-95°C в продължение на 30 минути се получава 4-метилтио-2-бифенилилцианамид.

Пример за получаване 6

Бензоилизотиоцианат (9.44 г) се прибавя към разтвор на 2-амино-5-метилтиобифенил (10.3 г) в трихлорметан (120 мл) при 5°C. Сместа се държи при температурата на околната среда в продължение на 12 часа и разтворителят частично се отстранява. Полученото твърдо вещество се суспендира в хексан, отделя се чрез филтруване и се прибавя към кипящ воден разтвор на натриев хидроксид (24.5 г в 200 мл вода), получава се 5-метилтио-2-бифенилилтиокарбамид.

Смес от 5-метилтио-2-бифенилилтиокарбамид (9 г) и воден разтвор на калиев хидроксид (9 г в 150 мл вода) се загрява до точката на кипене и към нея се прибавя разтвор на

оловен ацетат трихидрат (12.8 г) във вода (85 мл). Сместа се загрява под обратен хладник в продължение на един час и се филтрува. Филтратът се неутрализира чрез прибавяне на студена ледена оцетна киселина (4 мл), получава се 5-метилтио-2-бифенилилцианамид (т.т. 85°C).

Пример 64

Смес от **N**-бензилпиперазин (8.8 г), метансулфонил хлорид (4.3 мл), безводен калиев карбонат (20 г) в сух ацетонитрил (100 мл) се разбърква при температурата на околната среда в продължение на пет часа, получава се **N**-бензил-**N'**-метаносулфонилпиперазин (т.т. $115-116^{\circ}\text{C}$).

Смес от **N**-бензил-**N'**-метансулфонилпиперазин (12.4 г), циклохексен (5.1 мл), 10% паладий-върху-въглен (2 г) и метанол (120 мл) се загрява под обратен хладник в продължение на 7 часа получава се 1-метансулфонилпиперазин (т.т. $90-91^{\circ}\text{C}$).

Смес от 2-бифенилилцианамид (3.8 г), 1-метансулфонилпиперазин (3.8 г) и етанол (60 мл) се загрява при $90-95^{\circ}\text{C}$ в продължение на 12 часа, получава се **N**-(2-бифенилил)-4-метансулфонилпиперазин-1-карбоксамидин (т.т. $178-180^{\circ}\text{C}$), който прекристализира от етанол.

Пример 65

Смес от **N**-(2-бифенилил)цианамид (2.5 г), 4-пиперидон хидрохлорид (5.8 г), натриев бикарбонат (4.4 г) и етанол (30 мл) се загрява при температурата на околната среда в продължение на 4 дни, получава се **N**-(2-бифенилил)-4-пиперидон-1-карбоксамидин (т.т. $139-140^{\circ}\text{C}$), който прекристализира от 1:2 смес от диметоксиетан и хексан.

Пример 66

Смес от 3-метансулфонилйодобензол (26.8 г), 2-нитробромбензол (19.2 г) и мед на прах (18.2 г) се загрява при 120°C

в продължение на 27 часа до получаване на остатък, който се пречиства чрез хроматография през колона съдържаща силициев двуокис и елюирана първоначално с хексан, после със смеси от етилацетат и хексан, в които съдържанието на етилацетат се увеличава прогресивно до 60%, получава се 3'-метансулфонил-2-нитробифенил (т.т. 124-125°C).

3'-метансулфонил-2-нитробифенил (14 г) се загрява при 90-95°C в продължение на 10 часа с хидриран натриев сулфид (51 г) и етанол (400 мл), получава се 2-амино-3'-метансулфонилбифенил (т.т. 114-115°C).

Смес от бензоилизотиоцианат (4 г), 2-амино-3'-метансулфонилбифенил (6.1 г) и дихлорметан (30 мл) се загрява при температурата на околната среда, получава се N-бензоил-N'-(3'-метансулфонил-2-бифенилил)тиокарбамид (т.т. 179-180°C).

Смес от N-бензоил-N'-(3'-метансулфонил-2-бифенилил)тиокарбамид (8.2 г), натриев хидроксид (0.9 г) и етанол (20 г) се загрява при температурата на обратния хладник в продължение на 1.5 часа, получава се N-(3'-метансулфонил-2-бифенилил)тиокарбамид във формата на пенесто твърдо вещество.

Смес от N-(3'-метансулфонил-2-бифенилил)тиокарбамид (6.1 г), оловен ацетат трихидрат (7.6 г), калиев хидроксид (11.2 г) и вода (30 мл) се загрява при 90-95°C в продължение на 30 минути, получава се N-(3'-метансулфонил-2-бифенилил)цианамид във формата на жълто масло.

Смес от N-(3'-метансулфонил-2-бифенилил)цианамид (2.7 г) и 33% етанолов диметиламинов разтвор (25 мл) се загрява под обратен хладник в продължение на три часа, получава се N-(3'-метансулфонил-2-бифенилил)-N',N'-диметилгванидин (т.т. 113-114°C), който прекристализира от етилацетат.

Пример 67

При взаимодействие на 2-амино-4'-хлоробифенил (8.7 г) и

тиофосген (7.4 г) в смес от диоксан (10 мл) и вода (10 мл) при 0-5°C в продължение на 20 минути и после при температурата на околната среда в продължение на три часа се получава 4'-хлоро-2-бифенилилизотиоцианат (т.т. 63°C) във формата на жълто твърдо вещество.

При взаимодействие на 4'-хлоро-2-бифенилилизотиоцианат (7.6 г) с етанол (100 мл) с 25% воден амонячен разтвор (15 мл) в продължение на 18 часа при температурата на околната среда се получава N-(4'-хлоро-2-бифенилил)тиокарбамид (т.т. 175-177°C).

Суспензия на N-(4'-хлоро-2-бифенилил)тиокарбамид (7.1 г) във вода (60 мл) взаимодейства с калиев хидроксид (15.1 г) във вода (60 мл). Към сместа се прибавя оловен ацетат трихидрат (10.3 г) във вода (60 мл) и получената смес се загрява при 90-95°C в продължение на един час, получава се 4'-хлоро-2-бифенилилцианамид (т.т. 106-107°C).

Смес от 4'-хлоро-2-бифенилилцианамид (2.2 г) и 33% разтвор на диметиламин в етанол (5 мл) се загрява при 90-95°C в продължение на два часа, получава се N,N-диметил-N'-(4'-хлоро-2-бифенилил)гванидин (т.т. 150-152°C), който прекристализира от хексан.

Пример 68

Смес от 2-амино-4'-флуоробифенил (1.5 г) и бензоилизотиоцианат (1.3 г) в дихлорметан (20 мл) се загрява под обратен хладник в продължение на 6 часа, получава се N-бензоил-N'-(4'-флуоро-2-бифенилил)тиокарбамид във формата на безцветно твърдо вещество (т.т. 123-124°C).

Смес от N-бензоил-N'-(4'-флуоро-2-бифенилил)тиокарбамид (2.8 г) и натриев хидроксид (0.4 г) и вода (10 мл) се загрява при 90-95°C в продължение на 8 часа, получава се N-(4'-флуоро-2-бифенилил)тиокарбамид във формата на безцветно твърдо вещество (т.т. 140-142°C).

Смес от **N**-(4'-флуоро-2-бифенилил)тиокарбамид (1.4 г), оловен ацетат трихидрат (2.15 г) и калиев хидроксид (3.18 г) във вода (60 мл) се загрява при 90-95°C в продължение на един час, получава се 4'-флуоро-2-бифенилилцианамид във формата на безцветно твърдо вещество (т.т. 95-96°C).

Смес от 4'-флуоро-2-бифенилилцианамид (1 г) и 4-хидроксипиперидин (0.6 г) в етанол (10 мл) се загрява при 90-95°C в продължение на три часа, получава се **N**-(4'-флуоро-2-бифенилил)-4-хидроксипиперидин-1-карбоксаимид във формата на безцветно твърдо вещество (т.т. 132-133°C), който прекристализира от етил-ацетат.

Пример 69

При взаимодействие на 2-амино-2'-флуорбифенил (5 г) с бензоилизотиоцианат (4.4 г) в дихлорметан (120 мл) при температурата на околната среда в продължение на 8 часа се получава **N**-бензоил-**N'**-(2'-флуоро-2-бифенилил)тиокарбамид (т.т. 110-111°C).

Смес от **N**-бензоил-**N'**-(2'-флуоро-2-бифенилил)тиокарбамид (9.5 г), натриев хидроксид (1.14 г) и вода (80 мл) се загрява при 90-95°C в продължение на 8 часа, получава се **N**-(2'-флуоро-2-бифенилил)тиокарбамид във формата на безцветно твърдо вещество (т.т. 175-177°C).

Смес от **N**-(2'-флуоро-2-бифенилил)тиокарбамид (6 г), оловен ацетат трихидрат (9.25 г), калиев хидроксид (13.65 г) и вода (180 мл) се загрява при 90-95°C в продължение на три часа, получава се 2'-флуоро-2-бифенилилцианамид във формата на безцветно твърдо вещество (т.т. 68-69°C).

Смес от 2'-флуоро-2-бифенилилцианамид (2.1 г) и **N**-метилпиперазин (1.5 г) в етанол (25 мл) се загрява при 90-95°C в продължение на три часа, получава се свободна база, която взаи-

модейства с фумарова киселина (1.78 г) в метанол (70 мл), получава се **N**-(2'-флуоро-2-бифенилил)-4-метилпиперазин-1-карбоксамидин дифумарат (т.т. 201-202⁰C), който прекристализира от 2:3 смес от метанол и етер.

Пример 70

Смес от 2'-флуоро-2-бифенилилцианамид (2.5 г) и 4-хидроксипиперидин (1.4 г) в етанол (30 мл) се загрява под обратен хладник на парна баня в продължение на два часа, получава се жълто пенесто твърдо вещество, което взаимодейства с фумарова киселина (1.3 г) в метанол (10 мл), получава се **N**-(2'-флуоро-2-бифенилил)-4-хидроксипиперидин-1-карбоксамидин фумарат във формата на безцветно твърдо вещество (т.т. 214-215⁰C), който прекристализира от 1:2 смес от метанол и етер.

Пример 71

При взаимодействие на 2-амино-3'-флуоробифенил (10 г) и тиофосген (9.2 г) в смес от диоксан (15 мл) и вода (70 мл) при температурата на околната среда в продължение на 1.5 часа се получава 3'-флуоро-2-бифенилилизотиоцианат във формата на кафяво масло.

При взаимодействие на 3'-флуоро-2-бифенилилизотиоцианат (11.2 г) с етанол (50 мл) с 28% воден амонячен разтвор (100 мл) в продължение на 24 часа при температурата на околната среда се получава **N**-(3'-флуоро-2-бифенилил)тиокарбамид (т.т. 157-159⁰C).

Суспензия на **N**-(3'-флуоро-2-бифенилилизотиокарбамид (10 г) във вода (50 мл) взаимодейства с разтвор на калиев хидроксид (22.8 г) във вода (50 мл) и разтвор на оловен ацетат трихидрат (15.4 мл) във вода (50 мл). Реакционната смес се загрява при 90-95⁰C в продължение на един час, получава се 3'-флуоро-2-бифенилилцианамид.

Смес от 3'-флуоро-2-бифенилилцианамид (4.1 г) и 4-хи-

дроксипиперидин (1.95 г) в 1,2-диметоксиетан (30 мл) се загрява при 90-95°C в продължение на четири часа, получава се **N**-(3'-флуоро-2-бифенилил)-4-хидроксипиперидин-1-карбоксаимидин във формата на безцветно твърдо вещество (т.т. 147-148°C), който прекристализира от етилацетат.

Пример 72

Смес от 3'-флуоро-2-бифенилилцианамид (4.1 г) и **N**-метилпиперазин (1.9 г) в 1,2-диметоксиетан (30 мл) се загрява при 90-95°C в продължение на четири часа, получава се **N**-(3'-флуоро-2-бифенилил)-4-метилпиперазин-1-карбоксаимидин (т.т. 117-118°C), който прекристализира от хексан.

Пример 73

Смес от 2-бифенилилцианамид (4 г), 3-хидроксипиперидин (2.5 г) и етанол (30 мл) се загрява при 90-95°C в продължение на осем часа, получава се кафяво твърдо вещество, което се пречиства посредством хроматография през колона съдържаща двуалуминиев триоксид и елюирана последователно с хексан, 1:4, 2:3, 3:2 и 4:1 смеси от дихлорметан и хексан, и после с 99:1 смес от дихлорметан и метанол, получава се твърдо вещество, което прекристализира от етилацетат. Получава се **N**-(2-бифенилил)-3-хидроксипиперидин-1-карбоксаимидин (т.т. 144-145°C).

Пример 74

Смес от 2-бифенилилцианамид (3.9 г), 4-пиперидон оксим (4.5 г) и етанол (50 мл) се разбърква при температурата на околната среда в продължение на 6 часа, после при 50-60°C в продължение на пет часа, получава се кафяво твърдо вещество, което се пречиства чрез хроматография като се използва колона съдържаща двуалуминиев триоксид, която се елюира последователно с хексан, 1:4, 2:3, 3:2 и 4:1 смеси от дихлорметан и хексан и 99:1 смес от дихлорметан и метанол, получава се твърдо вещество, което

прекрystalизира от етилацетат и се получава **N**-(2-бифенилил)-4-хидроксииминопиперидин-1-карбоксамидин (т.т. 175-176°C).

Пример 75

Смес от веществото получено в пример 49 (4 г), натриев метапериодат (3.17 г), вода (10 мл) и метанол (100 мл) се разбърква при температурата на околната среда в продължение на 20 часа, получава се **N**-(2-бифенилил)тиоморфолин-1-оксид-4-карбоксамидин (т.т. 170-171°C), който прекрystalизира от 1:1 смес от 1,2-диметоксиетан и хексан.

Пример 76

Смес от 4'-хидрокси-2-нитробифенил (10.4 г), диметил сулфат (9.15 г) в ацетон (350 мл) и безводен калиев карбонат (22 г) се загрява под обратен хладник в продължение на 10 часа, получава се масло, което се пречиства чрез колонна хроматография, като се използва колона съдържаща силикагел (150 г, 100-200 меша), която се елюира с хексан, получава се 4'-метокси-2-нитробифенил (т.т. 55-56°C).

При редукция на 4'-метокси-2-нитробифенил (9.5 г) в етилацетат (250 мл) с калаен (II) хлорид дихидрат (47 г) при стайна температура в продължение на 16 часа се получава 2-амино-4'-метоксибифенил (т.т. 30°C).

При взаимодействие на 2-амино-4'-метоксибифенил (10 г) с тиофосген (8.7 г) в диоксан (25 мл) и вода (80 мл) при 0°C в продължение на три часа се получава 4'-метокси-2-бифенилилизотиоцианат във формата на бледогълто масло.

При взаимодействие на 4'-метокси-2-бифенилилизотиоцианат (12.7 г) в етанол (30 мл) с 28% воден амоняк (20 мл) при 0°C в продължение на два часа, се пелочува **N**-(4'-метокси-2-бифенилил)тиокарбамид (т.т. 158-159°C).

При взаимодействие на **N**-(4'-метокси-2-бифенилил)тио-

арбамид (14.7 г) с метилйодид (9.3 г) в метанол (60 мл) под обратен хладник в баня с гореща вода в продължение на три часа, се получава 1-(4'-метокси-2-бифенилил)-2-метил-2-тиопсевдокарбамид хидройодид във формата на полутвърдо вещество. При взаимодействие на гореспоменатия хидройодид (8 г) в дихлорметан (100 мл) с 10% воден разтвор на натриев хидроксид (25 мл) при 0°C се получава 1-(4'-метокси-2-бифенилил)-2-метил-2-тиопсевдокарбамид във формата на бледо жълто твърдо вещество (т.т. 94-96°C).

Смес от 1-(4'-метокси-2-бифенилил)-2-метил-2-тиопсевдокарбамид (5.6 г) в абсолютен етанол (40 мл) и 33% разтвор на диметиламин в етанол (25 мл) се съхранява при стайна температура в продължение на три часа, получава се N-(4'-метокси-2-бифенилил)-N',N'-диметилгванидин (т.т. 130-131°C), който прекристализира от етилацетат.

Проба от гореполученото съединение (1.5 г) взаимодейства с фумарова киселина (0.6 г) в метанол (10 мл), получава се N-(4'-метокси-2-бифенилил)-N',N'-диметилгванидин фумарат (т.т. 190-191°C), който прекристализира от 1:3 смес от метанол и етер.

Пример 77

Използването на съединенията на настоящото изобретение за приготвяне на фармацевтични състави е илюстрирано от текста, който следва. В този текст терминът "активно съединение" означава всяко съединение на изобретението, но по-специално всяко съединение, което е краен продукт в предходните примери.

а. Капсули

При приготвянето на капсули 10 тегловни части от активното съединение и 240 тегловни части лактоза се деагрегират и смесват. С тази смес се пълнят твърди желатинови капсули, всяка капсула съдържа единична доза активно съединение или част от единичната доза на активното съединение.

б. Таблетки

Таблетките се приготвят от следните ingredienti.

	<u>тегловни части</u>
активно съединение	10
лактоза	190
царевично нишесте	22
поливинилпиролидон	10
магнезиев стеарат	3

Активното съединение, лактозата и известно количество от нишестето се деагрегират, смесват и получената смес се гранулира с разтвор от поливинилпиролидон в етанол. Сухата смес във формата на гранули се смесва с магнезиев стеарат и останалото количество нишесте. После сместа се пресова в таблетираща машина, при което се получават таблетки, като всяка таблетка съдържа единична доза активно съединение или част от единична доза на активното съединение.

в. Таблетки с ентерично покритие

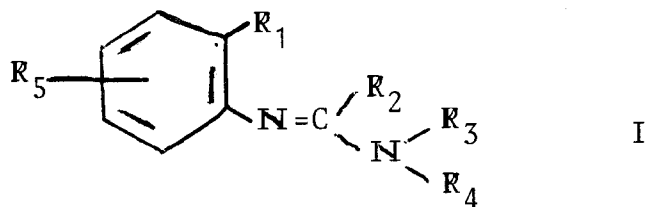
Таблетките се приготвят по метода описан в б. по-горе. Върху тях се нанася ентерично покритие по обичайните методи, като се използва разтвор на 20% целулозен ацетат фталат и 3% диетилфталат в етанол:дихлорметан (1:1).

г. Супозитории

При приготвянето на супозитории, 100 тегловни части от активното съединение се смесват с 1300 тегловни части триглицеридна база, която се използва при приготвянето на супозитории, и от сместа се приготвят супозитории, като всяка съдържа терапевтично ефективно количество активен ingredient.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

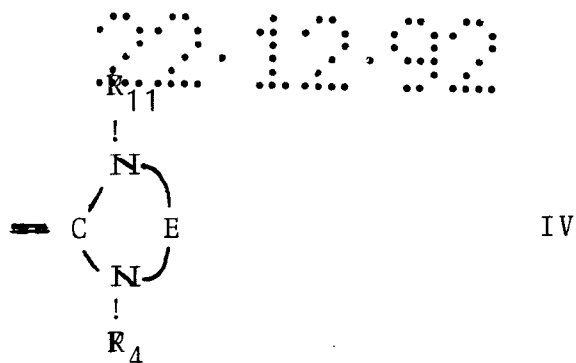
1. Съединение с формула I



и техните фармацевтично приемливи соли, в която R_1 е фенил по избор заместен с хало, алкил с 1 до 3 въглеродни атома, алкокси с 1 до 3 въглеродни атома, алканоил с 2 до 4 въглеродни атома или група с формула $S(O)_n R_8$, в която $n=0$ или 1 и R_8 е алкилова група с 1 до 3 въглеродни атома; R_2 е група с формула II



в която R_6 и R_7 , които са еднакви или различни, са Н или алкилова група съдържаща 1 до 4 въглеродни атома; R_3 е Н или алифатна група с линейна или разклонена верига с 1 до 4 въглеродни атома; R_4 е а. Н, б. алифатна група с линейна или разклонена верига с 1 до 6 въглеродни атома по избор заместена с хидрокси или негово ацилирано производно, с алкокси група съдържаща 1 до 3 въглеродни атома, с алкилтио група съдържаща 1 до 3 въглеродни атома, спо избор алкилирана аминоксидна група, с въглероден пръстен съдържащ 3 до 7 въглеродни атома, с пиридил или с циано, в. въглероден пръстен съдържащ 3 до 7 въглеродни атома и по избор заместен с хидрокси, при условие, че когато R_3 , R_4 , R_6 са R_7 , те не са всичките метил, когато R_1 е фенил; или групата R_2 и групата R_3 заедно с азотния и въглеродния атом, към които са прикрепени, образуват хетероцикличесен пръстен с формула IV



в която R_4 има горепосочените значения, с изключение на това, че R_4 не може да бъде Н и R_{11} е Н или алкилова група съдържаща 1 или 2 въглеродни атома и Е е алкиленова група с 2 до 4 въглеродни атома по избор заместена с една или повече алкилови групи съдържащи 1 до 3 въглеродни атома; или R_3 и R_4 заедно с азотния атом, към който са прикрепени, образуват хетероцикличен пръстен с формула V



в която G е алкиленова група с 4 до 6 въглеродни атома по избор прекъсната от кислород, сяра, сулфинилова, сулфонилова група или азот по избор заместени с а. въглероден пръстен съдържащ 3 до 7 въглеродни атома, б. метилсулфонилова група или в. алкилова група съдържаща 1 до 3 въглеродни атома и по избор заместени с хидрокси или алкокси група съдържаща 1 до 3 въглеродни атома, а споменатата алкиленова група е заместена по избор с а. една или повече алкилови групи съдържащи 1 до 3 въглеродни атома или по избор заместена с хидрокси, б. една или повече хидрокси групи или техни естери, в. една или повече алкокси групи, г. оксо група или нейно производно (например оксим или оксим етер) или д. една или повече групи с формула $\text{S}(\text{O})_m \text{R}_8$, в която $m=0$ или 1 и R_8 е алкилова група съдържаща 1 до 3 въглеродни атома и R_5 означава Н или един или повече заместители подбрани от хало, алкилови гру-

пи съдържащи 1 до 4 въглеродни атома, алкокси групи съдържащи 1 до 3 въглеродни атома, трифлуорметилова група или групи с формула $S(O)_m R_8$, в която m е 0, 1 или 2 и R_8 е алкилова група съдържаща 1 до 3 въглеродни атома.

2. Съединения с формула I, съгласно претенция 1, в която R_1 е фенил, 2-флуорфенил, 3-флуорфенил, 4-флуорфенил, 4-хлорфенил, 4-метоксифенил, 3-метилфенил, 4-метилфенил, 3-метилтиофенил, 3-метансулфонилфенил, 4 метансулфонилфенил или 4-ацетилфенил.

3. Съединения с формула I, съгласно претенция 1 или 2, в която R_2 е група с формула II, в която R_6 и R_7 са поотделно H или метил.

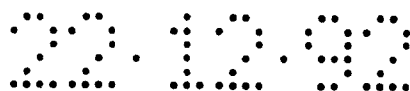
4. Съединения с формула I, съгласно всяка от предходните претенция, в която R_3 е H или алкилова група съдържаща 1 до 3 въглеродни атома и R_4 е а. H, б. алкилова група с 1 до 3 въглеродни атома по избор заместена с метокси, пиридил или диметиламино и в. фенилова група заместена с хидрокси.

5. Съединение с формула I, съгласно претенция 1 или 2, в която E е $-(CH_2)_2-$, R_{11} е H или метил и R_4 е метил, н-бутил или 2-хидроксиетил.

6. Съединения с формула I, съгласно претенция 5, в която формула IV означава 1-метил-2-имидазолидинилиден, 1-(н-бутил)-2-имидазолидинилиден, 1-(2-хидроксиетил)-2-имидазолидинилиде или 1,3-диметил-2-имидазолидинилиден.

7. Съединения с формула I, съгласно всяка от претенции от 1 до 3, в която G означава група подбрана от

- $-(CH_2)_4^-$,
 5 $-(CH_2)_5^-$,
 $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_2^-$,
 $-(CH_2)_2O(CH_2)_2^-$,
 $-(CH_2)_2OCHMeCH_2^-$,
 $-CMe_2CH_2O(CH_2)_2^-$
 10 $-(CH_2)_2S(CH_2)_2^-$,
 $-(CH_2)_2SO(CH_2)_2^-$,
 $-(CH_2)_2SO_2(CH_2)_2^-$,
 $-(CH_2)_2NMe(CH_2)_2^-$,
 $-(CH_2)_2NEt(CH_2)_2^-$
 15 $-(CH_2)_2N(SO_2Me)(CH_2)_2^-$,
 $-(CH_2)_2N(CH_2CH_2OH)(CH_2)_2^-$,
 $-(CH_2)_2CHMe(CH_2)_2^-$,
 $-CH_2CH(OH)(CH_2)_2^-$,
 $-CH_2CH(OH)(CH_2)_3^-$,
 20 $-CH_2CH(CH_2OH)(CH_2)_3^-$,
 $-(CH_2)_2CH(CH_2OH)(CH_2)_2^-$,
 $-(CH_2)_2CH(OH)(CH_2)_2^-$,
 $-(CH_2)_2C(OH)(Me)(CH_2)_2^-$,
 $-(CH_2)_2CH(OMe)(CH_2)_2^-$,
 25 $-CH_2CH(OMe)(CH_2)_3^-$,
 $-(CH_2)_2CH(CONMe_2)(CH_2)_2^-$,
 $-(CH_2)_2CO(CH_2)_2^-$,
 $-(CH_2)_2C=NOH(CH_2)_2^-$,
 $-(CH_2)_2C=NOMe(CH_2)_2^-$.



8. Съединения с формула I, съгласно всяка една от претенции 1 до 3, в която групата $-\text{NR}_3\text{R}_4$ е 3-хидрокси-1-пиролидинил, пиперидино, 1,2,5,6-тетрахидропиридил, 4-метилпиперидино, 3-хидрокси пиперидино, 4-хидроксипиперидино, 4-хидрокси-4-метилпиперидино, 3-метоксипиперидино, 4-метоксипиперидино, 3-хидроксиметилпиперидино, 4-хидроксиметилпиперидино, 4-диметилкарбамоилпиперидино, 4-пиперидинон-1-ил, 4-пиперидинон-1-ил оксим, 4-пиперидинон-1-ил оксим-0-метил етер, морфолино, 2-метилморфолино, 3,3,-диметилморфолино, тиоморфолино, тиоморфолино-1-оксид, тиоморфолино-1,1-диоксид, 4-метил-1-пепаразинил, 4-етил-1-пиперазинил, 4-(2-хидроксиетил)-1-пиперазинил, 4-метилсулфонил-1-пиперазинил.

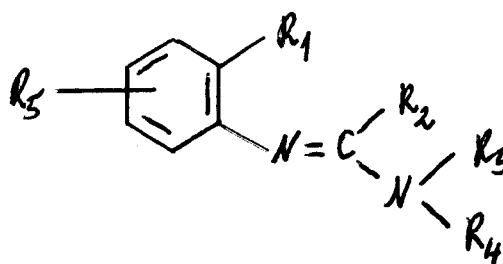
9. Съединения с формула I, съгласно претенция 1 или 2, в която групата $-\text{N}=\text{C}(\text{R}_2)\text{NR}_3\text{R}_4$ е N,N-диметилгванидино; N,N'-диметилгванидино; N-метил-N-(2-пиридилетил)гванидино; N-етил-N-(2-метоксиетил)гванидино; N-метил-N-(2-диметиламиноетил)гванидино; N-(4-хидроксифенил)-N-метилгванидино; N,N-(3-оксапентаметилен)гванидино; N,N-(2-метил-3-оксапентаметилен)гванидино; N,N-(1,1-диметил-3-оксапентаметилен)гванидино; N,N-(3-тиапентаметилен)гванидино; N,N-(3-тиапентаметилен)гванидино S-оксид; N,N-(3-тиапентаметилен)гванидино S,S-диоксид; N,N-(3-метил-3-азапентаметилен)гванидино; N,N-(3-етил-3-азапентаметилен)гванидино; N,N-(3-/2-хидроксиетил/-3-азапентаметилен)гванидино; N,N-(3-метилсулфонил-3-азапентаметилен)гванидино; N,N-(2-хидрокситетраметилен)гванидино; N,N-пентаметиленгванидино; N,N-(2-пентетилен)гванидино; N,N-(3-метилпентаметилен)гванидино; N,N-(2-хидроксипентаметилен)гванидино; N,N-(3-хидроксипентаметилен)гванидино; N,N-(3-хидрокси-3-метилпентаметилен)гванидино; N,N-(2-хидроксиметилпентаметилен)гванидино; N,N-(3-хидроксиме-

тилпентаметилен)гванидино; N,N-(3-диметилкарбамоилпентаметилен)гванидино; N,N-(2-метоксипентаметилен)гванидино; N,N-(3-метоксипентаметилен)гванидино; N,N-(3-оксопентаметилен)гванидино; N,N-(3-оксопентаметилен)гванидино; N,N-(3-хидроксииминопентаметилен)гванидино; N,N-(3-метоксииминопентаметилен)гванидино.

10. Съединения с формула I, съгласно всяка от предходните претенции, в която R_5 означава един или повече заместители подбрани от флуоро, метил, метокси или метилтио.

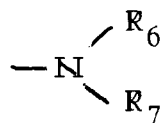
11. Фармацевтични състави съдържащи терапевтично ефективно количество от съединение с формула I, съгласно всяка от предходните претенции, заедно с фармацевтично приемлив разредител или носител.

12. Метод за получаване на съединения с формула I



I

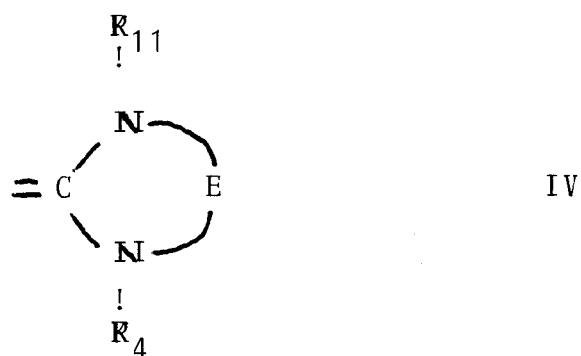
и техните фармацевтично приемливи соли, в която R_1 е фенил по избор заместен с хало, алкил с 1 до 3 въглеродни атома, алкокси с 1 до 3 въглеродни атома, алканойл с 2 до 4 въглеродни атома или група с формула $S(O)_n R_8$, в която $n=0$ или 1 и R_8 е алкилова група с 1 до 3 въглеродни атома; R_2 е група с формула II



II

в която R_6 и R_7 , които са еднакви или различни, са H или алкилова група съдържаща 1 до 4 въглеродни атома; R_3 е H или алифатна група с линейна или разклонена верига съдържаща 1 до 4 въглеродни атома; R_4 е а. H, б. алифатна група с линейна или

разклонена верига съдържаща 1 до 6 въглеродни атома по избор заместена с хидрокси или негово ацилирано производно, с алкокси група съдържаща 1 до 3 въглеродни атома, с алкилтио група съдържаща 1 до 3 въглеродни атома, с по избор алкилирана amino група, с въглероден пръстен съдържащ 3 до 7 въглеродни атома, с пиридил или с циано, в. въглероден пръстен съдържащ 3 до 7 въглеродни атома и по избор заместен с хидрокси при условие, че когато R_3 , R_4 , R_6 са R_7 , не всички са метил, когато R_1 е фенил; или групата R_2 и групата R_3 заедно с въглеродния и азотния атом, към които са прикрепени, образуват хетероцикличен пръстен с формула IV

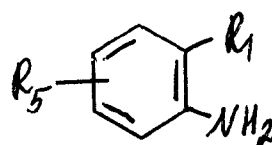


в която R_4 има гореописаните значения с изключение на това, че R_4 не може да бъде H, R_{11} е H или алкилова група съдържаща 1 или 2 въглеродни атома и E е алкиленова група с 2 до 4 въглеродни атома по избор заместена с една или повече алкилови групи съдържащи 1 до 3 въглеродни атома; или R_3 и R_4 заедно с азотния атом, към който са прикрепени, образуват хетероцикличен пръстен с формула V



в която G е алкиленова група с 4 до 6 въглеродни атома по избор прекъсната с кислород, сяра, сулфинил, сулфонил или азот заместен по избор с а. въглероден пръстен съдържащ 3 до 7 въглеродни атома, б. метилсулфонилова група или в. алкилова група съдържаща 1 до 3 въглеродни атома и по избор заместена

с хидроксид или алкокси група съдържаща 1 до 3 въглеродни атома, споменатата алкиленова група е заместена по избор с а. една или повече алкилови групи съдържащи 1 до 3 въглеродни атома и по избор заместена с хидроксид, б. една или повече хидроксидни групи или техни естери, в. една или повече алкокси групи, г. оксо група или нейно производно (например оксим или оксим етер) или д. една или повече групи с формула $S(O)_m R_8$, в която $m=0$ или 1 и R_8 е алкилова група съдържаща 1 до 3 въглеродни атома и R_5 означава Н или един или повече заместители подбрани по избор от хало, алкилова група съдържаща 1 до 4 въглеродни атома, алкокси групи съдържащи 1 до 3 въглеродни атома, трифлуорметил, или група с формула $S(O)_m R_8$, в която m е 0, 1 или 2 и R_8 е алкилова група съдържаща 1 до 3 въглеродни атома; характеризира се с това, че методът включва етапи на А. взаимодействие на аминифенилово съединение с формула VI



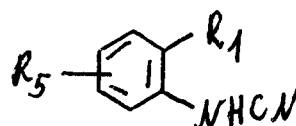
VI

с амид или карбамид с формула $R_2 \cdot CO \cdot NR_3 R_4$, в присъствието на кондензиращо вещество,

Б. взаимодействие на аминифенилово съединение с формула VI (по избор във формата на сол) с циано съединение с формула $R_2 CN$ до получаване на съединения с формула I, в която групата $NR_3 R_4$ е групата NH_2 ,

В. взаимодействие на аминифенилово съединение с формула VI (по избор във формата на сол) с цианамидно съединение с формула $R_3 R_4 NCSN$ до получаване на съединение с формула I, в която R_2 е NH_2 ,

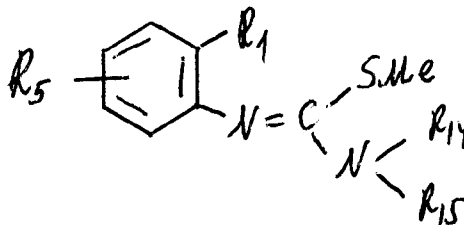
Г. взаимодействие на съединение с формула XIV



XIV

с амин с формула NHR_3R_4 до получаване на съединения с формула I, в която R_2 е NH_2 , или

Д. взаимодействие на съединение с формула XII



XII

в която R_{14} е групата R_6 и R_{15} е групата R_7 , с амин с формула NHR_3R_4 до получаване на съединения с формула I, в която R_2 е групата NR_6R_7 .

13. Метод за лечение на хиперглицемиа хвърктаризиращ се с това, че пациентът се лекува с терапевтично ефективно количество на съединение с формула I, съгласно всяка от предходните претенции от 1 до 10.

14. Приложение на съединения с формула I, съгласно всяка от предходните претенции от 1 до 10, за лечение на диабет.

15. Приложение на съединения с формула I, съгласно всяка от предходните претенции от 1 до 10, за лечение на хиперглицемиа

16. Приложение на съединения с формула I, съгласно всяка от предходните претенции от 1 до 10 за получаване на лечебни състави за лечение на диабет.

17. Приложение на съединения с формула I, съгласно всяка от предходните претенции от 1 до 10, за получаване на лечебни състави за лечение на хиперглицемиа.

18. Съединение съгласно претенция 1, избрано от N-(2-бифенилил)-4-хидроксипиперидин-1-карбоксаимидин, N-(4'-флуоро-2-бифенилил)-4-хидроксипиперидин-1-карбоксаимидин, N-(5-флуоро-2-бифенилил)-4-хидроксипиперидин-1-карбоксаимидин.