

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 781379 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **781379**

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **04.05.1978**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **04.05.1978**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **06.11.1978**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

05.05.1977 GB 18881/77

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Smith Kline & French Laboratories, Mundells, Welwyn Garden City, Hertfordshire, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Durant, Graham John, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 •Miles, Peter Donald, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Menetelmä bisamidiinien valmistamiseksi

Förfarande för framställning av bisamidiner

SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED, Mundells, Welwyn Garden City, Hertfordshire, Englanti

Menetelmä bisamidiinien valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av bisamidiner

Esillä oleva keksintö koskee bisamidiiniyhdisteitä, niiden valmistusta ja niitä sisältäviä farmaseuttisia seoksia.

Useat fysiologisesti aktiiviset aineet kehittävät biologiset vaikutuksensa vaikuttamalla määrättyihin kohtiin, joita nimitetään reseptoreiksi. Histamiini on tällainen aine ja sillä on monenlaisia biologisia vaikutuksia. Tällaiset histamiinin biologiset vaikutukset, joita estävät sellaiset lääkkeet, joita nimitetään tavallisesti "antihistamiineiksi" ja joista mepyramiini, difenhydramiini ja kloorifeniramiini ovat tyypillisiä esimerkkejä, välittyvät histamiini- H_1 -reseptorien kautta. Kuitenkaan eivät muutamit muut histamiinin biologiset vaikutukset esty "antihistamiinien" vaikutuksesta ja tämän tyyppiset vaikutukset, joita estää burimamidi, välittyvät reseptorien välityksellä, joita nimitetään histamiini- H_2 -reseptoreiksi, ja joita voidaan nimittää sellaisiksi histamiinireseptoreiksi, joita mepyramiini ei salpaa, mutta jotka purimamidi salpaa. Sellaisia yhdisteitä, jotka salpaavat histamiini- H_2 -reseptoreita, nimitetään histamiini- H_2 -antagonisteiksi.

Histamiini- H_2 -reseptorien salpaamisella on arvoa estettäessä sellai-

set histamiinin biologiset vaikutukset, joita "antihistamiinit" eivät estä. Histamiini- H_2 -antagonistit ovat tämän johdosta käyttökelpoisia esimerkiksi mahahapon erityksen estoaineina, tulehdukseen estoaineina ja myös sellaisina aineina, jotka vaikuttavat sydänverisuonijärjestelmässä esimerkiksi histamiinin vaikutuksen estämiseksi verenpaineeseen.

Keksinnön mukaiset bisamidiiniyhdisteet ovat histamiini- H_2 -antagonisteja.

Brittiläisissä patenttijulkaisuissa 1 338 169, 1 397 436, 1 398 426, 1 421 792, 1 496 787 ja 1 497 260 sekä saksalaisessa kuulutusjulkaisussa 2 634 433 on esitetty yhdisteet, joilla on rakenne 1



jossa kaavassa Het on typpipitoinen 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas, kuten imidatsoli, pyridiini, tiatsoli, isotiatsoli, oksatsoli, isoksatsoli, triatsoli tai tiadiatsoli, joka on mahdollisesti substituoitu alempi alkyylillä, hydroksilla, alempi alkoksilla, halogeeneilla, trifluorimetyylillä tai aminolla, m on 0, 1 tai 2 ja n on 2 tai 3 niin, että summa $m + n$ on 3 tai 4, Z on rikki tai metyleeniryhmä, X on rikki, CHNO_2 tai NY, jossa Y on vety, hydroksi, alempi alkyyli, syano tai CONH_2 , ja R on vety tai alempi alkyyli, käyttökelpoisina histamiini- H_2 -antagonisteina. Rakenteen 1 mukainen spesifinen yhdiste on simetidiini (N-syano-N'-metyyli-N"- $\sqrt{2}$ -(5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyyllitio)-etyyliamino $\sqrt{7}$ guanidiini), josta on tullut tavanomainen lääke, jota käytetään pohjukaissuolen ja mahahaavojen käsittelyssä. Samankaltaisia yhdisteitä, joilla on rakenne 2

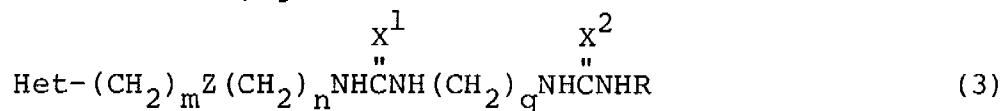


jossa kaavassa q on 2-8 ja jossa täten on kaksi amidiiniryhmää -NH-C-NH- ja kaksi substituenttia, joista kumpikin liittyy heterosykliseen osaan, on esitetty histamiini- H_2 -antagonisteina brittiläisessä patenttijulkaisussa 1 493 921 ja saksalaisissa kuulutusjulkaisuissa 2 733 951, 2 733 952 ja 2 733 953.

Nyt on todettu, että sarja yhdisteitä, joissa ryhmä R rakenteessa 1, on korvattu ryhmällä $-(\text{CH}_2)_q\overset{\overset{\text{X}}{\parallel}}{\text{NHCNHR}}$, jossa kaavassa q on kokonaisluku 2-12, on käyttökelpoinen histamiini- H_2 -antagonistinen aktiivisuus.

Tämä käsittää uuden yhdisteryhmän, joilla on huomattavan erilainen kemiallinen rakenne edellä esitettyihin yhdisteisiin verrattuna, koska niissä on kaksi amidiiniryhmää yhtä heterosyklistä substituenttia kohden ja niillä on samankaltainen aktiivisuus kuin simetidiinillä, vaikka molekyylin kaksiemäksinen rakenne ei ole parillinen kuten edellä mainituissa julkaisuissa. Esimerkiksi eräs keksinnön mukainen yhdiste 1- $\overline{\text{N}}'$ -syano-N''-(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyylitio)-etyyli)guanidino-2- $\overline{\text{N}}'$ -syano-N''-metyyliguanidino-etaani on erittäin aktiivinen annosteltuna intravenööttisesti rotille mahahapon erityskokeen aikana.

Esillä olevan keksinnön avulla aikaansaadaan menetelmä bisamidiiniyhdisteiden valmistamiseksi, joilla on rakenne 3



jossa

Het on 5- tai 6-jäseninen täysin tyydyttämätön heterosyklinen osa, jossa on vähintään 1 typpi-atomi, ja joka mahdollisesti on substituoitu alempi alkyylillä, trifluorimetyylillä, hydroksimetyylillä, halogeeneilla, hydroksilla, alempi alkoksilla tai aminolla,

Z on rikki tai metyleeni,

m on 0, 1 tai 2, n on 2 tai 3 ja m + n on 3 tai 4,

R on vety tai alempi alkyyli,

kumpikin ryhmistä X^1 ja X^2 on rikki, nitrometyleeniryhmä CHNO_2 tai iminoryhmä NY , jossa Y on vety, hydroksi, alempi alkyyli, syano tai karbamoyyli CONH_2 ja

q on 2-12

jossa menetelmässä yhdiste, jolla on kaava $\text{Het}-(\text{CH}_2)_m\text{E}$, jossa E on kloori, bromi tai aryylisulfonyylioksi, $\text{Z}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $\text{Z}(\text{CH}_2)_n\text{NHCX}^1\text{SA}$, $\text{Z}(\text{CH}_2)_n\text{NHCX}^1\text{NH}(\text{CH}_2)_q\text{NH}_2$ tai $\text{Z}(\text{CH}_2)_n\text{NHCX}^1\text{NH}(\text{CH}_2)_q\text{NHCX}^2\text{SA}$ saatetaan reagoimaan sellaisen yhdisteen kanssa, jolla on kaava GNHR , jossa G on $\text{HS}(\text{CH}_2)_n\text{NHCX}^1\text{NH}(\text{CH}_2)_q\text{NHCX}^2-$, $\text{ASCX}^1\text{NH}(\text{CH}_2)_q\text{NHCX}^2-$, $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_q\text{NHCX}^2-$, ASCX^2- tai vety, joissa kaavoissa A on alempi alkyyli, aryyylitio, aralkyyylitio, alempi alkoksi, aryylioksi tai alkyylisulfinyyli ja kumpikin ryhmistä X^1 ja X^2 on S, CHNO_2 , NH (suojattu NH mukaanluettuna) tai NCN edellyttäen, että kun E on kloori Z on rikki, ja tarvittaessa, mikäli reaktiotuotteessa X^1 ja/tai X^2 on (a) S, se muutetaan alkyloimisen ja reaktion avulla joko hydroksyyliamiinin kanssa sellaisen yhdisteen muodostamiseksi, jossa X^1 ja/tai X^2 on NOH,

tai primäärisen alempi alkyyliamiinin kanssa sellaisen yhdisteen muodostamiseksi, jossa X^1 ja/tai X^2 on NY ja Y on alempi alkyyli, (b) NCN, tämä hydrolysoidaan yhdisteen saamiseksi, jossa X^1 ja/tai X^2 on karbamoyyli tai NH, ja (c) suojattu NH, tämä saatetaan suojarahmnan poistovaiheeseen sellaisen yhdisteen muodostamiseksi, jossa X^1 ja/tai X^2 on vapaa NH.

Rakenne 3 kuvaa useita tautomeerisia muotoja, joissa nämä yhdisteet voivat esiintyä.

Nämä yhdisteet ovat emäksisiä ja ne voidaan valmistaa happoadditio-suolojensa samoin kuin vapaiden emästen muodossa. Samalla tavoin, mikäli yhdisteessä on iminoryhmä NH, voidaan se valmistaa suojatussa muodossa, josta vapaa iminoryhmä voidaan helposti regeneroida poistamalla suojaryhmä. Eräs esimerkki suojaryhmästä on bentsoyyli, joka voidaan poistaa helposti happohydrolyysin avulla. Iminoryhmä suojatussa muodossa on ilmeinen vapaan iminoryhmän kemiallinen ekvivalentti. Ryhmä NCN voidaan muuttaa ryhmäksi NH hydrolyysin avulla, mutta tässä selityksessä sitä ei katsota suojatuksi iminoryhmäksi.

Tässä selityksessä tarkoitetaan "alempi alkyyllillä" ja "alempi alkoksilla" alkyyli- tai alkoksiryhmää, jossa on 1-4 hiiliatomia. Se voi olla suora tai haarautunut.

Esimerkkejä heterosyklisistä ryhmistä Het ovat imidatsoli, pyridiini, tiatsoli, isotiatsoli, oksatsoli, isoksatsoli, 1,2,4-triatsoli ja 1,3,4-tiadiatsoli. Ryhmä $(CH_2)_m$ on edullisesti kiinnittynyt heterosyklisen osan hiiliatomiin nitroatomin viereen. Heterosyklinen Het on edullisesti imidatsoli, erikoisesti Het on 2- tai 4-imidatsolyyli, joka mahdollisesti on substituoitu alempi alkyyllillä (erikoisesti metyyllillä), halogeenilla (erikoisesti kloorilla tai bromilla), trifluorimetyyllillä tai hydroksimetyyllillä. Erittäin arvokkaita ovat sellaiset yhdisteet, joissa Het on 5-metyyli-4-imidatsolyyli-ryhmä. Muita sopivia ryhmiä ovat 2-pyridyyli, joka mahdollisesti on substituoitu alempi alkyyllillä (erikoisesti metyyllillä), alempi alkoksilla (erikoisesti metoksilla), halogeenilla (erikoisesti kloorilla tai bromilla), aminolla tai hydroksilla, 2-tiatsolyyli, 3-isotiatsolyyli, joka mahdollisesti on substituoitu kloorilla tai bromilla, 3-(1,2,5)-tiatsolyyli, joka mahdollisesti on substituoitu

kloorilla tai bromilla, ja 2-(5-amino-1,3,4-tiadiatsolyyli). Tällöin m on edullisesti 1, Z on rikki ja n on 2. X^1 ja X^2 voivat olla erilaisia, mutta ovat edullisesti samanlaisia erikoisesti kun X^1 ja X^2 ovat molemmat NY ja Y on vety tai syano ja kun X^1 ja X^2 ovat molemmat CHNO_2 . R on edullisesti metyyli, ja muita esimerkkejä ryhmästä R ovat etyyli ja n-propyyli. Tällöin q on edullisesti 2 tai 8.

Esimerkkejä näistä yhdisteistä ovat seuraavat:

1- $\overline{\text{N}}'$ -(2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyylitio)etyyli)guanidino-7-2- $\overline{\text{N}}'$ -syano-N"-metyyliguanidino-7-etaani,

1- $\overline{\text{N}}'$ -(2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyylitio)etyyli)guanidino-7-8- $\overline{\text{N}}'$ -syano-N"-metyyliguanidino-7-oktaani,

1- $\overline{\text{N}}'$ -syano-N"-(2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyylitio)etyyli)-guanidino-7-2- $\overline{\text{N}}'$ -syano-N"-metyyliguanidino-7-etaani, ja

1- $\overline{\text{N}}'$ -syano-N"-(2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyylitio)etyyli)-guanidino-7-8- $\overline{\text{N}}'$ -syano-N"-metyyliguanidino-7-oktaani.

Rakenteen 3 mukaisia bisamidiinejä, joissa Z on rikki, voidaan valmistaa menetelmällä, jossa rakenneyksiköt, joita ovat $\text{Het}-(\text{CH}_2)_m^-$, $-\text{Z}(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$, $-\text{CX}^1-$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_q\text{NH}-$, $-\text{CX}^2-$ ja $-\text{NHR}$ (merkitään vastavasti yksikköinä 1, 2, 3, 4, 5 ja 6), yhdistetään toisiinsa oikeassa järjestyksessä käyttäen reagensseina yhdisteitä, joilla on seuraava rakenne

yksikkö 1	Het- $(\text{CH}_2)_m\text{Cl}$
" 2	$\text{HS}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$
" 3	$(\text{MeS})_2\text{CX}^1$
" 4	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_q\text{NH}_2$
" 5	$(\text{MeS})_2\text{CX}^2$
" 6	NH_2R

jolloin tarvittaessa toinen tai molemmat ryhmät X^1 ja X^2 vaihdetaan keskenään niin, että lopputuotteeseen saadaan halutut ryhmät X^1 ja X^2 .

Täten yksikön 1 reagenssi voidaan saattaa reagoimaan yksikön 2 reagenssin kanssa tunnetulla menetelmällä niin, että saadaan yksiköiden yhdistelmä 12, jolla on kaava $\text{Het}(\text{CH}_2)_m\text{S}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$; ja tämä voidaan saattaa reagoimaan tunnetuilla menetelmillä yksikköreagenssin 3

kanssa niin, että saadaan yhdistelmä 123, jolla on rakenne $\text{Het}(\text{CH}_2)_m\text{S}(\text{CH}_2)_n\text{NHCX}^1\text{SMe}$; ja tämä voidaan saattaa sitten reagoimaan tunnetuilla menetelmillä yksikköreagenssin 4 kanssa, jolloin saadaan yhdistelmä 1234, jolla on rakenne $\text{Het}(\text{CH}_2)_m\text{S}(\text{CH}_2)_n\text{NHCX}^1\text{NH}(\text{CH}_2)_q\text{NH}_2$; ja tunnettuja menetelmiä käyttäen tämä voidaan saattaa reagoimaan yksikköreagenssin 5 kanssa niin, että saadaan yksikköyhdistelmä 12345, jolla on rakenne $\text{Het}(\text{CH}_2)_m\text{S}(\text{CH}_2)_n\text{NHCX}^1\text{NH}(\text{CH}_2)_q\text{NHCX}^2\text{SMe}$; ja lopuksi tämä voidaan saattaa reagoimaan tunnetuilla menetelmillä yksikköreagenssin 6 kanssa, jolloin saadaan yksikköyhdistelmä 123456, joka on kaavan 3 mukainen bisamidiini.

Yksikköreagensseilla on ilmeiset kemialliset ekvivalenttinsa, joita voidaan käyttää niiden sijasta. Niinpä voidaan Cl yksikköreagenssissa 1 korvata bromilla tai aryyylisulfonyylioksilla (tai muilla poistuvilla ryhmillä, jotka on esitetty US-patenttijulkaisussa 4 013 678), ja yksikköreagensseissa 3 ja 5 metyyylitioryhmä voidaan korvata alemmalla alkyylitio-, aryyylitio-, bentsyylitio-, alempi alkoksi-, aryylioksi- tai metyyylisulfinyyli MeSO-ryhmällä.

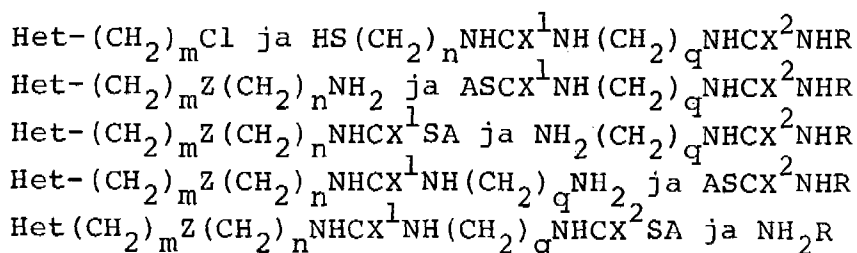
Yhdistämisjärjestys voi olla suunnaltaan vastakkainen lähtien yksikköreagensseista 5 ja 6, jolloin saadaan yhdistelmä 56, jolla on kaava MeSCX^2NHR , ja lisäämällä yksiköt 4, 3, 2 ja 1 tässä järjestyksessä. Lisäksi sarjan rakentaminen voi alkaa käyttäen mitä hyvänsä muuta yksikköyhdistelmää, esimerkiksi saattamalla reagenssit 4 ja 5 reagoimaan, jolloin saadaan yhdistelmä 45 $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_q\text{NHCX}^2\text{SMe}$, ja lisäämällä peräkkäin yksiköt 6, 3, 2 ja 1. Mikäli X^1 ja X^2 ovat samanlaiset, voidaan samaa yksikköreagenssia käyttää yksiköiden 3 ja 5 lisäämiseksi samanaikaisesti diamiinin aikaansaamaan yksikköön 4. Jäljempänä esitetyt esimerkit kuvaavat erilaisia yhdistelmäsarjoja: esimerkiksi esimerkit 20, 31 ja 32 esittävät yhdessä sarjoja 4 + 56, 3 + 456, 2 + 3456 ja 1 + 23456.

Yhdistelmäsarja alkaa edullisesti yksiköllä 12, jolla on rakenne $\text{Het}-(\text{CH}_2)_m\text{S}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ (saadaan tunnetuilla menetelmillä) ja bisamidiini muodostetaan tästä. Valmistettaessa sellaisia kaavan 3 mukaisia bisamidiineja, joissa Z on metyleeni, käytetään yhdistelmäyksikköä 12 (saadaan hyvin tunnetuilla menetelmillä), ja käytetty käsittelyvaihesarja on muussa suhteessa analoginen siihen verrattuna, jota käytetään sellaisia bisamidiineja valmistettaessa, joissa Z on rikki.

On pidettävä huolta siitä, ettei käytetä sellaista sarjaa, jossa jokin yksikköreagenssi tai niiden yhdistelmä ei sovellu yhteen jonkin toisen kanssa johtuen sivureaktioista toisessa reagenssissa olevien ryhmien X^1 tai X^2 kanssa. Niinpä yksikköreagenssi tai yhdistelmä, joka sisältää reaktiokykyisen ryhmän $-SMe$, on taipuvainen reagoimaan ryhmän X^1 tai X^2 kanssa yksikköreagenssissa tai yhdistelmässä mikäli tämä on vapaa iminoryhmä NH , ja tätä on vältettävä käyttämällä sellaista reagenssia, jossa on suojattu iminoryhmä, esimerkiksi bentsoyyli-imino $NCOPh$. Muut reaktiokykyiset ryhmät, esimerkiksi heterosyklisen osan aminosubstituentti, voidaan suojata tilapäisesti.

Mikäli ryhmät X^1 ja/tai X^2 ovat bisamidiinissa NY , jossa Y on hydroksi tai alempi alkyyli, muodostetaan ne vastaavista yhdisteistä, joissa X^1 ja/tai X^2 on rikki (jolloin X^1 eikä X^2 ole NH) alkyloimalla välituote-alkyyliytioyhdisteiksi esimerkiksi metanolipitoisella kloorivedyllä tai metyylijodidilla, ja hydrolysoimalla tai reaktion avulla hydroksyyliamiinin tai vastaavan primäärisen alkyyliamiinin kanssa. Mikäli bisamidiineissa X^1 ja X^2 ovat $NCONH_2$, saadaan nämä käyttämällä sellaisten vastaavien yhdisteiden osittaista hydrolyysiä, joissa X^1 ja X^2 on NCN . Bisamidiineja, joissa X^1 ja/tai X^2 ovat NH , voidaan myös saada hydrolysoimalla sellaisia yhdisteitä, joissa X^1 ja/tai X^2 on NCN tai $NCOPh$.

Menetelmä, jossa käytetään täydentäviä reagenssipareja



vastaa päätösvaiheita sellaisessa reaktiosarjassa, joka on kuvattu aikaisemmin rakenneyksikön 1 yhdistelmänä yksiköiden 23456 kanssa, 12 yksiköiden 3456 kanssa, 123 yksiköiden 456 kanssa, 1234 yksiköiden 56 kanssa ja 12345 yksikön 6 kanssa.

Kussakin tapauksessa kysymyksessä oleva reaktio käsittää sidoksen muodostamisen hiilen ja heteroatomien välillä eliminoimalla ryhmät liitoskohdasta, jolloin ensimmäisessä parissa reaktio eliminoi $HCl:n$ (käytännössä $NaCl:n$ muodossa), jolloin aikaansaadaan $C-S$ sidoksen muodostuminen ja muut reaktiot eliminoivat yhdisteen ASH , jolloin aikaansaadaan $C-N$ sidoksen muodostuminen.

Ilmeisten kloorin kemiallisten ekvivalenttien käyttö (kuten bromin ja aryylisulfonyylioksin) ja ryhmän SA (kuten aryyylitio, aralkyyli-tio, alempi alkoksi, aryylioksi ja alkyylisulfinyyli) käyttö tässä menetelmässä, on katsottava keksinnön piiriin kuuluvaksi.

Sellaisia välituotteita, jotka ovat sopivia käytettäväksi lähtöai-neina viimeisen vaiheen reaktiossa, on kuvattu brittiläisissä patenttijulkaisuissa 1 305 547, 1 338 169, 1 397 436 ja 1 421 792, sekä US-patenttijulkaisussa 3 013 678. A on edullisesti metyyli-ryhmä.

Rakenteen 3 mukaisia yhdisteitä, joissa X^1 ja/tai X^2 on NCN, voidaan valmistaa myös vastaavista yhdisteistä, joissa X^1 ja/tai X^2 on rikki (jolloin X^1 eikä X^2 ole NH) alkyloimalla ja saattamalla saatu alkyyli-tioyhdiste reagoimaan syanamidin ja voimakkaan emäksen, kuten nat-riummetoksidin tai kalium-t-butoksidin, kanssa, tai saattamalla syanamidin suola reagoimaan raskaan metallin, kuten lyijyn, kadmiu-min tai elohopean kanssa jossain liuottimessa, kuten asetonitrii-lissä tai dimetyyliformamidissa.

Muutettaessa rakenteen 3 mukainen yhdiste, jossa X^1 ja/tai X^2 on NCN, sellaiseksi vastaavaksi yhdisteeksi, jossa ne ovat NCONH_2 ja NH, voidaan käyttää happohydrolyysiä varovaisissa reaktio-olosuhteis-sa osittaisen hydrolyysin aikaansaamiseksi tai voimakkaampia olosuhteita täyden hydrolyysin aikaansaamiseksi.

Muutettaessa rakenteen 3 mukainen yhdiste, jossa X^1 ja/tai X^2 ovat suojattuja NH-ryhmiä, sellaiseksi vastaavaksi yhdisteeksi, jossa ne ovat vapaita iminoryhmiä, käytetään olosuhteita, jotka ovat sopivia suojaryhmän poistamiseksi. Bentsoyyliryhmän poistamiseksi voidaan käyttää esimerkiksi happohydrolyysiä.

Rakenteen 3 mukaiset yhdisteet, jotka ovat farmakologisesti aktiivi-sia, ovat muut kuin ne yhdisteet, joissa X^1 ja X^2 ovat suojattuja iminoryhmiä. Nämä viimeainitut ovat käyttökelpoisia välituotteita aktiivisten yhdisteiden valmistamiseksi. Nämä aktiiviset yhdisteet salpaavat histamiini- H_2 -reseptorit, so. ne estävät histamiinin biologiset vaikutukset, joita "antihistamiinit", kuten mepyramiini, eivät estä, mutta jotka burimamidi estää. Ne estävät esimerkiksi histamiinin stimuloiman mahahapon erityksen rottien perfusoiduista

mahalaukuista puretaani-anestesiaa käytettäessä annoksina 0,5-256 mikromoolia kilogrammaa kohden intravenööttisesti. Niiden aktiivisuus histamiini- H_2 -antagonistisina aineina voidaan myös todeta niiden kyvyn perusteella estää histamiinin muita vaikutuksia joita histamiini- H_1 -reseptorit eivät välitä. Ne estävät esimerkiksi histamiinin vaikutuksen eristettyyn marsun atriumiin ja eristettyyn rotan uterukseen. Ne estävät mahahapon erittymisen ja myös pentagastriinin tai ruoan stimuloiman erittymisen. Tavallisessa kokeessa, esimerkiksi mitattaessa verenpaine anestetoidusta kissasta, ne estävät annoksina 0,5-256 mikromoolia kilogrammaa kohden intravenööttisesti histamiinin verisuonia laajentavan vaikutuksen. Näiden yhdisteiden tehokkuutta kuvataan sellaisen tehokkaan annoksen avulla, joka aikaansaa mahahapon 50 %:sen erittymisen estymisen anestetoiduissa rotissa ja histamiinin avulla aikaansaadun takykardian 50 %:sen estymisen eristetyssä marsun atriumissa (pienempi kuin 10^{-4} molaarinen).

Terapeuttista käyttöä varten annostellaan farmakologisesti aktiivisia yhdisteitä tavallisesti sellaisena farmaseuttisena seoksena, joka sisältää ainakin yhden tällaisen yhdisteen emäksisessä muodossa tai additiosuolan muodossa farmaseuttisesti sopivan hapon kanssa, ja yhdessä farmaseuttisesti sopivan laimennus- tai kantaja-aineen kanssa. Tällaisia additiosuoloja ovat sellaiset, jotka on muodostettu kloorivety-, bromivety-, jodivety-, rikki- ja maleiinihappojen kanssa, ja ne voivat olla sopivasti muodostetut vastaavista emäksistä tavanomaisilla menetelmillä, esimerkiksi käsittelemällä emästä hapolla alemmassa alkanolissa tai käyttämällä ioninvaihtohartseja halutun suolan muodostamiseksi joko suoraan emäksestä tai erilaisesta additiosuolasta.

Käytetty farmaseuttinen kantaja-aine voi olla kiinteä tai nestemäinen. Esimerkkejä kiinteistä kantaja-aineista ovat laktoosi, terra alba, sakkaroosi, talkki, gelatiini, agar, pektiini, akaasia, magnesiumstearaatti ja steariinihappo. Esimerkkejä nestemäisistä kantaja-aineista ovat siirappi, maapähkinäöljy, oliiviöljy ja vesi.

Kiinteätä kantaja-ainetta käytettäessä seos voidaan valmistaa tablettin, kapselin, rakeen tai suspension muotoon. Kiinteän kantajan määrä annosyksikössä on tavallisesti noin 25-300 mg. Nestemäistä kantajaa käytettäessä voi seos olla siirapin, emulsion, pehmeän gelatiinikapselin, esimerkiksi ampullissa olevan steriilin injektio-

tavan nesteen tai vesipitoisen tai vettä sisältämättömän nestemäisen suspension muodossa. Farmaseuttiset seokset valmistetaan tavanomaisella tavalla, joihin sisältyvät sellaiset menetelmät, kuten sekoittaminen, rakeistaminen ja puristaminen, tai aineosien liuottaminen halutusta valmistustavasta riippuen.

Aktiivista aineosaa on näissä seoksissa tehokas määrä salpaamaan histamiini- H_2 -reseptorit. Kukin annosyksikkö sisältää edullisesti aktiivista aineosaa määrässä noin 50-250 mg.

Keksinnön avulla aikaansaadaan menetelmä histamiini- H_2 -reseptorien salpaamiseksi, joka käsittää aktiivisen yhdisteen annostelun tai sitä sisältävän farmaseuttisen seoksen annostelun.

Aktiivista aineosaa annostellaan edullisesti 1-6 kertaa vuorokaudessa. Päivittäinen annos on tavallisesti noin 150-1500 mg.

Annostustapa voi olla oraalinen tai parenteraalinen.

Keksintöä kuvataan seuraavien esimerkkien avulla, joissa lämpötilat ovat $^{\circ}C$.

Esimerkki 1

$N-\sqrt{2}-((5\text{-metyyli-4-imidatsolyyli})\text{metyylitio})\text{etyyli}\overline{7}\text{-S-metyyli-isotiourea}$ hydrojodidia (3,72 g) ja $N-(2\text{-aminoetyyli})\text{-N}'\text{-syano-N''-metyyliquanidiiniä}$ (1,41 g) liuotettiin isopropyylialkoholiin (25 ml) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 6 tuntia. Liuoksen annettiin jäähtyä ja kiteytynyt kiinteä aine erotettiin suodattamalla ja kiteytettiin uudelleen etanoli/isopropyylialkoholista, jolloin saatiin $1-\sqrt{N}'-(2-(5\text{-metyyli-4-imidatsolyyli})\text{metyylitio})\text{etyyli}-\text{guanidino}\overline{7}-2-\sqrt{N}'\text{-syano-N''-metyyliquanidino}\overline{7}\text{etaania}$ hydrojodidina (1,8 g), sp. 164-165 $^{\circ}$: Todettu: C 33,85; H 5,3; N 26,8; S, 6,8; I 27,15. $C_{13}H_{23}N_9S.HI$ vastaa: C 33,55; H 5,2; N 27,1; S 6,9; I 27,3 %.

Esimerkki 2

(a) Saatettaessa $N\text{-syano-N}'-\sqrt{2}-((5\text{-metyyli-4-imidatsolyyli})\text{metyylitio})\text{etyyli}\overline{7}\text{-S-metyyli-isotiourea}$ reagoimaan ylimäärin käytetyn 1,2-diaminoetaanin kanssa huoneen lämpötilassa saatiin $N\text{-syano-N}'-(2\text{-aminoetyyli})\text{-N''}-\sqrt{2}-((5\text{-metyyli-4-imidatsolyyli})\text{-metyylitio})\text{-}$

etyyli $\overline{7}$ guanidiiniä, sp. 164-167°.

(b) Kohdasta (a) saatua tuotetta (8,4 g) ja N-syanodimetyyli-ditioimidokarbonaattia (5,8 g) liuotettiin isopropyylialkoholiin (50 ml) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 1 tunti ja sen annettiin jäähtyä. Kiinteä aine erotettiin suodattamalla, pestiin eetterillä ja kiteytettiin uudelleen metanolista, jolloin saatiin N-syano-N'- $\overline{2}$ -(N-syano-S-metyyli-isotioureido)etyyli $\overline{7}$ -N"- $\overline{2}$ -((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyyllitio)etyyli $\overline{7}$ guanidiinia (8,1 g), sp. 115-116°. Tämä viimeainittu yhdiste (4,05 g) liuotettiin 50 ml:aan 33 %:sta metyyliamiinin etanoliliuosta ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 3 tuntia ja haihdutettiin öljyksi. Kiteytettäessä isopropyylialkoholin vesiliuoksesta ja kiteytettäessä uudelleen vedestä saatiin 1'- $\overline{N}$ '-syano-N"-(2-(5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyyllitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ -2- $\overline{N}$ '-syano-N"-metyylliguanidino $\overline{7}$ etaania (1,0 g), sp. 120-124°. Todettu: C 46,35; H 6,1; N 38,7; S 8,8. $C_{14}H_{22}N_{10}S$ vastaa: C 46,4; H 6,1; N 38,7; S 8,9%.

Esimerkit 3-13

Menetelmä suoritettiin samalla tavoin kuin esimerkissä 1, mutta käyttäen vastaavia määriä kutakin seuraavista yhdisteistä N- $\overline{2}$ -((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyyllitio)etyyli $\overline{7}$ -S-metyyli-isotioureaan sijasta:

N- $\overline{2}$ -((4-imidatsolyyli)metyyllitio)etyyli $\overline{7}$ -S-metyyli-isotiourea
 N- $\overline{2}$ -((5-bromi-4-imidatsolyyli)metyyllitio)etyyli $\overline{7}$ -S-metyyli-isotiourea
 N- $\overline{2}$ -((3-kloori-2-pyridyyli)metyyllitio)etyyli $\overline{7}$ -S-metyyli-isotiourea
 N- $\overline{2}$ -((3-metoksi-2-pyridyyli)metyyllitio)etyyli $\overline{7}$ -S-metyyli-isotiourea
 N- $\overline{2}$ -((2-tiatsolyyli)metyyllitio)etyyli $\overline{7}$ -S-metyyli-isotiourea
 N- $\overline{2}$ -((3-isotiatsolyyli)metyyllitio)etyyli $\overline{7}$ -S-metyyli-isotiourea
 N- $\overline{2}$ -((2-oksatsolyyli)metyyllitio)etyyli $\overline{7}$ -S-metyyli-isotiourea
 N- $\overline{2}$ -((3-isoksatsolyyli)metyyllitio)etyyli $\overline{7}$ -S-metyyli-isotiourea
 N- $\overline{2}$ -((2-(1,3,4)-tiadiatsolyyli)metyyllitio)etyyli $\overline{7}$ -S-metyyli-isotiourea
 N- $\overline{2}$ -((3-(1,2,4)-triatsolyyli)metyyllitio)etyyli $\overline{7}$ -S-metyyli-isotiourea ja
 N- $\overline{4}$ -(4-imidatsolyyli)butyyli $\overline{7}$ -S-metyyli-isotiourea.

Tällöin saatiin seuraavat tuotteet:

Esimerkin n:o

3. 1- $\overline{N}'$ -(2-((4-imidatsolyyli)metyylitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ -2- $\overline{N}'$ -syano-N"-metyyliguanidino $\overline{7}$ etaani
4. 1- $\overline{N}'$ -(2-((5-bromi-4-imidatsolyyli)metyylitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ -2- $\overline{N}'$ -syano-N"-metyyliguanidino $\overline{7}$ etaani
5. 1- $\overline{N}'$ -(2-((3-kloori-2-pyridyyli)metyylitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ -2- $\overline{N}'$ -syano-N"-metyyliguanidino $\overline{7}$ etaani
6. 1- $\overline{N}'$ -(2-((3-metoksi-2-pyridyyli)metyylitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ -2- $\overline{N}'$ -syano-N"-metyyliguanidino $\overline{7}$ etaani
7. 1- $\overline{N}'$ -(2-((2-tiatsolyyli)metyylitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ -2- $\overline{N}'$ -syano-N"-metyyliguanidino $\overline{7}$ etaani
8. 1- $\overline{N}'$ -(2-((3-isotiatsolyyli)metyylitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ -2- $\overline{N}'$ -syano-N"-metyyliguanidino $\overline{7}$ etaani
9. 1- $\overline{N}'$ -(2-((2-oksatsolyyli)metyylitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ -2- $\overline{N}'$ -syano-N"-metyyliguanidino $\overline{7}$ etaani
10. 1- $\overline{N}'$ -(2-((3-isoksatsolyyli)metyylitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ -2- $\overline{N}'$ -syano-N"-metyyliguanidino $\overline{7}$ etaani
11. 1- $\overline{N}'$ -(2-((2-(1,3,4)-tiadiatsolyyli)metyylitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ -2- $\overline{N}'$ -syano-N"-metyyliguanidino $\overline{7}$ etaani
12. 1- $\overline{N}'$ -(2-((3-(1,2,4)-triatsolyyli)metyylitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ -2- $\overline{N}'$ -syano-N"-metyyliguanidino $\overline{7}$ etaani
13. 1- $\overline{N}'$ -(4-(4-imidatsolyyli)butyyli)guanidino $\overline{7}$ -2- $\overline{N}'$ -syano-N"-metyyliguanidino $\overline{7}$ etaani

Esimerkit 14-19

Käytettäessä N-syano-N'- $\overline{2}$ -((5-metyyli-4-imidatsolyyli)-metyylitio)-etyyli $\overline{7}$ -S-metyyli-isotioureaa esimerkin 2(a) mukaisessa menetelmässä ja seuraavia yhdisteitä: 1,3-diaminopropaani, 1,4-diaminobutaani, 1,7-diaminoheptaani, 1,8-diamino-oktaani, 1,10-diaminodekaani ja 1,12-diaminododekaani, saadaan vastaavasti seuraavat yhdisteet:

N-syano-N'-(3-aminopropyyli)-N"- $\overline{2}$ -((5-metyyli-4-imidatsolyyli)-metyylitio)etyyli $\overline{7}$ guanidiini

N-syano-N'-(4-aminobutyyli)-N"- $\overline{2}$ -((5-metyyli-4-imidatsolyyli)-metyylitio)etyyli $\overline{7}$ guanidiini, sp. 109-1110

N-syano-N'-(7-aminoheptyyli)-N"- $\overline{2}$ -((5-metyyli-4-imidatsolyyli)-metyylitio)etyyli $\overline{7}$ guanidiini, sp. 84-87^o

N-syano-N'-(8-amino-oktyyli)-N"- $\overline{2}$ -((5-metyyli-4-imidatsolyyli)-metyylitio)etyyli $\overline{7}$ guanidiini, sp. 122-124^o

N-syano-N'-(10-aminodekyyli)-N"- $\overline{2}$ -((5-metyyli-4-imidatsolyyli)-metyylitio)etyyli $\overline{7}$ guanidiini

N-syano-N'-(12-aminodekyyli)-N"- $\overline{2}$ -((5-metyyli-4-imidatsolyyli)-metyyllitio)etyyli $\overline{7}$ guanidiini.

Saatettaessa nämä tuotteet reagoimaan ensin N-syanodimetyylliditio-imidokarbonaatin kanssa ja tämän jälkeen metyyliamiinin kanssa esimerkissä 2(b) kuvatulla menetelmällä saadaan seuraavat tuotteet:

Esimerkin n:o

14. 1- $\overline{N}$ '-syano-N"-(2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyyllitio)etyyli)-guanidino $\overline{7}$ -3- $\overline{N}$ '-syano-N"-metyylliguanidino $\overline{7}$ propaani
15. 1- $\overline{N}$ '-syano-N"-(2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyyllitio)etyyli)-guanidino $\overline{7}$ -4- $\overline{N}$ '-syano-N"-metyylliguanidino $\overline{7}$ butaani
16. 1- $\overline{N}$ '-syano-N"-(2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyyllitio)etyyli)-guanidino $\overline{7}$ -7- $\overline{N}$ '-syano-N"-metyylliguanidino $\overline{7}$ heptaani
17. 1- $\overline{N}$ '-syano-N"-(2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyyllitio)etyyli)-guanidino $\overline{7}$ -8- $\overline{N}$ '-syano-N"-metyylliguanidino $\overline{7}$ oktaani, sp. 79-81°
18. 1- $\overline{N}$ '-syano-N"-(2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyyllitio)etyyli)-guanidino $\overline{7}$ -10- $\overline{N}$ '-syano-N"-metyylliguanidino $\overline{7}$ dekaani
19. 1- $\overline{N}$ '-syano-N"-(2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyyllitio)etyyli)-guanidino $\overline{7}$ -12- $\overline{N}$ '-syano-N"-metyylliguanidino $\overline{7}$ dodekaani

Esimerkki 20

(a) Seosta, jossa oli 1,8-diamino-oktaania (14,1 g) ja N-syano-N'-metyyli-S-metyyli-isotioureaa (5,2 g), pidettiin lämpötilassa 60° 5 tuntia, jolloin saatiin kiinteätä tuotetta, joka pestiin eetterillä ja kiteytettiin uudelleen asetonitriili/eetteristä, jolloin saatiin N-syano-N'-metyyli-N"-(8-amino-oktyyli)guanidiiniä (5,3 g), sp. 81-83°.

(b) Kohdasta (a) saatua tuotetta (2,22 g) ja N-syano-N'- $\overline{2}$ -((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyyllitio)etyyli $\overline{7}$ -S-metyyli-isotioureaa (2,4 g) kuumennettiin pyridiinissä (25 ml) palautusjäähdyttäen 12 tuntia. Haihdutettaessa reaktioseos saatiin öljymäinen jäännös, jota käsiteltiin kromatograafisesti piioksidigeelipatsaassa isopropyylialkoholin ja etyyliasetaatin 1:4 seoksella. Haihdutettaessa elutoimisaine saatiin 1- $\overline{N}$ '-syano-N"-(2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)-metyyllitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ -8- $\overline{N}$ '-syano-N"-metyylliguanidino $\overline{7}$ oktaania (0,7 g) lasimaisena tuotteena. Tämä yhdiste osoittautui identtiseksi esimerkissä 17 valmistetun yhdisteen kanssa.

Esimerkki 21

Esimerkin 1 mukaista tuotetta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä ylimäärän kanssa 12N kloorivetyhappoa 6 tuntia ja seos haihdutettiin kuiviin. Jäännös kiteytettiin uudelleen isopropyylialkoholista, jolloin saatiin 1- $\overline{N}'$ -(2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyylitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ -2- $\overline{N}'$ -metyyliguanidino $\overline{7}$ etaanitrihydrokloridia, sp. 194-200°C.

Esimerkki 22

Esimerkin 20 mukaista tuotetta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä ylimäärin käytetyn 12N kloorivetyhapon läsnäollessa 10 tuntia ja haihdutettiin pieneen tilavuuteen. Tämä liuos tehtiin emäksiseksi lisäämällä emäksistä polyamiinipolystyreeni-ioninvaihtohartsia, joka oli ristikytetty 2 %:lla divinyylibentseeniä (OH-muoto) ja liuos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 1- $\overline{N}'$ -(2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyylitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ -8- $\overline{N}'$ -metyyliguanidino $\overline{7}$ -oktaania. Tähän tuotteeseen lisättiin ylimäärin kloorivetyhappoa ja liuos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin lasimaista trihydrokloridia: nmr:- (100 MHz.D₂O) 1,4 (m, (CH₂)₆), 2,32 (s, CH₃), 2,76 (m, (CH₂S)), 2,84 (s, (NHCH₃)), 3,19 (m (2xNCH₂)), 3,42 (m, NCH₂), 3,89 (s, CH₂S), 8,59 (s, Imid2-H).

Esimerkki 23

Liuos, jossa on S-metyyli-N- $\overline{2}$ -((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyylitio)etyyli $\overline{7}$ ditiokarbamaattia (5 g) etanolissa (60 ml) lisätään liuokseen, jossa on natriumia (0,3 g) etanolissa (100 ml), ja suodattamisen jälkeen lisätään sellainen liuos, jossa on ylimäärin 1,8-diamino-oktaania (1,4 g) etanolissa (30 ml) ja seosta kuumennetaan palautusjäähdyttämällä 24 tuntia. Väkevöittäessä tämä reaktioseos saadaan N-(8-amino-oktyyli)-N'- $\overline{2}$ -((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyylitio)etyyli $\overline{7}$ tioureaa, josta saadaan, kun se saatetaan reagoimaan ensin N-syanodimetyyliditioimidokarbonaatin ja sitten metyyliamiinin kanssa esimerkin 2(b) mukaista menetelmää käyttäen, 1- $\overline{N}'$ -((2-(5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyylitio)etyyli)tioureido $\overline{7}$ -8- $\overline{N}'$ -syano-N''-metyyliguanidino $\overline{7}$ oktaania.

Esimerkki 24

Käytettäessä esimerkin 2(b) mukaisessa menetelmässä 1,1-dimetyylitio-2-nitroetyleenä N-syanodimetyyliditioimidokarbonaatin sijasta saadaan 1- $\overline{2}$ -(N'-syano-N''-(2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyylitio)-

etyyli)guanidino)etyyliamino-1-metyyliamino-2-nitroetyleenä.

Esimerkki 25

N-(8-amino-oktyyli)-N'-2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyyllitio)-etyyli-tiourean (katso esimerkkiä 22) reagoidessa N,S-dimetyyli-ditiokarbamaatin kanssa saadaan 1-N'-2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyyllitio)etyyli-tioureido-8-N'-metyyllitioureido-oktaania.

Esimerkki 26

Kuiva kloorivedyn annetaan poreilla liuoksen läpi, jossa on esimerkin 25 mukaista tuotetta metanolissa lämpötilassa 80° ja liuotin poistetaan, jolloin saadaan 1-N'-2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyyllitio)etyyli)-S-metyyli-isotioureido-8-N',S-dimetyyli-isotioureido-oktaania. Saatettaessa tämä reagoimaan ainakin 2 ekvivalentin kanssa hydroksyyliamiinihydrokloridia saadaan 1-N'-hydroksi-N"-2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyyllitio)etyyli)guanidino-2-N'-hydroksi-N"-metyylliguanidino-etaania.

Esimerkki 27

Esimerkin 26 mukaisen bis-S-metyyli-välituotteen reaktio metyyliamiinin kanssa käytettäessä esimerkin 2(b) mukaista menetelmää aikaansaa 1-N'-metyyli-N"-2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyyllitio)-etyyli)guanidino-8-N',N"-dimetyylliguanidino-oktaania.

Esimerkki 28

Hydrolysoitaessa esimerkin 2 mukainen tuote laimealla kloorivetyhapolla lämpötilassa 40° saadaan 1-N'-karbamoyyli-N"-2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyyllitio)etyyli)guanidino-2-N'-karbamoyyli-N"-metyylliguanidino)etaania.

Esimerkit 29 ja 30

Käytettäessä esimerkin 2 mukaisessa menetelmässä ammoniakkia ja etyyliamiinia metyyliamiinin sijasta saadaan vastaavasti

1-N'-syano-N"-2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyyllitio)etyyli)-guanidino-2-N'-syanoguanidino-etaani (esimerkki 29)

1-N'-syano-N"-2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyyllitio)etyyli)-guanidino-2-N'-syano-N"-etyylliguanidino-etaani (esimerkki 30).

Esimerkki 31

(a) N-syano-N'-metyyli-N"-8-amino-oktyyli)guanidiiniä (katso esi-

merkkiä 20) kuumennetaan palautusjäähdyttären ekvivalenttisen määrän kanssa N-syanodimetyyliiditioimidokarbonaattia isopropyylialkoholissa 1 tunti, jolloin saadaan N-syano-N'- $\overline{8}$ -(N-syano-S-metyyli-isotio-ureido)oktyyli $\overline{7}$ -N"-metyyliguanidiinia.

(b) Viimemainittu tuote sekoitetaan ylimäärin käytetyn 4-(2-aminoetyylitiometyyli)-5-metyyli-imidatsolin kanssa ja kuumennetaan lämpötilaan 130° 6 tunnin kuluessa, jolloin saadaan esimerkin 20 mukaista tuotetta, joka erotetaan tässä esimerkissä esitetyllä tavalla.

Esimerkki 32

(a) Erotettuun esimerkin 31(a) mukaiseen välituotteeeseen, joka on suspendoitu etanoliin lisätään ekvivalenttinen määrä kysteamiinihydrokloridia vedessä, sitten lisätään ekvivalenttinen määrä natriumhydroksidin vesiliuosta kysteamiinin vapauttamiseksi ja seosta kuumennetaan palautusjäähdyttären 1 tunti. Etanoli poistetaan haihduttamalla ja lisätään vettä jolloin 1- $\overline{N}$ '-syano-N"-(2-merkaptioetyyli)-guanidino $\overline{7}$ -8- $\overline{N}$ '-syano-N"-metyyliguanidino $\overline{7}$ oktaani saostuu.

(b) Kohdasta (a) saadun kuivatun tuotteen liuos (1 mooli) kuivassa etanolissa lisätään natriumetoksidiin (2 moolia) etanolissa typpi-kehässä samalla sekoittaen ja sekoittamista jatketaan 1 tunti ympäristön lämpötilassa. Sitten lisätään jauhemaista 5-metyyli-4-kloorimetyyli-imidatsolihydrokloridia (1 mooli) vähitellen liuokseen jota sekoitetaan ympäristön lämpötilassa 1 tunti ja kuumennetaan sitten palautusjäähdytyslämpötilassa 30 minuuttia jäähdytetään suodatetaan ja esimerkin 20 mukainen tuote erotetaan tässä esimerkissä kuvatulla tavalla.

Esimerkki 33

(a) 1,8-diamino-oktaania (14,1 g) ja N-syanodimetyyliiditioimidokarbonaattia (29,2 g) isopropyylialkoholissa (100 ml) kuumennetaan palautusjäähdyttären 2 tuntia, reaktioseos jäähdytetään ja tuote kiteytetään liuoksesta ja kiteytetään uudelleen dimetyyliformamidi/eetteristä jolloin saadaan bis-1,8-(N-syano-S-metyyli-isotioureido)-oktaania (25 g), sp. 195-197°.

(b) Kohdasta (a) saatua tuotetta (17 g) ja 4-(2-aminoetyylitiometyyli)-5-metyyli-imidatsolia (6,8 g) liuotetaan seokseen, jossa on pyridiiniä (75 ml) ja isopropyylialkoholia (20 ml) ja seosta kuumen-

netaan palautusjäähdyttään 16 tuntia. Tuote 1- $\overline{N}'$ -syano- N'' -(2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyyllitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ -8- $\overline{N}'$ -syano-S-metyyllitioureido $\overline{7}$ oktaani (2,2 g), sp. 92-100 $^{\circ}$, kiteytyy jäähdytetäessä.

(c) Kohdasta (b) saatua tuotetta kuumennetaan etanolissa palautusjäähdyttään metyyliamiinin kanssa 2 tuntia ja haihdutetaan sitten kuiviin, jolloin saadaan 1- $\overline{N}'$ -syano- N'' -(2-(5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyyllitio)etyyliguanidino $\overline{7}$ -8- $\overline{N}'$ -syano- N'' -metyyliguanidino $\overline{7}$ -oktaania.

Esimerkki 34

(a) Seos, jossa on N-bentsoyyli- N' -metyyli-S-metyyli-isotioureaa ja ylimäärin 1,8-diamino-oktaania, pidetään lämpötilassa 60 $^{\circ}$ 5 tuntia, jolloin saadaan kiinteä tuote, joka pestään eetterillä, jolloin saadaan N-bentsoyyli- N' -metyyli- N'' -(8-amino-oktyyli)guanidiiniä.

(b) Tätä bentsoylliguanidiiniä käytetään N-(2-aminoetyyli)- N' -syano- N'' -metyyliguanidiinin sijasta esimerkin 1 mukaisessa menetelmässä ekvivalenttinen määrä, jolloin saadaan 1- $\overline{N}'$ -(2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyyllitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ -8- $\overline{N}'$ -bentsoyyli- N'' -metyyliguanidino $\overline{7}$ oktaania.

Esimerkki 35

Esimerkin 34 mukaista tuotetta kuumennetaan 10N kloorivetyhapossa lämpötilassa 100 $^{\circ}$ 6 tuntia, jäähdytetään, suodatetaan bentsoehapon poistamiseksi, liuos haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan 1- $\overline{N}'$ -(2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyyllitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ -8- $\overline{N}'$ -metyyliguanidino $\overline{7}$ oktaani-trihydrokloridia.

Esimerkki 36

Esimerkin 33(a) mukainen menetelmä toteutetaan käyttäen ekvivalenttista määrää N-bentsoyyli-bis-S-metyyli-isotioureaa N-syanodimetyylliditioimidokarbonaatin sijasta, jolloin saadaan bis-1,8-(N-bentsoyyli-S-metyyli-isotioureido)oktaania. Tätä käytetään esimerkin 33(b) mukaisessa menetelmässä, jolloin saadaan 1- $\overline{N}'$ -bentsoyyli- N'' -(2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyyllitio)etyyli)guanidino $\overline{7}$ -8- $\overline{N}'$ -bentsoyyli-S-metyyllitioureido $\overline{7}$ oktaania, joka saatetaan reagoimaan metyyliamiinin kanssa, jolloin saadaan 1- $\overline{N}'$ -bentsoyyli- N'' -(2-(5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyyllitio)etyyliguanidino $\overline{7}$ -8- $\overline{N}'$ -bentsoyyli-

N"-metyyliquanidino7oktaania.

Esimerkki 37

Hydrolysoitaessa esimerkin 36 mukainen tuote kloorivetyhapolla käyttäen esimerkin 22 mukaista menetelmää saadaan esimerkin 22 mukaista tuotetta.

Esimerkki 38

Farmaseuttinen seos valmistetaan seuraavista aineosista:

1- $\overline{N}'$ -syano-N"-(2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyyllitio)etyyli)quanidino7-2- $\overline{N}'$ -syano-N"-metyyliquanidino7etaania	150 mg
Sakkaroosia	75 mg
Tärkkelystä	25 mg
Talkkia	5 mg
Steariinihappoa	2 mg

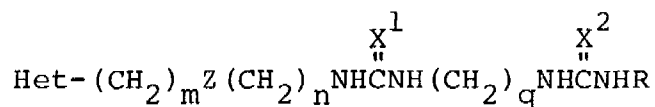
Aineosat seulotaan, sekoitetaan ja täytetään koviin gelatiinikapseleihin.

Esimerkki 39

Injektoitava farmaseuttinen seos valmistetaan liuottamalla 1- $\overline{N}'$ -(2-(5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyyllitio)etyyliquanidino7-8- $\overline{N}'$ -metyyliquanidino7oktaani-trihydrokloridia (100 g) steriiliin veteen (2 litraa). Tästä valmistetaan ampulleja, jotka sisältävät 100 mg aktiivisia aineosia.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä sellaisen bisamidiiniyhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava



jossa kaavassa

Het on 5- tai 6-jäseninen täysin tyydyttämätön heterosyklinen osa, jossa on vähintään 1 typpi-atomi, ja joka mahdollisesti on substituoitu alempi alkyylillä, trifluorimetyylillä, hydroksimetyylillä, halogeenilla, hydroksilla, alempi alkoksilla tai aminolla,

Z on rikki tai metyleeni,

m on 0, 1 tai 2, n on 2 tai 3 ja m + n on 3 tai 4,

R on vety tai alempi alkyyli,

kumpikin ryhmistä X^1 ja X^2 on rikki, nitrometyleeniryhmä CHNO_2 tai iminoryhmä NY , jossa Y on vety, hydroksi, alempi alkyyli, syano- tai karbamoyyli CONH_2 ja

q on 2-12,

t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on kaava $\text{Het}-(\text{CH}_2)_m\text{E}$, jossa E on kloori, bromi tai aryylisulfonyylioksi, $-\text{Z}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $-\text{Z}(\text{CH}_2)_n\text{NHCX}^1\text{SA}$, $-\text{Z}(\text{CH}_2)_n\text{NHCX}^1\text{NH}(\text{CH}_2)_q\text{NH}_2$, tai $-\text{Z}(\text{CH}_2)_n\text{NHCX}^1\text{NH}(\text{CH}_2)_q\text{NHCX}^2\text{SA}$, saatetaan reagoimaan sellaisen yhdisteen kanssa, jolla on kaava GNHR , jossa G on $\text{HS}(\text{CH}_2)_q\text{NHCX}^2\text{NH}(\text{CH}_2)_q\text{NHCX}^2-$, $\text{ASCX}^1\text{NH}(\text{CH}_2)_q\text{NHCX}^2-$, $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_q\text{NHCX}^2-$, ASCX^2- tai vety, joissa kaavoissa A on alempi alkyyli, aryyllitio, aralkyyllitio, alempi alkoksi, aryylioksi tai alkyylisulfinyyli ja kumpikin ryhmistä X^1 ja X^2 on S, CHNO_2 , NH (suojattu NH mukaanluettuna) tai NCN edellyttäen, että kun E on kloori Z on rikki, ja tarvittaessa, mikäli reaktiotuotteessa X^1 ja/tai X^2 on (a) S, se muutetaan alkyloimisen ja reaktion avulla joko hydroksyyliamiinin kanssa sellaisen yhdisteen muodostamiseksi, jossa X^1 ja/tai X^2 on NOH, tai primäärisen alempi alkyyliamiinin kanssa sellaisen yhdisteen muodostamiseksi, jossa X^1 ja/tai X^2 on NY ja Y on alempi alkyyli, (b) NCN, tämä hydrolysoidaan yhdisteen saamiseksi, jossa X^1 ja/tai X^2 on karbamoyyli tai NH ja (c) suojattu NH, tämä saatetaan suojaryhmän poistovaiheeseen sellaisen yhdisteen muodostamiseksi, jossa X^1 ja/tai X^2 on vapaa NH.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että A on metyyli.

3. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa heterosyklinen osa on pyridiini, tiatsoli, isotiatsoli, oksatsoli, isoksatsoli, 1,2,4-triatsoli tai 1,3,4-tiadiatsoli.
4. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa heterosyklinen yhdiste on imidatsoli.
5. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa ryhmä $(CH_2)_m$ on sitoutunut hiiliatomiin heterosykklisessä osassa typpi-atomin vieressä.
6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa Het- on 5-metyyli-4-imidatso-lyyliryhmä.
7. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa Z on rikki, m on 1 ja n on 2.
8. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa q on 2.
9. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa q on 8.
10. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa R on metyyli.
11. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa sekä X^1 että X^2 ovat NY.
12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa sekä X^1 että X^2 ovat NH.
13. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistettu yhdiste on 1- $\underline{N}'$ -(2-((5-metyyli-4-imidat-

solyyli)metyyllitio)etyyli)guanidino-7-8- $\overline{N}'$ -metyyli)guanidino-7-oktaani.

14. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa sekä X^1 että X^2 ovat NCN.

15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistettu yhdiste on 1- $\overline{N}'$ -syano- N'' -(2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyyllitio)etyyli)guanidino-7-2- $\overline{N}'$ -syano- N'' -metyyli-guanidino-7-etaani.

16. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että bisamidiinirakenteen yksiköt, joilla on kaavat $\text{Het}-(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{Z}(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$, $-\text{CX}^1-$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_q\text{NH}-$, ja NHR yhdistetään toisiinsa oikeassa järjestyksessä käyttäen reagensseina yhdisteitä, joilla on kaava $\text{Het}-(\text{CH}_2)_m\text{Cl}$, $\text{HS}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $(\text{MeS})_2\text{CX}^1$, $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_q\text{NH}_2$, $(\text{MeS})_2\text{CX}^2$ ja NH_2R tai näiden ilmeisiä kemiallisia ekvivalentteja.