

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 831755 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **831755**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)

C07D 233/20

C07C 149/437

C07C 157/14

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **31.05.1978**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **18.05.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **18.05.1983**

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

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

03.06.1977 US 803009 22.08.1977 US 826796

07.11.1977 US 848959

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Bristol-Myers Co, 345 Park Avenue, New York, N.Y. 10022, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Crenshaw, Ronnie Ray, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Luke, George Michael, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Terapeutisesti käyttökelpoisten N- syaani-N'-/2-/(4-metyyli-5- imidatsolyyli)metyyli/etyyli/ -N a käytettävät välituotteet.

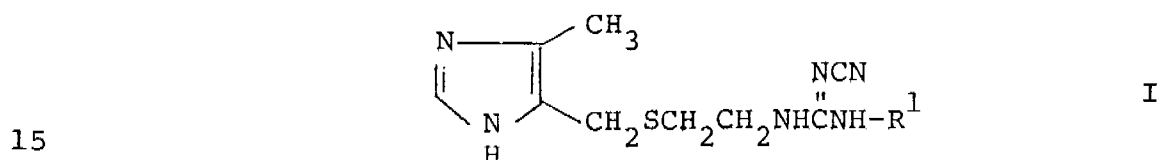
Vid framställning av terapeutisk användbara N-cyan-N'-/ 2-/(4-metyl-5- imidazolyl)metyltio/etyl /-N produkter.

(62) Jakamalla erotettu hakemuksesta - Avdelad från ansökan - Divided from application: **781737**

Terapeuttisesti käyttökelpoisten N-syaani-N'-{ 2-[4-metyyli-5-imidatsolyyli)metyyllitio]etyyli} -N"-alkynyyliguanidiinien valmistuksessa käytettävät välituotteet

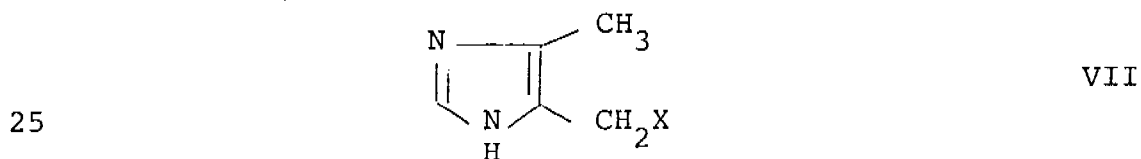
5 Jakamalla erotettu hakemuksesta 781737

N-syaani-N'-{ 2-[4-metyyli-5-imidatsolyyli)metyyllitio]etyyli} -N"-alkynyyliguanidiinit ovat H₂-reseptoria salpaavia aineita, jotka ehkäisevät mahahapon erittymistä
 10 ja jotka ovat hyödyllisiä haavaumia hoidettaessa. Niiden kaava on:

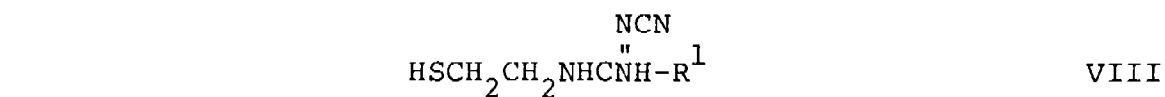


jossa R¹ on C₃-C₉-alkynyyliryhmä, edullisesti -(CH₂)_n≡CR⁴,
 jossa R⁴ on H tai CH₃ ja n on 1-6.

20 Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa saat-
 tamalla yhdiste, jonka kaava on:



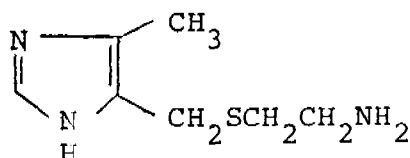
tai sen happoadditiosuola, jossa kaavassa X on hydroksi
 tai poistuva ryhmä, edullisesti halogeeni, -O₃SR², jos-
 30 sa R² on alempi alkyyl-, aryyli tai fluori, tai 2,4-di-
 nitrofenoksi, reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on:



jossa R¹ merkitsee kaavan I yhteydessä määriteltä.

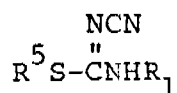
Vaihtoehtoisessa menetelmässä kaavan I mukainen yhdiste valmistetaan saattamalla yhdiste, jonka kaava on:

5



II

10 tai sen happoadditiosuola, reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on:

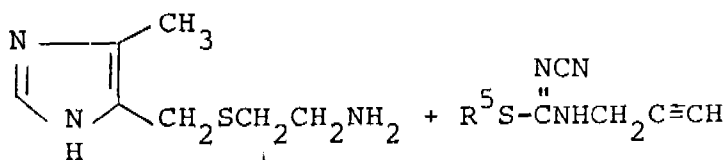


IV

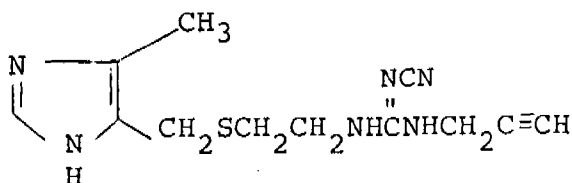
15 jossa R^1 merkitsee kaavan I yhteydessä määriteltä, ja R_5 on alempi alkyyli, fenyylialkyyli tai fenyyli, jossa on 1-2 nitro-, kloori- tai bromisubstituenttia, ja saatu kaavan I mukainen yhdiste haluttaessa muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

20 Kaavan I mukaisen erityisen edullisen yhdisteen N-syaani-N'-(2-(4-metyyli-5-imidatsolyyli)metyylitio-etyyli)-N"-propargyyliguanidiinin valmistusta kuvaa seuraava reaktiokaavio:

25



30



35

Reaktio suoritetaan inertissä liuottimessa korotetussa lämpötilassa. Disubstituoitua syaaniditioiminokarbo-naattia, jota käytetään lähtöaineena valmistettaessa N-syaani-N'-propargyyli-SR-isotioureaa (katso esimerkin 2
5 vaihetta b), voidaan valmistaa menetelmin, joita on selostettu artikkelissa J.Org.Chem., 32, 1566 (1967).

Menetelmävaihtoehtona a) mukainen reaktio suoritetaan inertissä orgaanisessa liuottimessa. Ensisijaisessa suori-
tusmuodossa kaavojen VII ja VIII mukaisia yhdisteitä käy-
10 tetään ekvimolaarisina määrinä, ja reaktio suoritetaan emäksen läsnäollessa.

Kaavan VII poistuva ryhmä X voi olla esim., fluori, kloori, bromi, jodi, $-O_3SR^2$, jossa R^2 on (alempi)alkyyli
[esim. metaanisulfonaatti], O_3SR^3 , jossa R^3 on aryyli
15 tai substituoitu aryyli [esim. bentseenisulfonaatti, p-bromibentseenisulfonaatti tai p-tolueenisulfonaatti],
 O_3SF , asetoksi ja 2,4-dinitrofenoksi. Edullisimmin X on kaavassa VII kloori.

Tässä menetelmässä kaavan VII mukaista yhdistettä
20 käytetään lähinnä happoadditiosuolan muodossa. Yhdiste VII on suhteellisen epästabiili vapaana emäksenä ja sen vuoksi sitä valmistetaan ja varastoidaan happoadditio-
suolan muodossa. Vaikkakin kaavan VII mukainen yhdiste voidaan muuttaa emäkseksi ennen reaktion suorittamista,
25 näin menetellen ei saavuteta mitään etua. Edullisimmin kaavan VII mukaista yhdistettä käytetään hydrokloridisuo-
lan muodossa.

Yhdisteiden VII ja VIII välinen reaktio kaavan I
mukaisen yhdisteen valmistamiseksi voidaan suorittaa mis-
30 sä tahansa inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten alka-
nolissa, asetonitriilissä, dimetyyliformamidissa, dimetyy-
lisulfoksidissa, asetonissa ja näiden kaltaisessa liuotti-
messa. Edullisia liuottimia ovat alkanolit kuten etanoli
tai 2-propanoli.

35 Reaktiolämpötilalla ei ole ratkaisevaa merkitystä;
Reaktio voidaan suorittaa lämpötilavälillä noin 0 - noin 200°.

Alhaisissa lämpötiloissa reaktio on hidas, kun taas korkeissa lämpötiloissa muodostuu vähemmän puhtaita tuotteita johtuen hajaantumisesta ja sivutuotteiden muodostumisesta. Yleensä reaktio suoritetaan huoneen lämpötilassa.

- 5 Yhdisteiden VII ja VIII välinen reaktio yhdisteen I valmistamiseksi suoritetaan edullisesti emäksen läsnäollessa, mikä edistää reaktiota emäksen toimiessa happoa sitovana aineena. Sopivia tässä reaktiossa käytettäviä emäksiä ovat sekä epäorgaaniset että orgaaniset emäkset
- 10 kuten NaOH, KOH, LiOH, trietyyliamiini, dimetyylianiiliini, natriumetylaatti ja näiden kaltaiset emäkset.

Kaavassa VIII R^1 on C_3 - C_9 -alkynyyli, edullisesti $-(CH_2)_n C \equiv CR^4$, jossa n on kokonaisluku 1-6 ja R^4 on vety tai metyyli ja varsinkin propargyyli.

- 15 Kaavan VIII mukaisia välituotteita



- 20 valmistetaan saattamalla yhdiste, jonka kaava on:



- jossa P on mikä tahansa ryhmä, joka soveltuu sulfhydryyli-suojaryhmäksi, reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on
- 25



- 30 ja poistamalla saadun yhdisteen sulfhydryyli-suojaryhmä.

- Lähtöaineena N-syaani-N'-alkynyyli-S-metyyli-isotiourea-yhdisteiden valmistuksessa käytettyä dimetyyli-syaaniditio-iminokarbonaattia voidaan valmistaa menetelmällä, joka on selostettu artikkelissa J.Org.Chem., 32, 1566 (1967). Alkynyyliamiinilähtöaineet ovat joko kaupallisia tuotteita tai niitä voidaan valmistaa menetelmin,
- 35

joita on selostettu artikkeleissa Bull.Soc.Chim.Fr., 490 (1958); Bull.Soc.Chim.Fr., 592 (1967) ja Annales de Chimie (Paris), 2, 656 (1958).

Keksinnön kohteena ovat lisäksi välituotteet, joilla
5 on kaava:



10 jossa R^1 on alkynyyli, jossa on 3-9 hiiliatomia, ja R^5 on alempi alkyyli, fenyylialkyyli tai fenyyli, jossa on 1 tai 2 substituenttia seuraavista: nitro, kloori, tai bromi, sekä näiden yhdisteiden happoadditiosuolat.

Edullinen kaavan IV mukainen välituote on kaavan
15



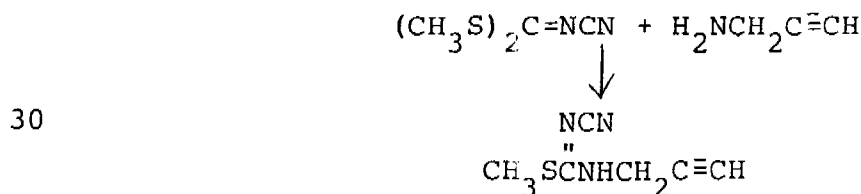
mukainen yhdiste, jossa R^4 ja n merkitsevät samaa kuin
20 edellä, tai sen happoadditiosuola.

Kaavoissa IV ja IVa R^5 on edullisesti alempi alkyyli, edullisimmin metyyli.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä.

Esimerkki 1

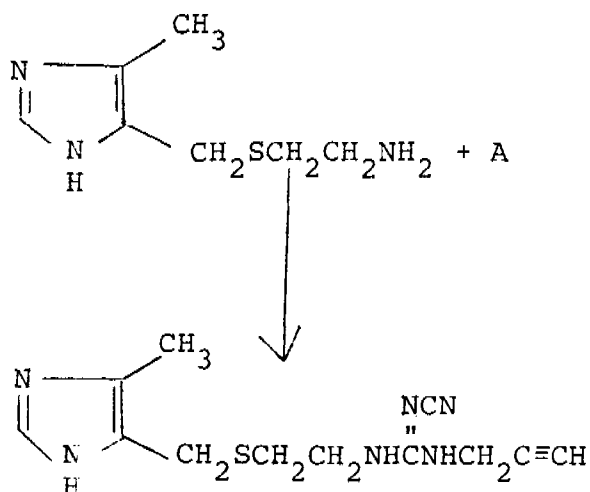
25 N-syaani-N'-(2-[4-metyyli-5-imidatsolyyli)metyyli-
tio7etyyli)-N"-propargyyliguanidiini



A

5

10



a) N-syaani-N'-propargyyli-S-metyyli-isotiourea (A)

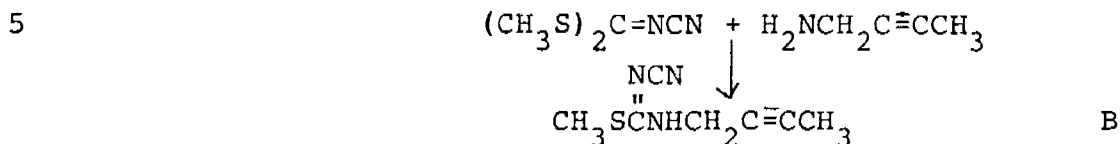
Liuosta, jossa oli dimetyyli-syaaniditio-imino-
 15 karbonaattia (16,00 g, 0,109 moolia) ja propargyyliamiinia
 (6,03 g, 0,109 moolia) asetonitriilissä (320 ml) sekoi-
 tettiin kiehuttaen 4 tuntia, ja sitten 25^o:ssa 12 tuntia.
 Jatkokäsiteltäessä saatiin otsikon yhdistettä A (13,58 g,
 81 %), sp. 160-164^oC.

20 b) N-syaani-N'-(2-[4-metyyli-5-imidatsolyyli)metyy-
 liti $\overline{\text{O}}$ -etyyli)-N"-propargyyliguanidiini

Liuosta, jossa oli yhdistettä A (11,71 g, 0,0765
 moolia) ja 2-[4-metyyli-5-imidatsolyyli)metyyliti $\overline{\text{O}}$ -etyy-
 liamiinia (13,10 g, 0,0765 moolia) metanolissa (250 ml)
 25 lämmitettiin kiehuttaen 64 tuntia. Liuotin poistettiin
 haihduttamalla kuiviin, jäännös lisättiin silikageelin
 (100-200 mesh) joukkoon ja kromatografoitiin gradient-
 tieluointia käyttäen metyleenikloridi/metanoli-seoksella;
 jälkimmäisistä fraktioista saatiin 4,0 g otsikon yhdis-
 30 tettä. Kiteyttämällä uudelleen asetonitriilistä saatiin
 puhdasta tuotetta, sp. 150-152,5^o, joka oli identtistä
 (ir, nmr, tlc) autenttisen näytteen kanssa.

Esimerkki 2

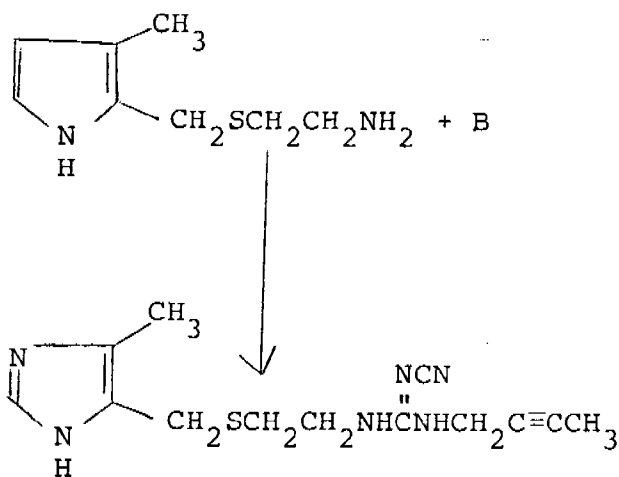
N-syaani-N'-(2-[(4-metyyli-5-imidatsolyyli)metyyli-
tio]etyyli)-N''-(2-butyln-1-yyli)guanidiini



10

15

20



a) N-(2-butyln-1-yyli)-N'-syaani-S-metyyli-isotio-
urea (B)

25 Liuosta, jossa oli dimetyyli-syaaniditioiminokar-
bonaattia (10,00 g, 0,0684 moolia) ja 2-butyyni-1-amii-
nia (4,73 g, 0,0684 moolia) asetonitriilissä (200 ml) se-
koitettiin 25°C:ssa 0,5 tuntia, ja sitten kiehutettiin
2,5 tuntia. Seos jäähdytettiin, sitten suodatettiin, jol-
30 loin saatiin otsikon yhdistettä B, sp. 180-183°C.

b) N-syaani-N'-(2-[(4-metyyli-5-imidatsolyyli)me-
tyyllitio]etyyli)-N''-(2-butyln-1-yyli)guanidiini

Liuosta, jossa oli yhdistettä B (6,82 g, 0,0407
moolia) ja 2-[(4-metyyli-5-imidatsolyyli)metyyllitio]etyy-
35 liamiinia (6,98 g, 0,0407 moolia) metanolissa (140 ml)
lämmitettiin kiehattaen 40 tuntia. Edellä esimerkissä 1

selostetulla tavalla suoritettun jatkokäsittelyn ja kromatografoinnin jälkeen saatiin otsikon yhdistettä, sp. 128-130°C.

Esimerkki 3

5 N-syaani-N'-(2-[4-metyyli-5-imidatsolyyli)metyyli-
tio $\overline{\text{e}}$ tyyli)-N"-propargyyliguanidiini

A. N-syaani-N'-propargyyli-S-metyyli-isotiourea

Liuosta, jossa oli dimetyyli-syaaniditio-imino-
karbonaattia (16,00 g, 0,109 mmoolia) ja propargyyliamii-
10 nia (6,03 g, 0,109 mmoolia) asetonitriilissä (320 ml) se-
koitettiin kiehua 4 tuntia ja sitten 25°C:ssa. 12 tun-
tia. Seos jäähdytettiin ja suodatettiin, jolloin saatiin
otsikon yhdistettä (13,58 g, 81 %), sp. 160-164°C.

15 B. N-syaani-N'-propargyyli-N"-(2-merkaptotyyli)-
guanidiini

Seosta, jossa oli 1,136 g (10 mmoolia) kysteamiini-
hydrokloridia, 1,53 g (10 mmoolia) edellä olevan vaiheen
A tuotetta ja 0,055 g hydrokinonia 10 ml:ssa DMF:a, läm-
mitettiin lievästi liuoksen aikaansaamiseksi. Tähän liu-
20 okseen lisättiin 10 ml 1-norm. natriumhydroksidin vesi-
liuosta ja liuoksen läpi johdettiin kuplina typpeä. Reak-
tioseoksen oltua huoneen lämpötilassa paikoillaan 17 tun-
tia, se haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin otsikon
tuotteen ja natriumkloridin seosta. Otsikon tuote uutet-
25 tiin erilleen tästä seoksesta 10 ml:lla etanolia ja eta-
noliliuosta käytettiin alla olevassa vaiheessa C.

C. N-syaani-N'-(2-[4-metyyli-5-imidatsolyyli)-
metyylitio $\overline{\text{e}}$ tyyli)-N"-propargyyliguanidiini

Edellä esitetyn vaiheen B tuotteen (noin 10 mmoo-
30 lia) etanoliliuosta lisättiin liuokseen, jossa oli typen
suojaamana 4°C:ssa 0,46 g natriumia (0,02 g-atomia) 10 ml:ssa
etanolia. 5 minuutin kuluttua lisättiin liuos, jossa oli
1,67 g (10 mmoolia) 4-metyyli-5-kloorimetyyli-imidat-
soli. HCl:a 14 ml:ssa etanolia ja seosta sekoitettiin
35 huoneen lämpötilassa typen suojaamana 70 minuuttia. Reak-
tioseos suodatettiin Celite-suodatinpatjan läpi epäorgaa-

nisten suolojen poistamiseksi ja Celite pestiin etanolilla. Suodos haihdutettiin kuiviin ja tuote puhdistettiin kromatografoimalla silikageelikolonissa (20 g piidioksidia, 3,2 x 4,5 cm:n patja) käyttämällä liottimena etanolikloroformi-seoksia. Etanolipitoisuutta lisättiin asteettain 2:sta 15 prosenttiin. Eluaatti haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 1,906 g kiteistä tuotetta. Kiteyttämällä uudelleen 2-propanolista saatiin 1,49 g (54 %) otsikon yhdistettä, sp. 144-145°C.

10 Esimerkki 4

N-syaani-N'-(2-(4-metyyli-5-imidatsolyyli)metyyli-
tio7etyyli)-N''-(2-butyn-1-yyli)guanidiini

A. N-syaani-N'-(2-butyn-1-yyli)-S-metyyli-isotio-
urea

15 Liuosta, jossa oli dimetyylisyaaniditioiminokarbo-
naattia (10,00 g, 0,0684 moolia) ja 2-butyyni-1-amiinia
(4,73 g, 0,0684 moolia) asetonitriilissä (200 ml) sekoi-
tettiin 25°C:ssa 0,5 tuntia, ja sitten kiehua 2,5 tun-
tia. Seos jäähdytettiin, minkä jälkeen se suodatettiin,
20 jolloin saatiin otsikon yhdistettä, sp. 180-183°C.

B: N-syaani-N'-(2-butyyn-1-yyli)-N''-(2-merkpto-
etyyli)-guanidiini

Toistetaan esimerkin 3B mukainen yleismenettely,
mutta siinä käytetty N-syaani-N'-propargyyli-S-metyyli-
25 isotiourea korvataan ekvimoolimäärällä N-syaani-N'-(2-
butyn-1-yyli)-S-metyyli-isotioureaa, ja näin saadaan
otsikon tuotetta.

C. N-syaani-N'-(2-(4-metyyli-5-imidatsolyyli)-
metyylitio7etyyli)-N''-(2-butyn-1-yyli)guanidiini

30 Toistetaan esimerkin 3C mukainen yleinen menette-
ly, mutta siinä käytetty N-syaani-N'-propargyyli-N''-(2-mer-
kaptoetyyli)guanidiini korvataan ekvimoolimäärällä N-syaa-
ni-N'-(2-butyn-1-yyli)-N''-(2-merkptoetyyli)guanidiinia,
ja näin saadaan valmistetuksi otsikon tuotetta, sp. 128-
35 130°C.

Esimerkki 5

N-syaani-N'-(2-[(4-metyyli-5-imidatsolyyli)metyyli-
tio]etyyli)-N''-(4-pentyn-1-yyli)guanidiini

- 5 A. N-syaani-N'-(4-pentyn-1-yyli)-N''-(2-merkapt-
etyyli)guanidiini

Toistetaan esimerkin 3 vaiheissa A ja B käytetyt
yleiset menettelytavat, mutta vaiheessa A käytetty pro-
pargyyliamiini korvataan ekvimoolimäärällä 4-pentyyni-1-
amiinia, ja näin saadaan valmistetuksi otsikon tuotetta.

- 10 B. N-syaani-N'-(2-[(4-metyyli-5-imidatsolyyli)-
metyylitio]etyyli)-N''-(4-pentyn-1-yyli)guanidiini

- Toistetaan esimerkin 3C mukainen yleinen menettely,
mutta siinä käytetty N-syaani-N'-propargyyli-N''-(2-merkapt-
toetyyli)guanidiini korvataan ekvimoolimäärällä N-syaani-
15 N'-(4-pentyn-1-yyli)-N''-(2-merkapttoetyyli)guanidiinia, ja
näin saadaan valmistetuksi otsikon tuotetta, sp. 99-103°C.

Esimerkki 6

N-syaani-N'-(2-propyn-1-yyli)-S-bentsyyli-isotio-
ura

- 20 Dibentsyylisyaaniditioimidokarbonaatti [valmistettu
julkaisussa Ann, 355, 196 (1907) kuvatulla menetelmällä]
saatetaan reagoimaan suunnilleen ekvimolaarisen määrän
kanssa propargyyliamiinia esimerkissä 3 kuvatulla tavalla,
jolloin saadaan otsikon yhdistettä.

- 25 Esimerkki 7

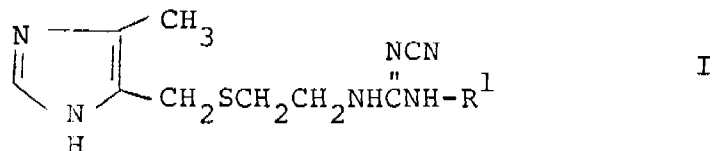
N-syaani-N'-(2-propyn-1-yyli)-S-(2,4-dinitrofenyyli)-
isotiourea

- Di-(2,4-dinitrofenyyli)syaaniditioimidokarbonaatti
(valmistettu 2,4-dinitrofluoribentseenistä ja dikalium-
30 syaaniditioimidokarbonaatista) saatetaan reagoimaan suun-
nilleen ekvimolaarisen määrän kanssa propargyyliamiinia
esimerkissä 3 kuvatulla tavalla, jolloin saadaan otsikon
yhdistettä.

Patenttivaatimukset

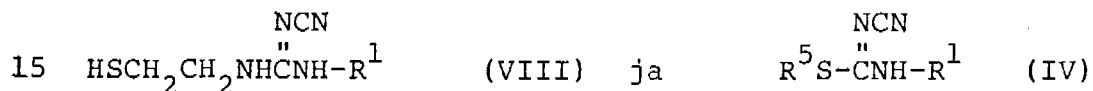
1. Terapeuttisesti käyttökelpoisten kaavan I mukais-

5



10

N-syaani-N'-{ 2-[(4-metyyli-5-imidatsolyyli)metyylitiö]-
etyyli} -N"-alkynyyliguanidiinien valmistuksessa käytet-
tävät välituotteet, joiden kaavat ovat

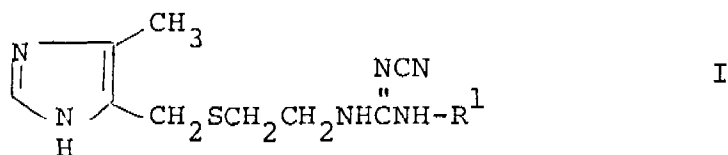


joissa kaavoissa R¹ on C₃-C₉-alkynyyliryhmä, ja R⁵ on alem-
pi alkyylili, fenyylialkyylili tai fenyylili, jossa on 1-2 nit-
ro-, kloori- tai bromisubstituenttia, ja niiden happoad-
20 ditiosuolat.

2. Patenttivaatimuksessa 1 määritellyt kaavojen
VIII ja IV mukaiset yhdisteet, t u n n e t u t siitä, että
R¹ on -(CH₂)ₙC≡CR⁴, jossa R⁴ on H tai CH₃ ja n on 1-6, ja
niiden happoadditiosuolat.

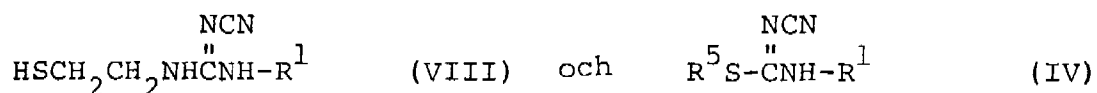
Patentkrav

1. Vid framställningen av terapeutiskt användbara
 N-cyan-N'-{ 2-[(4-metyl-5-imidazolyl)metyltio]etyl}-N"-
 5 alkynylguanidiner med formeln I



10

användbara mellanprodukter med formlerna



15

i vilka formler R^1 är en C_3 - C_9 -alkynylgrupp, och R^5 är
 lägre alkyl, fenylalkyl eller fenyl med 1-2 nitro-, klor-
 eller bromsubstituent, och syraadditionssalter därav.

2. Föreningarna med formlerna VIII och IV enligt
 20 patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d e därav, att
 R^1 är $-(\text{CH}_2)_n\text{C}\equiv\text{CR}^4$, vari R^4 är H eller CH_3 och n är 1-6,
 och syraadditionssalter därav.