

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 893505 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 893505

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁵)
C07C335/28

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 20.07.1989

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 20.07.1989

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 22.01.1990

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

21.07.1988 US 223132

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Reiter, Lawrence Alan, Mystic, CT 06355, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

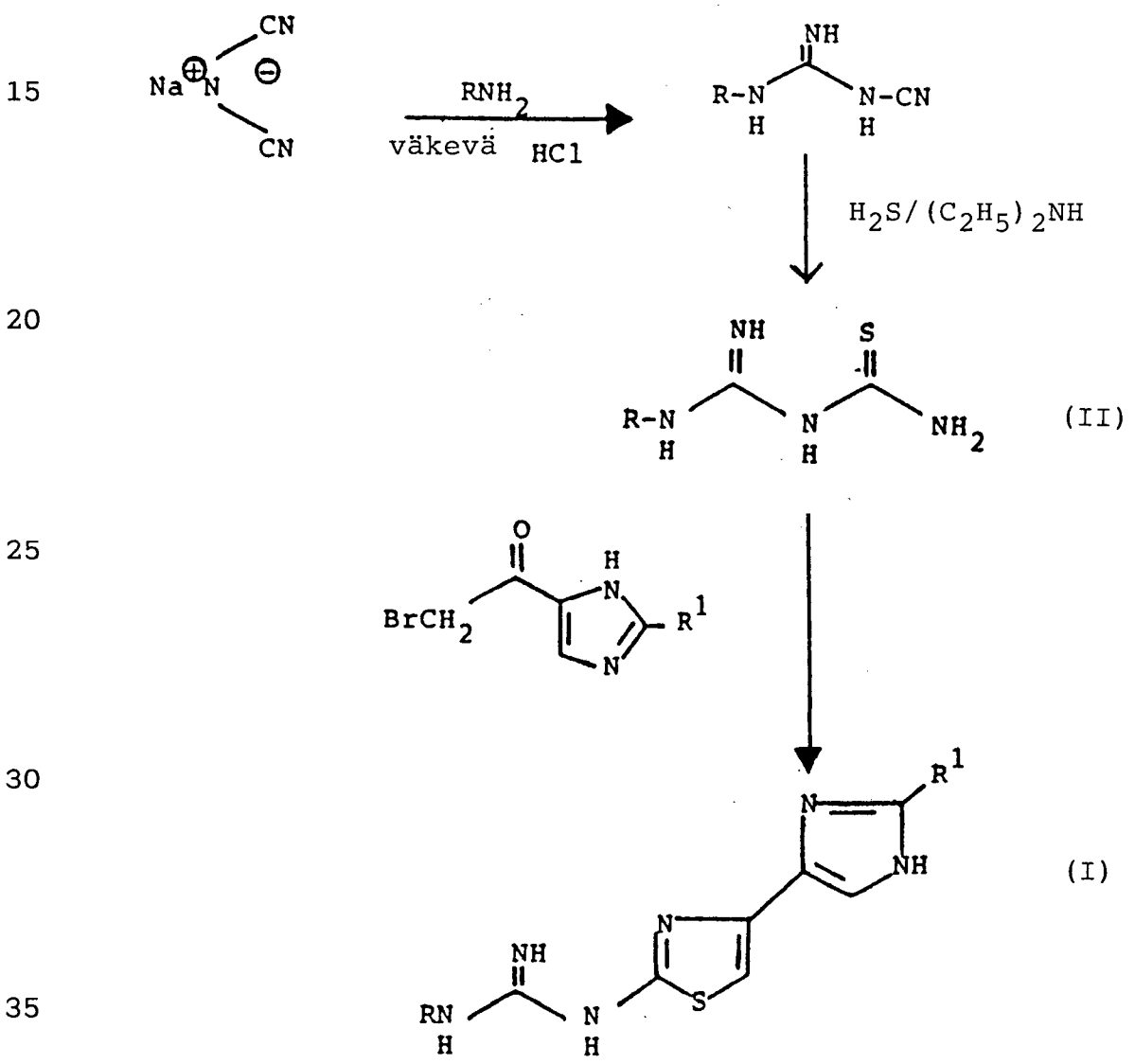
Menetelmä substituoitujen guanyylitioureajohdannaisten valmistamiseksi

Förfarande för framställning av substituerade quanyltioureaderivat

L3

Menetelmä substituoitujen guanyylitiourea johdannaisten valmistamiseksi

Tämän keksinnön kohteena on edullinen menetelmä substituoitujen guanyylitioureaoiden valmistamiseksi, jotka ovat välituotteita valmistettaessa 2-(1-alkyyli-3-guanidino)-4-(2-metyyli-4-imidatsolyyli)tiatsolia ja muita analogeja, joilla on arvokasta vatsahaavaa vastustavaa aktiivisuutta. US-patentissa 4 560 680 kuvataan 2-(1-n-pentyyli-3-guanidino)-4-(2-metyyli-4-imidatsolyyli)tiatsolin ja sen eri analogien valmistusta, joilla on arvokkaat vatsahaavaa estävät ominaisuudet, seuraavan kaavan avulla :

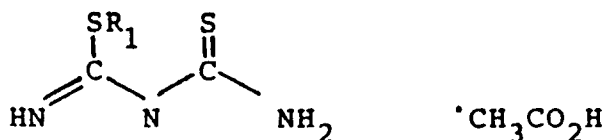


jossa R on bentsyyli tai (C₁₋₆)-alkyyli ja R¹ on (C₁₋₅)-alkyyli.

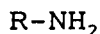
Tämän reaktion välituotteiden, erityisesti II, valmistuksessa käytetään aineita, jotka ovat hyvin myrkyllisiä, erityisesti vetysulfidia. Erityisesti suuren ylimäärän käyttö vetysulfidia (tai vaihtoehtoisesti vetysulfidia korkeassa paineessa) aiheuttaa erityisiä ongelmia, jotka rajoittavat annoksen kokoa.

Vaihtoehtoinen menetelmä kaavan II mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi on esitetty kansainvälisessä hakemuksessa nro PCT/US86/02308, vastaa FI-hakemusjulkaisua 892 035.

Nyt on havaittu, että on olemassa toinen reaktiotie II:n valmistamiseksi, jossa ei ainoastaan vältetä vetysulfidin käyttöä vaan saadaan myös II eristettyinä saantoina, jotka ovat huomattavasti suurempia kuin tässä mainitussa kansainvälisessä patenttihakemuksessa (International Application) on ilmoitettu. Tässä menetelmässä kuumenne-
taan yhdistettä, jolla on kaava



jossa R₁ on alkyyli, jossa on 1 - 3 hiiliatomia, vähintään yhden molaarisen ekvivalentin kanssa amiinia, joilla on kaava



jossa R on alkyyli, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, tai bentsyyli, reaktio-inertissä liuottimessa.

Tämän menetelmän edullinen suoritusmuoto on niiden yhdisteiden reaktio, joissa R on n-pentyyli ja R₁ on metyyli. Toinen suoritusmuoto on alkanolin käyttö reaktio-inerttinä liuottimena. Erityisen edullinen on i-propanoli mainittuna liuottimena.

Ilmaisu "reaktio-inertti liuotin" viittaa liuottimeen, joka ei reagoi lähtöaineiden, välituotteiden tai

tuotteiden kanssa tavalla, joka heikentävästi vaikuttaa halutuna tuotteen saantoon tai puhtauteen.

Tämän keksinnön menetelmä suoritetaan helposti käsittelemällä S-alkyyliiditiobiureettiasetaattia, joka on muodostettu saattamalla happoadditiosuola, kuten vetyjodidi, reagoimaan vähintään ekvimolaarisen määrän kanssa natriumasetaattia, vähintään ekvimolaarisen määrän kanssa amiinia RNH_2 . Niin paljon kuin 20 %:n ylimäärää natriumasetaattia ja 10 - 20 %:n ylimäärää amiinia voidaan käyttää vaikuttamatta reaktion kulkuun tai tuotteen puhtauteen.

Tämän reaktion liuottimen tulisi olla reaktioinertti liuotin, kuten edellä on määritetty, ja myös sellainen, että reaktio voidaan kuumentaa alueelle 65 - 100 °C, ja sellainen, joka ainakin osittain liuottaa lähtöaineet. Tällaisia liuottimia ovat alkanolit, joissa on 1 - 3 hiiliatomia.

Reaktioajat vaihtelevat riippuen lähtöaineille ominaisesta reaktiivisuudesta, mutta edullisten liuottimien palautusjäähdytyslämpötilassa reaktion tulisi olla valmis n. 24 tunnissa.

Tuote, vapaana emäksenä, eristetään poistamalla reaktioliuotin, mitä seuraa jäännösaineen jakaminen vesipitoisen natriumbikarbonaatin ja veteen liukenemattoman liuottimen, kuten kloroformin välille. Orgaaninen faasi kuivataan ja liuotin poistetaan antamaan lopullinen tuote.

Tuote voidaan, tarvittaessa, puhdistaa liekkikromatografisesti.

Seuraavat esimerkit on annettu kuvaamaan tätä keksintöä eikä niitä tule pitää sitä rajoittavina, jolloin monet vaihtelut ovat mahdollisia keksinnön piirissä ja hengessä.

Esimerkki 1

S-metyyliiditiobiureetiumjodidi

Valmistettu modifioidulla K. Jensen'in ja P. H. Nielsen'in (Acta Chem. Scand. 1966, 20, 597) menetelmällä:

5 ditiobiureettia (10,14 g, 75,00 mmoolia) liuotettiin
 THF:ään (150 ml) ja käsiteltiin ylimäärällä metyylijodidia
 (26,54 g, 187,5 mmoolia) yhtenä annoksena. 24 tunnin se-
 koittamisen jälkeen huoneen lämpötilassa seos laimennet-
 tiin tolueenilla (300 ml) saostamaan tuote. Saatua lietet-
 10 tää jäähdytettiin muutama tunti, sitten kiinteä aine kerät-
 tiin ja pestiin hyvin kylmällä tolueenilla: THF:llä (2:1).
 Kuivaaminen antoi 18,33 g (88 %) vaaleankeltaista kiinteää
 ainetta: sp. 135 °C, pehmenee, 142 - 144 °C, sulaa (kirj.
 10 132 - 134 °C); massaspektri m/e (suhteellinen intensi-
 teetti) M⁺, 149 (13,4), 134 (100).

Esimerkki 2

(N-n-pentyyli-guananyyli)tiourea (R = n-C₅H₁₁)

15 S-metyyliiditiobiureetiumjodidia (5,54 g, 2,0 mmoo-
 lia), natriumasetaattia (1,80 g, 22,0 mmoolia) ja pentyy-
 liamiinia (1,83 g, 21,0 mmoolia) palautusjäähdytettiin
 yhdessä 2-propanolin (100 ml) kanssa. 22 tunnin kuluttua
 lämmin seos suodatettiin poistamaan suspendoitu aine ja
 liuotin poistettiin tyhjössä. Jäännös tehtiin emäksiseksi
 20 kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella (100 ml) ja
 uutettiin kloroformilla (3 x 50 ml). Yhdistetyt uutteet
 kuivattiin magnesiumsulfaattilla, suodatettiin ja väkevöi-
 tiin antamaan 3,36 g (89 %) vaaleankeltaista kiinteää ai-
 netta. Tämä liekkikromatografoitiin (5:95 - metanoli:klo-
 25 roformi) antamaan 2,55 g (68 %) väritöntä kiinteää ai-
 netta. 200 mg:n osa uudelleenkitetyttiin sykloheksaani
 (10 ml)/etyyliasetaatista antamaan 136 mg hienoja värit-
 tömiä neulasia: sp. 102 - 104 °C; massaspektri m/e (suh-
 teellinen intensiteetti) M⁺, 188 (100), 155 (47,2);
 30 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 0,82 (3H, t), 1,3 - 1,6 (6H, m), 3,15 (2H,
 t).

Analyttisesti laskettu C₇H₁₆N₄S:

C 44,65; H 8,57; N 29,76

Havaittu:

C 44,72; H 8,21; N 29,62

Esimerkki 3(N-n-heksyyliiguanyyli)tiourea ($R = n-C_6H_{13}$)

S-metyyliditiobiuretumjodidia (5,54 g, 20,0 mmoolia), natriumasetaattia (1,80 g, 22,0 mmoolia) ja n-heksyyliamiinia (2,12 g, 21,0 mmoolia) palautusjäähdytettiin yhdessä 2-propanolin (100 ml) kanssa. 23 tunnin kuluttua lämmin seos suodatettiin poistamaan suspendoitu aine ja liuotin poistettiin tyhjössä. Jäännös tehtiin emäksiseksi kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella (100 ml) ja uutettiin kloroformilla (3 x 50 ml). Yhdistetyt uutteen kuivatettiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin antamaan 4,10 g (100 %) vaaleankeltaista kiinteää ainetta. Tämä liekkikromatografoitiin (5:95 - metanoli:kloroformi) antamaan 3,03 g (75 %) väritöntä kiinteää ainetta. 200 mg:n osa uudelleenkitetyttiin sykloheksaani (10 ml)/etyyliasetaatista antamaan 150 mg kuohkeata valkoista kiinteää ainetta: sp. 75 - 76 °C; massaspektri m/e (suhteellinen intensiteetti) M^+ , 202 (100), 169 (43,5); 1H -NMR ($CDCl_3$) δ 0,85 (3H, br t), 1,26 (6H, br s), 1,43 (2H, br s), 3,09 (2H, q).

Analyyttisesti laskettu $C_8H_{18}N_4S$:

C 47,49; H, 8,97; N 27,69

Havaittu:

C 47,81; H 9,12; N 27,46

Esimerkki 4

(N-bentsyyliiguanyyli)tiourea ($R = C_6H_5CH_2$)

S-metyyliditiobiuretumjodidia (5,54 g, 20,0 mmoolia), natriumasetaattia (1,80 g, 22,0 mmoolia) ja bentsyyliamiinia (2,25 g, 21,0 mmoolia) palautusjäähdytettiin yhdessä 2-propanolin (100 ml) kanssa. 23 tunnin kuluttua lämmin seos suodatettiin suspendoituneen aineen poistamiseksi ja seos jäähdytettiin 5 °C:seen yön aikana. Saatu sakka kerättiin, pestiin kylmällä 2-propanolilla ja kuivatettiin antamaan 3,19 g (59 %) tuotteen asetaattisuolaa värittömänä jauheena. Suodos asetaattisuolasta väkevöitiin tyhjössä. Jäännös tehtiin emäksiseksi kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella (100 ml) ja uutettiin kloroformilla (3 x 50 ml). Yhdistetut uutteen kuivatettiin magne-

siumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin antamaan 1,62 g (39 %) vaaleanoranssista öljyä. Tämä liekkikromatografoitiin (5:95 - metanoli:kloroformi) antamaan 679 mg (16 %) vaaleankeltaista kiinteää ainetta. Kokonaissaanto: 75 %. 200 mg:n osa asetaattisuolaa uudelleenkiteytettiin 2-propanolista (5 ml) antamaan 110 mg kuohkeata valkoista kiinteää ainetta: sp. 157 - 159 °C; massaspektri m/e (suhteellinen intensiteetti) M⁺, 208 (73,1), 175 (85,4), 91 (100); ¹H-NMR (d₆-Me₂SO) δ 1,87 (3H, s), 4,38 (2H, s), 7,27 (5H, br s).

Analyyttisesti laskettu C₉H₁₂N₄S·C₂H₄O:

C 49,23; H 6,01; N 20,88

Havaittu:

C 49,09; H 6,15; N 20,64

Esimerkki 5

(N-fenyyliguanyyli)tiourea (R = C₆H₅)

S-metyyliditiobiuretumjodidia (1,11 g, 4,0 mmoolia), natriumasetaattia (361 mg, 4,4 mmoolia) ja aniliinia (391 mg, 4,2 mmoolia) palautusjäähdytettiin yhdessä 2-propanolin (40 ml) kanssa. 23 tunnin kuluttua toinen annos aniliinia (75 mg, 0,2 ekvivalenttia) lisättiin ja palautusjäähdytetystä jatkettiin. Toisen 24 tunnin kuluttua liuotin poistettiin tyhjössä. Jäännös tehtiin emäksiseksi kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella (50 ml) ja uutettiin kloroformilla (4 x 25 ml). Yhdistetyt uutteen kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin antamaan 780 mg (100 %) vaaleankeltaista öljyä. Tämä liekkikromatografoitiin (5:95 - metanoli:kloroformi) antamaan 221 mg (28 %) puhdasta tuotetta, joka sitten uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista (10 ml) antamaan 122 mg kokkaremaisista värittömiä kiteitä: sp. 153 - 155 °C; massaspektri m/e (suhteellinen intensiteetti) M⁺, 194 (100), 161 (38,8); ¹H-NMR (CD₃OD) δ 7,13 (1H, br t), 7,24 (2H, m), 7,34 (2H, t).

Analyyttisesti laskettu C₈H₁₀N₄S:

C 49,46; H 5,19; N 28,84

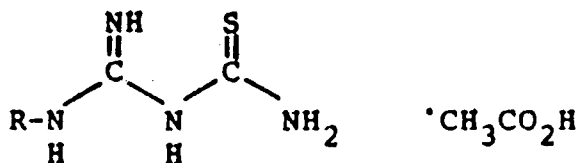
Havaittu:

C 49,16; H 5,21; N 28,81

Patenttivaatimukset

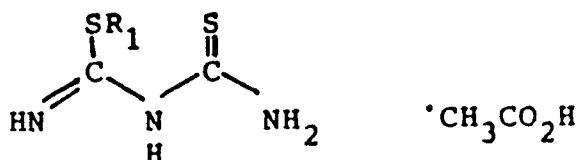
1. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava

5

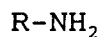


10 jossa R on alkyyli, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, tai bent-syyli, t u n n e t t u siitä, että kuumennetaan S-alkyy-lidi-tiobiuretumia, jolla on kaava

15



20 jossa R₁ on alkyyli, jossa on 1 - 3 hiiliatomia, yhdessä vähintään yhden molaarisen ekvivalentin kanssa amiinia, jolla on kaava



reaktio-inertissä liuottimessa.

25 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R on n-pentyyli ja R₁ on me-tyyli.

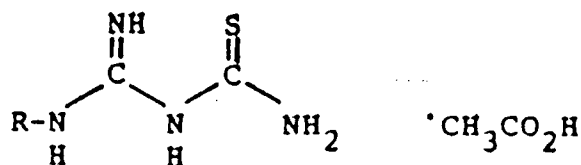
3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio-inertti liuotin on alkano-li, jossa on 1 - 3 hiiliatomia.

30 4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio-inertti liuotin on i-propanoli.

Patentkrav

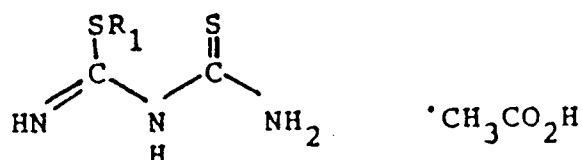
1. Förfarande för framställning av en förening med formeln

5



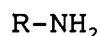
10 vari R betecknar alkyl med 1 - 6 kolatomer, eller bensyl, k ä n n e t e c k n a t därav, att man upphettar S-alkyl-ditiobiuretium, med formeln

15



vari R₁ betecknar alkyl med 1 - 3 kolatomer, tillsammans med åtminstone en molar ekvivalent amin med formeln

20



i ett reaktionsinert lösningsmedel.

25

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att R är n-pentyl och R₁ är metyl.

3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e - t e c k n a t därav, att det reaktionsinerta lösningsmedlet är en alkanol med 1 - 3 kolatomer.

30

4. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e - t e c k n a t därav, att det reaktionsinerta lösningsmedlet är i-propanol.

**PATENTTI-JA REKISTERIHALLITUS
PATENTTIOSASTO**

TUTKIMUSRAPORTTI

[illegible]

[illegible]