

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 833161 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **833161**

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **05.09.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **05.09.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **08.03.1984**

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

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

07.09.1982 GB 8225509

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Imperial Chemical Industries PLC, 20 Manchester Square, London W1U 3AN, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Hales, Neil James, TOWN UNKNOWN, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 •Mant, Derrick Michael, TOWN UNKNOWN, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Menetelmä guanidiini johdannaisten valmistamiseksi.

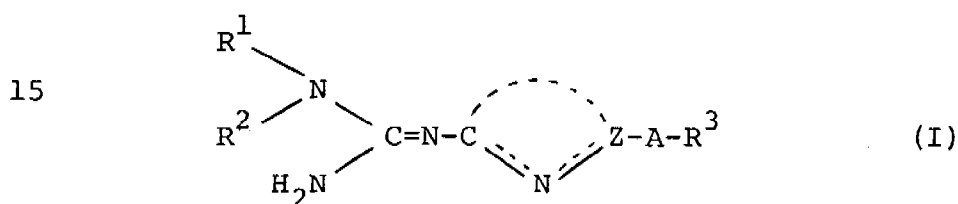
Förfarande för framställning av guanidinderivat.

Menetelmä guanidiinijohdannaisten valmistamiseksi

Tämä keksintö kohdistuu menetelmään guanidiini-
johdannaisten valmistamiseksi.

5 EPO-patenttijulkaisuisissa FI-nro 820795 ja 820822
esitetty tiettyjä guanidiiniheterosyklisiä johdannaissia,
jotka ovat histamiini-H-2-reseptoreiden antagonisteja.
Nyt on keksitty, että näitä yhdisteitä voidaan valmistaa
käyttäen uutta menetelmää guanidiinijäännöksen muodosta-
10 miseksi.

Keksinnön mukaisesti tuodaan esiin menetelmä val-
mistaa kaavan I mukaisia guanidiinijohdannaissia:



jossa R^1 ja R^2 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia,
20 ovat vetyjä tai haarautuneita tai haarautumattomia 1-10C-
alkyyliä, 4-8C-sykloalkyyliä tai 4-14C-sykloalkyyliä,
kunkin alkyylin, sykloalkyylin tai sykloalkyyliä-
kyylin ollessa mahdollisesti substituoitu yhdellä tai
useammalla halogeenilla, jotka on valittu fluorista,
25 kloorista ja bromista, edellyttäen että ainakin yksi ryh-
mistä R^1 ja R^2 on halogeenilla substituoitu alkyyli, syklo-
alkyyli tai sykloalkyyliäalkyyli ja edellyttäen että alkyy-
lin, sykloalkyylin tai sykloalkyyliäalkyylin hiiliatomissa,
joka on suoraan kiinnittynyt tyyppiin, ei ole halogeenisubs-
30 tituenttia, tai $-R^2$ on vety ja $-R^1$ on kaavan II mukainen
ryhmä:



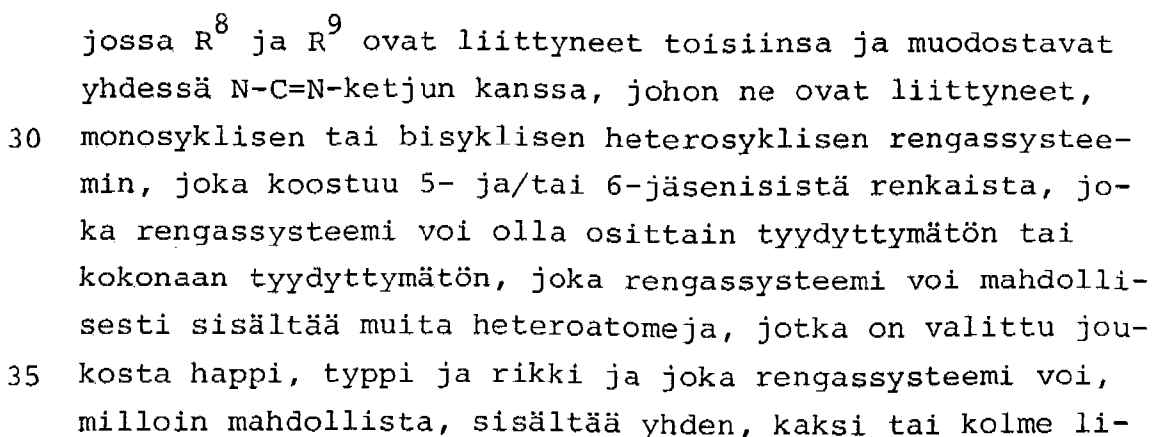
jossa W on haarautumaton 2-6C-alkyleeniketju, joka on mah-
dollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella 1-4C-alkyy-
35 lillä, E on happi, rikki, sylfinyyli, sulfonyyli tai, kun

R^4 on alkyyli, kaavan NR^5 mukainen ryhmä, jossa R^5 on
 1-6C-alkyyli, R^4 on vety tai haarautumaton 1-6C-alkyyli,
 joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella
 1-4C-alkyyllillä, tai R^4 ja R^5 yhdessä muodostavat typpi-
 5 atomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, pyrrolidiini-,
 piperidiini-, morfoliini-, piperatsiini- tai N-metyylipi-
 peratsiinirenkään; renkaassa X katkoviiva on kaksoissidos
 typen toisella puolella ja Z on hiili tai typpi, niin että
 rengas X on 5- tai 6-jäseninen aromaattinen heterosyklinen
 10 rengas, joka sisältää ainakin yhden typen ja voi mahdolli-
 sesti sisältää yhden tai kaksi muuta heteroatomia, jotka
 on valittu ryhmästä happi, typpi ja rikki, jossa hetero-
 syklisessä renkaassa voi olla, milloin mahdollista, yksi
 tai kaksi muuta substituenttia, mahdolliset substituentit
 15 renkaassa X on valittu joukosta fluori, kloori, bromi, 1-6C-
 alkyyli, 1-6C-alkoksi, trifluorimetyyli ja hydroksi; A on
 fenyleeni tai 5-7C-sykloalkyleeni tai 1-8C-alkyleeniketju,
 joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella
 1-3C-alkyyllillä, ja johon mahdollisesti sisältyy ketjun run-
 20 gon osana yksi tai kaksi ryhmää, jotka on valittu joukos-
 ta happi, typpi, NH, 1-6C-N-alkyyli, cis- ja trans-vinylee-
 ni, etynyleeni, fenyleeni ja 5-7C-sykloalkyleeni, edellyt-
 täen että lyhimmissä lenkissä renkaan X ja ryhmän R^3 vä-
 lillä on vähintään 3 atomia, edellyttäen että kun ketjuun
 25 A on tehty mahdollinen lisäys, jonka seurauksena lisätty
 ryhmä on suoraan liittynyt ryhmään R^3 , lisätty ryhmä on muu
 kuin happi, rikki NH tai N-alkyyli ja edellyttäen, ettei
 kahta liittynyttä ryhmää, jotka on valittu joukosta happi,
 rikki, NH ja N-alkyyli, ole suoraan liittynyt toinen toi-
 30 siinsa; $-R^3$ on kaavan III mukainen ryhmä:

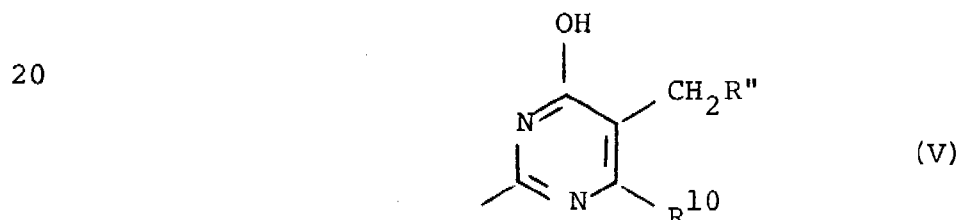


35

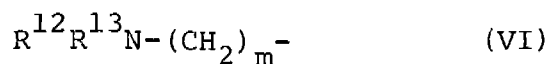
jossa R^6 on vety, hydroksi, 1-6C-alkanoyyliamino, 1-6C-



säsubstituenttia valittuna joukosta fluori, kloori, bromi, 1-6C-alkyyli, 1-6C-alkoksi, 1-6C-alkyyllitio, trifluorime-
 tyyli, hydroksi, 6-10C-aryyli, 7-11C-aryylialkyyli, karb-
 oksi, 2-6C-karboksialkyyli, 2-6C-alkoksikarbonyyli, 3-10C-
 5 alkoksikarbonyylialkyyli, 1-6C-hydroksialkyyli, hetero-
 aryyli-(1-6C)alkyyli, furyyli, tienyyli, pyrrolyyli, tiat-
 solyyli, oksatsolyyli, imidatsolyyli, tiadiatsolyyli, oksa-
 diatsolyyli, triatsolyyli, pyratsolyyli ja pyrimidyyli; ja
 jossa, kun R^8 ja R^9 , silloin kun ovat liittyneet toisiinsa,
 10 on substituoitu heteroaryylialkyyllillä, tämä heteroaryyli
 on 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas, joka sisältää
 1, 2, 3 tai 4 heteroatomia, jotka on valittu joukosta hap-
 pi, typpi ja rikki, tämän renkaan ollessa mahdollisesti
 substituoitu yhdellä tai kahdella metyyllillä; tai R^8 ja R^9
 15 ovat liittyneet toisiinsa ja muodostavat yhdessä N-C=N-
 ketjun kanssa, johon ne ovat liittyneet, kaavan V mukai-
 sen renkaan:

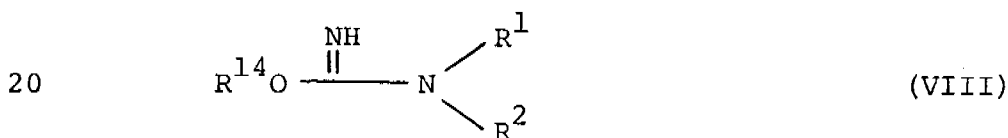
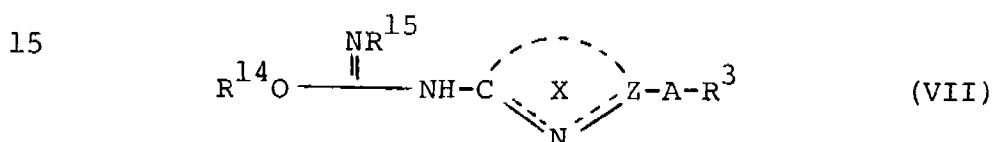


25 jossa R^{10} on vety tai 1-4C-alkyyli ja R^{11} on furan-2-
 yyli tai tien-2-yyli, joka on substituoitu 5-asemassa,
 fenyyli, joka on substituoitu 3- tai 4-asemassa, pyrid-
 3-yyli, joka on substituoitu 5- tai 6-asemassa, pyrid-4-
 yyli, joka on substituoitu 2-asemassa, tai pyrid-2-yyli,
 30 joka on substituoitu 4- tai 5-asemassa, substituentin
 R^{11} ollessa kaavan VI mukainen:



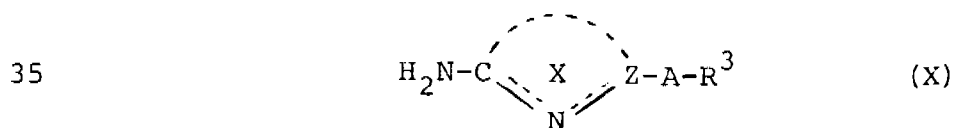
35 jossa R^{12} ja R^{13} ovat 1-4C-alkyylejä tai R^{12} ja R^{13} ovat

liittyn-et toisiinsa ja muodostavat yhdessä typhen kanssa, johon ne ovat liittyneet, pyrrolidiini-, piperidiini- tai morfoliinirenkaan ja m on 1-4; ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja, ja menetelmälle on tun-
 5 nusomaista sopivan aryyli-isoureaan reaktio sopivan amiinin kanssa; jonka jälkeen, kun kaavan I mukainen yhdiste on saatu vapaan emäksen muodossa ja happoadditiosuola halutaan, vapaassa emäsmuodossa oleva kaavan I mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan hapon, joka muodostaa farmaseuttisesti hyväksyttävän anionin, kanssa. Koska kaavan I mukaisessa yhdisteessä guanidiinitähteessä on kolme erilaista substituenttia, sopiva isourea käytettäväksi menetelmässä voi olla kaavan VII tai VIII mukainen:



joissa R^{14} on mahdollisesti substituoitu aryyli ja R^{15} on vety tai joku R^1 :lle annetuista merkityksistä, muu kuin
 25 vety.

Kun isoureaalla on kaava VII, jossa R^{15} on vety, sopivan menetelmässä käytettävän amiinin kaava on $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$. Kun isoureaalla on kaava VII, jossa R^{15} :n merkitys on joku R^1 :lle annetuista, muu kuin vety, sopiva
 30 amiini menetelmässä käytettäväksi on ammoniakki. Kun isoureaalla on kaava VIII, sopivalla menetelmässä käytettävällä amiinilla on kaava X:



Erityinen merkitys R^{14} :lle on fenyyli tai naftyyli, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla, joka on valittu joukosta halogeeni (esim. F, Cl, Br, I), nitro (vain yksi), 1-6C-alkyyli (esim. metyyli), 1-6C-alkoksi (esim. metoksi) ja fenoksi.

Erityinen merkitys R^1 :lle tai R^2 :lle, kun se on halogeenisubstituoitu, on 2,2,2-trifluorietyyli, 2,2,2-trikloorietyyli, 2-kloori-2,2-difluorietyyli, 2,2-dikloori-2-fluorietyyli, 2-bromi-2,2-difluorietyyli, 2,2-dibromi-2-fluorietyyli, 2-fluorietyyli, 2-kloorietyyli, 2,2-difluorietyyli, 2,2-dikloorietyyli, 2-kloori-2-fluorietyyli, 2-bromi-2-fluorietyyli, 2,2,3,3-tetrafluoripropyyli, 2,2,3,3,3-pentafluoripropyyli, 1,1,1,3,3,3-heksafluori-isopropyyli, 1,3-dikloori-1,1,3,3-tetrafluori-isopropyyli, 1-kloori-1,1,3,3,3-pentafluori-isopropyyli, 1,3-difluori-isopropyyli, 2,2,3,3,4,4,4-heptafluoributyli, 2,2,3,3-tetrafluorisyklopropyyli, 2-kloori-2,3,3-trifluorisyklopropyyli, 2,2-difluorisyklopropyyli, 2-kloori-3,3-difluorisyklopropyyli, 2,2,3,3,4,4-heksafluorisyklobutyli, 2-kloori-2,3,3,4,4-pentafluorisyklobutyli, (1,2,2,3,3-pentafluorisyklopropyyli)metyyli, (2-kloori-1,2,3,3-tetrafluorisyklopropyyli)metyyli, (1,2,2,3,3,4,4-heptafluorisyklobutyli)metyyli tai (2-kloori-1,2,3,3,4,4-heksafluorisyklobutyli)metyyli.

Erityinen merkitys R^1 :lle tai R^2 :lle, kun se on ei-halogeenilla substituoitu, on metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, syklopropyyli, syklobutyli, syklopropyylimetyyli tai syklobutyylimetyyli.

Erityinen merkitys mahdolliselle substituentille W:ssä on metyyli.

Erityinen merkitys R^4 :lle on vety tai metyyli.

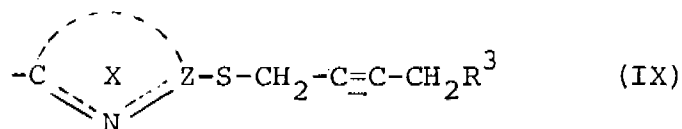
Erityinen merkitys R^5 :lle on metyyli.

Erityinen merkitys kaavan II mukaiselle radikaalille on 2-metoksietyyli, 2-hydroksietyyli, 2-metyyllitioetyliaminoetyyli.

Erityinen merkitys renkaalle X on oksatsoli, tiatsoli, imidatsoli, 1,2,4-tiadiatsoli, 1,2,4-oksadiatsoli, 1,2,3-

triatsoli, 1,2,4-triatsoli, pyratsoli, pyratsiini, pyridiini, pyrimidiini, tai 1,3,5-triatsiini, kunkin ollessa mahdollisesti substituoitu, milloin mahdollista, yhdellä tai kahdella substituentilla, jotka on valittu joukosta fluori, kloori, bromi, metyyli, metoksi, trifluorimetyyli ja hydroksi.

Erityinen arvo ryhmälle -A- on fenyleeni, syklopentyleeni, sykloheksyleeni, trimetyleeni, tetrametyleeni, pentametyleeni, tioetyleeni, tiotrimetyleeni, tiotetrametyleeni, tiopentametyleeni, oksietyleeni, oksitrimetyleeni, oksitetrametyleeni, metyleenitiometyleeni, metyleenitioetyleeni, metyleenitiopropyleeni, metyleenioksimetyleeni, metyleenioksietyleeni, etyleenioksietyleeni, oksi-2-metyylietyleeni, tiopropyleenitiometyleeni, oksietyleenioksimetyleeni, iminoetyleeni, iminopropyleeni, vinyleenipropyleeni, oksimetyleenivinyleeni, 1,3-fenyleeni, 1,3-syklopentyleeni, metyleeni-1,4-fenyleeni, etyleenioksimetyleeni-1,4-fenyleeni, oksi-1,3-fenyleenimetyleeni tai tiometyleenietynyleenimetyleeni. Nämä merkitykset ryhmälle -A- on kirjoitettu luettavaksi vasemmalta oikealle kaavassa I, niin että ensiksi nimetty osa radikaalista on kiinnittynyt renkaaseen X ja viimeksi nimetty osa radikaalista on kiinnittynyt R³:een. Niinpä kun esimerkiksi -A- on tiometyleenietynyleenimetyleeni, kaavan I mukaisessa yhdisteessä on kaavan IX mukainen osarakenne:



Erityinen merkitys R⁶:lle on vety, hydroksi, asetyyliamino, metyyli, sykloheksyyli, sykloheksyylimetyyli, allyyli, propargyyli, metoksi, 2-hydroksietyyli, 2-metoksietyyli, 2-metyylitioetyyli, 2-dimetyyliaminoetyyli, 2-asetyyliaminoetyyli, 2-bentsoyyliaminoetyyli, metoksikarbonyyli-

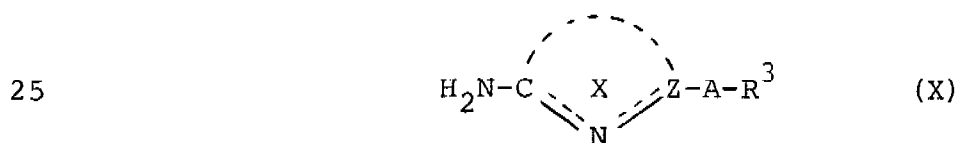
metyyli, 2-karbamoyyilipropyli, fenyyli, bentsyyli, heteroaryyli tai heteroaryylimetyyli, kahdessa jälkimmäisessä, joissa heteroaryyliosa on furaani, tiofeeni, pyrroli, tiatsoli, oksatsoli, imidatsoli, tiadiatsoli, oksadiatsoli, triatsoli, pyratsoli, pyridiini tai pyrimidiini, ja silloin kun R^6 muodostaa tai sisältää fenyylin tai heteroaryylin, tämä rengas on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella ryhmällä, jotka on valittu joukosta fluori, kloori, bromi, jodi, metyyli, metoksi, metyyli-
 10 tio, dimetyyliamino, asetyyli, trifluorimetyyli ja hydroksi.

Erityinen merkitys renkaalle, joka muodostuu $R^6:n$ ja $R^7:n$ liittyessä, on pyrrolidiini, piperidiini, morfoliini tai N-metyylipiperatsiini.

Erityinen merkitys rengassysteemille, joka muodostuu, kun R^8 ja R^9 liittyvät yhteen, on imidatsoli, imidatsoliini, triatsoli, pyrimidiini, oksadiatsoli, tiadiatsoli, 1,2,5-triatsiini, 1,2,4-triatsiini, bentsimidatsoli, kinatsoliini tai puriini (liittyneenä 2- tai 8-aseman kautta), joista rengassysteemeistä kussakin voi olla, jos mahdollista, yksi, kaksi tai kolme mahdollista substituenttia, jotka on valittu joukosta fluori, kloori, bromi, metyyli, etyyli, propyyli, butyyli, metoksi, metyyli-
 20 tio, trifluorimetyyli, hydroksi, fenyyli, bentsyyli, karboksimetyyli, metoksikarbonyyli, metoksikarbonyylimetyyli, hydroksimetyyli, furyyli, tienyyli, pyrrolyyli, tiatsolyyli, oksatsolyyli, imidatsolyyli, tiadiatsolyyli, oksadiatsolyyli, triatsolyyli, pyratsolyyli ja pyrimidyli, ja heteroaryylimetyyli ja 2-heteroaryylietyyli, joissa heteroaryyliosa on furyyli, tienyyli, pyrrolyyli, tiatsolyyli, oksatsolyyli, imidatsolyyli, tiadistaolyli, oksadiatsolyyli, triatsolyyli, pyratsolyyli, pyridyyli tai pyrimidyli, kukin mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella metyyllillä.

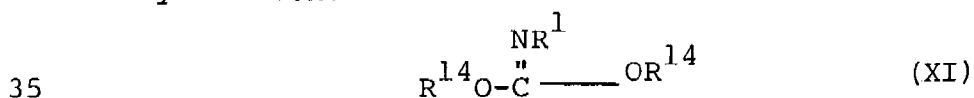
Edelleen erityinen merkitys renkaalle, joka muodostuu, kun R^8 ja R^9 liittyvät yhteen, on yllä esitetty kaavan
 35 V mukainen rengas, jossa R^{10} on vety tai metyyli ja R^{11} on

- furan-2-yyli tai tien-2-yyli substituoituna 5-asemassa, fenyyli substituoituna 3- tai 4-asemassa, pyrid-3-yyli substituoituna 5- tai 6-asemassa, pyrid-4-yyli substituoituna 2-asemassa tai pyrid-2-yyli substituoituna 4- tai 5-asemassa, substituentin R^{11} ollessa yllä esitetty kaavan VI mukainen radikaali, jossa R^{12} ja R^{13} ovat metyy-
 5 lejä tai ovat liittyneinä yhteen muodostaen yhdessä typpi-
 atomin, johon ne ovat liittyneet, kanssa pyrrolidiinin, piperidiinin tai morfoliinin ja m on 1-4, edullisesti 1.
- 10 Erityisen edullinen yhdiste, joka voidaan valmistaa mene-
 telmällä, on sellainen kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on 2,2,2-trifluorietyyli, R^2 on vety, rengas X on pyrat-
 solirengas, A on tetrametyyleeni ja R^3 on kaavan III mu-
 kainen ryhmä, jossa R^6 ja R^7 ovat vetyjä.
- 15 Keksinnön mukainen menetelmä voidaan toteuttaa
 laimentimessa tai liuottimessa kuten asetonitriilissä,
 ja sitä voidaan kiihdyttää tai se voidaan saattaa lop-
 puun käyttämällä lämpöä, esimerkiksi lämmittämällä laimen-
 timen tai liuottimen kiehumislämpötilaan. Kaavan VII mu-
 20 kaista lähtöainetta, jossa R^{15} on vety, voidaan valmistaa
 antamalla kaavan R^{14} OCN mukaisen yhdisteen reagoida kaa-
 van X mukaisen yhdisteen kanssa:



- esimerkiksi tavalla, joka on kuvattu esimerkissä 1. Kaa-
 van X mukainen yhdiste voidaan valmistaa EPO-patenttijul-
 30 kaisuissa nro 60094 ja 60697 kuvatulla tavalla.

Kaavan VII mukainen lähtöaine, jossa R^{15} on muu
 kuin vety, voidaan valmistaa antamalla kaavan XI mukai-
 sen yhdisteen:



(Itse valmistettu N-alkyloimalla kaavan $(R^{14}O)_2C=NH$ mukaista yhdistettä) reagoida kaavan X mukaisen yhdisteen kanssa.

Kaavan VIII mukainen lähtöaine voidaan valmistaa antamalla kaavan $R^{14}OCN$ mukaisen yhdisteen reagoida kaavan R^1R^2NH mukaisen amiinin kanssa, esimerkiksi tavalla, joka on kuvattu esimerkissä 2. Menetelmää valaistaan, mutta ei rajoiteta, seuraavilla esimerkeillä, joissa lämpötilat on esitetty Celsius-asteina ja seuraavia lyhenteitä on käytetty:

MeOH = metanoli

EtOAc = etyyliasetaat

DMF = dimetyyliformamidi

EtOH = etanoli

15 Esimerkki 1

Seosta, joka sisälsi 5-(3-(2-(4-nitrofenyyli)isoureido)pyratsol-1-yyli)valeramidin hydrokloridia (0,16 g), trietyyliamiinia (0,06 ml) 2,2,2-trifluorietyyliamiinia (0,2 g) ja asetonitriiliä (5 ml), kuumennettiin palautus-
20 jäädyttämällä yön yli. Liuotin haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin käyttäen korkeapainenestekromatografiaa ja silikageeliä ja eluenttina ensin $CHCl_3$ /MeOH/vedetön ammoniakki-
liuosta (sg 0,88), 9:1:0,1/v/v/v ja sitten MeOH:ta, jolloin saatiin 0,9 g (70 %) 5-(3-(2-(2,2,2-trifluorietyyli)guani-
25 dino)pyratsol-1-yyli)-valeramidia, sp. $130^{\circ}C$ uudelleenki-
teytettynä EtOAc:sta.

Lähtömateriaali voidaan valmistaa seuraavasti:

Natriumhydridipastaa (6,16 g 61 paino-%:sta suspensiota nestemäisessä paraffiinissa) lisättiin tipoit-
30 30 minuutin aikana 3-nitropyratsolin (17,4 g) liuokseen kuivassa DMF:ssä (150 ml) samalla jäädyttämällä ulkopuolelta jäällä lämpötilan pitämiseksi $20-30^{\circ}C$:ssa. Seosta sekoitettiin 45 minuuttia ja melkein kirkkaaseen liuokseen lisät-
tiin 5-bromivaleronitriiliä (25 g) 30 minuutin aikana
35 $25-30^{\circ}C$:ssa, ja seosta sekoitettiin 4 tuntia. Vettä (450 ml) ja EtOAc:ta (450 ml) lisättiin ja ylempi kerros erotettiin,

kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin vakuumissa öljyksi, joka oli 5-(3-nitropyratsol-1-yyli)-valeronitriilin ja 5-(5-nitropyratsol-1-yyli)valeronitriilin seos. Öljy jaettiin kahteen 15 g:n osaan, jotka fraktioitiin silikakolonissa (3,5 cm halkaisija x 100 cm pituus) eluoimalla 2 atmosfäärissä $\text{EtOAc}/60-80^\circ\text{C}$ petrolieetteri-liuoksella (3:7 v/v). 1:5-isomeeri eluoitui ensin ja sitä seurasi 1:3-isomeeri. 5-(3-nitropyratsol-1-yyli)valeronitriilin sp. oli $32-33^\circ\text{C}$. 5-(3-nitropyratsol-1-yyli)valeronitriilin (0,2 g) 10 liuosta väkevässä rikkihapossa (1 ml) pidettiin 20°C :ssa 19 tuntia. Seos laimennettiin vedellä (4 ml), tehtiin emäk-siseksi pH:hon 10 10,8N:lla natriumhydroksidilla ja uutet-tiin EtOAc :lla (3 x 5 ml). Uutteet kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin vakuumissa valkoiseksi kiinteäksi aineeksi, 15 joka uudelleenkiteytettiin EtOH :sta, jolloin saatiin 5-(3-nitropyratsol-1-yyli)valeramidia, sp. $129-131^\circ\text{C}$.

Seosta, joka sisälsi 5-(3-nitropyratsol-1-yyli)-valeramidia (3,6 g) 3 paino-%:sta palladium-hiiltä (0,54 g), sekoitettiin isopropanolissa (20 ml) vetyilmakehässä. Läm- 20 pötila pidettiin alle 40°C :een jäädyttämällä ulkopuoli-sesti jäillä. Neljän tunnin kuluttua ei lisää vetyä enää absorboitunut. Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin vakuumissa, jolloin saatiin 5-(3-aminopyratsol-1-yyli)-valeramidia öljynä, joka kiteytyi.

25 Seosta, joka sisälsi 5-(3-aminopyratsol-1-yyli)valer-amidin hydrokloridia (valmistettu EtOH :ssa eetteripitoisen HCl :n avulla, jota seurasi haihduttaminen; 0,22 g), 4-nit-rofenyyylisyanaattia (Chem. Ber., 1964, 97, 3012; 0,16 g) ja asetonitriiliä (2 ml) sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 yön yli. Vielä 0,08 g 4-nitrofenyyylisyanaattia lisättiin ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli. Vielä 0,15 g 4-nitrofenyyylisyanaattia ja 5 ml asetonitriiliä li-sättiin ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli. Seos suodatettiin. Jäljelle jäänyt kiinteä aine pes- 35 tiin asetonitriilillä ja kuivattiin ilmassa, jolloin saa-

tiin 0,16 g (42 %) 5-(3- $\sqrt{2}$ -(4-nitrofenyyli)isoureido $\sqrt{7}$ pyr-
ratsol-1-yyli)valeramidin hydrokloridia, joka käytettiin
ilman lisäpuhdistusta.

Esimerkki 2

- 5 Seosta, joka sisälsi 5-(3-aminopyratsol-1-yyli)-
valeramidia (1,0 g), 1-(4-metyylifenyyli)-2-(2,2,2-tri-
fluorietyyli)isoureaa (2,0 g) ja asetonitriiliä (10 ml),
kuumennettiin 80°C:ssa 3 päivää. Seosta käsiteltiin kah-
desti sekä 0,5 g:lla 1-(4-metyylifenyyli)-2-(2,2,2-tri-
10 fluorietyyli)isoureaan hydrokloridia että 0,5 ml:lla tri-
etyyliamiinia ja kuumennettiin 100°C:ssa 1 päivä. Liuotin
haihdutettiin ja seos puhdistettiin nestekromatografialla
silikageelillä käyttäen eluenttina CHCl₃/MeOH/vedetön am-
moniakki-liuosta (sg 0,88) 19:1:0,1/v/v/v, jolloin saatiin
15 0,28 g (17 %) 5-(3- $\sqrt{2}$ -(2,2,2-trifluorietyyli)-guanidino $\sqrt{7}$ -
pyratsol-1-yyli)valeramidia, joka oli identtinen esimerkis-
sä 1 valmistetun näytteen kanssa.

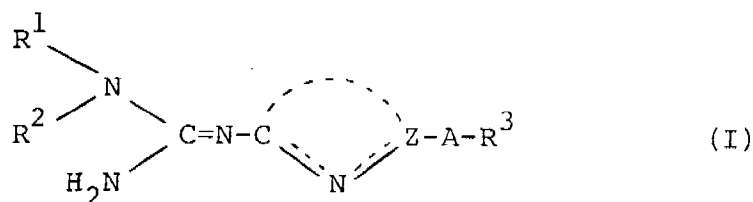
Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

- Seosta, joka sisälsi 2,2,2-trifluorietyyliamiinin
20 hydrokloridia (7,0 g), 4-metyylifenyyllisyanaattia (Chem.
Ber., 1964, 97, 3012; 6,7 g) ja DMF:a (50 ml), sekoitet-
tiin huoneen lämpötilassa 4 päivää. DMF poistettiin tislaa-
malla alennetussa paineessa. Jäännöstä trituroitiin eet-
terissä ja suodatettiin, jolloin saatiin 10,8 g kiinteää
25 ainetta. Osaa tästä kiinteästä aineesta käsiteltiin (9,5 g)
ylimäärällä kyllästettyä natriumbikarbonaatin vesiliuosta
ja uutettiin eetterillä. Uute kuivattiin (MgSO₄) ja haihdu-
tettiin. Jäljelle jäänyttä kiinteää ainetta trituroitiin
kevytpetrolissa (kiehumispiste 40-60°C), ja se suodatet-
30 tiin, jolloin saatiin 4,7 g 1-(4-metyylifenyyli)-2-(2,2,2-
trifluorietyyli)isoureaa, sp. 83-85°C, josta 4,2 g käsi-
teltiin eetteripitoisella kloorivedyllä. Seos suodatettiin,
jolloin saatiin 4,2 g (39,5 %) tuotetta hydrokloridisuo-
lana, sp. 180-182°C.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä valmistaa kaavan I mukaisia guanidii-
nijohtannaisia:

5



10

jossa R^1 ja R^2 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat vetyjä tai haarautuneita tai haarautumattomia 1-10C-alkyylejä, 3-8C-sykloalkyylejä tai 4-14C-sykloalkyylialkyy-
15 lejä, kunkin alkyylin, sykloalkyylin tai sykloalkyylialkyylin ollessa mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla joukosta fluori, kloori ja bromi, edellyttäen että ainakin yksi ryhmistä R^1 ja R^2 on halogeenilla substituoitu alkyyli, sykloalkyyli tai sykloalk-
20 yylialkyyli ja edellyttäen että alkyylin, sykloalkyylin tai sykloalkyylialkyylin hiiliatomissa, joka on suoraan liittynyt tyypeen ei ole halogeenisubstituenttia; tai $-R^2$ on vety ja $-R^1$ on kaavan II mukainen ryhmä:

25



jossa W on haarautumaton 2-6C-alkyleeniketju, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella 1-4C-alkyy-
lillä, E on happi, rikki, sulfinyyli, sulfonyyli tai,
30 kun R^4 on alkyyli, kaavan NR^5 mukainen ryhmä, jossa R^5 on 1-6C-alkyyli, R^4 on vety tai haarautumaton 1-6C-alkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella 1-4C-alkyyllillä, tai R^4 ja R^5 ovat liittyneet yhteen ja muodostavat yhdessä typpiä, johon ne ovat liittyneet,

kanssa pyrrolidiini-, piperidiini-, morfoliini-, pipe-
 ratsiini- tai N-metyylipiperatsiinirenkaan; renkaassa X
 katkoviiva on kaksoissidos typen toisella puolella ja Z
 on hiili tai typpi niin, että rengas X on 5- tai ~~5~~⁶-jäse-
 5 ninen aromaattinen heterosyklinen rengas, joka sisältää
 ainakin yhden typen ja voi mahdollisesti sisältää yhden
 tai kaksi muuta heteroatomia joukosta happi, typpi ja
 rikki, ja joka heterosyklinen rengas voi, jos mahdollis-
 ta, sisältää yhden tai kaksi substituenttia, mahdollisten
 10 renkaan X substituenttien ollessa valittu joukosta fluori,
 kloori, bromi, 1-6C-alkyyli, 1-6C-alkoksi, trifluorimetyy-
 li ja hydroksi; A on fenyleeni tai 5-7C-sykloalkyleeni
 tai 1-8C-alkyleeni, joka voi mahdollisesti olla substi-
 tuoitu yhdellä tai kahdella 1-3C-alkyyllillä, ja johon voi
 15 mahdollisesti olla sisällytettynä ketjun rungon osaksi
 yksi tai kaksi ryhmää, jotka on valittu joukosta happi,
 rikki, NH, 1-6C-N-alkyyli, cis- ja trans-vinyleeni, etyny-
 leeni, fenyleeni ja 5-7C-sykloalkyleeni, edellyttäen, että
 lyhimässä lenkissä renkaan X ja ryhmän R³ välillä on aina-
 20 kin 3 atomia, edellyttäen että kun ketjuun A on tehty mah-
 dollinen lisäys, jonka seurauksena lisätty ryhmä on suo-
 raan liittynyt ryhmään R³, lisätty ryhmä on muu kuin hap-
 pi, rikki, NH, tai N-alkyyli ja edellyttäen ettei kahta
 liittynyttä ryhmää joukosta happi, rikki, NH ja N-asyyli
 25 ole suoraan liittynyt toinen toisiinsa; -R³ on kaavan III
 mukainen ryhmä:

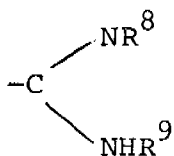


30

jossa R⁶ on vety, hydroksi, 1-6C-alkanoyyliamino, 1-6C-
 alkyyli, 3-8C-sykloalkyyli, 4-12C-sykloalkyylialkyyli,
 2,6C-alkenyli, 2-6C-alkynyli, 1-6C-alkoksi, 1-6C-hydrok-
 35 sialkyyli, 2-10C-alkoksialkyyli, 2-10C-alkyyliitioalkyyli,

3-12C-dialkyyliaminoalkyyli, 2,8C-alkanoyyliaminoalkyyli,
 8-14C-aroyyliaminoalkyyli, 3-10C-alkoksikarbonyylialkyyli,
 2-8C-karbamoyylialkyyli, 6-10C-aryyli, 7-11C-aryylialkyyli,
 heteroaryyli tai heteroaryylialkyyli, jossa heteroaryyli-
 5 osa on heterosyklinen aromaattinen rengas, joka sisältää
 yhden, kaksi tai kolme heteroatomia joukosta happi, typpi
 ja rikki, jossa heteroaryylialkyyli- ja heteroaryyli-
 10 ssa on 1-6 hiiliatomia ja jossa, kun R^6 muodostaa tai si-
 sältää aryyli- tai heteroaryylirenkaan, rengas on mahdolli-
 sesti substituoitu yhdellä tai kahdella ryhmällä, jotka on
 valittu joukosta fluori, kloori, bromi ja jodi, 1-6C-alkyyli,
 1-6C-alkoksi, 1-6C-alkyyli- ja 2-6C-dialkyyliamino, 2-6C-
 alkanoyyli, trifluorimetyyli ja hydroksi; R^7 on vety tai
 R^6 ja R^7 ovat liittyneet yhteen ja muodostavat yhdessä
 15 tyypiatomin, johon ne ovat liittyneet, kanssa 5-, 6- tai
 7-jäsenisen tyydytetyn renkaan, joka mahdollisesti sisäl-
 tää kaksoissidoksen tai toisen hapen tai 16C-N-alkyylin;
 tai $-R^3$ on kaavan IV mukainen ryhmä:

20

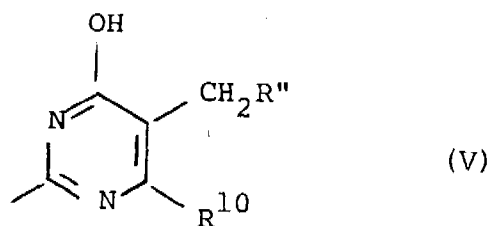


(IV)

jossa R^8 ja R^9 ovat liittyneet yhteen ja muodostavat yh-
 25 dessä N=C=N-ketjun kanssa, johon ne ovat liittyneet, mono-
 syklisen tai bisyklisen heterosyklisen rengassysteemin,
 joka koostuu 5- ja/tai 6-jäsenisistä renkaista, joka ren-
 gassysteemi voi olla osittain tai kokonaan tyydyttymätön,
 joka rengassysteemi voi mahdollisesti sisältää muita hete-
 30 roatomeja, jotka on valittu joukosta happi, typpi ja rikki
 ja joka rengassysteemi voi, jos mahdollista, sisältää yhden,
 kaksi tai kolme muuta substituenttia joukosta fluori, kloo-
 ri, bromi, 1-6C-alkyyli, 1-6C-alkoksi, 1-6C-alkyyli- ja tri-
 fluorimetyyli, hydroksi, 6-10C-aryyli, 7-11C-aryylialkyyli,
 35 karboksi, 2,6C-karboksialkyyli, 2-6C-alkoksikarbonyyli,

3-10C-alkoksikarbonyylialkyyli, 1-6C-hydroksialkyyli, heteroaryyli-(1-6C)alkyyli, furyyli, tienyyli, pyrrolyyli, tiatsolyyli, oksatsolyyli, imidatsolyyli, tiadiatsolyyli, oksadiatsolyyli, triatsolyyli, pyratsolyyli
 5 ja pyrimidyyli, ja jossa, kun R^8 ja R^9 , silloin kun ne ovat liittyneet yhteen, on substituoitu heteroaryylialkyyllillä, tämä heteroaryyli on 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas, jokasisältää 1, 2, 3 tai 4 heteroatomia, jotka on valittu joukosta happi, typpi ja rikki, tämän renkaan
 10 ollessa mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella mettyyllillä; tai R^8 ja R^9 ovat liittyneet yhteen ja muodostavat yhdessä N-C=N-ketjun kanssa, johon ne ovat liittyneet, kaavan V mukaisen renkaan:

15



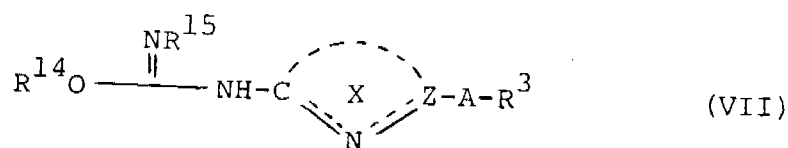
20

jossa R^{10} on vety tai 1-4C-alkyyli ja R^{11} on furan-2-yyli tai tien-2-yyli, joka on substituoitu 5-asemassa, fenyyl, joka on substituoitu 3- tai 5-asemassa, pyrid-3-yyli, joka on substituoitu 5- tai 6-asemassa, pyrid-4-yyli, joka on
 25 substituoitu 2-asemassa, tai pyrid-2-yyli, joka on substituoitu 4- tai 5-asemassa, substituentin R^{11} ollessa kaavan VI mukainen:



30

jossa R^{12} ja R^{13} ovat 1-4C-alkyyliä tai R^{12} ja R^{13} ovat liittyneet yhteen ja muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, pyrrolidiini-, piperidiini- tai morfoliiniinirengas ja m on 1-4; ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja, t u n n e t t u
 35 siitä, että annetaan kaavan VII ja VIII mukaisen isourean:

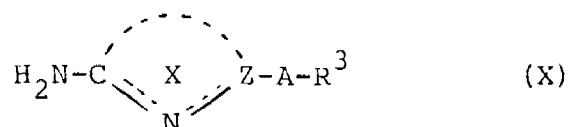


5



- 10 joissa R^{14} on mahdollisesti substituoitu aryyli ja R^{15} on vety tai joku R^1 :lle annetuista merkityksistä, muu kuin vety, reagoida vastaavasti kaavan R^1R^2NH mukaisen amiinin, ammoniakkin tai kaavan X mukaisen amiinin kanssa:

15



- 20 jonka jälkeen, kun menetelmällä valmistuu kaavan I mukainen yhdiste vapaan emäksen muodossa ja happoadditiosuolaa halutaan, vapaassa emäsmuodossa olevan kaavan I mukaisen yhdisteen annetaan reagoida hapon kanssa, joka tuottaa farmaseuttisesti hyväksyttävän anionin.

- 25 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^{14} on fenyyli tai naftyyli, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla joukosta halogeeni, nitro (vain yksi), 1-6C-alkyyli ja 1-6C-alkoksi.

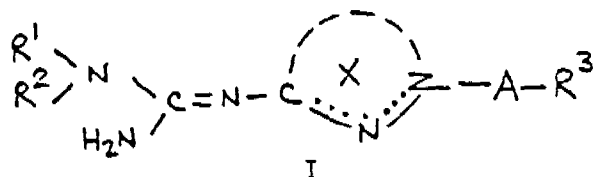
- 30 3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan laimentimessa tai liuottimessa kuten asetonitriilissä ja että sitä voidaan kiihdyttää ja se voidaan viedä loppuun käyttämällä lämpöä, esimerkiksi lämmittämällä laimentimen tai liuottimen kiehumislämpötilaan.
- 35

4. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähtöaineissa R^1 on 2,2,2-trifluorietyyli, R^2 on vety, rengas X on pyratsoli-
rengas, A on tetrametyyleeni ja R^3 kaavan III mukainen ryh-
5 mä, jossa R^6 ja R^7 ovat vetyjä.

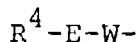
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av ett guanidinderivat med formeln I

5



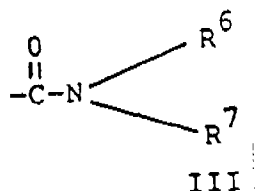
- 10 vari R^1 och R^2 , vilka kan vara lika eller olika, betecknar väte eller förgrenad eller oförgrenad 1-10C-alkyl, 3-8C-cykloalkyl eller 4-14-cykloalkylalkyl, varvid varje alkyl-, cykloalkyl- eller cykloalkylalkylgrupp eventuellt är substituerad med en eller flera halogenatomer, vilka
- 15 valts bland fluor, klor och brom, under förutsättning att åtminstone någondera av R^1 och R^2 är halogensubstituerad alkyl, cykloalkyl eller cykloalkylalkyl och med villkor att ingen halogensubstituent i alkyl-, cykloalkyl- eller cykloalkylalkylgrupperna är belägen vid den
- 20 kolatom som är direkt bunden vid kvävet;
eller $-R^2$ är väte och $-R^1$ har formeln II



- vari W är en oförgrenad 2-6C-alkylenkedja, vilken eventuellt är substituerad med en eller två 1-4C-alkylgrupper,
- 25 E är syre, svavel, sulfinyl, sulfonyl eller, då R^4 är alkyl, har formeln NR^5 , vari R^5 är 1-6C-alkyl, R^4 är väte eller en oförgrenad 1-6C-alkylgrupp, vilken eventuellt substituerats med en eller två 1-4C-alkylgrupper, eller R^4 och R^5 är förenade för att tillsammans med kvävet,
- 30 vid vilket de är bundna, för bildande av en pyrrolidin-, piperidin-, morfolin-, piperazin- eller N-metylpiperazin-ring;
- i ringen X är den streckade linjen en dubbelbindning på ena sidan av kvävet och Z är kol eller kväve så, att
- 35 ringen X är en 5- eller 6-komponentig aromatisk, heterocyklisk ring, vilken innehåller åtminstone en kväveatom

och eventuellt kan innehålla en eller två ytterligare heteroatomer, vilka valts bland syre, kväve och svavel, varvid den heterocykliska ringen, då det är möjligt, kan bära en eller två eventuella substituenten, varvid dessa eventuella substituenten valts bland fluor, klor, brom, 1-6C-alkyl, 1-6C-alkoxi, trifluormetyl och hydroxi;

A är fenylen eller 5-7-cykloalkylen eller en 1-8C-alkylenkedja, vilken eventuellt är substituerad med en eller två 1-3C-alkylgrupper och i vilken eventuellt som del av kedjestommen insatts en eller två grupper, vilka valts bland syre, svavel, NH, 1-6C-alkyl, cis- och trans-vinylen, etnylen, fenylen och 5-7C-cykloalkylen, med villkor att den kortaste länken mellan ringen X och R^3 åtminstone består av 3 atomer, och under förutsättning att då en eventuell insättning göres i kedjan A, vilken resulterar i att den insatta gruppen blir direkt bunden vid R^3 , är den insatta gruppen annat än syre, svavel, NH eller N-alkyl, och med ytterligare villkor att två införda grupper, vilka valts bland syre, svavel, NH och N-alkyl, ej är direkt bundna vid varandra;
 $-R^3$ har formeln III

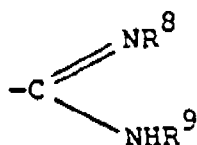


vari R^6 är väte, hydroxi, 1-6C-alkanoylamino, 1-6C-alkyl, 3-8C-cykloalkyl, 4-12C-cykloalkylalkyl, 2-6C-alkenyl, 2-6C-alkynyl, 1-6C-alkoxi, 1-6C-hydroxialkyl, 2-10-alkoxi-alkyl, 2-10-alkyltioalkyl, 3-12C-dialkylaminoalkyl, 2-8C-alkanoylaminoalkyl, 8-14C-aroylelaminoalkyl, 3-10C-alkoxi-karbonylalkyl, 2-8C-karbamoylalkyl, 6-10C-aryl, 7-11C-arylalkyl, heteroaryl eller heteroarylalkyl, vari heteroaryldelen är en heterocyklisk, aromatisk ring, vilken innehåller en, två eller 3 heteroatomer som valts bland syre, kväve och svavel, varvid alkyliden av heteroarylalkylradikalen är 1-6C och R^6 är eller innehåller en

aryl- eller heteroarylring, är denna ring eventuellt substituerad med en eller två grupper, vilka valts bland fluor, klor, brom och jod, 1-6C-alkyl, 1-6C-alkoxi, 1-6C-alkyltio, 2-6C-dialkylamino, 2-6C-alkanoyl, trifluormetyl och hydroxi;

5 R^7 är väte eller R^6 och R^7 förenas för att tillsammans med kvävet, vid vilket de är bundna, bilda en 5-, 6- eller 7-komponentig mättad ring, vilken eventuellt innehåller en dubbelbindning eller en ytterligare syreatom eller 1-6C-

10 N-alkylgrupp;
 eller $-R^3$ har formeln IV



15

IV

vari R^8 och R^9 är förenade för att tillsammans med N-C-N-kedjan, vid vilken de är bundna, bilda ett monocykliskt eller bicykliskt, heterocykliskt ringsystem, vilket består av 5- och/eller 6-komponentiga ringar, varvid detta ringsystem kan vara partiellt omättat eller helt omättat och det kan eventuellt inkludera ytterligare heteroatomer, vilka valts bland, syre, kväve och svavel, och ringsystemet kan även, då möjligt, bära en, två eller tre

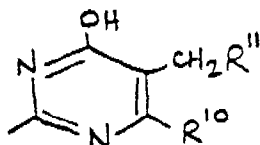
20 valfria substituenten, vilka valts bland fluor, klor, brom, 1-6C-alkyl, 1-6C-alkoxi, 1-6C-alkyltio, trifluormetyl, hydroxi, 6-10C-aryl, 7-11C-arylalkyl, karboxi, 2-6C-karboxialkyl, 2-6C-alkoxikarbonyl, 3-10C-alkoxikarbonylalkyl, 1-6C-hydroxialkyl, heteroaryl-(1-6C)alkyl,

30 furyl, tienyl, pyrrolyl, tiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, tiadiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, pyrazolyl och pyrimidyl; och

vari, då R^8 och R^9 är förenade och substituerade med heteroarylalkyl, denna heteroaryl är en 5- eller 6-komponentig heterocyklisk ring, vilken innehåller 1, 2, 3

35 eller 4 heteroatomer, vilka valts bland syre, kväve och

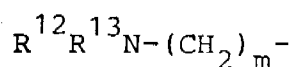
svavel, och denna ring är eventuellt substituerad med en eller två metylgrupper;
 eller R^8 och R^9 är förenade för att tillsammans med N-C=N-kedjan, vid vilken de är bundna, bilda en ring med formeln V



10

V

vari R^{10} är väte eller 1-4C-alkyl och R^{11} är furan-2-yl eller tien-2-yl som substituerats i 5-ställningen, fenyl som substituerats i 3- eller 4-ställningen, pyrid-3-yl som substituerats i 5- eller 6-ställningen, pyrid-4-yl som substituerats i 2-ställningen, eller pyrid-2-yl som substituerats i 4- eller 5-ställningen, varvid substituenterna i R^{11} har formeln VI;



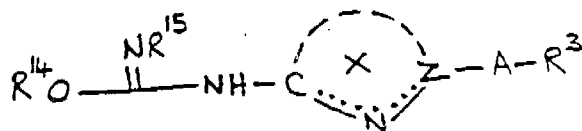
20

vari R^{12} och R^{13} är 1-4C-alkylgrupper eller R^{12} och R^{13} är förenade för att tillsammans med kvävet, vid vilket de är bundna, bilda en pyrrolidin-, piperidin- eller morfolinring, och m är 1-4;

25 samt de farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalten därav,

k ä n n e t e c k n a t därav, att man reagerar en isokarbamid med formeln VII eller

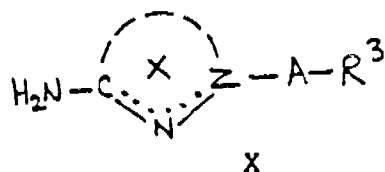
30



VII

35 vari R^{14} är eventuellt substituerad aryl och R^{15} är väte eller har någon av betydelserna som ovan givits för R^1 men med undantag av väte, med respektive en amin med for-

med R^1R^2NH , ammoniak eller en amin med formeln X



5

och sedan, då processen resulterar i föreningen med formeln I i form av den fria basen och ett syraadditionssalt erfordras, reagerar föreningen med formeln I i den fria basformen med en syra, vilken avger en farmaceutiskt godtagbar anjon.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^{14} är fenyl eller naftyl som eventuellt substituerats med en eller två substituenten, vilka valts bland halogen, nitro (endast en), 1-6C-alkyl och 1-6C-alkoxi.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2 , k ä n n e t e c k n a d därav, att det utförs i ett utspädningsmedel eller ett lösningsmedel såsom acetonitril, och att förfarandet kan accelereras eller fullbordas genom anbringande av värme, t.ex. genom uppvärmning till utspädnings- eller lösningsmedlets kokpunkt.

4. Förfarande enligt något av patentkraven 1...3, k ä n n e t e c k n a d därav, att i utgångsmaterialet betecknar R^1 2,2,2-trifluoretyl, R^2 är väte, ringen X är en pyrazolring, A är tetrametylen och R^3 har formeln III, vari R^6 och r^7 är väte.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

820795 ja 820882Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron
eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

TVK

Allekirjoitus