

(19)



(10) **LT 3961 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3961**

(51) Int. Cl.⁵: **C07C 257/18**
C07C 279/18

(21) Paraiškos numeris: **IP1648**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 21**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 07 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 05 27**

(60) SU duomenys: **SU 4742813, 1989 12 29**

(31, 32, 33) Prioritetas: **8903592, 1989 02 16, GB**

(72) Išradėjas:

Balasubramanian Golapan, GB

(73) Patent savininkas:

THE BOOTS COMPANY PLC, 1 Thane Road West, Nottingham NG2 3AA, GB

(74) Patentinis patikėtinis:

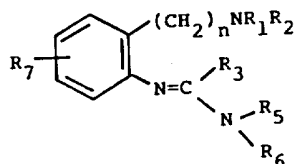
Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Hipoglikeminės medžiagos, jų gavimo būdas ir farmacinės kompozicijos jų pagrindu

(57) Referatas:

Pateikiami (I) formulės junginiai:



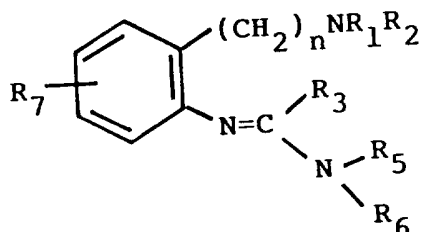
(I)

ir jų druskos, kur n yra 0 arba 1, R_1 ir R_2 kiekvienas yra alifatinis arba ciklinis alkilas arba NR_1R_2 yra nebūtinai pakeistas heterociklinis žiedas, R_3 yra alkilas, cikloalkilas arba nebūtinai pakeista amino grupė, R_5 yra alifatinė grupė, R_6 - vandenilio atomas, nebūtinai pakeista alifatinė grupė arba cikloalkilo grupė, arba R_3 ir R_5 kartu su azoto ir anglies atomais, su kuriais jie sujungti, sudaro nebūtinai pakeistą heterociklinį žiedą, arba R_5 ir R_6 kartu su azoto atomu, su kuriuo jie sujungti, sudaro heterociklinį žiedą, nebūtinai pakeistą alkilu, o R_7 yra nebūtinai pakeistas alkilas, alkoksi, alkiltio, alkilsulfinilas, alkilsulfonilas, alkoksikarbonilas, trifluormetilas arba cianogrupė, kaip hipoglikeminės priemonės.

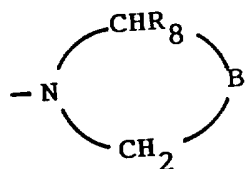
Šis išradimas priskiriamas naujiems terapiniams junginiams, priešdiabetinėms priemonėms, būtent hipoglikeminėms priemonėms, tokių vaistinių medžiagų gavimo būdui ir farmacinėms kompozicijoms jų pagrindu.

JAV patente US-o77978 aprašomi kondensuotą biciklinį žiedą turintys amidai, kaip veikliosios medžiagos, skirtos diabetinės nefropatijos ir diabetinės retinopatijos gydymui. Kanados patente CA-372219-1 aprašomi glicino dariniai, turintys naftoilo arba tionaftoilo grupę, o JAV patente US-672015 aprašomi panašios struktūros perfluorinti N-metil-N-naftoilglicino dariniai, kurie yra efektyvūs aldoreduktazės inhibitoriai ir turi hipoglikeminį veikimą. Pastarieji junginiai siūlomi naudoti diabeto ir susijusių su juo ligų gydymui.

Konkrečiau, šiame išradime siūlomi (I) formulės junginiai:



ir jų farmaciškai tinkamos druskos, kur n yra 0 arba 1, R_1 ir R_2 - vienodi arba skirtingi ir yra: a) alifatinė grupė, turinti 1-3 anglies atomus, be to alifatinė grupė, nebūtinai pakeista metoksigrupe; b) cikloalkilo grupė, turinti 3-7 anglies atomus, arba c) R_1 ir R_2 kartu su azoto atomu, su kuriuo jie sujungti, sudaro nebūtinai pakeistą heterociklinį žiedą, kurio formulė (II):



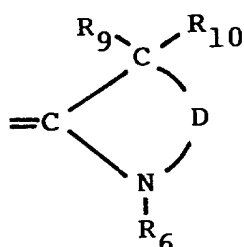
kur R_8 yra vandenilio atomas arba alkilo grupė, turinti 1-3 anglies atomus, o B yra 2-4 anglies atomų alkileno grupė, nebūtinai pertraukta deguonimi, siera, sulfinilu arba azotu, nebūtinai pakeistu alkilo grupe, turinčia 1-3 anglies atomus, be to alkileno grupė, nebūtinai pakeista viena ar daugiau alkilo grupių, turinčių 1-3 anglies atomus, arba dviejų gretimų alkileno grupės anglies atomų pakaitai sudaro benzolo žiedą, arba B yra trijų anglies atomų alkenileno grupė.

R_3 yra tiesi arba šakota alkilo grupė, turinti 1-7 ang-

lies atomus, arba cikloalkilo grupė, turinti 3-7 anglies atomus, arba grupė, kurios formulė (III)



kur R_4 ir R_4^1 vienodi arba skirtingi ir yra vandenilio atomas arba alkilo grupė, turinti 1-4 anglies atomus, R_5 yra vandenilio atomas arba tiesi arba šakota 1-4 anglies atomų alifatinė grupė, be to alifatinė grupė nebūtinai pakeista metoksigrupe, R_6 yra a) vandenilio atomas, b) tiesi arba šakota 1-6 anglies atomų alifatinė grupė, nebūtinai pakeista oksigrupe arba acilintas jos darinys, alkoksigrupė, turinti 1-3 anglies atomus, alkiltiogrupė, turinti 1-3 anglies atomus, nebūtinai alkilinta aminogrupė, karbociklinė grupė, turinti 3-7 anglies atomus arba cianogrupė, arba c) cikloalkilo žiedas, turintis 3-7 anglies atomus, su sąlyga, jei NR_1R_2 yra dialkilamino grupė ir R_3 yra (III) formulės grupė, tai bent vienas iš R_4 ir R_4^1 , R_5 arba R_6 nėra vandenilis, arba R_3 ir R_5 grupės kartu su anglies ir azoto atomais, su kuriais jos sujungtos, sudaro heterociklinį žiedą, kurio formulė (IV)



kur R_6 pažymėta aukščiau, R_9 ir R_{10} , vienodi arba skirtingi, yra vandenilio atomas arba 1-4 anglies atomų alkilo grupė, nebūtinai pakeista metoksigrupe, o D yra oksietileno grupė,

kurioje deguonies atomas sujungtas su anglies atomu, nešančiu R_9 ir R_{10} grupes arba 2-5 anglies atomų alkileno grupė, nebūtinai pakeista viena arba daugiau 1-3 anglies atomų alkilo grupių,

arba R_3 ir R_5 grupės kartu su anglies ir azoto atomais, su kuriais jos sujungtos, sudaro heterociklinį žiedą, kurio formulė (V):



kur R_6 yra pžymėta aukščiau, o R_{11} yra vandenilio atomas arba 1-2 anglies atomų alkilo grupė, o E yra 2-4 anglies atomų alkileno grupė, nebūtinai pakeista viena arba daugiau alkilo grupių, turinčių 1-3 anglies atomus, arba R_5 ir R_6 kartu su azoto atomu, su kuriuo jos sujungtos, sudaro heterociklinį žiedą (VI):



kur G yra 4-5 anglies atomų alkileno grupė, nebūtinai pertreukta deguonimi, siera arba azotu, nebūtinai pakeistu alkilo grupe, turinčia 1-3 anglies atomus, be to alkileno grupė nebūtinai pakeista viena ar daugiau alkilogrupių, turinčių 1-3 anglies atomus, ir R_7 yra vandenilio atomas arba vienas ar daugiau galimų pakeitų, pasirinktų iš halo, alkilo grupių, turinčių 1-4 anglies atomus, nebūtinai pakeistų metiltiogrupių, elkoksigrupių, turinčių 1-3 anglies atomus, alkiltiogrupių,

pių, turinčių 1-3 anglies atomus, alkilsulfinilo grupių, turinčių 1-3 anglies atomus, alkilsulfonilo grupių, turinčių 1-3 anglies atomus, alkoksikarbonilo grupių, turinčių du arba tris anglies atomus, trifluormetilo arba cianogrupės.

Geresniuose (I) formulės junginiuose, n yra 0, R_1 ir R_2 vienodi arba skirtingi, pasirinkti iš a) 1-3 anglies atomų alkilo grupių, nebūtinai pakeistų metoksi b) alkilo grupių arba c) cikloheksilo grupių. Ypatingai geri tie (I) formulės junginiai, kuriuose n yra nulis, R_1 ir R_2 abu yra alkilas arba 2-metoksietilas, arba R_1 yra metilas, o R_2 yra 2-metoksietilas arba cikloheksilas. Ypatingai geruose (I) formulės junginiuose n yra nulis, o grupė NR_1R_2 yra dimetiltio, dietilamino, dialilamino, (2-metoksietil)-metilamino, cikloheksilmetilamino arba bis-(2-metoksietil) amino.

Geresniuose (I) formulės junginiuose n yra nulis, o grupė NR_1R_2 yra (II) formulės heterociklinis žiedas, R_8 yra vandenilio atomas arba metilas, o B yra grupė, pasirinkta iš $-(CH_2)_2-$, $-CHMeCH_2-$, o -fenilo, $-(CH_2)_3-$, $-CH_2CHMeCH_2-$, $-(CH_2)_4$, $-CH_2OCH_2-$, $-CHMeOCHMe-$, $-CH_2SCH_2-$, $-CH_2(O)CH_2-$, $-CH_2NMeCH_2-$ arba $-CH=CHCH_2-$. Ypatingai geruose (I) formulės junginiuose n yra nulis, o grupė NR_1R_2 yra (II) formulės grupė, grupė $-NR_1R_2$ yra 1-pirolidinilas, 2-metil -1-pirolidinilas, piperidino, 4-metilpiperidino, 1-heksahidroazepinilas, morfolino, 2,6-dimetilmorfolino, tiamorfolino, tiamorfolino -1-oksidas, 2-izoindolinilas, 4-metil -1-piperazinilas arba 1-(1,2,5,6-tetrahidro)-piridilas. Geresniuose (I) formulės junginiuose n yra nulis, o NR_1R_2 grupė yra morfolino arba

tiamorfolino.

Geresniuose (1) formulės junginiuose R_3 yra 1-5 anglies atomų alkilo grupė (t.y. metilo, etilo, propilo, izopropilo, butilo, tret-butilo arba pentilo). Geresniuose (1) formulės junginiuose, kur R_3 yra cikloalkilo grupė, tai yra cikloheksilas.

Geresni yra tie (1) formulės junginiai, kuriuose R_3 yra (III) formulės grupė, R_4 ir R_4^1 yra vandenilio atomas, metilas arba etilas (pavyzdžiui, R_3 yra amino, metilamino, dimetilamino arba etilamino).

Geresniuose (1) formulės junginiuose, kuriuose R_5 nėra heterociklinio žiedo dalis, grupė R_5 yra vandenilio atomas arba 1-3 anglies atomų alkilo grupė (t.y. metilo arba etilo), nebūtinai pakeista metoksigrupė (t.y. R_5 yra metoksietilas) arba alkilas.

Geresniuose (1) formulės junginiuose R_6 yra vandenilio atomas arba tiesios arba šakotos grandinės alkilo grupė, turinti 1-5 anglies atomus (t.y. metilas, etilas, propilas, izopropilas, butilas, izobutilas, fluor-butilas, tret-butilas arba pentilas), nebūtinai pakeista oksigrupė (t.y. R_6 yra 2-oksietilas, 3-oksipropilas, 2-oksipropilas, 2-oksibutilas, 2-oksi-2-metilpropilas arba 2,3-dioksipropilas), acilintės oksigrupės darinys, toks kaip acetiloksi arba benzoiloksi (t.y. 2-acetiloksietilas arba 2-benzoiloksietilas), metoksigrupė (t.y. 2-metoksietilas), metiltiogrupė (t.y. 2-metiltioetilas), dimetilaminogrupė (t.y. 2-dimetilaminoetilas), fenilas (t.y. benzilas arba 2-feniletilas) arba cianogrupė (t.y.

2-cianoetilas) arba R_6 yra tiesios arba šakotos grandinės alkileno grupė, turinti 3-6 anglies atomus (t.y. alilas arba 2-metilalilas).

Geresni yra tie (1) formulės junginiai, kuriuose R_6 yra penkių arba šešių anglies atomų cikloalkilo grupė (t.y. ciklopentilas arba cikloheksilas).

Ypatingai geruose (1) formulės junginiuose, kur R_3 ir R_5 grupės su azoto ir anglies atomais, prie kurių jos prijungtos sudaro heterociklinio žiedo, grupė $-N-C(R_3)NR_5R_6$ yra: N-acetamidino, N-metilacetamidino, N,N-dimetilacetamidino, N,N-dietilacetamidino, N-(2-acetiloksietil)-acetamidino, N-butilacetamidino, N-fenilacetamidino, N-metil-propionamidino, N,N-dimetilpropionamido, N-etilpropionamidino, butiramidino, N-metilbutiramidino, N,N-dimetilbutiramidino, N-etilbutiramidino, izobutiramidino, N-metilizobutiramidino, N,N-dimetilizobutiramidino, valeramidino, N-metilvaleramidino, N,N-dimetilvaleramidino, pivalamidino, N-metilpivalamidino, N,N-dimetilpivalamidino, N-metilkarboksamidino, N-metilcikloheksan-karboksamidino, diaminometilenamino, N-metilguanidino, N,N-dimetilguanidino, N,N'-dimetilguanidino, N-etilguanidino, N-butilguanidino, N-etil-N-metilguanidino, N,N-dietilguanidino, N,N'-dietilguanidino, N,N¹,N¹-trimetilguanidino, 1, 1, 3, 3-tetrametilguanidino, N-etil-N-metilguanidino, 1-etil-1, 3, 3 - trimetilguanidino, 1-butil-1,3,3-trimetilguanidino, N-metil-N-propilguanidino, N-butilmetilguanidino, N-fluorbutil-N-metilguanidino, N-tret-butil-N¹-metilguanidino, N-izobutil -N-metilguanidino, N-butil-N¹-metilguanidino, N-butiletilguanidino, N-metil-N¹-pentilguanidino, N-ciklopen-

til $-N^1$ -metilguanidino, N-(2-metoksietil)-guanidino, N-2-metoksietil $-N^1$ -metioguanidino, N-(2-metoksietil) $-N^1$ -metilguanidino, N-etil-N-(2-metoksietil)guanidino, N,N¹-bis-(2-metoksietil)-guanidino, N-metil-N-(2-metiltioetil)-guanidino, N-alil-N-metilguanidino, N-alil-N¹-metilguanidino, 1-alil-1,3,3-trimetilguanidino -N,N-dialilguanidino.

Vienoje iš geresnių (1) formulės junginių grupėje R_3 ir R_5 kartu su anglies ir azoto atomu, su kuriuo jie sujungti, sudaro (IV) formulės heterociklinį žiedą; R_9 ir R_{10} gali būti vienodi arba skirtingi, yra vandenilio atomas arba alikilo grupė, turinti 1-3 anglies atomus (pavyzdžiui, metilas, etilas arba izopropilas), nebūtinai pakeistas metoksigrupe (t.y. R_9 ir/arba R_{10} yra metoksietilas), D pasirinktas iš $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-CH_2CMe_2-$ arba $-O(CH_2)-$, o R_6 geriau yra vandenilio atomas, metilas, etilas, izopropilas, cikloheksilas, 2-cianoetilas, 2-acetoksietilas arba 2-metoksietilas.

Ypatingai geruose (1) formulės junginiuose (IV) formulės grupė yra: 2-pirolidinilidenas, 1-metil-2-pirolidinilidenas, 3-metil-2-pirolidinilidenas, 1-etil-2-pirolidinilidenas, 1-izopropil-2-pirolidinilidenas, 1-cikloheksil-2-pirolidinilidenas, 1-(2-metoksietil)-2-pirolidinilidenas, 1,3-dimetil-2-pirolidinilidenas, 1,3,5-trimetil-2-pirolidinilidenas, 1,5,5-trimetil-2-pirolidinilidenas, 3-izopropil-1-metil-2-pirolidinilidenas, 1-etil-3,3-dimetil-2-pirolidinilidenas, 3,3-dietil-1-metil-2-pirolidinilidenas, 2-piperidinilidenas, 1-metil-2-piperidinilidenas, 1,3-dimetilpiperidinilidenas,

1-etil-2-piperidinilidenas, 1-izopropil-2-piperidinilidenas, 1-(2-cianoetil)-2-piperidinilidenas, 1-(2-acetoksietil)-2-piperidinilidenas, 3-(2-metoksietil)-1-metil-2-piperidinilidenas, 2-heksahidroazepinilidenas, 1-metil-2-heksahidroazepinilidenas, 2-oktahidroazepinilidenas arba 3-morfolinilidenas.

Kitoje geresnių (1) formulės junginių grupėje R_3 ir R_5 kartu su anglies ir azoto atomais, su kuriais jie sujungti, sudaro (V) formulės heterociklinį žiedą, E yra $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CMe}_2\text{CH}_2-$, $\text{CHMe}-(\text{CH}_2)_3-$, CHMeCH arba $-(\text{CH}_2)_4$, R_{11} yra vandenilio atomas, metilas arba etilas, o R_6 yra vandenilio atomas, metilas, etilas, propilas, izopropilas, butilas, izobutilas, pentilas, alilas, 2-metilalilas, 2-oksietilas, 2-acetoksietilas, 2-benzoiloksietilas, 2-metoksietilas, cikloheksilas, benzilas; fenetilas, 3-oksipropilas, 2-oksipropilas, 2-oksi-2-metilpropilas, 2-oksibutilas, 2,3-dioksipropilas arba 2-dimetilaminoetilas. Ypatingai geruose (1) formulės junginiuose (V) formulės grupė yra: 2-imidazolidinilidenas, 1-metil-2-imidazolidinilidenas, 4-metil-2-imidazolidinilidenas, 4,4-dimetil-2-imidazolidinilidenas, 4,5-dimetil-2-imidazolidinilidenas, 1-etil-2-imidazolidinilidenas, 1-propil-2-imidazolidinilidenas, 1-izopropil-2-imidazolidinilidenas, 1-(N - butil)-2-imidazolidinilidenas, 1-izobutil-2-imidazolidinilidenas, 1-pentil-2-imidazolidinilidenas, 1-alil-2-imidazolidinilidenas, 1-(2-metil-alil)-2-imidazolidinilidenas, 1-(2-oksietil)-2-imidazolidinilidenas, 1-(2-oksietil)-3-metil-2-imidazolidinilidenas, 1-(2-acetoksietil)-2-imidazolidinilidenas, 1-(2-benzoiloksietil)-2-imidazolidinilidenas, 1-(2-benzoiloksietil)-3-metil-2-imidazolidinilidenas,

lidenas, 4,5-dimetil-1-(2-oksietil)-2-imidazolidinilidenas, 1-(2-metoksietil)-2-imidazolidinilidenas, 1-(2-metoksietil)-3-metil-2-imidazolidinilidenas, 1-cikloheksil-2-imidazolidinilidenas, 1-benzil-2-imidazolidinilidenas, 1-(2-fenilet)-2-imidazolidinilidenas, 1-(2-dimetilaminoetil)-2-imidazolidinilidenas, 1-(3-oksipropil)-2-imidazolidinilidenas, 1-(2-oksi-2-metilpropil)-2-imidazolidinilidenas, 1-(2-oksi-2-metilpropil)-2-imidazolidinilidenas, 1-(2-oksi-2-metilpropil)-2-imidazolidinilidenas, 1-(2,3-dioksipropil)-2-imidazolidinilidenas, 1,3-dimetil-2-imidazolidinilidenas, 1,3-dietil-2-imidazolidinilidenas, 1-etil-3-metil-2-imidazolidinilidenas, 1-butil-3-metil-2-imidazolidinilidenas, 1-izopropil-4,4-dimetil-2-imidazolidinilidenas, 1-metil-2-perhidropirimidinilidenas arba 1,3-diazacikloheptan-2-olidenas.

Geresniuose (1) formulės junginiuose R_5 ir R_6 kartu su azoto atomu, su kuriuo jie sujungti, sudaro (VI) formulės heterociklinį žiedą, G yra grupė, pasirinkta iš $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2Me(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2CMe(CH_2)_2-$, arba $-CH_2CHMeOCHMeCH_2-$. Ypatingai geruose junginiuose grupė NR_5R_6 yra 1-pirolidinilas, piperidinilas, 4-metilpiperidino, morfolino, 2,6-dimetilmorfolino, tiamorfolino arba 4-metil-1-piperazinilas. Ypatingai geru (1) formulės junginių grupėje, kur R_5 ir R_6 kartu su azoto atomu, su kuriuo jie sujungti, sudaro (VI) formulės heterociklinį žiedą, grupė $-N=C(R_3)NR_5R_6$ yra: N,N-(3-oksapentametilen)-guanidino, 1,1-dimetil-3,3-(3-oksapentametilen)-guanidino, N,N-(2,4-dimetil-3-oksapentametilen)-guanidino,

N,N-(3-tiapentametilen)-guanidino, N,N-(3-metilpentametilen)-guanidino, N,N-(N-metil-3-azapentametilen)-guanidino, N-metil-N,N¹-tetrametilenguanidino, N,N-pentametilenguanidino, 1,1-dimetil-3,3-pentametilenguanidino.

Geresniuose (1) formulės junginiuose R₇ yra vandenilis arba vienas ar daugiau pakaitų (geriau vienas arba du pakaitai), pasirinkti iš fluoro, chloro, metilo, etilo, izobutilo, metiltiometo, metoksi, dimetoksi, metoksikarbonilo, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, trifluormetilo arba ciano.

Charakteringi (1) formulės junginiai:

4-/2-(2-piperidinilidenamino)-fenil)-morfolinas, 4-/2-(1-metil-2-piperidinilidenamino)-fenil/morfolinas, 4-/2-(1-etil-2-piperidinilidenamino)-fenil/-morfolinas, 4-/2-(1-izopropil-2-piperidinilidenamino)-fenil/-morfolinas, 4-/2-(2-heksahidroazepinilidenamino)-fenil/-morfolinas, 4-/2-(1-metil-2-heksahidroazepinilidenamino)-fenil/-morfolinas, 4-/2-(2-heksahidroazepinilidenamino)-fenil/-morfolinas, 4-/2-(1-metil-2-heksahidroazepinilidenamino)-fenil/-morfolinas, 4-/2-(2-oktahidroazepinilidenamino)-fenil/-morfolinas, 4-/2-(2-pirolidinilidenamino)-fenil/-morfolinas, 4-/2-(1-metil-2-pirolidinilidenamino)-fenil/-morfolinas, 4-/2-(1,3-dimetil-2-pirolidinilidenamino)-fenil/-morfolinas, 4-/2-(1,3-dimetil-2-pirolidinilidenamino)-fenil/-morfolinas, 4-/2-(1,3,3-trimetil-2-pirolidinilidenamino)-fenil/-morfolinas, 4-/2-(1-etil-2-pirolidinilidenamino)-fenil/-morfolinas, 4-/2-(1-(2-metoksietil)-2-pirolidinilidenamino)-fenil/-morfolinas, 4-/2-(1-cikloheksil-2-pirolidinilidenamino)-fenil/-

-morfolinas, 4-/2-(3,3-dimetil-1-etil-2-pirolidinilidenamino)-
 -fenil/-morfolinas, 4-/2-(3,3-dietil-1-metil-2-pirolidinilide-
 namino)-fenil/-morfolinas, 4-/2-(3-izopropil-1-metil-2-pirolidi-
 nilidenamino)-fenil/-morfolinas, 4-/2-(1,3-dimetil-2-piperi-
 dinilidenamino)-fenil/-morfolinas, 4-/3-metil-2-(2-piperidini-
 lidenamino)-fenil/-morfolinas, 4-/3/-metil-2-(1-metil-2-piperi-
 dinilidenamino)-fenil/-morfolinas, 4-/4-metil-2-(2-piperidini-
 lidenamino)-fenil/-morfolinas, 4-/4-metil-2-(1-metil-2-piperi-
 dinilidenamino)-fenil/-morfolinas, 4-/5-metil-2-(2-piperidini-
 lidenamino)-fenil/-morfolinas, 4-/6-metil-2-(2-piperidinilide-
 namino)-fenil/-morfolinas, 4-/4-etil-2-(2-piperidinilidena-
 mino)-fenil/-morfolinas, 4-/3/-chlor-2-(2-piperidinilidenami-
 no)-fenil/-morfolinas, 4-/4-chlor-2-(2-piperidinilidenamino)-
 -fenil/-morfolinas, 4-/4-chlor-2-(1-metil-2-piperidinilidena-
 mino)-fenil/-morfolinas, 4-/6-chlor-2-(2-piperidinilidenami-
 no)-fenil/-morfolinas, 4-/4-fluor-2-(2-piperidinilidenamino)-
 -fenil/-morfolinas, 4-/4-fluor-2-(1-metil-2-piperidinilide-
 namino)-fenil/-morfolinas, 4-/4-metoksi-2-(2-piperidinilide-
 namino)-fenil/-morfolinas, 4-/4-metoksikarbonil-2-(2-piperidi-
 nilidenamino)-fenil/-morfolinas, 4-/4-metilsulfonil-2-(2-pi-
 peridinilidenamino)-fenil/-morfolinas, 4- $\left\{ \begin{array}{l} 2-/1-(2\text{-acetoksi-} \\ \text{etil})-2\text{-piperidinilidenamino})\text{-fenil} \end{array} \right\}$ morfolinas, 4- $\left\{ \begin{array}{l} 2-/1\text{-me-} \\ \text{til-3-(metoksietil)-2-piperidinilidenamino/-fenil} \end{array} \right\}$ morfoli-
 nas, 4-/2-(3-metil-2-pirolidinilidenamino)-fenil/morfolinas,
 N-metil-N¹-(2-morfolinofenil)-acetamidinas, N-(2-morfolino-
 fenil)-N¹-propilacetamidinas, N-(n-butil)-N¹-(2-morfolinofe-
 nil)-acetamidinas, N-(n-pentil)-N¹-(2-morfolinofenil)-aceta-
 midinas, N-(2-acetoksietil)-N¹-(2-morfolinofenil)-acetamidi-

nas, N-dimetil-N¹-(2-morfolinofenil)-acetamidinas, N-dietil-N¹-(2-morfolinofenil)-acetamidinas, N-metil-N¹-(2-morfolinofenil)-propionamidinas, N-etil-N¹-(2-morfolinofenil)-propionamidinas, N,N-dimetil-N¹-(2-morfolinofenil)-propionamidinas, N-metil-N¹-(2-morfolinofenil)-butiramidinas, N-etil-N¹-(2-morfolinofenil)-butiramidinas, N,N-dimetil-N¹-(2-morfolinofenil)-butiramidinas, N-metil-N¹-(2-morfolinofenil)-2-metilpropionamidinas, N,N-dimetil-N¹-(2-morfolinofenil)-2-metilpropionamidinas, N-metil-N¹-(2-morfolinofenil)-valeramidinas, N,N-dimetil-N¹-(2-morfolinofenil)-valeramidinas, N-metil-N¹-(2-morfolinofenil)-pivalamidinas, N,N-dimetil-N¹-(2-morfolinofenil)-pivalamidinas, N-metil-N¹-(2-morfolinofenil)-heksanamidinas, N-metil-N¹-(2-(1-pirolidinil)-fenil)-butiramidinas, N-metil-N¹-(2-(1-pirolidinil)-fenil)-pivalamidinas, N-metil-N¹-(2-morfolinofenil)-cikloheksanokarboksamidinas, N-metil-N¹-(2-piperidinofenil)-pivalamidinas, 1-/2-(2-piperidinilidenamino)-fenil/-pirolidinas, 1-/2-(1-metil-2-piperidinilidenamino)-fenil/-pirolidinas, 1-/2-(1-etil-2-piperidinilidenamino)-fenil/-pirolidinas, 1-/4-chlor-2-(1-metil-2-piperidinilidenamino)-fenil/-pirolidinas, 1-/3-metil-2-(1-metil-2-piperidinilidenamino)-fenil/-pirolidinas, 1-/2-(1-metil-2-pirolidinilidenamino)-fenil/-pirolidinas, 1-/2-(1,3-dimetil-2-pirolidinilidenamino)-fenil/-pirolidinas, 1-/2-(1-metil-2-heksahidroazepinilidenamino)-fenil/-pirolidinas, 1-/4-metil-2-(2-piperidinilidenamino)-fenil/-pirolidinas, 1-/4-chlor-2-(2-piperidinilidenamino)-fenil/-pirolidinas, 1-/3-metil-2-(2-piperidinilidenamino)-fenil/-pirolidinas, 1-/6-metil-2-(2-piperidinilidenamino)-fenil/-pirolidinas,

4-/2-(2-piperidinilidenamino)-fenil/-tiamorfolinas, 1-2-(2-piperidinilidenamino)-fenil/-piperidinas, 1-/2-(1-metil-2-piperidinilidenamino)-fenil/-piperidinas, 1-/2-(2-piperidinilidenamino)-fenil/-heksahidroazepinas, 2,6-dimetil-4-/2-(2-piperidinilidenamino)-fenil/-piperidinas, 1-/2-(2-piperidinilidenamino)-fenil/-1,2,5,6-tetrahidropiridinas, 2-metil-1-/2-(2-piperidinilidenamino)-fenil/-pirolidinas, 2-/2-(2-piperidinilidenamino)-fenil/-izoindolinas, 4-/2-(1-metil-2-piperidinilidenamino)-fenil/-tiamorfolinas, 4-/4-metil-2-(2-piperidinilidenamino)-fenil/-tiamorfolinas, N-(2-metoksi-etil)-N-/2-(2-piperidinilidenamino)-fenil/-metilaminas, N-/2-(2-piperidinilidenamino)-fenil/-dimetilaminas, N-/2-(2-piperidinilidenamino)-fenil/-dielilaminas, N-cikloheksil-N-/2-(2-piperidinilidenamino)-fenil/-metilamin^{ed}, N-/2-(2-piperidinilidenaminofenil)-bis-(2-metoksietil)-aminas, 4-/2-(1,3,3-trimetil-2-pirolidinilidenamino)-fenil/-tiomorfolinas, 1-/2-(1,3,3-trimetil-2-pirolidinilidenamino)-fenil/-piperidinas, 1-/2-(1,3,3-trimetil-2-pirolidinilidenamino)-fenil/-4-metilpiperazinas, 1-/2-(1,3,3-trimetil-2-pirolidinilidenamino)-fenil/-pirolidinas, 4-/4-metil-2-(1,3,3-trimetil-2-pirolidinilidenamino)-fenil/-morfolinas, 1-/2-(1-metil-2-pirolidinilidenamino)-fenil/-piperidinas, 1-/2-(1,3-dimetil-2-pirolidinilidenamino)-fenil/-piperidinas, 4-/2-(5,5-dimetil-2-pirolidinilidenamino)-fenil/-morfolinas, 4-/1,5,5-trimetil-2-pirolidinilidenamino)-fenil/-morfolinas, N-/2-(1,3,3-trimetil-2-pirolidinilidenamino)-fenil/-bis-(2-metoksietil)-aminas, N-(2-morfolinofenil)-aminas, N-(2-morfolino-

fenil)-acetamidinas, N-(5-metil-2-morfolinofenil)-acetamidinas, N-(2-morfolinofenil)-propionamidas, N-(2-morfolinofenil)-butiramidinas, N-(2-morfolinofenil)-izobutiramidinas, N-(5-metiltio-2-morfolinofenil)-izobutiramidinas, N-(5-fluor-2-morfolinofenil)-izobutiramidinas, N-(2-morfolinofenil)-valeramidinas, N-(2-morfolinofenil)-pivalamidinas, 4-(2-(1-(cianoetil)-2-piperidinilidenamino)-fenil)-morfolinas, 4-(2-(3-morfolinilidenamino)-fenil)-morfolinas, 4-(2-(2-piperidinilidenamino)-benzil)-morfolinas, 4-(2-(1-metil-2-pirolidinilidenamino)-benzil)-morfolinas, 4-(4-chlor-2-(2-piperidinilidenamino)-benzil)-morfolinas, 4-(2-(1,3,3-trimetil-2-pirolidinilidenamino)-benzil)-morfolinas, N-metil-N¹-(2-morfolinometilfenil)-pivalamidinas, 4-(2-(1,3-dimetil-2-imidazolidinilidenamino)-fenil)-morfolinas, 4-(2-(1,3-dimetil-2-imidazolidinilidenamino)-4-fluor-fenil)-morfolinas, 4-(2-(1,3-dimetil-2-imidazolidinilidenamino)-3-metil-fenil)-morfolinas, 4-(2-(1,3-dimetil-2-imidazolidinilidenamino)-4-metil-fenil)-morfolinas, 4-(2-(1,3-dimetil-2-imidazolidinilidenamino)-5-metil-fenil)-morfolinas, 4-(4-chlor-2-(1,3-dimetil-2-imidazolidinilidenamino)-fenil)-morfolinas, 4-(2-(1,3-dimetil-2-imidazolidinilidenamino)-4-metoksifenil)-morfolinas, 4-(4,5-dimetoksi-2-(1,3-dimetil-2-imidazolidinilidenamino)-fenil)-morfolinas, 1-(2-(1,3-dimetil-2-imidazolidinilidenamino)-fenil)-pirolidinas, 1-(2-(1,3-dimetil-2-imidazolidinilidenamino)-3-metil-fenil)-pirolidinas, 1-(2-(1,3-dimetil-2-imidazolidinilidenamino)-fenil)-piperidinas, 4-(2-(1,3-dimetil-2-imidazolidinilidenamino)-fenil)-tiamorfolinas,

2,6-dimetil-4-/2-(1,3-dimetil-2-imidazolidinilidenamino)-
 -fenil/-morfolinas, N-/2-(1,3-dimetil-2-imidazolidinilide-
 namino)-fenil/-dietilamines, 1-/2-(1,3-dimetil-2-imidazoli-
 dinilidenamino)-fenil/-2-metilpirolidinas, 4-/3/-chlor-2-(1,
 3-dimetil-2-imidazolidinilidenamino)-fenil/-morfolinas,
 1-/2-(1,3-dimetil-2-imidazolidinilidenamino)-4-metil-fenil/-
 pirolidinas, N-/2-(1,3-dimetil-2-imidazolidinilidenamino)-
 -fenil/-bis-(2-metoksietil)-aminas, 4-/2-/1,3-dimetil-2-im-
 idazolidinilidenamino)-fenil/-morfolinas, 4-/2-(1,3-dimetil-
 -2-imidazolidinilidenamino)-6-metil-fenil/-pirolidinas,
 4-/2-(1-etil-3-metil-2-imidazolidinilidenamino)-fenil/-morfo-
 linas, 4-/2-(1-n-butil-3-metil-2-imidazolidinilidenamino)-
 -fenil/-morfolinas, 2-(2-morfolinofenil)-1,1,3,3-tetrametil-
 guanidinas, 1-etil-2-(2-morfolinofenil)-1,3,3-trimetilguali-
 dinas, 1-alil-2-(2-morfolinofenil)-1,3,3-trimetilguanidinas,
 1-n-butil-2-(2-morfolinofenil)-1,3,3-trimetilguanidinas,
 1-pentil-2-(2-morfolinofenil)-1,3,3-trimetilguanidinas,
 4-{2-/1-metil-3-(2-metoksietil)-2-imidazolidinilidenamino/-
 -fenil}-morfolinas, 4-{2-/1-metil-3-(2-oksietil)-2-imidazoli-
 dinilidenamino/-fenil -morfolinas, N,N-dimetil-N¹-(2-morfoli-
 nofenil)-morfolin-4-karboksamidinas, N,N-dimetil-N¹-(2-mor-
 folinofenil)-piperidin-1-karboksamidinas, 4-/(1,3-dimetil-
 -2-imidazolidinilidenamino)/fenil/-tiamorfolin-1-oksidas,
 4-/2-(2-imidazolidinilidenamino)-fenil/-morfolinas, 4-/2-(1-
 -metil-2-imidazolidinilidenamino)-fenil/-morfolinas, 4-/2-
 (1-etil-2-imidazolidinilidenamino)-fenil/-morfolinas,
 4-/2-(1-n-propil-2-imidazolidinilidenamino)-fenil/-morfolinas,

4-/2-(1-izopropil-2-imidazolidinilidenamino)-fenil/-morfolinas, 4-/2-(1-n-butil-2-imidazolidinilidenamino)-fenil/-morfolinas, 4-/2-(1-izobutil-2-imidazolidinilidenamino)-fenil/-morfolinas, 4-/2-(1-fenil-2-imidazolidinilidenamino)-fenil/-morfolinas, 4-/2-(1-alil-2-imidazolidinilidenamino)-fenil/-4-{2-/1-(2-oksietil)-2-imidazolidinilidenamino/-fenil}-morfolinas, 4-2-/1-2-oksietil-2-imidazolidinilidenamino/-3-metil-fenil-morfolinas, 4-{2-/1-(2-metoksietil-2-imidazolidinilidenamino/-fenil}-morfolinas, 4-/2-(1-cikloheksil-2-imidazolidinilidenamino)-fenil-morfolinas, 4-/2-(1-benzil-2-imidazolidinilidenamino)-fenil/-morfolinas, 4-{2-/1-(2-feniletal-2-imidazolidinilidenamino/-fenil}-morfolinas, 4-{2-/1-(2-dimetilaminoetil)-2-imidazolidinilidenamino/-fenil}-morfolinas, 4-{2-/1-(2,3-dioksipropil)-2-imidazolidinilidenamino/-fenil}-morfolinas, 4-{2-/1-(2-metilalil)-2-imidazolidinilidenamino/-fenil}-morfolinas, N-/2-(1-metil-2-imidazolidinilidenamino)-fenil/-bis-(2-metoksietil)-aminas, N-/2-(1-oksietil)-2-imidazolidinilidenamino/-fenil-bis-(2-metoksietil)-aminas, 4-/2-(1-metil-2-imidazolidinilidenamino)-fenil/-tiomorfolinas, 1-/2-(1-metil-2-imidazolidinilidenamino)-fenil/-pirolidinas, 4-/2-(1-n-butil-2-imidazolidinilidenamino)-fenil/-tiomorfolinas, 4-/2-(1-metil-2-imidazolidinilidenamino)-3-metilfenil/-morfolinas, 4-/2-imidazolidinilidenamino)-4-metil-fenil/-morfolinas, 1-{2-/1-(2-oksietil)-2-imidazolidinilidenamino/-fenil}-pirolidinas, 1-{2-/1-(2-oksietil)-2-imidazolidinilidenamino/-fenil}-2-metilpirolidinas, 4-/4-metil-2-(1-n-butil-2-imidazolidinilidenamino)-fenil/-morfolinas, 1-/2-(2-imidazolidinilidenamino)-fenil/-piperidinas,

1-(2-(1-metil-2-imidazolidinilidenamino)-fenil/-piperidinas,
 1-/2-(1-metil-2-imidazolidinilidenamino)-3-metilfenil/-piperidinas, 4-{2-/1-(2-oksietil)-2-imidazolidinilidenamino/-fenil}tiamorfolinas, 1-{2-/1-(2-oksietil)-2-imidazolidinilidenamino/-fenil}piperidinas, 4-{2-/1-(3-oksiopropil)-2-imidazolidinilidenamino/-fenil}morfolinas, 4-{2-/1-(2-oksiopropil)-2-imidazolidinilidenamino/-fenil}morfolinas, 4-{2-/1-(2-oksi-butyl)-2-imidazolidinilidenamino/-fenil}morfolinas, 4-{2-/1-(2-oksi-2-metilpropil)-2-imidazolidinilidenamino/-fenil}morfolinas, 4-/2-(4-metil-2-imidazolidinilidenamino)-fenil/-morfolinas, 4-/2-(4,5-dimetil-2-imidazolidinilidenamino)-fenil/-morfolinas, 4-{2-/4,5-dimetil-1-(2-oksietil)-2-imidazolidinilidenamino)-fenil}morfolinas, 4-/2-(1-izopropil-4,4-dimetil-2-imidazolidinilidenamino)-fenil/-morfolinas, 4-/2-(1-metilperhidropirimidin-2-ilidenamino)-fenil/-morfolinas, 2-(2-morfolinofenilimin)-1,3-diazacikloheptanas, 1,1-dimetil-2-(2-morfolinofenil)-guanidinas, 1,3-dimetil-2-(2-morfolinofenil)-guanidinas, 1,3,3-trimetil-2-(2-morfolinofenil)-guanidinas, 1-etil-2-(2-morfolinofenil)-3-metilguanidin⁴³, 1,3-dietil-2-(2-morfolinofenil)-guanidinas, 4-{2-/1-(2-acetiloksietil)-2-imidazolidinilidenamino/-fenil}morfolinas, 4-{2-/1-(2-benzoiloksietil)-2-imidazolidinilidenamino/-fenil}morfolinas, 1-(n-butyl)-2-(2-morfolinofenil)-3-metilguanidinas, 1-(2-metoksietil)-2-(2-piperidinofenil)-guanidinas, 1-(2-metiltioetil)-2-(2-morfolinofenil)-guanidinas, 1-(2-metoksietil)-2-(2-morfolinofenil)-guanidinas, 1-(n-propil)-2-(2-morfolinofenil)-3-metilguanidinas, 1-(2-metoksi-

etil)-3-metil-2-(2-morfolinofenil)-guanidinas, 1-ciklopentil-2-(2-morfolinofenil)-3-metilguanidinas, N-metil-N¹-(2-morfolinofenil)-pirolidin-1-karboksamidinas, 1-(n-butil)-2-(2-morfolinofenil)-3-etilguanidinas, 1,3-dimetil-2-(5-chlor-2-morfolinofenil)-guanidinas, 1-alil-2-/2-(1-pirolidinil)-fenil/-3-metilguanidinas, 1,3-dimetil-2-(5-metil-2-morfolinofenil)-guanidinas, 4-{2-/1-(2-oksietil)-2-imidazolidinilidenamino/-4-metilfenil}-morfolinas, 1-metil-2-(2-morfolinofenil)-3-(n-pentil)-guanidinas, 1-(n-butil)-2-(5-metilmorfolinofenil)-3-metilguanidinas, 1-(n-butil)-2-(6-metil-2-morfolinofenil)-3-metilguanidinas, 1-(n-butil)-2-(5-fluor-2-morfolinofenil)-3-metilguanidinas, 1-(n-butil)-2-(5-metiltio-2-morfolinofenil)-2-metilguanidinas, 1-izobutil-2-(2-morfolinofenil)-3-metilguanidinas, 1-antr-butyl-2-(2-morfolinofenil)-3-metilguanidinas, 1-tret-butyl-2-(2-morfolinofenil)-3-metilguanidinas, 1-alil-2-(2-morfolinofenil)-3-metilguanidinas, 1-(n-butil)-2-(2-tiomorfolinofenil)-3-metilguanidinas, 1,1-dimetil-2-(2-morfolino-5-trifluormetilfenil)-guanidinas, 1,1-dimetil-2-(5-ciano)-2-morfolinofenil)-guanidinas, 1,3-di-(n-propil)-2-(2-morfolinofenil)-guanidinas, 2-(2-morfolinofenil)-guanidinas, 1,1-dimetil-2-(5-metil-2-morfolinofenil)-guanidinas, 1,1-dimetil-2-(6-metil-2-morfolinofenil)-guanidinas, 1,1-dimetil-2-(4-chlor-2-morfolinofenil)-guanidinas, 1,1-dimetil-2-(3-chlor-2-morfolinofenil)-guanidinas, 1,1-dimetil-2-(5-metoksi-2-morfolinofenil)-guanidinas, 1,1-dimetil-2-(5-metiltio-2-morfolinofenil)-guanidinas, 1,1-dimetil-2-(4-metil-2-morfolinofenil)-guanidinas,

1,1-dimetil-2-(5-etil-2-morfolinofenil)-guanidinas, 1,1-dimetil-2-(5-metiltioetil-2-morfolinofenil)-guanidinas, 1,1-dimetil-2-(2-morfolinofenil)-guanidinas, 1-(n-butil)-1-metil-2-(2-morfolinofenil)-guanidinas, 1,1-bis-(2-metoksietil)-2-(2-morfolinofenil)-guanidinas, N-(2-morfolinofenil)-morfolin-4-karboksamidinas, N-(2-morfolinofenil)-pirolidin-1-karboksamidinas, 1,1-dimetil-2-(2-piperidinofenil)-guanidinas, 1,1-dimetil-2-/2-(1-pirolidinil)-fenil/-guanidinas, 1,1-dimetil-2-(2-tiomorfolinofenil)-guanidinas, 1,1-dimetil-2-(2-dimetilaminofenil)-guanidinas, 1,1-dimetil-2-{2-/ N-(2-metoksietil)-N-metilamino/-fenil}-guanidinas, 1,1-dimetil-2-/2-(4-metil-1-piperazinil)-fenil/-guanidinas, N-(2-piperidinofenil)-morfolin-4-karboksamidinas, N-(2-piperidinofenil)-piperidin-1-karboksamidinas, 1,1-dimetil-2-(5-metoksikarbonil-2-morfolinofenil)-guanidinas, 1-metil-2-(2-morfolinofenil)-guanidinas, 1-etil-2-(2-morfolinofenil)-guanidinas, 1-butil-2-(2-morfolinofenil)-guanidinas, 1-etil-1-metil-2-(2-morfolinofenil)-guanidinas, 1-metil-1-(2-metiltioetil)-2-(2-morfolinofenil)-guanidinas, 1-(2-metoksietil)-1-metil-2-(2-morfolinofenil)-guanidinas, 1-alil-1-metil-2-(2-morfolinofenil)-guanidinas, 1-etil-1-(2-metoksietil)-2-(2-morfolinofenil)-guanidinas, 1,1-dialil-2-(2-morfolinofenil)-guanidinas, N-(2-morfolinofenil)-4-metilpiperazin-1-karboksamidinas, N-(2-morfolinofenil)-2,6-dimetilmorfolin-4-karboksamidinas, N-(2-morfolinofenil)-tiomorfolin-4-karboksamidinas, N-(2-morfolinofenil)-4-metilpiperidin-1-karboksamidinas, N-(2-morfolinofenil)-tiomorfolin-1-karboksamidinas, 1,1-dimetil-2-(5-chlor-2-morfolinofenil)-guanidinas, 1,1-dimetil-2-(5-clor-

-2-morfolinofenil)-guanidinas, 1,1-dimetil-2-(3-metil-2-morfolinofenil)-guanidinas, 1,1-dimetil-2-(4-metoksi-2-morfolinofenil)-guanidinas, 1,1-dimetil-2-(5-izobutil-2-morfolinofenil)-guanidinas, 1,1-dimetil-2-(5-metilsulfinil-2-morfolinofenil)-guanidinas, 4-3-(1,3-dimetil-2-imidazolidinilidenamino)-benzil/-morfolinas, 4-/4-chlor-2-(1,3-dimetil-2-imidazolidinilidenamino)-benzil/morfolinas, N,N-dimetil-N¹-(2-morfolinometilfenil)-guanidinas, N-(2-morfolinometilfenil)-morfolin-4-karboksamidinas ir farmaciškai tinkamos jų druskos.

Viena geresnių (1) formulės junginių grupė apima (1) formulės junginius, kuriuose n yra O, -NR₁R₂ yra morfolino, tiomorfolino, piperidino grupė arba 1-pirolidinilas, R₃ yra -NH₂, R₅ yra 1-4 anglies atomų alifatinė grupė (t.y. metilas, etilas arba alilas), R₆ yra 1-4 anglies atomų alifatinė grupė, nebūtinai pakeista metoksigrupe arba metiltiogrupe (t.y. metilas, etilas, alilas, metoksietilas arba metiltioetilas), arba R₅ ir R₆ kartu su azoto atomu, su kuriuo jie sujungti, sudaro (VI) formulės heterociklinį žiedą (t.y. morfolino arba tiomorfolino), o R₇ yra vandenilis, fluoras, chloras, metilas, etilas, metiltiomietilas arba metiltio grupė,

Specifiniai šios grupės junginiai:

1,1-dimetil-2-(2-morfolinofenil)-guanidinas,
 1,1-dimetil-2-(5-fluor-2-morfolinofenil)-guanidinas,
 1,1-dimetil-2-(5-chlor-2-morfolinofenil)-guanidinas,
 1,1-dimetil-2-(5-metil-2-morfolinofenil)-guanidinas,
 1,1-dimetil-2-(6-metil-2-morfolinofenil)-guanidinas,
 1,1-dimetil-2-(5-etil-2-morfolinofenil)-guanidinas,

1,1-dimetil-2-(5-metiltiometil)-2-morfolinofenil)-guanidinas,
 1,1-dimetil-2-(5-metiltio-2-morfolinofenil)-guanidinas,
 1,-etil-1-metil-2-(2-morfolinofenil)-guanidinas,
 1,1-dietil-2-(morfolinofenil)-guanidinas,
 1-(2-metoksietil)-1-metil-2-(2-morfolinofenil)-guanidinas,
 1-metil-1-(2-metiltioetil)-2-(2-morfolinofenil)-guanidinas,
 1,1-dimetil-2-(2-tiamorfolinofenil)-guanidinas,
 1,1-dimetil-2-(2-piperidinofenil)-guanidinas,
 1,1-dimetil-2-/2-(1-pirolidinil)-fenil/-guanidinas,
 N-(2-morfolinofenil)-morfolin-4-karboksamidinas,
 N-(2-morfolinofenil)-tiamorfolin-4-karboksamidinas ir farma-
 ciškai tinkamos jų druskos.

Antra geresnių (1) formulės junginių grupė apima (1) formulės junginius, kur n yra O, grupė - NR_1R_2 yra morfolino arba tiomorfolino, R_3 yra (III) formulės grupė, t.y. 1-4 anglies atomų alkilo grupė (pavyzdžiui, metilo), R_4 yra vandenilio atomas, R_4^1 yra vandenilio atomas, R_6 -1-4 anglies atomų alifatinė grupė (t.y. metilas, butilas arba tret-butilas), nebūtinai pakeista metoksigrupe (t.y. R_6 yra metoksietilas), o R_7 yra vandenilio atomas, fluoras, metilas, metiltio arba metiltiometil.

Specifiniai antros grupės junginiai:

1-butil-3-metil-2-(2-morfolinoetil)-guanidinas,
 1-metil-3-tret-butil-2-(2-morfolinofenil)-guanidinas,
 1-metil-3-tret-butil-2-(4-fluor-2-morfolinofenil)-guanidinas,
 1-metil-3-tret-butil-2-(4-metil-2-morfolinofenil)-guanidinas,
 1-metil-3-tret-butil-2-(4-metiltio-2-morfolinofenil)-guani-

dinas,

1-metil-3-tret-butyl-2-(4-metiltiometil-2-morfolinofenil)-guanidinas,

1-(2-metoksietil)-3-metil-2-(2-morfolinofenil)-guanidinas,

1,3-dimetil-2-(2-tiamorfolinofenil)-guanidinas,

1-metil-3-tret-butyl-2-(2-tiamorfolinofenil)-guanidinas ir farmaciškai tinkamos jų druskos.

Kita (1) formulės junginių grupė apima (1) formulės junginius, kuriuose n yra 0, grupė $-NR_1R_2$ yra morfolino, tiomorfolino, morfolinometilas arba tiomorfolinometilas, R_3 yra 1-4 anglies atomų alkilo grupė (t.y. metilas ir n-butilas), R_5 ir R_6 yra vandenilio atomas, o R_7 - vandenilis, fluoras, metilas, metiltio arba metiltiometil.

Charakteringi šios grupės junginiai:

N- (2-morfolinofenil)-acetamidinas,

N - (4-fluor-2-morfolinofenil)-acetamidinas,

N - (4-metil-2-morfolinofenil)-acetamidinas,

N- (4-metiltio-2-morfolinofenil)-acetamidinas,

N - (4-metiltiometil-2-morfolinofenil)-acetamidinas,

N - (2-tiamorfolinofenil)-acetamidinas,

N - (2-morfolinometilfenil)-acetamidinas,

N - (2-morfolinofenil)-pivalamidas,

N- (2-morfolinometilfenil)-pivalamidinas ir farmaciškai tinkamos jų druskos.

(1) formulės junginiai gali sudaryti druskas su farmaciškai tinkamomis rūgštimis. Tokių druskų pavyzdžiai apima hidrochloridus, hidrobromidus, hidrojodidus, sulfatus, nit-

ratus, maleatus, acetatus, citratus, fumaratus, tarttratus, sukcinatus, benzoatus, pamoatus ir druskas su rūgščiomis aminorūgštimis, tokiomis kaip glutamino rūgštis. (1) formulės junginiai ir jų druskos gali būti solvatų formos (pavyzdžiui, hidratų).

Kai kurie (1) formulės junginiai turi vieną ar daugiau asimetrinių anglies atomų ir būna skirtingų optiškai aktyvių formų. Jeigu (1) formulės junginiai turi vieną chiralinį centrą, tai junginiai gali būti kaip du enantiomerai, ir šis išradimas apima abi enantiomerų formas ir jų mišinius. Jei (1) formulės junginiai turi daugiau, negu vieną chiralinį centrą, tai junginiai gali būti kaip diastereoizomerai. Šis išradimas apima kiekvieną iš šių diastereoizomerinių formų ir jų mišinius.

Šis išradimas taip pat apima farmacinės kompozicijas, kurių sudėtyje yra terapiškai efektyvus (1) formulės junginio kiekis su farmaciškai tinkamu nešėju arba praskiedėju.

Taikant aktyvius junginius terapiniams tikslams, juos galima įvesti peroraliniu, rektaliniu, parenteriniu ir vietiniu būdu, geriau peroraliniu. Tokiu būdu, šio išradimo terapinės kompozicijos gali būti bet kurios žinomos farmacinių kompozicijų formos peroraliniam, rektaliniam, parenteriniam arba vietiniam įvedimui. Tokių kompozicijų farmaciškai tinkami nešėjai yra gerai žinomi. Šio išradimo kompozicijose gali būti 0,1-90 sv. % aktyvaus junginio. Šio išradimo kompozicijos paprastai gaunamos dozuotų vienetų formos.

Žinomos farmacinės formos šio išradimo kompozicijos peroraliniam įvedimui apima, pavyzdžiui, tabletes, kapsules,

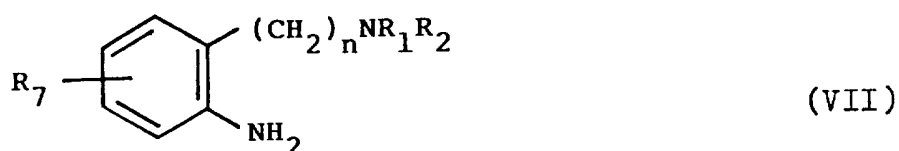
sirupus ir vandenines bei riebalines suspensijas. Vaistų terpė, naudojama, gaunant nurodytas kompozicijas, yra gerai žinoma farmakologijoje indiferentinė vaistų sudedamoji dalis.

Tabletes galima gauti, sumaišant aktyvų junginį su inertiniu praskiedėju, tokiu kaip kalcio fosfatas, esant dezintegruojančioms medžiagoms, pavyzdžiui, kukurūzų krakmolui, ir tepančioms medžiagoms, pavyzdžiui, magnio stearatui, ir tabletuojant mišinį žinomu būdu. Tabletes galima suformuoti žinomu specialistams būdu, gaunant prailginto veikimo tabletes. Tokios tabletės, jei reikia, gali būti padengtos tirpstančia žarnyne danga, padengia žinomais būdais, pavyzdžiui, naudojant celiuliozės acetato ftalata. Analogiškai, pavyzdžiui, kietos arba minkštos želatininės kapsulės, kuriose aktyvus junginys gali būti su užpildu arba be jo, gali būti gaunamos tradiciniu būdu ir, jeigu reikia, jų danga gali tirpti žarnyne ir padengti žinomu būdu. Kiekvienoje iš tablečių ir kapsulių tradiciškai gali būti 50-500 mg aktyvaus junginio. Kitos kompozicijos peroraliniam įvedimui apima, pavyzdžiui, vandeningus tirpalus, kuriuose yra aktyvių junginių, vandenines suspensijas, kuriose aktyvus junginys vandeninėje terpėje yra su netoksine suspenduojančia medžiaga, tokia kaip natrio-karboksimetilceliuliozė ir riebalinės suspensijas, kuriose išradimo junginiai yra tinkamame augaliniame aliejuje, pavyzdžiui, žemės riešutų aliejuje.

Kai kuriose kompozicijose išradimo junginiai yra labai mažų dalelių formos, kuri gaunama, pavyzdžiui, skystu malimu. Šio išradimo kompozicijose, jeigu reikia, aktyvų junginį galima derinti su kitais farmakologiškai aktyviais komponentais.

Farmakologinės kompozicijos, turinčios terapiškai efektyvų (1) formulės junginio kiekį, gali būti naudojamos, gydant hiperglikemiją. (1) formulės junginių kiekis, įvedamas ligoniui per dieną, yra 50-3000 mg ribose. Geriausias įvedimo būdas per burną.

Toliau pateikiamas (1) formulės junginių gavimo būdas. (1) formulės junginius galima gauti, veikiant (VII) formulės aminofenilo junginius:



amidu arba karbamidu $\text{R}_3\text{CONR}_5\text{R}_6$, dalyvaujant kondensuojančiai medžiagai, tokiai kaip fosforo oksichloridas, tionilo chloridas, fosgenas, fosforo pentachloridas arba benzolsulfonilo chloridas.

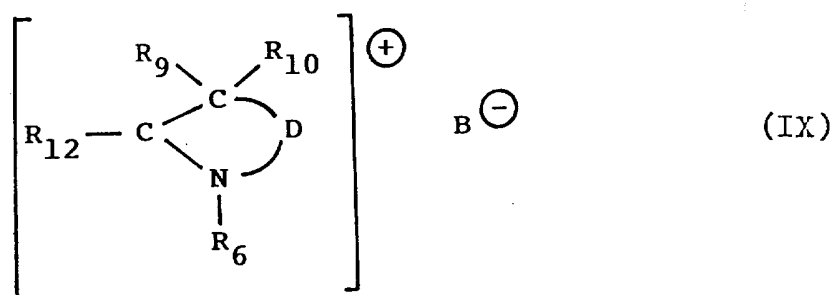
(1) formulės junginius, kuriuose R_3 ir R_6 grupės kartu su anglies ir azoto atomais, su kuriais jos sujungtos, sudaro (VI) formulės žiedą, galima gauti, veikiant aminofenilo junginį (VII).

a) (VIII) formulės junginiu



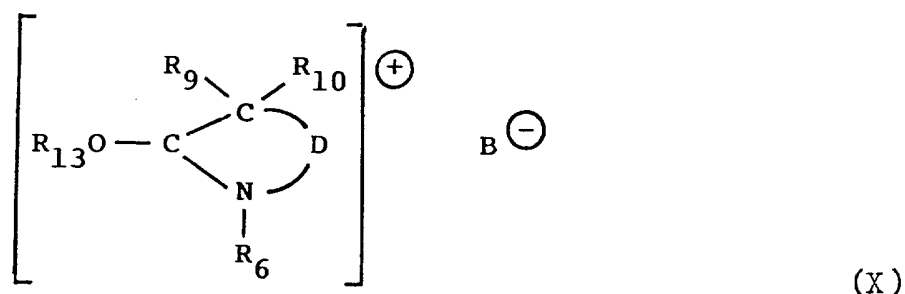
esant kondensuojančioms medžiagoms, tokioms kaip fosforo oksichloridas, tionilo chloridas, cianuro rūgšties chloranhidridas, anglies tetrachlorido-trifenilfosfino mišinys, fosforo pentachloridas arba benzolsulfonilo chloridas,

b) (IX) formulės junginiu:



kur R_{12} yra chloro atomas, $-\text{O}-\text{POCl}_2$, $-\text{O}-\text{SOCl}-\text{OCOCO}$ arba $-\text{OSO}_2\text{Ph}$, o B^- yra halogeno anijonas (pvz. Cl^-) arba POCl^- ,

c) (X) formulės junginiu:



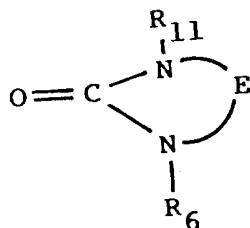
kur R_{13} yra alkilo grupė, o B^- yra anijonas, toks kaip fluorboratas arba metasulfatas,

d) jei R_6 yra vandenilis, tai (XI) formulės ketoksimu:



esant sulfonilo chloridui (pavyzdžiui, benzolsulfonilo chloridui).

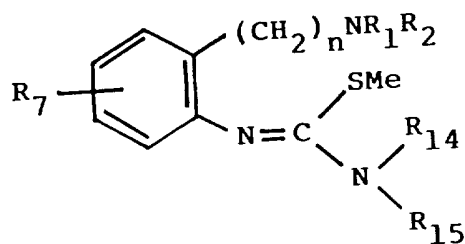
(1) formulės junginius, kur grupės R_3 ir R_5 kartu su anglies ir azoto atomais, su kuriais jos sujungtos, sudaro (V) formulės žiedą, galima gauti, veikiant (VII) formulės aminofenilo junginį (XII) formulės karbamidu:



(XII)

esant kondensuojančioms medžiagoms, tokioms kaip fosforo oksichloridas, tionilo chloridas, fosgenas, fosforo pentachloridas arba benzolsulfonilo chloridas.

(1) formulės junginius, kuriuose R_3 ir R_5 kartu su anglies ir azoto atomais, su kuriais jie sujungti, sudaro (V) formulės žiedą, galima gauti, veikiant (XIII) formulės junginius:



(XIII)

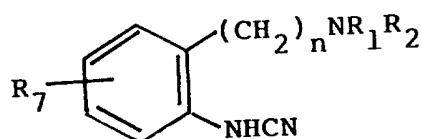
nebūtinsai druskos formas (t.y. jodido), kur R_{14} ir R_{15} yra vandenilio atomas, (XIV) formulės diaminu: $R_{11}NHENHR_6$

(1) formulēs junginiais, kuriuose R_3 yra 1-7 anglies atomų tiesus arba šakotas alkilas ir/arba 3-7 anglies atomų

cikloalkilo grupė, o grupė $-NR_5R_6$ - amino grupė, galima gauti, veikiant (VII) formulės junginius, nebūtinai druskos formos (t.y. chlorido), ciano junginiu R_3CN , galimai esant aliuminio chloridui.

(1) formulės junginius, kuriuose R_3 grupė yra aminogrupė, galima gauti, veikiant (VII) formulės junginius, nebūtinai druskos formos (t.y. chlorido) cianoamidiniu junginiu, Reakcija gali būti vykdoma skystoje terpėje (pavyzdžiui, m-krezolyje) arba virinant reagentus, nesant skysto nešėjo.

(1) formulės junginius, kur R_3 yra aminogrupė, galima gauti, veikiant (XV) formulės junginius:

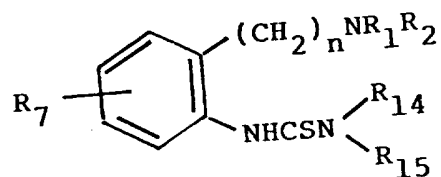


(XV)

aminais HNR_5R_6 , nebūtinai skystoje terpėje (pavyzdžiui, etanolyje).

(1) formulės junginius, kuriuose R_3 yra (III) formulės grupė, kur R_4 yra alkilas, o R_4^1 yra vandenilis arba alkilas, galima gauti, veikiant (XIII) formulės junginius, kur R_{14} yra R_4 grupė, o R_{15} yra R_4^1 grupė, aminu HNR_5R_6 . Reakcija gali būti vykdoma alkoholyje (t.y. etanolyje arba n-butanolyje), nebūtinai esant šarmui, tokiam kaip piridinas arba trietilaminas arba , esant kalio hidroksidui ir švino acetatui. Jei HNR_5R_6 yra amoniakas, tai amoniakas gali būti ištirpintas alkoholyje, o reakcija gali būti vykdoma padidintame slėgyje hermetiniame reakcijos inde.

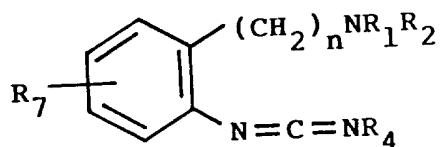
(1) formulės junginius, kuriuose R_3 yra (III) formulės grupė, kur R_4 - alkilas, o R_4^1 - vandenilis arba alkilas, galima gauti, veikiant tiokarbamidus (XVI)



(XVI)

Kur R_{14} yra R_4 grupė, o R_{15} yra R_4^1 grupė, aminu HNR_5R_6 . Reakcija gali būti vykdoma, esant šarmui (tokiam, kaip kalio hidroksidas arba kalio karbonatas) ir švino acetatui. Jeigu HNR_5R_6 yra amoniakas, tai amoniaką galima ištirpinti alkoholyje (t.y. etanolyje) ir reakcija gali būti vykdoma padidintame slėgyje hermetiniame reaktoriuje.

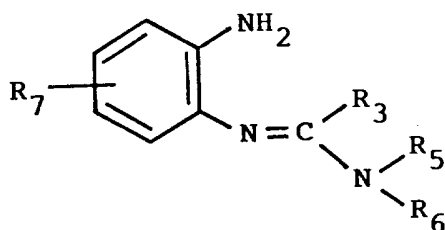
(1) formulės junginius, kur R_3 yra (III) formulės grupė, kurioje R_4 yra alkilas, o R_4^1 yra vandenilis, ir kur R_5 yra vandenilis, galima gauti, veikiant (XVII) formulės karbodiimidą:



(XVII)

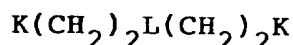
H_2NR_6 formulės aminu:

(1) formulės junginius, kur n yra nulis, o NR_1R_2 yra morfolino, tiamorfolino, 1-pirolidinilas arba piperidino grupė, galima gauti, veikiant (XVIII) formulės junginius;



(XVIII)

dipakeistu (XIX) formulės junginiu:



kur K - pašalinama grupė, tokia kaip halogenas (t.y. bromo arba chloro atomas) arba tolilsulfonilas, o L, yra -O-, -S-, tiesi jungtis arba -CH₂-.

(1) formulės junginius, kuriuose R₃ yra (III) formulės grupė, kur R₄ yra propilas, o R₄¹ yra vandenilis ir kur R₅ yra vandenilis, o R₆ yra propilas, galima gauti, veikiant aminą H₂NR₆, kur R₆ yra propilas, tiokarbamidu (XVI), kur R₁₄ ir R₁₅ abu yra metilai, esant kalio hidroksidui ir švino acetatui. Šioje reakcijoje aminogrupė - NHR₆ pakeičia tiek tiooksigrupę, tiek dimetilaminogrupę.

(1) formulės junginiai, kur R₃ yra (III) formulės grupė, kur R₄ yra metilas, o R₄¹ - vandenilis, ir kur R₅ yra vandenilis, o R₆ - metilas, gali būti gauti, veikiant aminą H₂NR₆, kur R₆ yra metilas, (XVI) formulės junginiu, kur NR₁₄ R₁₅ yra butilamino grupė. Šioje reakcijoje aminogrupė - NHR₆ pakeičia tiek metiltiogrupę, tiek aminogrupę - NR₁₄ R₁₅.

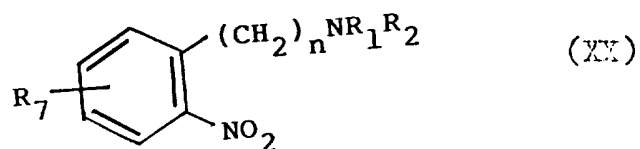
(1) formulės junginius, kur NR₁R₂ yra tiomorfolino -1-oksido grupė, galima gauti, oksiduojant (pavyzdžiui, natrio metaperjodatu) (1) formulės junginį, kur NR₁R₂ yra tiomorfolino.

(1) formulės junginius, kur R_6 pakeistas aciloksigrupe, galima gauti, acilinant (t.y. acetilinant arba benzoilinant) atitinkamą junginį.

(1) formulės junginius, kur R_6 yra alkilsulfinilo grupė, galima gauti oksiduojant (pavyzdžiui, natrio metaperjodatu)

(1) formulės junginius, kur R_7 yra alkiltiogrupė.

(VII) formulės junginius galima gauti, redukuojant (XX) junginio nitro grupę:



pavyzdžiui, a) vandeniliu ir Renėjaus nikelio katalizatoriumi, b) vandeniliu ir paladžio ant anglies katalizatoriumi, c) natrio sulfidu, d) alavo(2) chlorido dihidratu druskos rūgštyje, etilacetate arba etanolyje arba e) geležimi, esant rūgščiai.

(IX) formulės junginius, kur R_{12} yra OPOCl , OSOCl , CCOCl ir OSO_2Ph , galima gauti, veikiant (VIII) formulės junginius fosforo oksichloridu, tionilo chloridu, fosgenu arba atitinkamai, benzensulfonilo chloridu.

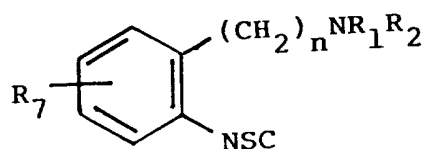
(X) formulės junginius galima gauti, veikiant (XIII) formulės junginius alkilinančiomis medžiagomis, tokiomis kaip di-alkilsulfatas, trialkiloksonio fluorboratas arba boro trifluorido eterato - diazoalkanų mišinys, pašarminant natrio karbonatu arba natrio hidroksido tirpalu.

(XIII) formulės junginius galima gauti, reaguojant metilo jodidui su (XVI) formulės tiokarbamidu.

(XV) formulės junginius galima gauti, reaguojant kalio hidroksidui su (XIII) formulės junginiu, kur R_{14} ir R_{15} abu yra vandenilio atomai, arba kur R_{14} yra benzoilas, o R_{15} - vandenilio atomas, esant švino acetatui.

(XV) formulės junginius galima gauti, reaguojant tiokarbamidui (XVI), kur R_{14} ir R_{15} abu vandenilio atomai, su natrio chloridu, esant šarmui, tokiam kaip natrio karbonatas ir vario katalizatoriui, tokiam kaip vario chloridų (1) ir (2) mišinys.

Tiokarbamidus (XVI), kur R_{14} ir R_{15} abu yra vandenilio atomai, galima gauti, reaguojant amoniakui su izotiocianatu (XXI):

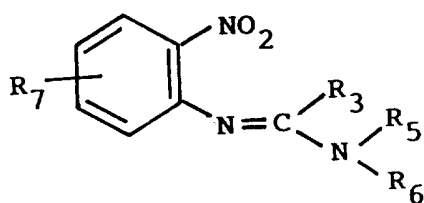


(XXI)

(XVI) formulės junginius, kur R_{14} yra alkilo grupė, R_{15} - vandenilio atomas, galima gauti, reaguojant (VII) formulės junginiui su alkilizotiocianatu R_{14} NCS.

(XVII) formulės karbamidus galima gauti, reaguojant tiokarbamidui (XVI), kur R_{14} yra R_4 grupė, o R_{15} yra vandenilio atomas su natrio chloridu.

(XVIII) formulės junginius galima gauti, redukuojant, pavyzdžiui, vandeniliu ir Renėjaus nikeliu (XXII) formulės junginius:



(XXII)

(XX) formulės junginius, kur n yra 0, o $-NR_1R_2$ yra morfolino, tiomorfolino, 1-pirolidinilas arba piperidinogrupė, galima gauti, reaguojant 2-nitroanilinui su (XIX) formulės junginiu. (XX) formulės junginius, kur n yra nulis, o $-NR_1R_2$ yra morfolino, tiomorfolino, 1-pirolidinilas, piperidino, 1-heksahidroazepinilas arba 4-metil-1-piperazinilas, galima gauti, reaguojant morfolinui, tiamorfolinui, pirolidinui, piperidinui, 1-heksahidroazepinui ir 4-metil-1-piperazinui atitinkamai su halogenintu nitrobenzolu (t.y. 2-fluornitrobenzolu arba 2-chlornitrobenzolu), su arba be tirpiklio, tokio kaip benzolas, etanolis arba acetonitrilas.

(XXI) formulės junginius galima gauti, reaguojant (VII) formulės junginiui su tiofosgenu skystoje terpėje, tokioje kaip dioksanas.

(XXII) formulės junginius galima gauti, reaguojant amidui arba karbamidui $R_3CO-NR_5R_6$ su 2-nitroanilinu, esant kondensuojančiai medžiagai (tokiai kaip fosforo oksichloridas

arba tionilo chloridas). (XXII) formulės junginius galima gauti, reaguojant amidinui arba guanidinui $R_3CNHNR_5R_6$ su 2-halogen-nitrobenzolu (t.y. 2-fluornitrobenzolu arba 2-chlor-nitrobenzolu).

Hipoglikeminis (1) formulės junginių poveikis, pateikiamas pavyzdžiuose žemiau, patvirtinamas sekančiu bandymu. 150-200 g sveriančios žiurkės laikomos 18 valandų, o po to po oda injekcijomis įvedama (800 mg/4 ml/kg) gliukozė, o po to peroraliniu būdu įvedamas tiriamas junginys (X mg 4 arba 5 ml 2 % agaro/kg). Po dviejų arba keturių valandų paaimamas kraujas iš akiiduobės ir gliukozė plazmoje įvertinama Bekmano gliukozės analizatoriuje, taikant specifinį gliukozės oksidavimo metodą (Kadish A.H., Little RL, and Sternberg I.C. Clin. Chem. 14, 116, 1963). Po to apskaičiuojamas procentinis gliukozės sumažėjimas plazmoje, palyginus su kontroliniais gyvūnais, kurie negavo tiriamų junginių, o buvo veikiami tik 2 %-niu agaro homogenatu. Manoma, kad junginiai pasižymi hipoglikeminiu poveikiu šiame bandyme, jei gliukozė plazmoje sumažėjo 15 % ir daugiau, esant bet kokioms^x reikšmėms iki 200, tiek antrą, tiek ketvirtą valandą.

Rezultatai, gauti, esant bet kokioms X reikšmėms, aukščiau aprašytuose bandymuose, buvo nagrinėjami, o hipoglikeminis kiekvieno junginio poveikis klasifikuojamas pagal sekančią skalę. Jeigu konkrečiai X reikšmei gaunama daugiau kaip viena rezultatų serija, tai, klasifikuojant junginius pagal aktyvumą, taikoma vidutinė % sumažėjimo reikšmė.

A - daugiau, kaip 25 % sumažėjimas po dviejų ir keturių valandų, įvedus junginius,

B - daugiau, kaip 25 % sumažėjimas po dviejų valandų, bet mažiau, negu 25 % sumažėjimas po 4 valandų.

C - sumažėjimas 15 - 25 % ribose po dviejų valandų, bet daugiau, kaip 25 % sumažėjimas po 4 valandų.

D - 15-25 %- sumažėjimas tiek po dviejų valandų, tiek ir po 4 valandų.

E - 15-25 % sumažėjimas po dviejų valandų, bet mažiau, negu 15 % sumažėjimas po 4 valandų.

F - daugiau, negu 15 % sumažėjimas po dviejų valandų, bet daugiau, kaip 15 % sumažėjimas po 4 valandų.

Junginių, pateiktų pavyzdžiuose žemiau, aktyvumas pateikiamas A lentelėje.

A Lentelė

	Pavyzdys	x	Aktyvumas	Pavyzdys	x	Aktyvumas
15	1	25	A	2	25	B
	3	25	B	4	25	B
	5	25	A	6	25	E
	7	25	B	8	36	B
	9	200	E	10	25	B
20	11	25	A	12	25	A
	13	50	D	14	200	A
	15	100	E	16	25	D
	17	50	B	18	25	E
	19	40	A	20	25	A
25	21	25	C	22	25	B
	23	50	A	24	25	B
	25	25	D	26	25	B
	27	25	A	28	25	A
	29	25	E	30	25	D
	31	50	D	32	25	D

A lentelės (tęsinys)					
	Pavyzdys	x	Aktyvumas	Pavyzdys	x Aktyvumas
5	33	25	B	34	25 B
	35	25	D	36	200 F
	37	200	R	38	200 D
	39	200	A	40	200 A
	41	200	A	42	36 D
10	43	25	B	44	200 A
	45	200	D	46	36 B
	47	37	B	48	200 A
	49	38	E	50	36 A
	51	200	D	52	36 B
15	53	36	B	54	37 B
	55	36	A	56	35 A
	57	25	A	58	25 B
	59	35	A	60	37 E
	61	36	D	62	25 C
20	63	100	A	64	25 B
	65	25	A	66	36 D
	67	200	A	68	25 C
	69	43	D	70	36 A
	71	36	A	72	25 B
25	73	25	A	74	25 A
	75	50	F	76	25 D
	77	25	E	78	25 F
	79	200	A	80	25 D
	81	200	D	82	50 E
30	83	25	A	84	25 E
	85	25	D	86	25 F
	87	200	D	88	200 F

A Lentelės (tęsinys)

	Pavyzdys	x	Aktyvumas	Pavyzdys	x	Aktyvumas
5	89	200	C	90	25	E
	91	200	A	92	25	B
	93	25	C	94	200	C
	95	25	E	96	25	F
	97	50	D	98	50	A
10	99	25	A	100	25	B
	101	25	B	102	200	A
	103	25	B	104	27	A
	105	37	E	106	37	E
	107	25	B	108	25	B
15	109	25	B	110	36	B
	111	25	B	112	36	B
	113	25	D	114	25	E
	115	25	D	116	25	B
	117	25	E	118	25	A
20	119	25	D	120	25	B
	121	25	E	122	25	A
	123	38	B	124	27	B
	125	36	B	126	200	A
	127	25	E	128	25	A
25	129	25	B	130	100	B
	131	50	B	132	200	A
	133	25	B	134	25	A
	135	25	A	136	25	B
	137	25	B	138	25	B
30	139	25	B	140	100	A
	141	25	E	142	25	A

A Lentelės /tęsinys/

	Pavyzdys	x	Aktyvumas	Pavyzdys	x	Aktyvumas
5	143	25	B	144	25	B
	145	25	C	146	200	A
	147	36	D	148	25	D
	149	36	D	150	68	F
	151	25	C	152	25	D
10	153	25	B	154	39	D
	155	133	B	156	25	D
	157	25	A	158	25	A
	159	50	D	160	26	D
	161	34	A	162	35	B
15	163	25	B	164	25	D
	165	200	B	166	25	D
	167	25	B	168	25	B
	169	25	A	170	25	A
	171	25	D	172	25	D
20	173	25	D	174	25	B
	175	25	B	176	35	C
	177	25	B	178	200	A
	179	25	D	180	25	E
	181	43	D	182	25	D
25	183	25	D	184	34	F
	185	200	D	186	25	A
	187	25	A	188	25	B
	189	25	A	190	25	A
	191	36	D	192	25	B
30	193	25	A	194	200	C
	195	12,5	A	196	25	A

A lentelės /tęsinys/

	Pavyzdys	x	Aktyvumas	Pavyzdys	x	Aktyvumas
5	197	25	D	198	25	A
	199	25	B	200	25	A
	201	25	E	202	25	B
	203	100	A	204	200	A
	205	200	A	206	200	C
10	207	50	A	208	30	D
	209	25	B	210	30	D
	211	36	A	212	25	F
	213	50	D	214	25	E
	215	25	E	216	35	A
15	217	30	E	218	200	D
	219	200	D	220	36	A
	221	200	A	222	35	A
	223	35	D	224	35	C
	225	25	B	226	200	A
20	227	25	F	228	35	A
	229	35	A	230	35	C
	231	35	F	232	25	B
	233	25	B	234	25	B
	235	34	A	236	38	C
25	237	35	A	238	35	A
	239	35	A	240	36	A
	241	34	A	242	200	A
	243	200	B	244	200	E
	245	25	B	246	200	D
30	246	37	A	248	36	A
	249	36	B	250	25	E
	251	35	E	252	200	A
	253	35	A	254	36	B

A Lentelė (tęsinys)

	Pavyzdys	x	Aktyvumas	Pavyzdys	x	Aktyvumas
5	255	36	A	256	34	B
	257	36	A	258	35	E
	259	34	D	260	35	B
	261	36	C	262	37	B
	263	38	B	264	36	B
10	265	200	E	266	200	E
	267	200	E	268	35	B
	269	35	B	270	25	B
	271	25	B	272	25	B
	273	200	C	274	128	D
15	275	25	E	276	36	B
	277	34	B	278	35	B
	279	25	B	280	35	B
	281	35	A	282	200	C
	283	200	E	284	200	E
20	285	200	B	286	35	B
	287	36	B	288	38	E
	289	200	A	290	25	D
	291	25	B	292	85	C
	293	35	A	294	25	B
25	295	25	B	296	25	D
	297	35	B	298	35	E
	299	34	E	300	200	A
	301	25	B	302	38	A
	303	39	B	304	40	B
30	305	28	A	306	29	A
	307	30	B	308	NT	
	309	100	D	310	200	D
	311	200	E	312	200	E

NT = netirtas

Šis išradimas iliustruojamas sekėnčiais pavyzdžiais. Galutinis kiekvieno pavyzdžio produktas charakterizuojamas elementine analize.

1 Pavyzdys

24 g. delta-valeolaktamo tirpalas 100 ml sauso benzolo atšaldomas ledo vonioje iki 10°C ir veikiamas 22,2 ml kà tik nudistiliuoto fosforo oksichlorido azoto atmosferoje 10-515 minučių.

Susidariusi baltos spalvos kieta medžiaga per 3 valandas pavirsta gelsvu riebaliniu skysčiu. Į šį skystį pridedama 36 g 4-(2-aminofenilo)-morfolino tirpalo 150 ml sauso benzolo ir mišinys 32 valandas virinamas 65°C temperatūroje maišant. Benzolo sluoksnis nupilamas, riebalinis skystis praplaunamas benzolu (2x40 ml), pridedama 100 ml eterio, mišinys atšaldomas ledu ir maišant pašarminamas 10 % vandeniniu natrio hidroksido tirpalu. Vandeninis sluoksnis ekstahuojamas eteriu (2x100 ml), o sujungti eteriniai ekstraktai praplaunami vandeniu, sūrymu ir išdžiovinami. Tirpalas filtruojamas, tirpiklis išgarinamas, gaunant klampų riebalinį skystį, kuris sutrinamas su heksanu sukietėja. Nešvarus kietas produktas kristalizuojamas iš kėršto heksano, gaunant 4-/2-(2-piperidinilidenamino)-fenil-morfoliną (lyd.temp. $89-90^{\circ}\text{C}$).

2 Pavyzdys

10,2 g produkto, gauto pagal 1 pavyzdyje aprašytà metodikà, tirpalas 30 ml sauso metanolio veikiamas 4,6 g fumaro rūgšties.

Gauta kieta medžiaga nufiltruojama, prkristalizuojama iš metanolio, gaunant 4-/2-(2-piperidinilidenamino)-fenil-/morfolino fumaratą, bespalvę kristalinę medžiagą (lyd.temp.

210°C, suskyl.).

3-37 Pavyzdžiai

1 lentelėje pateikti junginiai gauti pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką, veikiant A gramų (VII) formulės aminofenilo junginio, kur - NR_1R_2 yra morfolino B ml benzolo C gramų (VIII) formulės junginio D ml benzolų, esanti E ml fosforo oksichlorido,

F valandų 60-70°C temperatūroje.

1 lentelės nuorodos:

- (1) Produktas perkristalizuojamas iš heksano.
- (2) Produktas išvalomas chromatografinėje kolonėlėje per molžemį, išplaunant dichlormetano - heksano mišiniu (1:1).
- (3) Produktas išskiriamas jodido formos, kuri perkristalizuojama iš metanolio-eterio mišinio (1:1).
- (4) Susijungimo reakcija vykdoma kambario temperatūroje.
- (5) Produktas perkristalizuojama iš eterio.
- (6) (VIII) formulės junginys ištirpinamas 60 ml benzolo ir 40 ml acetonitrilo mišinyje.
- (7) Produktas išvalomas chromatografinėje kolonėlėje, eliuentas: heksanas, dichlormetano-heksano mišinys (1:9), dichlormetano-heksano mišinys (3:7), dichlormetano-heksano mišinys (1:1) ir dichlormetanas.
- (8) Produktas išskiriamas monofumarato formos, kuri perkristalizuojama iš metanolio-eterio mišinio (1:1).
- (9) Produktas išskiriamas jodido formos, kuri perkristalizuojama iš metanolio-eterio mišinio (2:3).

(10) Susijungimo reakcija vykdoma aplinkos temperatūroje 24 valandas ir 70°C temperatūroje 8 valandas.

(11) Produktas išskiriamas fumarato formos, kuri perkristalizuojama iš propan-2-olio.

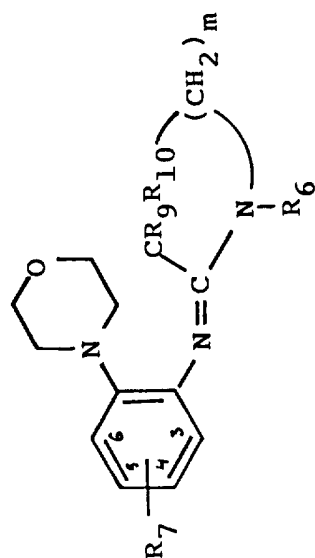
(12) Produktas išskiriamas seskvifumarato formos, kuri perkristalizuojama iš metanolio-eterio (1:1).

(13) (VIII) formulės junginiai ištirpinami 120 ml acetoniitrilo.

(14) Produktas išvalomas chromatografinėje kolonėlėje per molžemį, eliuentas: dichlormetano - metanolio mišinys (99:1). Produktas perkristalizuojamas iš dimetoksietano - heksano mišinio (1:1).

1 Lentelė

1 Lentelė



Pavyzdys	A	B	C	D	E	F	m	R ₇	R ₉	R ₁₀	R ₆	Lyd. temp. (O _C)	Nuorodos
3	17,8	75	16,4	100	13,3	6	3	H	H	H	Me	130	(1)
4	5,3	20	5,7	40	4,1	4	3	H	H	H	Et	92-93	(1)
5	5,4	25	6,3	50	4,1	2	3	H	H	H	i-Pr	104-105	(1)
6	5	25	4	25	3,3	40	4	H	H	H	H	96-98	(1)(2)
7	5,4	30	7,5	50	5,5	6	4	H	H	H	Me	79-80	(1)
8	10	25	12,7	50	9	6	5	H	H	H	H	231-232	(3)
9	3,6	10	2	20	2,4	6	2	H	H	H	H	143	(1)
10	10,7	60	7,2	120	7,2	8	2	H	H	H	Me	89-90	(1)
11	3,6	10	2,3	20	2,4	6	2	H	Me	H	Me	105-107	(1)(4)

1 Lenteles tēsīnys

LT 3961 B

Pavyz- dys	A	B	C	D	E	F	m	R ₇	R ₉	R ₁₀	R ₆	Lyd. temp. (o _C)	Nuoro- dos
12	3,6	10	3,2	30	2,4	14	2	H	Me	Me	Me	72-75	(1)
13	4,5	10	3,5	25	3	5	2	H	H	H	Et	94-96	(1)
14	3,6	25	4,3	50	2,7	5	2	H	H	H	CH ₂ CH ₂ OMe	140-142	(7)(9)
15	7,1	80	10	40	5,5	8	2	H	H	H	ciklo- cheksilas	110-112	(1)
16	3,5	10	3,4	30	2,4	5	2	H	Me	Me	Et	72-74	(1)
17	3,6	30	3,8	15	2,4		2	H	Et	Et	Me	190	(10)(11)
18	3,4	15	3,3	25	2,4	12	2	H	i-Pr	H	Me	70	(1)
19	2,5	30	1,9	60	1,4	10	3	H	Me	H	Me	184	(12)
20	6,8	30	8	50	7,3	5,5	3-	3-Me	H	H	H	167-168	(1)
21	3,1	25	2,7	25	2,2	4	3	3-Me	H	H	Me	110-111	(1)
22	6,8	30	8	50	7,3	4,5	3	4-Me	H	H	H	114	(1)
23	3,8	25	2,7	25	2,2	4	3	4-Me	H	H	Me	108-109	(1)
24	6	30	6,3	50	5,8	10	3	5-Me	H	H	H	119	(1)
25	2,5	10	3	20	2,7	10	3	6-Me	H	H	H	98	(1)
26	4,1	20	4	30	3,7	5	3	4-Et	H	H	H	204-205	(7)(8)

1 Lentelės tęsinys

Pavyzdys	A	B	C	D	E	F	m	R ₇	R ₉	R ₁₀	R ₆	Lyd. temp. (°C)	Nuorodas
27	3	10	3	20	2,7	5	3	3-Cl	H	H	H	166-167	(5)
28	5	40	5,25	30	3,4	8	3	4-Cl	H	H	H	109-110	(1)
29	4,2	25	2,7	25	2,2	4	3	4-Cl	H	H	Me	108-109	(1)
30	6,3	25	6	50	5,5	4,5	3	5-Cl	H	H	H	140-141	(1)
31	6,3	20	6	40	5,8	4	3	6-Cl	H	H	H	115-116	(1)
32	5	50	6	30	5,6	5	3	4-F	H	H	H	82-93	(1)
33	3,7	25	2,7	25	2,2	4	3	4-F	H	H	Me	110-111	(1)
34	3,1	20	3	30	2,7	5	3	4-OMe	H	H	H	103-104	(1)
35	4,6		4	40	3,6	4	3	4-COOMe	H	H	H	112-114	(1)(6)
36	5,1		8	60	2,2	3	3	4-SO ₂ Me	H	H	H	151-152	(13)(14)
37	6,3	30	6,8	40	3,4	7	3	H	H	H	CH ₂ CH ₂ OAc	66-67	(1)

5

10

47

38 Pavyzdys

Pagal 1 ir 2 pavyzdžiuose aprašytą metodiką 2,56 g 1-metil-3-(2-metoksietil)-2-piperidono 30 ml benzolo veikiama 12 valandų 2,49 g 4-(2-aminofenil)-morfolino 30 ml benzolo, esant 1,37 g fosforo oksichlorido 70°C temperatūroje. Susidaręs produktas perkristalizuojamas iš metanolio-eterio mišinio (1:1), gaunant 4-{2-/1-metil-3-(2-metoksietil)-2-piperidinilidenamino/-fenil}-morfolino seskvifumaratą (lyd.temp. 174°C).

39 Pavyzdys

Pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką 8,9 g 4-(2-aminofenilmorfolino) 30 ml benzolo veikiama 14,17 g 1-benzil-3-metil-2-pirolidono 80 ml benzolo 24 valandas 70°C temperatūroje, esant 6,86 ml fosforo oksichlorido. Gaunamas 4-/2-(1-benzil-3-metil-2-pirolidinilidenamino)-fenil/-morfolinas (lyd.temp. 96-97°C), kuris perkristalizuojamas iš heksano.

2 g perdirbto produkto 4 valandas virinama su grįžtamu šaldytuvu 6 ml cikloheksano, esant 1,5 g 10 %-nio paladžio ant anglies ir 100 ml metanolio. Gaunama 4-/2-(3-metil-2-pirolidinilidenamino)-fenil/morfolino riebalinio skysčio. 1 g šio skysčio ištirpinama 20 ml metanolio ir pridedama 0,47 g fumaro rūgšties tirpalo metanolyje.

Susideriusi medžiaga perkristalizuojama iš metanolio-eterio mišinio (1:1), gaunant 4-/2-(3-metil-2-pirolidinilidenamino)-fenil/-morfolino fumaratą (lyd.temp. 185°C);

40-62 Pavyzdžiai

2 lentelėje pateikti pavyzdžiai gaunami pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką, veikiant (VII) formulės aminofenilo jun-

ginį (A gramų B ml benzolo) amidu $R_3CONR_5R_6$ (C gramų D ml benzolo), esant E ml fosforo oksichlorido, F valandų $60-70^{\circ}\text{C}$ temperatūroje.

2 Lentelės nuorodos.

(1) ir (8) nuorodos tos pačios, kaip ir 1 lentelėje.

(15) Produktas išskiriamas monofumarato formas, kuri perkristalizuojama iš metanolio.

(16) Susijungimo reakcija vykdoma 80°C temperatūroje.

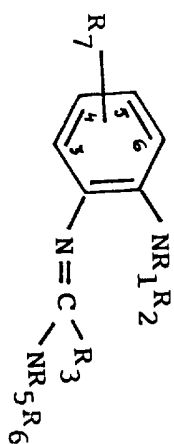
(17) Susijungimo reakcija vykdoma 75°C temperatūroje.

(18) Produktas gaunamas monohidrato formas.

(19) Produktas du kartus perkristalizuojamas iš n-pentano.

(20) Produktas gaunamas, riebalinio skysčio pavidalo, jo lydymosi temperatūra nenustatoma. Riebalinis skystis išvalomas chromatografiškai per molžemį, naudojant sekančius eliuentus: heksaną, dichlormetano-heksano mišinį (1:1) ir dichlormetaną.

2 Lentele



Pavyz- dys	A	B	C	D	E	F	NR ₁ R ₂	R ₃	R ₅	R ₆	R ₇	Lyd.temp. (°C)	Microdos
40	7,1	30	7,3	50	9,1	6	morfolino	Me	H	Me	H	132-133	(1)
41	6,3	35	4	25	3,5	10	morfolino	Me	H	Pr	H	78-79	(1)
42	7,2	35	5,1	25	4	9	morfolino	Me	H	n-Bu	H	178-179	(15)
43	7,2	35	5,7	25	4	9	morfolino	Me	H	n-C ₅ H ₁₁	H	163-164	(15)
44	10,8	40	10	50	6,3	18	morfolino	Me	H	(CH ₂) ₂ OAc	H	185-186	(15)
45	3,5	20	2,5	20	2,3	8	morfolino	Me	Me	Me	H	68-70	(1)
46	3,5	20	3	20	2,3	40	morfolino	Me	Et	Et	H	166-163	(8)
47	8,9	30	6,5	70	6,9	12	morfolino	Et	H	Me	H	70	(8)
48	5,3	30	4	20	3,7	5	morfolino	Et	H	Et	H	105-107	(1)(16)

2 lentelės tęsinys

Pavyz- dys	A	B	C	D	E	F	NR ₁ R ₂	R ₃	R ₅	R ₆	R ₇	Lyd.temp. (°C)	Nuorodos
49	8,9	30	7,6	70	6,9	12	morfolino	Et	Me	Me	H	170	(8)(17)(18)
50	8,9	30	7,6	75	6,9	45	morfolino	Pr	H	Me	H	180	(8)
51	5,3	30	4,5	20	3,7	3	morfolino	Pr	H	Et	H	75-77	(16)(19)
52	8,9	30	8,6	75	6,9	45	morfolino	Pr	Me	Me	H	135-137	(8)
53	8,9	30	7,6	70	6,9	12	morfolino	izo-Pr	H	Me	H	220	(8)(17)
54	8,9	30	8,6	70	6,9	12	morfolino	izo-Pr	Me	Me	H	156-160	(8)(17)
55	7,2	30	5,1	35	4	16	morfolino	Bu	H	Me	H	168-169	(17)
56	8,9	30	10,7	80	6,9	12	morfolino	Bu	Me	Me	H	121-122	(8)
57	5,3	30	5,2	40	4,1	8	morfolino	-CMe ₃	H	Me	H	128-129	(1)
58	5	20	5,5	20	4	14	morfolino	-CMe ₃	Me	Me	H		(20)
59	8,9	50	9,7	100	6,9	10	morfolino	pentilas	H	Me	H	134-135	(8)
60	8,1	50	7	80	6,4	8	1-pirolidi-Pr nilas		H	Me	H	135-137	(8)
61	3,7	20	3,9	30	3,1	8	1-pirolidi--CMe ₃ nilas		H	Me	H	193-194	(8)
62	5	30	4,3	25	2,6	9	morfolino	cikloheks- silas	H	Me	H	93-94	(1)

63 Pavyzdys

11,5 g N - metilvalamido 120 ml benzolo ir 9,2 ml fosforo oksichlorido mišinys tris dienas maišomas kambario temperatūroje. Į šį mišinį pridedama 14 g 1-(2-aminofenil)-piperidino tirpalo 80 ml benzolo ir mišinys keturias dienas virinamas 65-70°C temperatūroje. Susidaręs produktas perkristalizuojamas iš heksano, gaunant N-metil-N¹-(2-piperidinofenil)-pivalamidiną (lyd.temp. 78°C). Gaunama 0,25 g hidrato.

64-75 Pavyzdys

3 Lentelėje pateikti junginiai gaunami pagal 1 pavyzdyje nurodytą metodiką, veikiant (VII) formulės aminofenilo junginį, kur NR₁R₂ yra 1-pirolidinilas (A gramų B benzolo) (VIII) formulės funginiu (C gramų D ml benzolo), esant E ml fosforo oksichlorido F valandų 60-70°C temperatūroje.

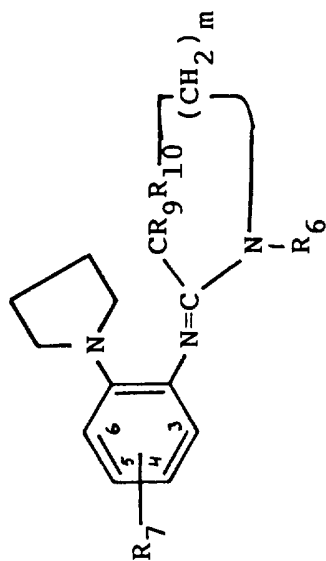
3 Lentelės nuorodos:

(1), (4) ir (8) Nuorodos yra tos pačios, kaip 1 Lentelėje.

(21) Produktas išskiriamas monofumarato formos, kuri perkristalizuojama iš metanolio-eterio mišinio (1:2).

(22) Produktas išskiriamas monofumarato formos, kuri perkristalizuojama iš metanolio-eterio mišinio (1:3).

3 Lentelė



Pavyzdys	A	B	C	D	E	F	m	R ₇	R ₉	R ₁₀	R ₆	Lyd. temp. (°C)	Nuodod
64	3.2	20	3	20	2.8	6	3	H	H	H	H	82-84	(1)
65	3	25	2.7	25	2.2	5	3	H	H	H	Me	99-101	(1)
66	4.9	20	5.7	30	4.1	7	3	H	H	H	Et	143-144	(21)
67	4	25	2.7	25	2.2	6	3	4-Cl	H	H	Me	77-78	(1)
68	3.5	25	4	25	3.3	14	3	3-Me	H	H	Me	92-93	(1)
69	4	25	3	25	2.7	8	2	H	H	H	Me	157-158	(8)
70	4.8	25	4	30	3.3	8	2	H	Me	H	Me	152-154	(22)
71	4.8	20	5.7	30	4.1	8	4	H	H	H	Me	159-160	(21)
72	8.3	90	10	60	9.2	8	3	4-Me	H	H	H	112-113	(1)

3 Lentelės tęsinys

Pavyz- dys	A	B	C	D	E	F	m	R ₇	R ₉	R ₁₀	R ₆	Lyđ.temp. (^o C)	Nuoro- dos
73	1.8	30	2	20	1.7	24	3	4-Cl	H	H	H	138-139	(1)
74	8.8	60	10	60	9.2	5	3	3-Me	H	H	H	113-115	(1)
5 75	4	30	4.5	30	4.2	14	3	6-Me	H	H	H	83-85	(1)(4)

76-91 Pavyzdžiai

4 Lentelėje pateikti junginiai yra gauti pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką, veikiant (VII) formulės aminofenilo junginį (A gramų B ml benzolo) 2-piperidinu (C gramų D ml benzolo), esant E ml fosforo oksichlorido, F valandų 60-70°C temperatūroje.

4 Lentelės nuorodos.

(1), (8), (11) ir (21) nuorodos yra tos pačios, kaip 1 ir 3 lentelėse.

(23) susijungimo reakcija vykdoma 75-80°C temperatūroje.

(24) Produktas išskiriamas monofumarato formos, kuri perkristalizuojama iš metanolio.

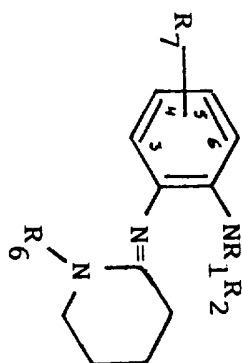
(25) Produktas perkristalizuojamas iš dimetoksietano - heksano mišinio (1:2).

(26) Produktas perkristalizuojamas iš heksano ir po to iš dimetoksi-etano - heksano mišinio.

(27) Produktas išvalomas chromatografinėje kolonėlėje per molžemį, eliuentas dichlormetano - metanolio mišinys (49:1). Produktas išskiriamas diiodido formos, kuri perkristalizuojama iš etanolio-eterio mišinio (1:1).

(28) Susijungimo reakcija vykdoma 90-100°C temperatūroje.

4 Ientelè



Pa dys	vyz-	A	B	C	D	E	F	NR ₁ R ₂	R ₇	R ₆	Lyd·temp. (°C)	Nuorodos
76		3.5	10	2,4	20	2.4	5	tiamorfolino	H	H	215-217	(3)
77		14	40	16	120	15.2	12	piperidino	H	H	70-72	(1)
5 78		3.4	25	2.7	25	2.2	8	piperidino	H	Me	87-89	(1)(23)
79		2.8	25	3	30	2.7	5	1-heksahidro- azepinilas	H	H	152-153	(18)
80		5	25	5	50	47	4	2,6-dimetil- morfolino	H	H	132-135	(1)
10 81		7.6	40	8	60	7.3	7	4-metil- piperidino	H	H	145-146	(24)
82		5	25	6	50	5.5	7	1-(1,2,5,6-tetra- hidro)-piridilas	H	H	62	(1)

4 lentelės tęsinys

Pavyzdys	A	B	C	D	E	F	NR ₁ R ₂	R ₇	R ₆	Lyg. temp. (°C)	Nuorodos
83	5.3	15	6	30	6	24	2-metil-1-pirolidinilas	H	H	71	(1)
84	2.8	40	3	20	2.7	4	2-izindolinilas	H	H	124-125	(25)
85	3.7	25	2.6	25	2.2	6	tiamorfolino	H	Me	124-125	(1)
86	4.2	60	4	40	3.6	5	tiamorfolino	4-Me	H	150-151	(26)
87	7.2	30	8	40	7.3	7	N(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	H	H	135-136	(27)
88	5.4	30	8	40	7.3	5	NMe ₂	H	H	175-176	(8)
89	4.2	20	4.6	40	4.3	4	N(alilas) ₂	H	H	62-63	(1)
90	6.1	25	4.5	50	4.2	14	N(Me)cikloheksilas	H	H	183-185	(11)(28)
91	4.2	25	2.7	25	2.2	8	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	H	Me	129-130	(21)

92-101 Pavyzdžiai

5 Lentelėje pateikiami junginiai yra gauti pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką, veikiant (VII) formulės aminofenilo junginį (A gramų B ml benzolo) metil pakeistu 2-pirolidino nu (C gramų D ml benzolo), esant E ml fosforo oksichlorido F valandų 60-70°C temperatūroje.

5 Lentelės nuorodos

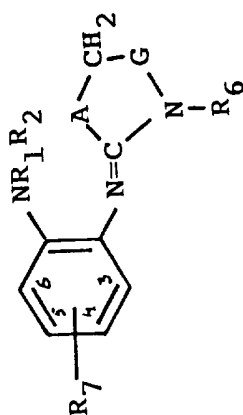
(1) ir (4) nuorodos yra tokios pat, kaip 1 lentelėje.

(29) Produktas išskiriamas dijudido formos, kuri perkristalizuojama iš metanolio-eterio mišinio (1:1).

(30) Susijungimo reakcija vykdoma kambario temperatūroje F valandų.

(31) Produktas išskiriamas dijudido formos, kuris perkristalizuojamas iš etanolio - eterio mišinio (1:3).

5 Lentelė



Pavyzdys	A	B	C	D	E	F	NR ₁ R ₂	A	G	R ₆	R ₇	Lyd. temp. (°C)	Nuorodas
92	2.5	20	2	20	1.5	4	tiomorfolino	CMe ₂	CH ₂ Me		H	120-122	(1)
93	3.6	20	3.2	20	2.4	17	piperidino	CMe ₂	CH ₂ Me		H	62-63	(1) 59
94	4.7	10	3.9	30	3	6	4-metil-l-piperazinilas	CMe ₂	CH ₂ Me		H	280	(29)
95	4.8	20	4.6	40	2.8	8	l-pirolidinilas	CMe ₂	CH ₂ Me		H	85-86	(1)
96	8	80	7.2	70	5.2	20	morfolino	CMe ₂	CH ₂ Me		4-Me	182-183	(11)
97	6	10	4.2	20	7.4	4	piperidino	CH ₂	CH ₂ Me		H	65-66	(1)(4)(30)
98	3.5	20	2.8	20	2.4	5	piperidino	CHMe	CH ₂ Me		H	75-76	(1)(4)(30)
99	7.1	40	6.8	40	5.5	18	morfolino	CH ₂	CMe ₂ H		H	130-131	(1)
100	7.1	50	6.1	25	4.4	4	morfolino	CH ₂	CMe ₂ Me		H	63-64	(1)
101	4.4	10	3.1	20	2.4	20	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	CMe ₂	CH ₂ Me		H	178	(31)

LT 3961 B

102 Pavyzdys

5,34 g 4-(2-aminofenil)-morfolino, 4,52 ml acetonitrilo ir 12 g bevandenio aliuminio chlorido mišinys 4 valandas virinamas 160-170°C temperatūroje. Susidaręs produktas perkristalizuojamas iš heksano, gaunant N-(2-morfolinofenil)-acetamidiną (lyd. temp. 140-141 °C).

103 Pavyzdys

5,76 g 4-(2-amino-4-metilfenil) morfolino, 3,5 g acetonitrilo ir 12 g bevandenio aliuminio chlorido mišinys penkias valandas virinamas 160-170°C temperatūroje. Susidaręs produktas perkristalizuojamas iš heksano, gaunant N-(5-metil-2-morfolinofenil)-acetamidiną (lyd.temp. 121°C).

104 Pavyzdys

5,34 g 4-(2-aminofenil)-morfolino, 4,7 g propionitrilo ir 12 g bevandenio aliuminio chlorido mišinys šešias valandas virinamas 160-170°C temperatūroje. Susidaręs produktas perkristalizuojamas iš heksano, gaunant N-(2-morfolinofenil)-propionamidiną (lyd.temp. 114°C).

105 Pavyzdys

7,5 g 4-(2-aminofenil)-morfolino hidroklorido ir 20 ml n-butironitrilo mišinys 60 valandų virinamas 170°C temperatūroje aukšto slėgio hermetiniame inde iš nerūdijančio plieno. N-butironitrilo perteklius pašalinamas, liekana ištirpinama vandenyje, pašarminamas 10 % vandeninio natrio hidroksido tirpalu iki pH 2 ir ekstrahuojama dichlormetanu. Ekstraktas prapleunamas vandeniu, po to sūrymu, džiovinamas, o tirpiklis pašalinamas. Liekana išvaloma chromatografinėje kolo-

nėlėje per neutralų molžemį. Išplaunant dichlormetano-heksano mišiniu (1:1), pašalinama nesureagavusi pradinė medžiaga, o išplaunant metanolio-dichlormetano mišiniu (1:99), gaunama kieta medžiaga, kuri ištirpinama 10 ml metanolio ir apdirbama 0,4 g fumaro rūgšties. Susidaręs produktas perkristalizuojamas iš metanolio-eterio mišinio (1:2), gaunant N-(2-morfolinofenil)-butiramidino monofumaratą (lyd.temp. 168-170°C).

106 Pavyzdys

12 g susmulkinto i miltelius bevandenio aliuminio chlorido dalimis sudedama į maišomą 5,34 g 4-(2-aminofenil)-morfolino šlamą ir 6 g butironitrilo 40-50°C temperatūroje. Po to mišinys šešias valandas virinamas 160-170°C temperatūroje. Mišinys atšaldomas, o po to išgarinamas su 40 % vandens natrio hidroksido tirpalu. Tirpalas ekstrahuojamas eteriu, ekstraktas praplaunamas vandeniu, sūrymu ir išdžiovinamas. Tirpiklis pašalinamas, gaunant liekaną, kuri^{get} kristalizuojama iš etilacetato-heksano mišinio (1:1). Gaunamas N-(2-morfolinofenil)-butiramidinas (lyd.temp. 131°C), kuris paverčiamas jo monofumaratu ir perkristalizuojamas iš propen-2-olio (lyd.temp. 173°C).

107 Pavyzdys

10 g 4-(2-aminofenil)-morfolino hidrochlorido ir 60 ml izobutironitrilo 26 valandas virinama 165°C temperatūroje aukšto slėgio hermetiniame inde iš nerudijančio plieno. Susidaręs produktas perkristalizuojamas iš heksano, gaunant N-(2-morfolinofenil)-izobutiramidiną (lyd.temp. 140-141°C).

108 Pavyzdys

5,34 g 4-(2-aminofenil)-morfolino, 6 g izobutironitrilo ir 12 g bevandenio aliuminio chlorido mišinys 6 valandas virinamas 160-170°C temperatūroje. Susidaręs produktas perkristalizuojamas iš etilacetato - heksano mišinio (1:1), gaunant N-(2-morfolinofenil)-izobutiramidiną (lyd.temp. 138°C).

109 Pavyzdys

1,8 g 5-metiltio-2-morfolinoanilino, 1,66 g izobutironitrilo ir 3,2 g bevandenio aliuminio chlorido mišinys dvi valandas virinamas 140°C temperatūroje, gaunant N-(5-metiltio-2-morfolinofenil)-izobutiramidiną (lyd.temp. 155°C). Susidaręs produktas perkristalizuojamas iš heksano.

110 Pavyzdys

1,96 g 5-fluor-2-morfolinoanilino, 2 g izobutironitrilo ir bevandenių aliuminio chlorido miltelių mišinys 4 valandas virinamas 150°C temperatūroje. Susidaręs produktas perkristalizuojamas iš heksano, gaunant N-(5-fluor-2-morfolinofenil)-izobutiramidiną (lyd.temp. 142°C), kuris paverčiamas fumaratu ir perkristalizuojamas iš metanolio-eterio mišinio (1:1), lyd.temp. 172°C.

111 Pavyzdys

6,5 g 4-(2-aminofenil)-morfolino hidrochlorido ir 35 ml valeronitrilo mišinys 25 valandas virinamas azoto atmosferoje 160-165°C temperatūroje, o po to atšaldomas. Mišinys apdirbamas vandeniniu natrio hidroksidu, pašarminamas ir ekstrahuojamas dichlormetanu. Tirpiklis nugarinamas, o liekana dis-

tiliuojama 50 mm Hg slėgyje, pašalinant nesureagavusį valeronitrilą. Produktas atšaldomas, o susidariusi kieta medžiaga atskiriama filtruojant. Po to produktas praplaunamas 50 ml heksano ir perkristalizuojamas iš heksano, gaunant N-(2-morfolinofenil)-valeramidina (lyd.temp. 135-136°C).

112 Pavyzdys

3,56 g 4-(2-aminofenil)-morfolino, 5 g pivalonitrilo, 8 g bevandenio aliuminio chlorido mišinys 6 valandas virinamas 160-170°C temperatūroje. Susidariusi medžiaga perkristalizuojama iš heksano, gaunant N-(2-morfolinofenil)-pivalamidiną (lyd.temp. 126°C), kuris paverčiamas jo monofumaratu ir perkristalizuojamas iš metanolio (lyd.temp. 211°C).

113-125 Pavyzdžiai

Žemiau pateikiami junginiai yra gauti pagal 2 pavyzdyje aprašytą metodiką: junginiai paverčiami fumarato druskomis, kurios perkristalizuojamos iš žemiau pateiktų tirpiklių.

Pavyzdžio Nr.	Pradinis pavyzdys	Tirpiklis	Perkristalizavimas	Fumar.druskos lyd. temp. (°C)
113	20	metanolis		212
114	22	metanolis		229-230
115	32	metanolis		213
116	34	metanolis		180(suskyl.)
117	64	metanolis		197(suskyl.)
118	72	metanolis		188
119	73	metanolio-eterio mišinys	(1:2)	208-210

120	99	metanolio-eterio mišinys (1:2)	204-205
121	100	metanolis	117-118
122	74	metanolio-eterio mišinys (1:2)	179-180
123	102	metanolio-eterio mišinys (1:1)	189
124	107	metanolio-eterio mišinys (1:1)	162-163
125	111	izopropanolis	156-158

126 Pavyzdys

2,6 g produkto, gauto pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką, kambario temperatūroje reaguoja su 5 ml arkilonitrilo (perteklius). Produktas perkristalizuojamas iš etilacetato, gaunant 4- {2-/1-(2-cianoetil)-2-piperidinilidenamino/-fenil}-morfoliną (lyd.temp. 148°C).

127 Pavyzdys

4 g 3-morfolino 40 ml sauso acetonitrilo, 3,6 g 4-(2-aminofenil)-morfolino 20 ml sauso acetonitrilo ir 3,6 ml fosforo oksichlorido mišinys 40 valandų virinamas 65-70°C temperatūroje. Gaunamas riebalinis skystis, kuris išvalomas chromatografinėje kolonėlėje per 72 g neutralaus molžemio, išplaunant heksanu, dichlormetano-heksano mišiniu (1:1) ir dichlormetanu. Gautas riebalinis skystis apdirbamas sočiu druskos rūgšties tirpalu 25 ml metanolio, gaunant gelsvos spalvos kietą medžiagą, kuri perkristalizuojama iš metanolio-eterio mišinio (1:1), gaunant 4-/2-(3-morfolinilidenamino)-fenil/-morfolino hidrochloridą (lyd. temp. 262-263°C).

128 Pavyzdys

3,6 g 2-piperidino 30 ml benzolo, 5,7 g 4-(2-aminobenzil)-morfolino 20 ml benzolo ir 3,6 ml fosforo oksichlorido

mišinys 48 valandas virinamas 65-70°C temperatūroje. Produktas perkristalizuojamas iš heksano, gaunant 4-/2-(2-piperidinilidenamino)-benzil/-morfoliną (lyd.temp. 108-110°C).

129 Pavyzdys

6 g 2-piperidono 50 ml benzolo, 6,8 g 4-(2-amino-4-chlorbenzil)-morfolino 50 ml benzolo ir 5,5 ml fosforo oksichlorido mišinys penkias valandas virinamas 60-65°C temperatūroje. Produktas perkristalizuojamas iš heksano, gaunant 4-/4-chlor-2-(2-piperidinilidenamino)-benzil/-morfoliną (lyd.temp. 121-122°C).

130 Pavyzdys

4,8 g 1-metil-2-pirolidono 20 ml benzolo, 7,6 g 4-(2-aminobenzil)-morfolino 50 ml benzolo ir 4,8 ml fosforo oksichlorido mišinys 18 valandų virinamas 65-70°C temperatūroje. Gaunamas riebalinis skystis, kuris ištirpinamas 30 ml metanolio. Tirpalas apdirbamas 10,1 ml. 57 % jodo vandenilio rūgšties, o produktas perkristalizuojamas iš etanolio, gaunant 4-/2-(1-metil-2-pirolidinilidenamino)-benzil/morfolino dihidrojodidą (lyd.temp. 230-232°C).

131 Pavyzdys

3 g 1,3,3-trimetil-2-pirolidinono 20 ml benzolo, 3,8 g 4-(2-aminobenzil)-morfolino 10 ml benzolo ir 2,1 ml fosforo oksichlorido mišinys 28 valandas laikomas kambario temperatūroje ir po to 14 valandų virinamas 60-65°C temperatūroje. Gaunama 2,9 g riebalinio skysčio, kuris ištirpinamas 15 ml metanolio. Tirpalas apdirbamas 2,8 ml 57 % jodovandenilio rūgšties. Susidaręs produktas perkristalizuojamas iš etanolio-

eterio mišinio (1:1), gaunant 4-/2-(1,3,3-trimetil-2-pirolidinilidenamino)benzil/-morfolino diiodido druską (lyd.temp. 256-258°C).

132 Pavyzdys

6,2 g - N-metilpivalamido 50 ml benzolo, 9 g 4-(2-amino-benzil)-morfolino 40 ml benzolo ir 5 ml fosforo oksichlorido mišinys 12 valandų virinamas 80-85°C temperatūroje. Gaunama kieta medžiaga, kuri ištirpinama 25 ml metanolio ir apdirbama 1,4 g fumaro rūgšties. Produktas perkristalizuojamas iš propan-2-olio, gaunant N-metil-N-(2-morfolinometilfenil)-pivalamido monofumaratą (lyd.temp. 167-168°C).

133 Pavyzdys

7 g 1,3-dimetil-2-imidazolidinono 45 ml benzolo, 6 ml fosforo oksichlorido ir 8,5 g 4-(aminofenil)-morfolino 30 ml benzolo mišinys 30 valandų virinamas 65-70°C temperatūroje. Produktas perkristalizuojamas iš heksano, gaunant 4-/2-(1,3-dimetil-2-imidazolidinilidenamino)-fenil/-morfoliną (lyd.temp. 133-134°C).

134-154 Pavyzdžiai

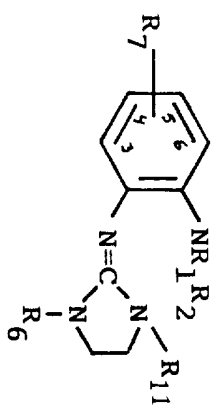
6 Lentelėje pateikiami junginiai gaunami pagal 133 pavyzdžiuje aprašytą metodiką, reaguojant (VII) formulės aminofenilo junginiui (A gramų B ml benzolo) su (VIII) formulės junginiu (C gramų D ml benzolo), esant E ml fosforo oksichlorido, F valandas 65-70°C temperatūroje.

6 Lentelės nuorodos:

(32) produktas perkristalizuojamas iš heksano,

(33) susijungimo reakcija vykdoma 90-95°C temperatūroje,

- (34) susijungimo reakcija vykdoma 70-75°C temperatūroje,
- (35) susijungimo reakcija vykdoma 60-65°C temperatūroje,
- (36) produktas išskiriamas fumarato formos, kuri perkristalizuojama iš izopropanolio-eterio mišinio (2:1),
- (37) susijungimo reakcija vykdoma 75-80°C temperatūroje,
- (38) produktas išskiriamas monofumarato formos, kuri perkristalizuojama iš metano-eterio mišinio (1:2),
- (39) produktas išskiriamas monofumarato formos, kuri perkristalizuojama iš metanolio-eterio mišinio (1:3),
- (40) susijungimo reakcija vykdoma 80-85°C temperatūroje,
- (41) produktas išvalomas chromatografinėje kolonėlėje per molžemį, išplaunant dichlormetanu,
- (42) susijungimo reakcija vykdoma 14 valandų 90-95°C temperatūroje. Produktas išvalomas chromatografinėje kolonėlėje per molžemį, išplaunant dichlormetano-metanolio mišiniu (99:1),
- (43) produktas išskiriamas pusiaufumarato formos, kuri perkristalizuojama iš metanolio-eterio mišinio (1:2).



6 Lentelė

Pavyzdys	A	B	C	D	E	F	NR ₁ R ₂	R ₆	R ₁₁	R ₇	Lyd. temp. (°C)	Muorodas
134	3.8	25	2.7	40	2.1	21	morfolino	Me	Me	4-F	115-117	(32)
135	9.8	25	12.6	10	7.3	50	morfolino	Me	Me	3-Me	85-86	(32)
5 136	2.9	30	2.6	30	2.1	23	morfolino	Me	Me	4-Me	105-106	(32)(33)
137	5	25	4.2	35	3.7	35	morfolino	Me	Me	5-Me	109-110	(32)(34)
138	8.5	40	9.1	60	7.3	18	morfolino	Me	Me	4-Cl	103-104	(32)
139	4	40	2.7	30	2.2	23	morfolino	Me	Me	4-OMe	79-80	(32)
140	3.5	30	2.5	30	2.3	6	morfolino	Me	Me	4,5-(OMe) ₂	117-118	(32)(35)
10 141	3.2	20	2.7	30	2.2	28	1-pirolidinilas	Me	Me	H	162-163	(36)
142	5.2	30	5.1	30	4.1	70	1-pirolidinilas	Me	Me	3-Me	75-76	(32)
143	8.8	60	8.5	50	6.8	10	piperidino	Me	Me	H	61	(32)

6 Lentelės tęsinys

Pavyzdys	A	B	C	D	E	F	NR ₁ R ₂	R ₆	R ₁₁	R ₇	Lyd. temp. (°C)	Nuorodos
144	5.8	50	5.1	60	4	26	tiamorfolino	Me	Me	H	96-98	(32)
145	8.2	30	6.3	40	5.4	14	2,6-dimetil-morfolino	Me	Me	H	86-86	(32)(37)
5 146	6.3	30	6.8	40	5.4	28	Net ₂	Me	Me	H	164-165	(38)(37)
147	3.6	60	3.4	40	2.7	90	2-Metil-1-pirolidinilas	Me	Me	H	183-184	(39)(40)
148	5.3	25	4.3	25	3.4	80	morfolino	Me	Me	3-Cl	86-88	(32)(33)(41)
10 149	4.8	40	5.1	40	4.8	24	1-pirolidinilas	Me	Me	4-Me	165-167	(38)(40)
150	8.9	50	6.8	50	5.4	12	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	Me	Me	H	105-106	(38)(37)
151	5.2	40	6.4	30	4.3	48	morfolino	Et	Et	H	154-155	(42)(38)
152	7.6	30	6.8	30	5.5	14	morfolino	Me	Me	6-Me	106-108	(40)(32)
153	7.1	60	7.6	80	5.6	70	morfolino	Et	Me	H	75-76	(40)(32)
15 154	4.4	20	5.9	50	4.4	60	morfolino	Bu	Me	H	135-136	(40)(41)(43)

155 Pavyzdys

31,2 g N-(2-oksietil)-etilendiamino, 23,4 g karbamido ir 3 ml vandens mišinys tris valandas virinamas 130°C temperatūroje ir aštuonias valandas 210°C temperatūroje, o po to distiliuojamas. Gaunama 30 g 1-(2-oksietil)-2-imidazolidono riebalinio skysčio (virimo taškas 150-160°C (0,2 mm Hg)), kuris sukietėjo (lyd.temp. 50-51°C),

2,28 g 1-(2-oksietil)-2-imidazolidinono, 4,5 benzoinės rūgšties anhidrido, 2,4 g trietilamino, 0,1 g 4-dimetilaminopiridino ir 20 ml 1,2-dimetoksietano mišinys 8 valandas maišomas kambario temperatūroje. Į šį mišinį pridedama 15 ml natrio bikarbonato ir mišinys ekstrahuojamas 100 ml dichlorometano. Ekstraktas praplaunamas vandeniu, sūrymu, po to džiovinamas ir filtruojamas, o tirpiklis pašalinamas. Produktas perkristalizuojamas iš etilacetato, gaunant 1-(2-benzoiloksietil)-imidazolidinoną (lyd.temp. 130-132°C).

2,3 g 1-(2-benzoiloksietil)-2-imidazolidinono ir 2 g metil-4-toluolsulfonato mišinys 48 valandas virinamas 90-95°C temperatūroje. Po to reakcijos mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros, apdirbamas 10 ml sotaus natrio bikarbonato tirpalo ir ekstrahuojamas atilacetatu (6x20 ml). Ekstraktas praplaunamas vandeniu, sūrymu, o po to išdžiovinamas ir filtruojamas. Tirpiklis pašalinamas, gaunant 2 g riebalinio skysčio, kuris išvalomas chromatografinėje kolonėlėje per silikagelį (80 g, 100-200 ak), išplaunant etilacetato-heksano mišiniu (1:1). Gaunamas 1-(2-benzoiloksietil)-3-metil-2-imidazolidinono riebalinio skysčio.

Pagal 133 pavyzdyje aprašytą metodiką 8,8 g 1-(2-benzoiloksietil)-3-metil-2-imidazolidono 30 ml benzolo veikiamas 5,2 g 4-(2-aminofenil)-morfolino 20 ml benzolo, esant 3,3 ml fosforo oksichlorido, 35 valandas 80-85°C temperatūroje. Gaunamas riebalinis skystis, kuris ištirpinamas 10 ml metanolio ir apdirbamas 1,8 g fumaro rūgšties. Tirpiklis išgarinamas, o liekana praplaunama eteriu, po to ištirpinama vandenyje. Vandeninis tirpalas pašarminamas vand.natrio karbonato tirpalu iki pH 9-10 ir ekstrahuojamas eteriu. Gaunamas riebalinis skystis, kuris išvalomas chromatografinėje kolonėlėje per molžemį, išplaunant dichlormetanu. 0,8 g išvalyto produkto 10 ml metanolio apdirbama 0,23 g fumaro rūgšties ir produktas perkristalizuojamas iš metanolio-eterio mišinio (1:2), gaunant 4-2-/2-(2-benzoiloksietil)-3-metil-2-imidazolidinilidenamino/-fenil-morfoliną, monofumaratą (lyd.temp. 132-133°C),

156 Pavyzdys

10,4 g, 10,7 ml tetrametilkarbamido 80 ml sauso benzolo reaguoja su 10,2 g 4-(2-aminofenil)-morfolino 100 ml sauso benzolo, esant 8,3 ml fosforo oksichlorido, 30 minučių 65-70°C temperatūroje. Gaunamas riebalinis skystis, kuris išvalomas chromatografinėje kolonėlėje per 100 g neutralaus molžemio, išplaunant heksanu. Gaunamas riebalinis skystis ir 2,5 g šio tirpalo 10 ml metanolio apdirbama 1,3 ml, 57 % jodovandenilio rūgšties. Produktas perkristalizuojamas iš metanolio - eterio mišinio (2:3), gaunant 2-(2-morfolinofenil)-1,1,3,3,-tetrametilguanidino hidrojodidą, gelsvą kristalinę medžiagą (lyd.temp. 215-216°C).

157 Pavyzdys

6,57 g 3-etil-1,1,3-tiokarbamido 70 ml benzolo veikiamas 6 g 4-(2-aminofenil)-morfolino 30 ml benzolo, esant 4,71 ml fosforo oksichlorido, 45 valandas 65-70°C temperatūroje. Gaunamas 1-etil-2-(2-morfolinofenil)-1,3,3-trimetilguanidinas (vir.temp. 140°C (0,2 mm Hg)).

158 Pavyzdys

7,17 g 3-alil-1,1,3-trimetilkarbamido 50 ml benzolo veikiamas 6 g 4-(2-aminofenil)-morfolino 30 ml benzolo, esant 4,71 ml fosforo oksichlorido, 45 valandas 70°C temperatūroje. Gaunamas 1-alil-2-(2-morfolinofenil)-1,3,3-trimetil-guanidinas (vir.temp. 148-150°C, (0,2 mm Hg)).

159 Pavyzdys

7 g 3-n-butil-1,1,3-trimetilkarbamido 60 ml benzolo 18 valandų veikiamas 7,2 g 4-(2-aminofenil)-morfolino 30 ml benzolo, esant 4 ml fosforo oksichlorido 80-85°C temperatūroje. Gaunamas 1-n-butil-2(2-morfolinofenil)-1,3,3-trimetilguanidinas (vir.temp. 162-163°C (0,7 mm Hg)).

160 Pavyzdys

7,5 g 3-fenil-1,1,3-trimetilkarbamido 80 ml benzolo 45 valandas veikiamas 6,46 g 4-(2-aminofenil)-morfolino 30 ml benzolo, esant 4,06 ml fosforo oksichlorido 70°C temperatūroje.

Gaunamas 1-pentil-2-(2-morfolinofenil)-1,3,3-trimetil-guanidinas (vir.temp. 98°C (1,5 mm Hg)).

161 Pavyzdys

13 g 1-(2-oksietil)-2-imidazolidinono 125 ml sauso dimetilformamido 3 valandas veikiama 12 g 50 % natrio hidrido suspensijos parafine 10°C temperatūroje. Po to mišinys apdirbamas 35,5 g metilo jodido 1 valandą ir 18 valandų maišomas kambario temperatūroje. Gaunamas 1-metil-3-(2-metoksietil)-2-imidazolidinonas (vir.temp. 110-114°C, (0,4 mm Hg)).

11,4 g 1-metil-3-(2-metoksietil)-2-imidazolidinono 60 ml benzolo 30 valandų veikiama 8,9 g 4-(2-aminofenil)-morfolino 80 ml benzolo, esant 7,2 ml fosforo oksichlorido, 80-85°C temperatūroje. Gaunamas riebalinis skystis, kurio dalis (1,8 g) ištirpiname 10 ml metanolio ir apdirbama 0,9 g fumaro rūgšties. Produktas perkristalizuojamas iš propan-2-olio, gaunant 4-{2-/1-metil-3-(2-metoksietil)-2-imidazolidinilidenamino/-fenil} morfolino monofumaratą (lyd.temp. 127-129°C).

162 Pavyzdys

13 g 1-metil-3-(2-oksietil)-2-imidazolidinono 18 valandų veikiama 9,2 g acto rūgšties anhidrido 60 ml dichlormetano, esant 9 g trietilamino ir 0,1 g 4-dimetilaminopiridino kambario temperatūroje. Gaunamas 1-metil-3-(2-acetoksietil)-2-imidazolidinono riebalinis skystis.

13,4 g 1-metil-3-(2-acetoksietil)-2-imidazolidinono 30ml benzolo veikiama 10,6 g 4-(2-aminofenil)-morfolino 80 ml benzolo, esant 7 ml fosforo oksichlorido 30 valandų 80-85°C temperatūroje. Gaunamas 4-{2-/1-metil-3-(2-acetoksietil)-2-imidazolidinilidenamino/-fenil}-morfolinas.

2,7 g 4- $\left\{2\text{-}/1\text{-metil-3-(2-acetoksietil)-2-imidazolidinilidenamino/-fenil}\right\}$ -morfolino 10 ml dimetilformamido 1 valandą veikiama 0,4 g natrio hidroksido 10 ml vandens 10°C temperatūroje. Gaunamas riebalinis skystis, kuris ištirpinamas 10 ml metanolio ir apdirbamas 0,4 g fumaro rūgšties. Produktas perkristalizuojamas iš metanolio-eterio mišinio (1:2), gaunant 4- $\left\{2\text{-}/1\text{-metil-3-(2-oksietil)-2-imidazolidinilidenamino/-fenil}\right\}$ -morfoliną (lyd.temp. 129-131°C).

163 Pavyzdys

3,8 g 4-dimetilkarbamoilmorfolino 25 ml benzolo 40 valandų veikiama 3,5 g 4-(2-aminofenil)-morfolino, esant 2,1 ml fosforo oksichlorido, 80-85°C temperatūroje. Produktas perkristalizuojamas iš heksano, gaunant N,N-dimetil-N¹-(2-morfolinofenil)-morfoliną, -4-karboksamidiną (lyd.temp. 126-128°C).

164 Pavyzdys

3,7 g 1-dimetilkarbamoilpiperidino 25 ml benzolo 35 valandas veikiama 3,5 g 4-(2-morfolinofenil)-morfolino, esant fosforo oksichloridui, 80-85°C temperatūroje. Produktas perkristalizuojamas iš petrolioeterio (vir.temp. 40-60°C), gaunant N,N-dimetil-N¹-(2-morfolinofenil)-piperidin-1-karboksamidiną (lyd.temp. 88-90°C).

165 Pavyzdys

1,5 g 4-/2-(1,3-dimetil-2-imidazolidinilidenamino)-fenil/-tiāmorfolino, gauto pagal 144 pavyzdyje aprašytą metodiką, 20 ml metanolio 4 valandas veikiama 1,4 g natrio dimetaperjodato 4 ml vandens 10°C temperatūroje. Produktas perkristalizuojamas iš 1,2-dimetoksietanheksano mišinio (1:1), gaunant 4-/2-(1,3-dimetil-2-imidazolidinilidenamino)-fenil/-tiāmorfolin-1-oksidą, monohidratą (lyd.temp. 103-105°C).

166 Pavyzdys

2,3 g izotiocianato rūgšties 2-morfolinofenilo esterio tirpalas apdirbamas 20 ml sotaus amoniako tirpalo etanolyje ir reakcijos mišinys 3 valandas maišomas kambario temperatūroje. Gauta kieta medžiaga nufiltruojama, praplaunama etanoliu, išdžiovinama ir gaunamas 1-/2-(4-morfolino)-fenil/-tiokarbamidas (lyd.temp. 194-195°C).

7,2 g 1-(2-morfolinofenil)-tiokarbamido tirpalas 30 ml sauso metanolio 2 valandas virinamas 4,2 g metilo jodido su grįžtamu šaldytuvu. Po to, tirpiklis pašalinamas pažemintame slėgyje, pridedama 15 ml sauso eterio ir nugramdžius gaunamas 2-metil-1-(2-morfolinofenil)-2-tiopseudokarbamido hidroji-das (lyd.temp. 151-152°C).

5 g 2-metil-1-(2-morfolinofenil)-2-tiopseudokarbamido hidroji-das ir 2,4 g etilendiamino mišinys 50 ml sauso etanolio 6 valandas virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Tirpiklis pašalinamas pažemintame slėgyje, gaunant riebalinį skystį, kuris ištirpinamas 50 ml dichlormetano, atšaldomas, pašalinamas 20 %-niu natrio hidroksidu. Organinis sluoksnis praplaunamas vandeniu, sūrymu, po to išdžiovinamas (natrio sulfatu), nufiltruojamas, o tirpiklis pašalinamas. Susidaro 4 g kietos medžiagos, kuri perkristalizuojama iš etilacetato, gaunant 4 -/2-(2-imidezalidinilidenamino)-fenil/-morfoliną (lyd.temp. 185-186°C).

167 Pavyzdys

3 g 2-metil-1-(2-morfolinofenil)-2-tiopseudokarbamido hidroji-das, gauto pagal 166 pavyzdyje aprašytą metodiką,

2 ml N-metiletilendiamino ir 35 ml abs. etanolio mišinys 8 valandas virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Gaunama kieta medžiaga, kuri perkristalizuojama iš etilacetato, gaunant 4-/2-(1-metil-2-imidazolidinilidenamino)-fenil/-morfoliną (lyd.temp. 156°C).

168-200 Pavyzdžiai

7 Lentelėje pateikiami junginiai, gauti pagal 167 pavyzdyje aprašytą metodiką, virinant G gramų (XIII) formulės junginio, kur R_{14} ir R_{15} yra vandenilis, H gramų N-pakeisto etilendiamino $H_2N(CH_2)_2NHR$ 1 ml sauso etanolio mišinį 1 valandų su grįžtamu šaldytuvu.

7 Lentelės nuorodos.

(32), (38), (39) ir (41) nuorodos yra tokios pačios, kaip ir ankstesnėse lentelėse.

(44) Produktas perkristalizuojamas iš etilacetato.

(45) Produktas išskiriamas monofumarato formos, kuri perkristalizuojama iš metanolio.

(46) (XIV) formulės junginio gavimas pateikiamas žemiau A gavimo procese.

(47) Produktas išskiriamas fumarato formos, kuri perkristalizuojama iš metanolio-propan-2-olio mišinio (1:2).

(48) Produktas perkristalizuojamas iš 1,2-dimetoksietano-petrolinio eterio mišinio (1:4) (vir.t. 40-60°C).

(49) (XIV) formulės junginio gavimas pateikiamas žemiau B gavimo procese.

(50) (XIV) formulės junginio gavimas pateikiamas žemiau C gavimo procese.

(51) (XIV) formulės junginio gavimas pateikiamas žemiau D gavimo procese.

(52) Produktas perkristalinamas iš etilacetato-heksano mišinio (1:2).

(53) (XIV) formulės junginio gavimas pateikiamas žemiau E gavimo procese.

(54) (XIV) formulės junginio gavimas pateikiamas žemiau F gavimo procese.

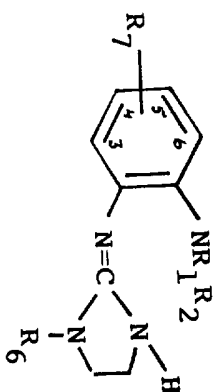
(55) (XV) formulės junginio gavimas pateikiamas žemiau G gavimo procese.

(56) Produktas išvalomas chromatografinėje kolonėlėje per molžemį, išplaunant heksanu, dichlormetano-heksano mišiniu (1:1) ir po to dichlormetanu.

(57) (XIV) junginio gavimas aprašomas žemiau H gavimo procese.

(58) Produktas perkristalinamas iš etilacetato-heksano mišinio (1:1).

7 Lentelė



Pavyz- dys	G	H	I	J	NR ₁ R ₂	R ₆	R ₇	Lyd. temp. Nuorodos (°C)
163	3.8	2.7	45	8	morfolino	Et	H	107-109 (32)
169	2.8	2.6	35	10	morfolino	Pr	H	131-132 (32)
5 170	3.8	3	45	14	morfolino	izo-Pr	H	121-122 (32)
171	5.7	5.2	65	7	morfolino	Bu	H	88-89 (32)
172	3.8	3.5	45	12	morfolino	i-Bu	H	136-138 (32)
173	7.5	7.8	90	14	morfolino	pentilas	H	72-74 (32)
174	3.8	3	50	8	morfolino	alilas	H	126-128 (32)
10 175	3.8	3.1	45	25	morfolino	CH CH OH	H	131-132 (44)

7 Lentelės tęsinys

Pavyzdys	H	I	J	NR ₁ R ₂	R ₆	R ₇	Lyd. temp. (°C)	Nuorodos
176	7.9	6.2	90	150	morfolino	CH ₂ CH ₂ OH	3-Me	198-199 (45)(46)
177	3.8	3.8	45	9	morfolino	CH ₂ CH ₂ OMe	H	74-75 (32)
5 178	3.8	4.2	40	24	morfolino	cikloheksil	H	189-189 (44)
179	5.7	6.75	70	12	morfolino	CH ₂ Ph	H	96-97 (32)
180	7.6	9.8	90	8	morfolino	CH ₂ CH ₂ Ph	H	106-108 (32)
181	11.4	8.3	150	24	morfolino	CH ₂ CH ₂ NMe ₂	H	151 (47)
182	5.7	6	70	24	morfolino	CH ₂ CHOHCH ₂ OH	H	144-145 (44)
10 183	3.8	3.4	45	18	morfolino	CH ₂ C(Me)=CH ₂	H	141-143 (48)
184	4.2	2.4	45	8	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	Me	H	140-141 (39)(49)
185	3.0	2.2	30	40	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	CH ₂ CH ₂ OH	H	110-111 (38)(49)
186	7.9	4.4	90	8	tiamorfolino	Me	H	115-117 (32)(50)
187	5.4	3.3	70	10	1-pirolidinilas	Me	H	117-118 (32)(51)
15 188	3.9	3.5	45	8	tiamorfolino	Bu	H	106-108 (32)(50)
189	7.8	4.4	90	75	morfolino	Me	3-Me	120-121 (52)(46)
190	9.8	5.9	115	12	morfolino	Me	4-Me	122-123 (32)(53)

7 Lentelės tęsinys

Pavyzdys	G	H	I	J	NR ₁ R ₂	R ₆	R ₇	Lyd. temp. Nuorodos (°C)
191	7.2	6.4	90	24	1-pirolidinilas	CH ₂ CH ₂ OH	H	166-167 (38)(51)
192	3.7	3.1	45	32	2-metil-1-pirolidinilas	CH ₂ CH ₂ OH	H	81 (32)(54)
5								
193	5.9	5.2	75	12	morfolino	Bu	4-Me	114-116 (32)
194	7.5	3.6	150	24	piperidino	H	H	163 (38)(55)
195	7.5	5.5	90	14	piperidino	Me	H	75-76 (41)(32)(55)
196	5.9	3.4	70	70	piperidino	Me	3-Me	86-87 (56)(32)(57)
10								
197	2.8	2.2	40	24	tismorfolino	CH ₂ CH ₂ OH	H	99-101 (58)(50)
198	3.7	3.1	45	18	piperidino	CH ₂ CH ₂ OH	H	105-107 (32)(55)
199	5.6	5.3	65	39	morfolino	(CH ₂) ₃ OH	H	139-140 (44)
200	5.9	3.4	70	70	morfolino	CH ₂ CH(OH)Me	H	147-148 (44)
201	7.6	8	90	23	morfolino	CH ₂ CH(OH)Et	H	112-113 (56)
5								
202	3.8	3.9	45	14	morfolino	CH ₂ C(OH)Me ₂	H	132-133 (44)

A gavimo procesas

9,6 g 6-metil-2-morfolinoanilino 2,5 ml dioksano ir 100 ml vandens veikiama 5,7 ml tiofosgeno 0°C temperatūroje 30 minučių ir tris valandas kambario temperatūroje. Gaunamas 6-metil-2-morfolinofenilizotiocianato riebalinis skystis.

8,8 g 6-metil-2-morfolinofenilizotiocianato veikiama 60 ml 33 % spiritinio amoniako tirpalo 5 valandas kambario temperatūroje. Produktas perkristalizuojamas iš etilaceto-heksano mišinio (1:1), gaunant 6 g 1-(6-metil-2-morfolinofenil)-tiokarbamido, gelsvos spalvos kietos medžiagos (lyd. temp. 199°C).

9 g 1-(6-metil-2-morfolinofenil)-tiokarbamido ir 2,5 ml metilo jodido mišinys 100 ml sauso acetono 2,5 valandos virinamas su grįžtamu šaldytuvu 90-95°C temperatūroje. Gaunamas 2-metil-1-(6-metil-2-morfolinofenil)-2-tiopseudokarbamido hidrojodidas.

B gavimo procesas

7,5 g N,N-bis-(2-metoksietil)-benzol-1,2-diamino tirpalas 10 ml dioksano supilamas į 4 ml tiofosgeno ir 60 ml vandens mišinį, atšaldytą iki 0°C. Mišinys pašildomas iki kambario temperatūros ir 4 valandas maišomas. Į jį pridedama 50 ml ledinio vandens ir mišinys ekstraguojamas eteriu (3x20 ml), Ekstraktas praplaunamas 50 ml vandens ir 50 ml sūrymo, džiovinamas, garinamas, gaunant liekaną, kuri sausai išgarinama vakuume 45°C temperatūroje (100 mm 4 g). Gaunamas izocianato rūgšties 2-/bis-(2-metoksietil)-amino/-fenilo esterio riebalinis skystis.

40 ml sotaus amoniako tirpalo etanolyje per 40 minučių pridedama į 7,5 g 2-/bis-(2-metoksietil)-amino/-fenilizotiocianato ir 10 ml etanolio mišinį, atšaldytą iki 10°C. Mišinys 8 valandas maišomas 0°C temperatūroje, o po to 16 valandų be šaldymo. Tirpiklis nugarinamas, liekana išvaloma chromatografiškai per silicio dioksida, išplaunant etilacetatoheksano mišiniu (1:4), po to etilacetato-heksano mišiniu (1:1) ir heksanu. Gaunamas 1-{2-/bis-(2-metoksietil)-amino/-fenil -tiokarbamidas (lyd.temp. 113-119°C).

5 g 1-2-/bis-(2-metoksietil)-amino/fenil-tiokarbamido, 1,4 ml metilojodido ir 25 ml acetono mišinys dvi valandas virinamas 40°C temperatūroje. Tirpiklis pašalinamas, gaunant liekaną, kuri sutrinama su eteriu, gaunant 2-metil-1-{2-/bis-(2-metoksietil)-amino/-fenil}-tiopseudokarbamidą (lyd.temp. 111-112°C).

C gavimo procesas

14,6 g 2-tiamorfolinoanilino tirpalas 10 ml dioksano per 15 minučių sudedamas į 8,77 ml tiofosgeno ir 120 ml vandens mišinį, atšaldytą iki 0°C. Mišinys maišomas ir pašildomas iki kambario temperatūros. Po to mišinys 4 valandas maišomas ir supilamas į 200 ml ledinio vandens. Mišinys ekstrahuojamas eteriu (2x100 ml), ekstraktas praplaunamas 50 ml vandens, po to 100 ml sūrymo. Tirpiklis nugarinamas ir gaunama liekana, kuri 2 valandas sausai garinama vakuumu (100 mm Hg) 40-45°C temperatūroje. Gaunamas 2-tiamorfolinofenilizotiocianatas (lyd.temp. 55-56°C).

100 ml 25 % vand. amoniako tirpelas supilamas į 14 g 2-tiamorfolinofenilizotiocianato ir 40 ml etanolio mišinį 10°C temperatūroje. Mišinys 24 valandas maišomas 30°C temperatūroje, po to atšaldomas iki 10°C, filtruojamas, praplaunamas 100 ml vandens ir išdžiovinamas, gaunant 1-(2-tiamorfolinofenil)-tiokarbamidą (lyd.temp. 170-171°C).

12,6 g 1-(2-tiamorfolinofenil)-karbamido, 7,1 g metilo jodido ir 60 ml acetono mišinys 2,5 valandas virinamas 90-95°C temperatūroje. Tirpiklis nugarinamas, liekana išdžiovinama vakuumė (5 mm Hg), gaunant 2-metil-1-(2-tia-morfolinofenil)-2-tiopseudokarbamido hidrojodidą (lyd.temp. 176-177°C).

D gavimo procesas

10 ml benzoilizotiocianato per 30 minučių sudedama į 10,6 g 2-(1-pirolidinil)-anilino ir 30 ml dichlormetano mišinį. Po to gautas mišinys 4 valandas maišomas 30°C temperatūroje. Tirpiklis nugarinamas, liekana išdžiovinama vakuumė (5 mm Hg) 30 minučių ir sutrinama su eteriu, filtruojama, praplaunama eteriu ir išdžiovinama, gaunant 3-benzoil-1-/2-(1-pirolidinil)-fenil/-tiokarbamidą (lyd.temp. 172-175°C).

18,1 g 3-benzoil-1-/2-(1-pirolidinili)-fenil/-tiokarbamido, 5 g natrio hidroksido ir 50 ml vandens mišinys 4 valandas virinamas 90-95°C temperatūroje. Po to pridedama ledo ir 50 %-nės druskos rūgštis. Mišinys filtruojamas, o filtratas apdirbamas sočiu natrio bikarbonato tirpalu iki pH 8. Tirpelas filtruojamas, praplaunamas vandeniu ir džiovinamas, gaunant 1-/2-(1-pirolidinil)-fenil/-tiokarbamidą (lyd.temp. 185-186°C).

12,2 g 1-/2-(1-pirolidinil)-fenil/-tiokarbamido, 100 ml acetono ir 20 ml metanolio mišinys virinamas 90-95°C temperatūroje. Į mišinį pridedama 8,36 g metilo jodido ir mišinys 3 valandas virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Tirpiklis nugarinamas vakuume (5 mm Hg), gaunant 2-metil-1-/2-(1-pirolidinil)-fenil/-2-tiopseudokarbamidą (lyd.temp. 139-141°C).

E gavimo procesas

20 g 5-metil-2-morfolinoanilino veikiama 80 ml dioksano ir 200 ml vandens 2 valandas 0°C temperatūroje. Gaunamas 5-metil-2-morfolinofenilizotiocianatas (lyd.temp. 91-92°C).

15 g 5-metil-2-morfolinofenilizotiocianato veikiama 33-%-niu amoniako tirpalu etanolyje kambario temperatūroje, gaunant gelsvą medžiagą (lyd.temp. 181-182°C).

14 g 1-(5-metil-2-morfolinofenil)-tiokarbamido, 7,9 g metilo jodido 50 ml metanolio mišinys dvi valandas virinamas su grįžtamu šaldytuvu, gaunant 2-metil-1-(5-metil-2-morfolinofenil)-2-tiopseudokarbamido jodidą, gelsvą kietą medžiagą (lyd.temp. 157-159°C).

F gavimo procesas

9,1 g 2-metil-1-(2-aminofenil)-pirolidino, 9,2 g benzoilizotiocianato (7,7 ml) ir 100 ml dichlormetano mišinys 8 valandas maišomas kambario temperatūroje ir paliekamas per naktį. Tirpiklis pašalinamas, o produktas sutrinamas su eteriu. Gaunamas 1-benzoil-3-/2-(2-metil-1-pirolidinil)-fenil/-tiokarbamidas (lyd.temp. 105-106°C).

9 g 1-benzoil-3-/2-(2-metil-1-pirolidinil)-fenil/-tiokarbamido, 1 g natrio hidroksido rutuliukų ir 10 ml vandens

mišinys 48 valandas virinamas 90-95°C temperatūroje. Produktas išvalomas chromatografinėje kolonėlėje per silikagelį, išplaunant etilacetatu-heksanu (1:1), gaunant 1-/2-(2-metil-1-pirolidinil)-fenil/-tiokarbamidą (lyd.temp. 145-148°C).

3,4 g 1-/2-metil-1-pirolidinil)-fenil/-tiokarbamido ir 2,1 g metilo jodido mišinys 60 ml acetono 3 valandas virinamas 90-95°C temperatūroje. Tirpiklis pašalinamas, gaunant 3,7 g 2-metil-1-(2-metil-1-pirolidinil)-fenil-2-tiopseudokarbamido hidrojodido, klampaus riebalinio skysčio.

G gavimo procesas

17,6 g 2-piperidinoanilino 100 ml dioksano tirpalas per 25 minutes supilamas į 10,2 ml tiofosgeno ir 200 ml vandens mišinį, atšaldytą iki 0°C. Mišinys pašildomas iki kambario temperatūros ir 4 valandas maišomas. Į mišinį pridedama 200 g ledo ir 200 ml vandens ir mišinys ekstrahuojamas eteriu (6x50 ml). Ekstraktai sujungiami, praplaunami 100 ml vandens ir 100 ml sūrymo, po to nugarinami, gaunant liekaną, kuri išvaloma chromatografiškai per silicio dioksida, išplaunant heksanu. Gaunama izotiociano rūgšties 2-piperidinofenilo esterio riebalinis skystis.

Į 12 g izotiociano rūgšties 2-piperidinofenil esterio ir 25 ml etanolio mišinį, atšaldytą iki 10°C pridedama 60 ml 25 %-nio vand.amoniako tirpalo. Mišinys 24 valandas maišomas 30°C temperatūroje, o po to atšaldomas iki 10°C, filtruojamas, praplaunamas vandeniu ir išdžiovinamas. Gaunamas 1-(2-piperidinofenil)-tiokarbamidas.

10,1 g 1-(2-piperidinofenil)-tiokarbamido, 5,35 g metilo jodido ir 50 ml metanolio dvi valandas virinama, esant 50-55°C.

Tirpiklis nugarinamas, o liekana išdžiovinama vakuume (5 mm Hg), gaunant 2-metil-1-(2-piperidinofenil)-2-tiopseudokarbamidą (lyd.temp. 160-162°C).

II gavimo procesas

6,4 g 6-metil-2-piperidinoanilino 30 minučių veikama 20 ml diokseno, 65 ml vandens ir 5,7 g tiofosgeno 0°C temperatūroje ir 2 valandas kambario temperatūroje. Gaunamas izotiociano rūgšties 6-metil-2-piperidinofenil esterio riebalinis skystis.

Viekiant 6,8 g 6-metil-2-piperidinofenilizotiocianato 65 ml 25 %-nio vand. amoniako tirpalo 20 ml etanolio 8 valandas kambario temperatūroje, gaunama 1-(6-metil-2-piperidinofenil)-tiokarbamido gelsvos kietos medžiagos (lyd.temp. 197-198°C).

7 g 1-(6-metil-2-piperidinofenil)-tiokarbamido ir 4,8 g metilo jodido 100 ml sauso metanolio mišinys tris valandas virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Gaunamas 2-metil-1-(6-metil-2-piperidinofenil)-2-tiopseudokarbamido hidrojodidas, gelsvos spalvos kieta medžiaga (lyd.temp. 204-205°C).

203 Pavyzdys

3,8 g 2-metil-1-(2-morfolinofenil)-2-tiopseudokarbamido, (gauto pagal 165 pavyzdyje aprašytą metodiką), 2,2 g 2-metil-etilendi amino ir 45 ml etanolio mišinys 8 valandas virinamas su grįžtamu šaldytuvu, gaunant kieta medžiagą, kuri perkristalizuojama iš etilacetato. Gaunamas 4-/2-(4-metil-2-imidazolidinilidenamino)-fenil/-morfolinas (lyd.temp. 173-174°C).

204 Pavyzdys

7,6 g 2-metil-1-(2-morfolinofenil)-2-tiopseudokarbamido (gauto pagal 166 pavyzdyje aprašytą metodiką), 5,3 g 1,2-dimetiletetilendiamino ir 90 ml etanolio mišinys 70 valandų virinamas su grįžtamu šaldytuvu, gaunant kietą medžiagą, kuri perkristalizuojama iš etilacetato. Gaunamas 4-/2-(4,5-dimetil-2-imidazolidinilidenamino)-fenil/-morfolinas (lyd.temp. 142-143°C).

205 Pavyzdys

Etileno oksidas, gautas iš 36 g 2-chloretanolio ir 20 g kalio hidroksido rutuliukų 60 ml metanolio veikiamas 22,6 g 1,2-dimetiletetilendiamino 50 ml metanolio - 15°C temperatūroje. Gaunamas N-(2-oksietil)-1,2-dimetiletetilendiamino bespalvis skystis (vir.temp. 89-91°C, 1 mm Hg).

12,5 g 2-metil-1-(2-morfolinofenil)-2-tiopseudokarbamido ir 8 g N-(2-oksietil)-1,2-dimetiletetilendiamino 150 ml sauso etanolio mišinys šešias dienas 90-95°C temperatūroje virinamas su grįžtamu šaldytuvu, gaunant tamsiai rudos spalvos riebelinį skystį, kuris išvalomas chromatografiškai per 250g neutralaus molžemio, išplaunant dichlormetano-heksano mišiniu (1:9). Produktas perkristalizuojamas iš heksano. Gaunamas 4-{2-/4,5-dimetil-1-(2-oksietil)-2-imidazolidinilidenamino/-fenil}-morfolino bespalvė kietą medžiaga (lyd.temp. 108-109°C).

206 Pavyzdys

3,8 g 2-metil-1-(2-morfolinofenil)-2-tiopseudokarbamido hidrojodido, gauto pagal 166 pavyzdyje aprašytą metodiką,

3,95 g N¹-izopropil-2-metil-1,2-propandiamino ir 45 ml etanolio mišinys 23 valandas virinamas su grįžtamu šaldytuvu, gaunant riebalinį skystį, kuris išvalomas chromatografiškai per neutralų molžemį, išplaunant dichlormetanu. 1,5 g gauto riebalinio skysčio ištirpinama 10 ml metanolio ir pridedama 0,5g fumaro rūgšties. Produktas perkristalizuojamas iš metanolio eterio mišinio (1:3). Gaunamas 4-/2-(1-izopropil-4,4-dimetil-2-imidazolidinilidenamino)-fenil/-morfolino monofumaratas (lyd.temp. 206-208°C).

207 Pavyzdys

3,8 g 2-metil-1-(2-morfolinofenil)-2-tiopseudokarbamido, gauto pagal 166 pavyzdyje aprašytą metodiką, 2,6 g 3-metilaminopropilamino ir 40 ml abs. etanolio mišinys 6 valandas virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Kieta medžiaga perkristalizuojama iš eterio, gaunant 4-/2-(1-metil-perhidropirimidin-2-ilidenamino)-fenil/-morfoliną (lyd.temp. 138-139°C).

208 Pavyzdys

7,6 g 2-metil-1-(2-morfolinofenil)-2-tiopseudokarbamido hidrojodido ir 5,3 g 1,4-diaminobutano 150 ml etanolio mišinys 60 valandų virinamas su grįžtamu šaldytuvu, gaunant baltą kieta medžiagą (lyd.temp. 135°C), kuri perkristalizuojama iš etilacetato. 2,7 g kietos medžiagos ištirpinama 200 ml metanolio ir apdirbama fumaro rūgštimi. Produktas perkristalizuojamas iš metanolio-eterio mišinio (1:1). Gaunamas 2-(2-morfolinofenilemino)-1,3-diazocikloheptano fumaratas (lyd.temp. 220-222°C).

209 Pavyzdys

1 g 2-metil-1-(2-morfolinofenil)-2-tiopseudokarbamido hidrojodido, 1 ml 33 % dimetilamino tirpalo 2 ml etanolio mišinys 48 dienas laikomas aplinkos temperatūroje. Po to mišinys atšaldomas ledo vonioje. Gauta kietą medžiagą filtruojama, apdirbama 5 ml prask. vandeninio natrio hidroksido tirpalo, o gautas mišinys ekstrahuojamas dichlormetanu (2x50ml). Ekstraktas preplaunamas sūrymu, išdžiovinamas, o tirpiklis nugarinamas. Liekana perkristalizuojama iš heksano. Gaunamas 1,1-dimetil-2-(2-morfolinofenil)-guanidines.

210 Pavyzdys

5,3 g 4-(2-aminofenil)-morfolino 25 ml dichlormetano tirpalas apdirbamas 3,2 g izotiociano rūgšties metilo esterio ir mišinys 36 valandas maišomas kambario temperatūroje. Produktas perkristalizuojamas iš metilacetato - heksano (4:1), gaunant 1-(2-morfolinofenil)-3-metiltiokarbamidą (lyd.temp. 115-116°C).

5 g 1-(2-morfolinofenil)-3-metilkarbamido ir 2,8 g metilo jodido 30 ml acetono 4 valandas virinama su grįžtamu šaldytuvu. Produktas perkristalizuojamas iš metanolio -eterio mišinio (1:3), gaunant 2-metil-1-(2-morfolinofenil)-3-metil-2-tiopseudokarbamido hidrojodidą (lyd.temp. 163-164°C).

3,9 g 2-metil-1-(2-morfolinofenil)-3-metil-2-tiopseudokarbamido ir 40 ml 33 % metilamino 40 ml abs. metanolio tirpalas 28 valandas virinamas 50-55°C temperatūroje. Produktas perkristalizuojamas iš heksano, gaunant 1,3-dimetil-2-(2-morfolinofenil)-guanidiną (lyd.temp. 137-138°C).

211 Pavyzdys

3,9 g 2-metil-1-(2-morfolinofenil)-3-metil-2-tiopseudo-karbamido hidrojodido (gauto pagal 210 pavyzdysje aprašytą metodiką) ir 25 ml 33 % dimetilamino tirpalo etanolyje mišinys 25 dienas laikomas aplinkos temperatūroje. Tirpiklis pašalinamas, o liekana išvaloma chromatografiškai per molžemį, išpleunant metanolio-dichlormetano mišiniu (1:49). Gauta kietą medžiagą ištirpinama metanolyje ir apdirbama fumaro rūgštimi. Produktas perkristalizuojamas iš metanolio-eterio mišinio (1:2), gaunant 1,3,3-trimetil-2-(2-morfolinofenil)-guanidino monofumaratą (lyd.temp. 192-194°C).

212 Pavyzdys

3,3 g 2-morfolinofenilizotiocianato veikiamą 12,13 g etilamino, gauto iš etilamino hidroklorido, ir natrio metilatu (gautu iš 3,5 g natrio ir 100 ml metanolio). Produktas perkristalizuojamas iš etilacetato-heksano mišinio (1:1), gaunant 1-etil-3-(2-morfolinofenil)-tiokarbamidą (lyd.temp. 118-120°C).

3,2 g 1-etil-3-(2-morfolinofenil)-tiokarbamido ir 2 g metilo jodido 25 ml acetono mišinys 4 valandas virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Produktas perkristalizuojamas iš acetono, gaunant 2-metil-3-etil-1-(2-morfolinofenil)-2-tiopseudokarbamido hidrojodidą, gelsvą kietą medžiagą (lyd.temp. 170-172°C).

6 g 2-metil-3-etil-1-(2-morfolinofenil)-2-tiopseudokarbamido ir 250 ml 33 % metilamino tirpalo abs. etanolyje mišinys 24 valandas virinamas 45°C temperatūroje, o po to

paliekamas 14 dienų kambario temperatūroje. Produktas perkristalizuojamas iš heksano, gaunant 1-etil-2-(2-morfolinofenil)-3-metilguanidiną, bespalvę kietą medžiagą (lyd.temp. 118-119°C).

213 Pavyzdys

23 g natrio pridedama į 300 ml etanolio, o gaunamas natrio etilato tirpelas veikiamas etilamino hidrochloridu. Gautas etilamino tirpelas 30 dienų maišomas kambario temperatūroje su 6 g 2-metil-3-etil-1-(2-morfolinofenil)-2-tiopseudo-karbamido hidrojodido (gauto pagal 212 pavyzdyje aprašytą metodiką). Produktas perkristalizuojamas iš heksano, gaunant 1,3-dietil-2-(2-morfolinofenil)-guanidiną (lyd.temp. 101-102°C).

214 Pavyzdys

3 g 4-{2-/1-(2-oksietil)-2-imidazolidinilidenamino/-fenil}-morfolino (gauto pagal 175 pavyzdyje aprašytą metodiką) 20 ml dichlormetano veikiamas 0,86 g acto anhidrido. Produktas perkristalizuojamas iš heksano gaunant 4-{2-/1-(2-acetiloksietil)-2-imidazolidinilidenamino-fenil}-morfoliną (lyd.temp. 89-91°C).

215 Pavyzdys

2,9 g 4-{2-/1-(2-oksietil)-2-imidazolidinilidenamino)-fenil}-morfolino (gauto pagal 175 pavyzdyje aprašytą metodiką) 60 ml dichlormetano veikiamas 2,4 g benzoinės rūgšties anhidrido, esant 2 ml sauso trietilamino, ir 50 mg 4-dimetilamino-piridino. Gaunamas riebalinis skystis, kuris išvalomas chromatografiškai per molžemį, išplaunant dichlormetenu. Produk-

tas perkristalizuojamas iš etilacetato-heksano mišinio (1:1), gaunant 4-{2-/1-(2-benzoiloksietil)-2-imidazolidinilidenamino/-fenil}-morfoliną (lyd.temp. 92-94°C).

216 Pavyzdys

5,8 g 4- (2-aminofenil)-morfolino tirpalas 60 ml dichlorometano apdirbamas 5 g izotiociano rūgšties n-butilo esterio ir mišinys 4 dienas maišomas. Gaunamas 1-(n-butyl)-3-(2-morfolinofenil)-tiokarbamidas, gelsvas kietas produktas (lyd.temp. 105°C). 5,8 g 1-(n-butyl)-3-(2-morfolinofenil)-tiokarbamido ir 3,1 g metilo jodido 25 ml acetono mišinys 4 valandas virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Gaunamas 2-metil-3-(n-butyl)-1-(2-morfolinofenil)-2-tiopseudokarbamidas, bespalvė kieta medžiaga (lyd.temp. 154-156°C).

4 g 2-metil-3-(n-butyl)-1-(2-morfolinofenil)-2-tiopseudokarbamido hidrojodido ir 200 ml 33 %-nio metilamino tirpalo abs. etanolyje mišinys 24 valandas virinamas 45°C temperatūroje, o po to 21 dieną paliekamas kambario temperatūroje. Gaunamas 1-(n-butyl)-2-(2-morfolinofenil)-3-metilguanidino riebalinis skystis, kuris ištirpinamas 25 ml metanolyje ir apdirbamas 0,7 g fumaro rūgšties. Gaunama kieta medžiaga, kuri perkristalizuojama iš metanolio-eterio mišinio (1:1), gaunant 2-(n-butyl)-2-(2-morfolinofenil)-3-metilguanidino monofumaratą (lyd.temp. 170-172°C).

217 Pavyzdys

7,5 g 2-metil-1-(2-piperidino)-fenil/-2-tiopseudokarbamido hidrojodido, gauto pagal G gavimo procesą, 2 ml 2-metoksi-

etilamino ir 40 ml etanolio mišinys 20 dienų maišomas aplinkos temperatūroje. Tirpiklis pašalinamas, gaunant liekaną, kuri ištirpinama metanolyje ir apdirbama fumaro rūgštimi. Produktas perkristalizuojamas iš metanolio-eterio mišinio (1:2), gaunant 1-(2-metoksietil)-2-(2-piperidinoftenil)-guanidino pusiau fumaratą (lyd.temp. 218-220°).

218 Pavyzdys

1,7 g 2-metil-1-(2-morfolinoftenil)-2-tiopseudokarbamido hidrojodido (gauto pagal 166 pavyzdyje aprašytą metodiką), 1,8 g 2-metiltioetilamino ir 25 ml etanolio mišinys 22 valandas virinamas 90-95°C temperatūroje. Produktas perkristalizuojamas iš heksano, gaunant 1-(2-metiltioetil)-2-(2-morfolinoftenil)-guanidiną (lyd.temp. 115-116°C).

219 Pavyzdys

7,6 g 2-metil-1-(2-morfolinoftenil)-2-tiopseudokarbamido hidrojodido, 2 ml 2-metoksietilamino ir 45 ml etanolio mišinys 14 dienų maišomas kambario temperatūroje. Gaunamas 1-(2-metoksietil)-2-(2-morfolinoftenil)-guanidinas (lyd.temp. 136-138°C), kuris paverčiamas fumaratu ir perkristalizuojamas iš metanolio-eterio mišinio (1:2) (lyd.temp. 136-138°C).

220 Pavyzdys

7,8 g 2-metil-1-(2-morfolinoftenil)-3-metil-2-tiopseudokarbamido hidrojodido (gauto pagal 210 pavyzdyje aprašytą metodiką), 1,3 g n-propilamino ir 50 ml etanolio mišinys 45 dienas maišomas kambario temperatūroje. Gaunamas riebalinis skystis, kuris išvalomas chromatografiškai per neutralų mol-

žemi, išplaunant metanolio-dichlormetano mišiniu (1:99). Gautas riebalinis skystis ištirpinamas metanolyje ir apdirbamas fumaro rūgštimi. Produktas perkristalizuojamas iš metanolio-eterio mišinio (1:2), gaunant 1-(n-propil)-(2-morfolinofenil)-3-metilguanidino monofumaratą (lyd.temp. 187-188°C).

221 Pavyzdys

3,9 g 2-metil-1-(2-morfolinofenil)-3-metil-2-tiopseudo-karbamido hidrojodido, (gauto pagal 210 pavyzdyje aprašytą metodiką), 0,82 g 2-metoksimetilamino ir 25 ml etanolio mišinys 3 mėnesius laikomas aplinkos temperatūroje. Gaunamas riebalinis skystis, kuris ištirpinamas metanolyje ir apdirbamas fumaro rūgštimi. Produktas perkristalizuojamas iš metanolio-eterio mišinio (1:2), gaunant 1-metil-2-(2-morfolinofenil)-3-(2-metoksietil)-guanidiną (lyd.temp. 158-160°C).

222 Pavyzdys

7,86 g 2-metil-1-(2-morfolinofenil)-3-metil-3-tiopseudokarbamido jodido, (gauto pagal 210 pavyzdyje aprašytą metodiką), 2,9 g ciklopentilamino, 6,36 g bevandenio natrio karbonato ir 100 ml etanolio mišinys virinamas aukšto slėgio inde iš nerūdijančio plieno virš tepalų vonios 24 valandas 110°C temperatūroje. Reakcijos mišinys atšaldomas, filtruojamas, pašalinama dalis tirpiklio. Liekana išpilama į ledą ir gautas mišinys ekstrahuojamas dichlormetanu. Ekstraktas išdžiovinamas, filtruojamas, tirpiklis pašalinamas, o gauta liekana apdirbama fumaro rūgštimi. Produktas perkristalizuojamas iš metanolio-eterio mišinio (1:1), gaunant 1-ciklopentil-2-(2-morfolinofenil)-3-metilguanidino monofumaratą (lyd.temp. 220°C).

223 Pavyzdys

3,9 g 2-metil-1-(2-morfolinofenil)-3-metil-2-tiopseudo-karbamido hidrojodido, (gauto pagal 210 pavyzdyje aprašytą metodiką), 1 ml pirolidino ir 40 ml etanolio mišinys 2 savaites virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Gaunamas riebalinis skystis išvalomas chromatografiškai per neutralų molžemį, išplaunant dichlormetano-heksano mišiniu (1:1), o po to metanolio-dichlormetano mišiniu (1:9). Gaunamas N-metil-N¹-(2-morfolinofenil)-pirolidin-1-karboksamidinas, kuris paverčiamas fumaratu ir perkristalizuojamas iš propan-2-olio (lyd.temp. 168-171°C).

224 Pavyzdys

10 g 2-metil-1-(2-morfolinofenil)-3-etil-2-tiopseudo-karbamido hidrojodido, (gauto pagal 212 pavyzdyje aprašytą metodiką), 2,7 g n-butilamino ir 75 ml tret-butanolio mišinys 172 valandas virinamas 90-95°C temperatūroje. Gaunamas 1-(n-butyl)-2-(2-morfolinofenil)-3-etilguanidinas, kuris paverčiamas fumaratu ir perkristalizuojamas iš metanolio-eterio mišinio (1:2) (lyd.temp. 159-160°C).

225 Pavyzdys

2,8 g 5-chlor-2-morfolinoanilino veikiama 1,5 g izotiociano rūgšties n-butilo esterio 20 ml etanolio 60 dienų kambario temperatūroje. Gaunamas 1-(n-butyl)-3-(5-chlor-2-morfolinofenil)-tiokarbamidas (lyd.temp. 150-152°C).

2,6 g 1-(n-butyl)-3-(5-chlor-2-morfolinofenil)-tiokarbamido, 1,4 g metilo jodido ir 20 ml acetono mišinys 3 valan-

das virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Gaunamas 2-metil-1-(5-chlor-2-morfolinofenil)-3-(n-butil)-2-tiokarbamido hidrojodidas (lyd.temp. 130-132°C).

3,4 g 2-metil-1-(5-chlor-2-morfolinofenil)-3-(n-butil)-2-tiopseudokarbamido hidrojodido ir 10 ml 33 %-nio metilamino tirpalo etanolyje mišinys 8 mėnesius laikomas aplinkos temperatūroje hermetiniame konteineryje. Produktas perkristalizuojamas iš heksano, gaunant 1,3-dimetil-2-(5-chlor-2-morfolinofenil)-guanidiną (lyd.temp. 145-146°C). Šioje reakcijoje butilamino ir metiltiogrupės pradinėje medžiagoje pakeičiamos metilaminogrupe.

226 Pavyzdys

10 g 1-(2-aminofenil)-pirolidino veikiama 6,3 g izotiociano rūgšties metilo esterio 45 ml dichlormetano 4 dienas kambario temperatūroje. Gaunamas 1-metil-3-(1-pirolidinil)-fenil/-tiokarbamidas (lyd.temp. 125-126°C).

18,5 g 2-metil-3-/2-(1-pirolidinil)-fenil/-tiokarbamido, 12,3 g metilo jodido ir 100 ml acetono mišinys 2,5 valandų virinamas su grįžtamu šaldytuvu, gaunant 2-metil-1-/2-(1-pirolidinil)-fenil/-3-metil-2-tiopseudokarbamido hidrojodidą (lyd.temp. 161-162°C).

14,7 g 2-metil-1-/2-(1-pirolidinil)-fenil/-3-metil-2-tiopseudokarbamido, 4,45 g alilamino ir 65 ml etanolio mišinys 50 dienų laikomas aplinkos temperatūroje, o po to 20 valandų virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Gaunamas ribalinis skystis apdirbamas fumaro rūgštimi. Produktas perkristalizuo-

jamas iš metanolio-eterio mišinio (1:2), gaunant 1-alil-2-/2-(1-pirolidinil)-fenil/-3-metilguanidino monofumaratą (lyd. temp. 162-163°C).

227 Pavyzdys

5,7 g 4-(2-amino-4-metilfenil)-morfolino 30 ml dichlorometano tirpalas apdirbamas 2,8 g metilizotiocianato ir reakcijos mišinys 6 dienas laikomas kambario temperatūroje, gaunant 1-metil-3-(5-metil-2-morfolinofenil)-tiokarbamidą, bespalvę kietą medžiagą (lyd. temp. 107°C).

6,4 g 1-metil-3-(5-metil-2-morfolinofenil)-tiokarbamido ir 3,8 g metilo jodido 60 ml acetono mišinys 4 valandas virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Gaunamas 2-metil-1-(5-metil-2-morfolinofenil)-3-metil-2-tiokarbamido hidrojodidas, gelsva kietą medžiagą (lyd. temp. 160-161°C).

6 g 2-metil-1-(5-metil-2-morfolinofenil)-3-metil-2-tiokarbamido hidrojodido ir 250 ml 33 %-nio metilamino tirpalo abs. metanolyje mišinys 21 dieną laikomas kambario temperatūroje. Gaunamas 1,3-dimetil-2-(5-metil-2-morfolinofenil)-guanidino riebalinis skystis. Pastarasis ištirpinamas 60 ml metanolio ir apdirbamas 1,7 g fumaro rūgšties. Produktas perkristalizuojamas iš metanolio-eterio mišinio (1:1), gaunant 1,2 g 1,3-dimetil-2-(5-metil-2-morfolinofenil)-guanidino fumarato, bespalvės kietos medžiagos (lyd. temp. 201-202°C).

228 Pavyzdys

8,4 g 2-metil-1-(5-metil-2-morfolinofenil)-3-metil-2-tiopseudokarbamido hidrojodido (gauto pagal 227 pavyzdyje aprašytą metodiką), 6,8 ml N-(2-oksietil)-etilendiamino ir

80 ml etanolio mišinys 30 valandų virinamas su grįžtamu šaldytuvu, gaunant riebalinį skystį, kuris apdirbamas fumaro rūgštimi metanolyje. Gaunamas 4-{2-/1-(2-oksietil)-2-imidazolidinilidenamino/-4-metilfenil}-morfolino seskvifumaratas (lyd. temp. 135-136°C).

229 Pavyzdys

4 g 2-metil-1-(2-morfolinofenil)-3-metil-2-tiopseudo-karbamido, (gauta pagal 210 pavyzdyje aprašytą metodiką iš hidrojodido), 1,7 g kalio hidroksido, 2,1 g n-pentilamino, 5,8 g švino acetato trihidrato ir 20 ml etanolio mišinys 40 minučių virinamas 90-95°C temperatūroje. Gaunamas riebalinis skystis ekstrahuojamas heksanu, gaunant 1-metil-2-(2-morfolinofenil)-3-(n-pentil)-guanidiną, kuris paverčiamas jo fumaro druska ir perkristelizuojamas iš metanolio-eterio mišinio (1:3) (lyd.temp. 148-149°C).

230 Pavyzdys

12,2 g 2-metil-1-(5-metil-2-morfolinofenil)-3-metil-2-tiopseudokarbamido, (gauto pagal 227 pavyzdyje aprašytą metodiką), 2,4 g n-butilamino ir 80 ml etanolio mišinys 4 mėnesius laikomas aplinkos temperatūroje. Po to pridedama 9 g švino acetato trihidrato ir mišinys virinamas 1 valandą su grįžtamu šaldytuvu. Gaunamas 1-(n-butil)-2-(5-metil-2-morfolinofenil)-3-metilguanidinas, kuris paverčiamas monofumaratu ir perkristelizuojamas iš metanolio-eterio mišinio (1:2) (lyd.temp. 150°C).

231 Pavyzdys

8,75 g 6-metil-2-morfolinoanilino veikiama 4,7 g metil-izotiocianato 50 ml dichlormetano 4 dienas kambario temperatū-

roje.

Gaunamas N-metil-N¹-(6-metil-2-morfolinofenil)-tiokarbamidas (lyd.temp. 182-183°C).

11,5 g N-metil-N¹-(6-metil-2-morfolinofenil)-tiokarbamido, 6,75 g metilo jodido ir 100 ml acetoño 2,5 valandas virinama su grįžtamu šaldytuvu. Gaunamas 2-metil-1-(6-metil-2-morfolinofenil)-3-metil-2-tiopseudokarbamido hidrojodidas (lyd.temp. 187-188°C).

17,8 g 2-metil-1-(6-metil-2-morfolinofenil)-3-metil-2-tiokarbamido hidrojodido, 6,4 g n-butilamino ir 60 ml etanolio mišinys 60 dienų laikomas aplinkos temperatūroje. Į šį mišinį pridedama 2,2 g kalio hidroksido, o po to 7,6 g švino acetato trihidrato ir mišinys 5 valandas virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Gaunamas produktas paverčiamas 1-(n-butil)-2-(6-metil-2-morfolinofenil)-3-metilguanidino fumaratu ir perkristalizuojamas iš metanolio-eterio (1:2) (lyd.temp. 203-204°C).

232 Pavyzdys

4 g N-(2-morfolinofenil) izotiocianato 10 ml etanolio veikiama 15 ml 33 % dimetilamino tirpalo etanolyje 4 valandas 15°C temperatūroje. Gaunamas 1,1-dimetil-3-(2-morfolinofenil)-tiokarbamidas (lyd.temp. 150-152°C).

7,5 g 1,1-dimetil-3-(2-morfolinofenil)-tiokarbamido, 1,7 ml metilo jodido ir acetono mišinys 2 valandas virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Gaunamas 2-metil-1-(2-morfolinofenil)-3,3-dimetil-2-tiopseudokarbamidas (lyd.temp. 162-163°C).

2 g 2-metil-1-(2-morfolinofenil)-3,3-dimetil-2-tiopseudokarbamido hidrojodido, 10 ml sotaus amoniako tirpalo etanolyje ir 10 ml piridino mišinys 19 valandų virinamas 90-95°C temperatūroje aukšto slėgio inde iš nerūdijančio plieno. Piridinas nugarinamas pažemintame slėgyje, o liekana suspenduojama vandenyje. Tirpalas filtruojamas, praplaunamas vandeniu, džiovinamas ir perkristalizuojamas iš heksano. Gaunamas 1,1-dimetil-2-(morfolinofenil)-guanidinas (lyd.temp. 142-143°C).

233 Pavyzdys

3,8 g 2-metil-1-(2-morfolinofenil)-2-tiopseudokarbamido hidrojodido, 5 ml 33 % etanolinio dimetilamino tirpalo ir 25 ml piridino 6 valandas virinama 80°C temperatūroje. Piridinas nugarinamas pažemintame slėgyje, o liekana apdirbama ledo ir vandens mišiniu. Produktas perkristalizuojamas iš heksano, gaunant 1,1-dimetil-2-(2-morfolinofenil)-guanidiną (lyd.temp. 142-144°C).

234 Pavyzdys

3,8 g 2-metil-1-(2-morfolinofenil)-2-tiopseudokarbamido hidrojodido, 5 ml 33 % etanolinio dimetilamino tirpalo ir 25 ml trietilamino mišinys 8 valandas virinamas 80°C temperatūroje. Trietilaminas nugarinamas pažemintame slėgyje, o liekana apdirbama ledo ir vandens mišiniu. Produktas perkristalizuojamas iš heksano, gaunant 1,1-dimetil-2-(2-morfolinofenil)-guanidiną (lyd.temp. 141-143°C).

235-241 Pavyzdžiai

Pateikiami 8 lentelėje (1) formulės junginiai gaunami, virinant Ag (XVI) formulės tiokarbamido, kur R₁₄ yra metilas,

o R₁₅ - vandenilio atomas, Bg kalio hidroksido, Cg amino H₂NR₆, Dg švino acetato trihidrato ir E ml etanolio mišinį F valandų 90-95°C temperatūroje. Gaunamas riebalinis skystis, kuris ištirpinamas metanolyje ir apdirbamas fumaro rūgštimi (1) formulės junginio monofumaratui gauti. Lentelėje pateikiamos lydymosi temperatūrų reikšmės, o tirpiklis, iš kurio perkristalizuojama druska, pateiktas nuorodose.

8 Lentelės nuorodos

(60) Pradinis tiokarbamido junginys gaunamas, veikiant 6 g 4-(2-amino-4-fluorfenil)-morfolino 2,6 g izociانو rūgšties metilo esterio 50 ml dichlormetano 25 dienas kambario temperatūroje. Susidaro 1-metil-3-(5-fluor-2-morfolinofenil)-tiokarbamidas.

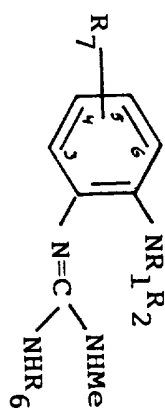
(61) Laisvas šarmas išvalomas chromatografiškai per neutralų molžemį, išplaunant dichlormetanu.

(62) Pradinis tiokarbamido junginys gaunamas, veikiant 9,5 g 4-(2-amino-4-metiltiofenil)-morfolino 3,1 g metilizotiocianato 100 ml dichlormetano 30 dienų kambario temperatūroje. Susidaro 1-metil-3-(5-metiltio-2-morfolinofenil)-tiokarbamidas (lyd.temp. 132-133°C).

(63) Druska perkristalizuojama iš metanolio-eterio mišinio (1:2).

(64) Druska perkristalizuojama iš propan-2-olio.

8 Lentelė



Pavyzdys	A	B	C	D	E	F	NR ₁ R ₂	R ₆	R ₇	Lyd. temp. Nuorodas (°C)
235	5.4	2.2	2.2	7.4	40	2	morfolino	n-Bu	4-F	212(susk.) (59)(60)
236	5.9	2.24	2.2	7.6	60	1.5	morfolino	n-Bu	4-SMe	120-122 (61)(62)(63)
237	5	2.2	2.9	7.6	50	2	morfolino	izo-Bu	H	157-158 (64)
238	2.5	1.1	1	3.7	20	2	morfolino	ant.-Bu	H	170(susk.) (63)
239	5	2.2	2.93	7.6	50	3.5	morfolino	tret.-Bu	H	182-184 (63)
240	5	2.2	2.3	7.6	50	4.5	morfolino	aliles	H	189-190 (63)
241	3.9	1.64	2.1	5.5	50	2.5	tiamorfolino	n-Bu	H	162-163 (59)

242 Pavyzdys

12 g 2-morfolino-5-trifluormetilnilino veikiama 8,6 g tiofosgeno 30 ml dioksano ir 100 ml vandens 30 minučių 0°C temperatūroje, o po to 2 valandas kambario temperatūroje. Gaunama liekana, kuri ekstrahuojama dichlormetanu, gaunant izotiociano rūgšties 2-morfolino-5-trifluormetilfenilo esterį, geltonos spalvos riebalinį skystį.

12 g 2-morfolino-5-trifluormetilfenilizotiocianato 20 ml etanolio veikiama 50 ml 33 % etanolinio amoniako tirpalo 2 valandas kambario temperatūroje. Gaunamas 1-(2-morfolino-5-trifluormetilfenil)-tiokarbamidas (lyd.temp. $196-197^{\circ}\text{C}$).

6,1 g 1-(2-morfolino-5-trifluormetilfenil)-tiokarbamido, 2,2 g kalio hidroksido, 5,6 ml 33 % etanolinio dimetilamino tirpalo, 7,5 g švino acetato trihidrato ir 40 ml etanolio mišinys 2 valandas virinamas $90-95^{\circ}\text{C}$ temperatūroje. Produktas perkristalizuojamas iš etilacetato, gaunant 1,1-dimetil-2-(2-morfolino-5-trifluormetilfenil)-guanidiną (lyd. temp. $132-135^{\circ}\text{C}$), kuris paverčiamas fumaratu ir perkristalizuojamas iš metanolio/eterio mišinio (1:2) (lyd.temp. $228-230^{\circ}\text{C}$).

243 Pavyzdys

2 g 5-ciano-2-morfolinoanilino veikiama 1,15 ml tiofosgeno 2 ml dioksano ir 25 ml vandens 30 minučių 0°C temperatūroje, o po to 2 valandas kambario temperatūroje. Gaunamas likutis, kuris ekstrahuojamas dichlormetanu, gaunant izotiociano rūgšties 5-ciano-2-morfolinofenilo esterio riebalinį

skystį.

2,5 g 5-ciano-2-morfolinofenilizotiocianato 10 ml etanolio veikiamą 1 ml 25 %-nio vand. amoniako tirpalo 3 valandas kambario temperatūroje. Gaunamas 1-(5-ciano-2-morfolinofenil)-tiokarbamidas (lyd.temp. 193-194°C).

5,2 g 1-(5-cian-2-morfolinofenil)-tiokarbamido, 8,3 g kalio karbonato, 15 ml 33 %-nio etanolinio dimetilamino tirpalo, 25 ml švino acetato trihidrato ir 25 ml etanolio mišinys 3 valandas virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Produktas perkristalizuojamas iš metanolio, gaunant 1,1-dimetil-2-(5-ciano-2-morfolinofenil)-guanidiną (lyd.temp. 223-225°C suskyl.).

244 Pavyzdys

2,65 g 1,1-dimetil-3-(2-morfolinofenil)-tiokarbamido, gauto pagal 232 pavyzdyje aprašytą metodiką, 1,6 ml n-propilamino, 3,8 g švino acetato trihidrato, 1,2 g kalio hidroksido ir 25 ml etanolio mišinys 4 valandas virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Į mišinį papildomai pridedama 1,6 ml n-propilamino ir mišinys dar 8 valandas virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Reakcijos mišinio liekana ekstrahuojama eteriu. Ekstraktas apdirbamas medžio anglimi: tampa bespalvis, po to filtruojamas, o tirpiklis pašalinamas, gaunant lipnią kietą medžiagą, kuri ištirpinama 10 ml metanolio ir apdirbama fumaro rūgštimi. Produktas perkristalizuojamas iš metanolio-eterio mišinio (1:2), gaunant 1,3-di-(n-propil)-2-(2-morfolinofenil)-guanidino pusiaufumaratą (lyd.temp. 212-214°C).

245 Pavyzdys

2,65 g 1,1-dimetil-3-(2-morfolinofenil) tiokarbamido, gauto pagal 232 pavyzdyje aprašytą metodiką, 3,8 švino aceto trihidrato, 25 ml sotos etanolinio amoniako tirpalo, 1,12 g kalio hidroksido ir 20 ml etanolio mišinys 5 valandas virinamas aukšto slėgio inde iš nerūdijančio plieno. Reakcijos mišinys filtruojamas, praplaunamas etanolio, gaunant kietą medžiagą. Praplovimo tirpalas supilamas į filtratą, o gautas tirpalas nugarinamas, sumažinant tūrį. Į tirpalą pridedama ledo, filtruojama, praplaunama vandeniu, išdžiovinama. Susideręs kietas produktas perkristalizuojamas iš heksano. Gaunamas 1,1-dimetil-2-(2-morfolinofenil)-guanidinės (lyd.temp. 141-142°C).

246-269 Pavyzdžiai

K g (VII) formulės junginio (chlorido) veikiamą Kg NC-NR₅R₆ formulės junginio M ml meta-krezolio, virinant N valandų 90-95°C temperatūroje. Gauti junginiai pateikiami 9 lentelėje.

9 Lentelės nuorodos

(32), (38), (44) ir (45) nuorodos yra pateiktos aukščiau.

(65) Reakcija vykdoma 110°C temperatūroje.

(66) Produktas išskiriamas monofumarato formos, kuri perkristalizuojama iš metanolio-eterio mišinio (1:1).

(67) Reakcija vykdoma 8 valandas 90-95°C temperatūroje, o po to 4 valandas 115-120°C temperatūroje.

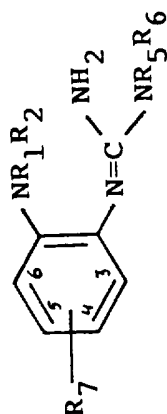
(68) Reakcija vykdoma 120-125°C temperatūroje.

(69) Reakcijos mišinys 9 valandas virinamas 90-95°C temperatūroje, o po to 21 valandą 120°C temperatūroje.

(70) Gaunamas riebalinis skystis ekstrahuojamas verdančiu heksanu, gaunant laisvą šarmą, kuris paverčiamas monofumaratu ir perkristalizuojamas iš metanolio-eterio mišinio (1:3).

(71) Gaunamas riebalinis skystis, kuris ekstrahuojamas heksanu, gaunant laisvą šarmą, kaip riebalinį skystį, kuris išvalomas chromatografiškai per neutralų molžemį, išplaunant heksanu, dichlormetano-heksano mišiniu (1:1), dichlormetanu ir metanolio-dichlormetano mišiniu (1:99), gaunant šarmą, kuris perkristalizuojamas iš metanolio-eterio mišinio (2:7).

9 Lentelė



Pavyzdys	K	L	M	N	NR ₁ R ₂	R ₅	R ₆	R ₇	Lyd. temp. (°C)	Nuorodos
246	6.4	1.8	25	3.5	morfolino	H	H	H	189	(44)
247	19.2	9.45	80	5	morfolino	Me	Me	H	215-216	(45)
5 248	7.4	5.5	25	5.5	morfolino	Me	Me	4-Me	122-123	(32)
249	10.8	5	45	10	morfolino	Me	Me	3-Me	230-231	(45)(65)
250	7.3	3.54	50	42	morfolino	Me	Me	5-Cl	152	(44)
251	7.2	3.54	50	50	morfolino	Me	Me	6-Cl	190-192	(45)
252	6.3	2.7	25	18	morfolino	Me	Me	4-OMe	220	(45)
10 253	6.8	4.25	40	18	morfolino	Me	Me	4-SMe	220(susk.)	(45)
254	5.7	2.93	25	6	morfolino	Me	Me	5-Me	225-226	(45)

LT 3961 B

9 Lentelės tęsinys

Pavyz- dys	K	L	M	N	NR ₁ R ₂	R ₅	R ₆	R ₇	Lyđ temp. (°C)	Muorodos
255	4.9	2.1	25	9	morfolino	Me	Me	4-Et	217-218	(45)
256	5.4	5.4	40	20	morfolino	Me	Me	4-CH ₂ SMc	198-200	(38)
257	8.6	5.9	30	15	morfolino	Et	Et	H	193-194	(45)
258	8.6	6.7	40	8	morfolino	Me	Bu	H	187-188	(45)
259	8.1	8.8	50	-	morfolino (CH ₂) ₂ OMe	(CH ₂) ₂ OMe	H		160-162	(66)(67)
260	6.5	5	20	7	morfolino	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	H		202-203	(45)
261	10.2	6.8	40	12	morfolino	-(CH ₂) ₄ -	H		237-238	(45)
262	10.6	5.25	30	16	piperidino	Me	Me	H	189-190	(68)(45)
263	8.2	4.3	40		pirolidino	Me	Me	H	201-202	(45)(69)
264	4.6	2.1	25	1	tiemorfolino	Me	Me	H	209-210	(45)
265	4.5	2.3	50	6	NMe ₂	Me	Me	H	183	(70)
266	4.33	1.75	10/	8	N(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	Me	Me	H	162-163	(71)
267	11.38	3.52	20	8	4-metil-1- piperazinas	Me	Me	H	205-206	(38)
268	7	5.5	25	10	piperidino	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	H		208-209	(63)(4
269	7.5	5.8	25	13	morfolino	-(CH ₂) ₅	H		216-217	(45)

270 Pavyzdys

2,1 g 4-(2-aminofenil)-morfolino hidrochlorido ir 7 ml N,N-dimetilcianamido virinama 12 valandų azoto atmosferoje 165-170°C temperatūroje. Reakcijos mišinys atšaldomas iki 10°C, o iškritusios nuosėdos filtruojamos, praplaunamos eteriu ir maišomos su 40 % vand.natrio hidroksido tirpalu. Gautas mišinys ekstraguojamas dichlormetenu, ekstraktas praplaunamas sūrymu ir džiovinamas, o tirpiklis pašalinamas. Gaunama liekana, kuri perkristalizuojama iš heksano, gaunant 1,1-dimetil-2-(2-morfolinofenil)-guanidiną (lyd.temp. 144-145°C).

271 Pavyzdys

2,7 g 4-(2-amino-4-metoksikarbonilfenil)-morfolino, 1 g N,N-dimetilcianamido ir 15 ml m-krezolio 10 valandų virinama 90-95°C temperatūroje. Pridedama ledo, o reakcijos mišinys pašarminamas 2N HCl iki pH 4 ir ekstraguojamas eteriu. Vandėninis sluoksnis atšaldomas, pašarminamas iki pH 8 kietu natrio bikarbonatu, o po to ekstraguojamas dichlormetenu. Ekstraktas džiovinamas, tirpiklis pašalinamas, gaunant riebalinę liekaną, kuri išveloma chromatografiškai per neutralų molžemį, išplaunant metanolio-dichlormetano mišiniu (1:99), Gaunamas 1,1-dimetil-2-(5-metoksikarbonil-2-morfolinofenil)-guanidinas (lyd.temp. 152-154°C).

272 Pavyzdys

10,6 g 1-(2-morfolinofenil)-tiokarbamido suspenduojama 80 ml verdančio vandens ir pridedama 25,2 g kalio hidroksido 70 ml karšto vandens. Mišinys pakaitinamas iki 90°C ir pridedama 17,5 g švino aceto trihidrato alikvotinių dalių,

80 ml vandens ir mišinys 10 minučių virinamas su grįžtamu šaldytuvu, o po to atšaldomas iki kambario temperatūros. Mišinys filtruojamas, o filtratas parūgštinamas acto rūgštimi iki pH 6. Po to filtruojama, praplaunama vandeniu, o susidariusi kieta medžiaga perkristalizuojama iš etilacetato. Gaunamas N-(2-morfolinofenil)-cianamidas (lyd.temp. 175-176°C).

N,N-(2-morfolinofenil)-cianamidas 4 valandas virinamas su grįžtamu šaldytuvu 15 ml 33 % etanolinio dimetilamino tirpalo. Po to mišinys atšaldomas, o tirpiklis nugarinamas, gaunant lėkaną, kuri suspenduojama 20 % vand.natrio hidroksido tirpale. Suspensija ekstrahuojama dichlormetanu (3x20 ml), ekstraktai praplaunami vandeniu, po to sūrymu, išdžiovinami ir nugarinami. Susidaręs produktas perkristalizuojamas iš heksano, gaunant 1,1-dimetil-2-(2-morfolinofenil)-guanidiną (lyd.temp. 142-143°C).

273-285 Pavyzdžiai

Pagal 272 pavyzdyje aprašytą metodiką P gramų N-(2-morfolinofenil)-cianamido virinama T valandų su grįžtamu šaldytuvu su 0 g amino HNR_5R_6 ir R ml etanolio, gaunant 10 lentelėje pateiktus junginius.

10 Lentelės nuorodos

(32), (38), (44) ir (45) nuorodos yra pateiktos aukščiau.

(72) Reagentu naudojama 20 ml 33 % etanolinio metilamino tirpalo.

(73) Reakcija vykdoma 90-95°C temperatūroje.

(74) Produktas išskiriamas monofumarato formos, kuri

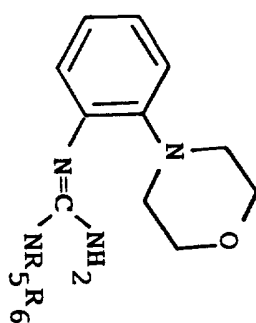
perkristalizuojama iš metanolio-eterio mišinio (2:3).

(75) Produktas perkristalizuojamas iš heksano-etilacetato mišinio (1:1).

(76) Reakcija vykdoma kambario temperatūroje 2 valandas, o po to 20 minučių 90-95°C temperatūroje.

(77) Produktas perkristalizuojamas iš etilacetato-heksano mišinio (3:7).

(78) Reakcija 4 valandas vykdoma kambario temperatūroje, o po to 4 valandas virinama su grįžtamu šaldytuvu.



10 Lentelė

	Pavyzdys	P	Q	R	T	R ₅	R ₆	Lyd. temp. (°C)	Muorodas
112	273	2.5			2	H	Me	171-172	(72)(73)(74)
	274	2	1.3	15	1	H	Et	103-105	(75)
	275	2	2.2	15	3	H	Bu	114-116	(44)(73)
	276	2	3.4	20		Me	Et	103-132	(76)(32)
	277	4	6	25	1	Me	CH ₂ CH ₂ SMe	230(susk.)	(45)(73)
10	278	3	4.6	30	1.25	Me	CH ₂ CH ₂ OMe	192-193	(38)
	279	2	2.2	10	1,5	Me	alilas	125	(73)(77)
	280	4	6.2	30	1.5	Et	CH ₂ CH ₂ OMe	168-170	(38)
	281	4	2.5	25	2	alilas	alilas	188-190	(73)(38)

10 Lentelės tęsinys

Pavyzdys	P	Q	R	T	R ₅	R ₆	Lyd. temp. (°C)	Nuorodos
282	5	5	50	2	-(CH ₂) ₂	NMe(CH ₂) ₂ -	146-147	(32)
283	2	1.7	20	6	-CH ₂	CHMeOCHMeCH ₂ -	175-177	(44)
284	4	4.1	40	3	-(CH ₂) ₂	CHMe(CH ₂) ₂ -	133-135	(32)
285	3	22	40		-(CH ₂) ₂	S(CH ₂) ₂ -	148-150	(32)(78)

8,5 g 4-(2-amino-4-chlorfenil)-morfolino veikiamą 4,6 ml tiofosgeno 25 ml dioksano ir 100 ml vandens 30 minučių 0°C temperatūroje ir tris valandas kambario temperatūroje. Gaunamas 5-chlor-2-morfolinofenilizotiocianatas, gelsvos spalvos kieta medžiaga (lyd.temp. $86-87^{\circ}\text{C}$).

10 g 5-chlor-2-morfolinofenilizotiocianato veikiamą 60 ml 33 % spiritinio amoniako tirpalo kambario temperatūroje, gaunant 1-(5-chlor-2-morfolinofenil)-tiokarbamidą, gelsvos spalvos kieta medžiagą (lyd.temp. $174-175^{\circ}\text{C}$).

5,97 g 1-(5-chlor-2-morfolinofenil)-tiokarbamido, suspenduoto 40 ml vandens, 12,6 g kalio hidroksido 35 ml vandens ir 8,75 g švino acetato trihidrato 40 ml vandens mišinys 15 minučių virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Gaunamas N-(5-chlor-2-morfolinofenil)-cianamidas, baltos spalvos kieta medžiaga (lyd.temp. $305-308^{\circ}\text{C}$).

Analogiškai, pagal 272 pavyzdyje aprašytą metodiką, 2,3g N-(5-chlor-2-morfolinofenil)-cianamido 10 ml etanolio ir 6 ml 33 % etanolinio dimetilamino tirpalo virinama 4 valandas su grįžtamu šaldytuvu. Produktas perkristalizuojamas iš hek-sano, gaunant 1,1-dimetil-2-(5-chlor-2-morfolinofenil)-guanidiną (lyd.temp. $135-138^{\circ}\text{C}$), kuris paverčiamas fumaratu ir perkristalizuojamas iš metanolio (lyd. temp. $223-225^{\circ}\text{C}$).

287 Pavyzdys

6 g 5-fluor-2-morfolinoanilino ir 5,2 g tiofosgeno 20 ml dioksano ir 40 ml vandens mišinys 15 minučių maišomas 0°C temperatūroje ir 1 valandą kambario temperatūroje. Gaunama lieka-

na, kuri ekstraguojama dichlormetanu, gaunant riebalinį skystį, kuris išvalomas chromatografiškai per silikagelį (100-200 ak), išplaunant etilacetato-heksano mišiniu (1:9). Gaunamas izotiociano rūgšties 5-fluor-2-morfolinofenilo esterio riebalinis skystis.

5,8 g 5-fluor-2-morfolinofenilizotiocianato veikiamame 30 ml 33 % etanolinio amoniako tirpalo 3 valandas kambario temperatūroje, gaunant baltos spalvos kietą medžiagą (lyd. temp. 195-196°C).

5,1 g 1-(5-fluor-morfolinofenil)-tiokarbamido, suspenduoto 36,5 ml vandens, 7,95 g švino acetato trihidrato 36 ml vandens ir 11,45 g kalio hidroksido 32 ml vandens mišinys 25 minutes virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Gaunamas N-(5-fluor-2-morfolinofenil)-cianamidas, baltos spalvos medžiaga (lyd. temp. 168-170°C).

Pagal 286 pavyzdyje aprašytą metodiką 2,2 g N-(5-fluor-2-morfolinofenil)-cianamido 10 ml metanolio ir 6 ml 33 %-nio dimetilemino tirpalo etanolyje mišinys 20 minučių virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Produktas perkristalizuojamas iš heksano, gaunant 1,1-dimetil-2-(5-fluor-2-morfolinofenil)-guanidiną (lyd. temp. 137-138°C), kuris paverčiamas fumaratu ir perkristalizuojamas iš metanolio (lyd. temp. 222-224°C).

288 Pavyzdys

9,4 g 3-metil-2-morfolinoanilino veikiamame 6 ml tiofosgeno 50 ml dioksano ir 200 ml vandens 30 minučių 0°C temperatūroje ir 2 valandas kambario temperatūroje. Susidaro produktas, kuris ekstrahuojamas dichlormetanu, gaunant 3-metil-2-morfoli-

nofenil-izotiocianatą, raudonos spalvos riebalinį skystį.

8 g 3-metil-2-morfolinofenilizotiocianato 5 ml etanolio veikiama 60 ml sotaus amoniako tirpalu etanolyje 4 valandas kambario temperatūroje. Gaunamas 1-(3-metil-2-morfolinofenil)-tiokarbamidas (lyd.temp. 178-179°C).

6 g 1-(3-metil-2-morfolinofenil)-tiokarbamido, suspenduoto 40 ml vandens, 9 g švino acetato trihidrato 40 ml vandens, 13,5 g kalio hidroksido 35 ml vandens mišinys 1 valandą virinamas 90-95°C temperatūroje. Susidaręs produktas perkristalizuojamas iš etilacetato, gaunant N-(3-metil-2-morfolinofenil)-cianamidą (lyd.temp. 137-138°C).

Analogiškai, pagal 286 pavyzdys aprašytą metodiką, 2,5 g N-(3-metil-2-morfolinofenil)-cianamido 8 ml etanolio ir 3,5 ml 33 % etanolinio dimetilamino tirpalo 1 valandą virinama su grįžtamu šaldytuvu. Į reakcijos mišinį papildomai pridedama 3,5 ml 33 % etanolinio dimetilamino tirpalo ir mišinys 1 valandą virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Susidaręs produktas perkristalizuojamas iš heksano, gaunant 1,1-dimetil-2-(3-metil-2-morfolinofenil)-guanidiną (lyd.temp. 100°C), kuris paverčiamas monofumaratu ir perkristalizuojamas iš metanolio-eterio mišinio (1:1) (lyd.temp. 180°C).

289 Pavyzdys

4,7 g 4-metoksi-2-morfolinoanilino veikiama 2,9 g tiofosgeno 25 ml dioksano ir 75 ml vandens 30 minučių 0°C temperatūroje ir 3 valandas kambario temperatūroje. Gaunama liekana, kuri ekstrahuojama dichlormetanu. Susidaro 4-metoksi-

2-morfolinofenilizotiocianato riebalinis skystis.

4,1 g 4-metoksi-2-morfolinofenilizotiocianato veikiamą 30 ml sotaus amoniako tirpalo etanolyje 24 valandas kambario temperatūroje. Gaunamas 1-(4-metoksi-2-morfolinofenil)tio-karbamidas (lyd. temp. 175 °C).

3,8 g 1-(4-metoksi-2-morfolinofenil)tiokarbamido, suspenduoto 26 ml vandens, 5,7 g švino acetato trihidrato 26 ml vandens ir 8,4 g kalio hidroksido 24 ml vandens 30 minučių virinama 90-95 °C temperatūroje. Gaunamas N-(4-metoksi-2-morfolinofenil)cianamidas.

1,9 g N-(4-metoksi-2-morfolinofenil)cianamido ir 2,5 ml 33 %-nio dimetilamino etanolyje 15 minučių virinama su grįžtamu šaldytuvu. Susidaręs produktas perkristalizuojamas iš heksano, gaunant 1,1-dimetil-2-(4-metoksi-2-morfolinofenil)-guanidiną (lyd. temp. 135 °C).

290 pavyzdys

4,1 g 5-izobutil-2-morfolinoanilino hidrochlorido, 1,77 g N,N-dimetilcianamido ir 15 ml meta-krezolio mišinys 6 valandas virinamas 90-95 °C temperatūroje. Gaunama liekana, kuri ekstrahuojama karštu heksanu, spalva pašalinama medžio anglimi ir išvaloma chromatografiškai per molžemį, išplaunant metanolio-dichlormetano mišiniu (2:98). Gautas produktas kristalizuojamas iš etilacetato-heksano mišinio (1:3). Iškritusios nuosėdos pašalinamos filtruojant, o filtratas sausai išgarinamas, gaunant liekaną, kuri perkristalizuojama iš etilacetato-heksano mišinio (1:3), gaunant 1,1-dimetil-2-(5-izobutil-2-morfolinofenil)guanidiną.

291 Pavyzdys

5,6 g natrio chlorido, 0,2 g vario chlorido (I), 0,34 g vario chlorido (II) dihidrato sudedama į 3,75 g natrio karbonato tirpalą 25 ml vandens. Mišinys atšaldomas iki 20°C ir per 15 minučių supilamas 6 g N-(2-morfolinofenil)-tiokarbamido 45 ml dichlormetano tirpalas. Tirpalas pašildomas iki 40°C ir toje temperatūroje laikomas 4,5 valandas. Į tirpalą pridedama 100 ml vandens ir 200 ml dichlormetano, ir mišinys 10 minučių maišomas. Organinis sluoksnis atskiriamas, o vandeningis sluoksnis praplaunamas dichlormetanu. Organiniai sluoksniai sujungiami ir prapleunami sūrymu, po to išdžiovinami. Tirpiklis pašalinamas, gaunant liekaną, kuri maišoma su 100 ml 20 %-nio vandeninio natrio hidroksido tirpalo ir virinama virš vandens vonios. Mišinys filtruojamas, filtratas praplaunamas vandeniu, parūgštintu acto rūgštimi iki pH 4 ir ekstrahuojamas dichlormetanu. Ekstraktas praplaunamas sūrymu, išdžiovinamas, o tirpiklis pašalinamas. Gaunama liekana, kuri išvaloma chromatografiškai per molžemį, išplaunant heksanu su vis didesniais etilacetato priedais (iki 30 %) (poliškumui padidinti). Gaunamas N-(2-morfolinofenil)-cianamidas (lyd. temp. 175-176°C).

1,5 g N-(2-morfolinofenil)-cianamido ir 12 ml 33 %-nio etanolinio dimetilamino tirpalo mišinys 4 valandas virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Tirpiklis pašalinamas, gaunant liekaną, į kurią pridedama 100 ml dichlormetano ir 50 ml sūrymo. Mišinys 5 minutes maišomas, organinis sluoksnis atskiriamas

ir džiovinamas, o tirpiklis pašalinamas. Susidaręs produktas perkristalizuojamas iš heksano, gaunant 1,1-dimetil-2-(2-morfolinofenil)-guanidiną (lyd.temp. 144-145°C).

292 Pavyzdys

1,3 g 1,1-dimetil-2-(5-metiltio-2-morfolinofenil)-guanidino laisvo šarmo, gauto iš produkto pagal 253 pavyzdyje aprašytą metodiką, 1 g natrio metaperjodato, 10 ml metanolio ir 4 ml vandens 20 valandų laikoma aplinkos temperatūroje. Susidaręs produktas perkristalizuojamas iš etilacetato, gaunant 1,1-dimetil-2-(5-metilsulfinil-2-morfolinofenil)-guanidiną (lyd.temp. 160-161°C).

293 Pavyzdys

6,2 g 1-metil-2-(2-morfolinofenil)-tiokarbamido 30 ml dichlormetano tirpelas per 15 minučių sudedamas į maišomą 3,75 g natrio karbonato 25 ml vandens tirpalą, 5,6 g natrio chlorido, 0,2 g vario chlorido (I), 0,34 g vario chlorido (2) dihidrato ir 0,6 g benziltrimetilamonio chlorido mišinį. Gautas mišinys 2 valandas maišomas, po to pridedama 2,4 g natrio chlorido ir 0,4 g benziltrimetilamonio chlorido ir mišinys 1,5 valandas maišomas. Pridedama 200 ml dichlormetano ir 50 ml vandens, o vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas dichlormetanu (2x100 ml). Ekstraktai sujungiami, praplaunami sūrymu, išdžiovinami ir filtruojami, o tirpiklis pašalinamas. Liekana išvaloma chromatografiškai per silikagelį, išplaunant heksanu, o po to etilacetato-heksano mišiniu (1:4). Gaunamas N-metil-N¹-(2-morfolinofenil)-karbodiimidas (lyd.temp. 67-68°C).

1 g N-metil-N¹-(2-morfolinofenil)-karbodiimido, 0,5 g n-butilamino ir 5 ml tret-butanolio mišinys 4 valandas virinamas 90-95°C temperatūroje. Tirpiklis nugarinamas, o liekana ištirpinama 100 ml dichlormetano. Gautas tirpalas praplaunamas vandeniu, išdžiovinamas ir filtruojamas, o tirpiklis pašalinamas. Gaunamas 1-(n-butyl)-2-(2-morfolinofenil)-3-metilguanidinas, kuris paverčiamas jo fumaratu (lyd.temp. 178-179°C).

294-300 Pavyzdžiai

Analogiškai, pagal 2 pavyzdyje aprašytą metodiką, žemiau pateikti produktai paverčiami jų fumaratais, kurie perkristalizuojami iš nurodytų tirpiklių:

Pavyzdys	Pradinis pavyzdys	Perkristalizavimo tirpiklis	Lyd.temp. fumar. druskos (°C)
294	133	metanolio-eterio mišinys(1:2)	173-175
295	134	metanolio-eterio mišinys(1:2)	183-184
296	167	metanolio-eterio mišinys(2:1)	192-193
297	175	metanolio-eterio mišinys(1:1)	159-160
298	200	propan-2-olis	142-143
299	201	metanolio-eterio mišinys(1:1)	151-152
300	204	metanolio-eterio mišinys(1:2)	170-171

301 Pavyzdys

19,2 g 2-morfolinoanilino hidrochlorido, 80 ml metakrezolio ir 9,45 g dimetilcianamido mišinys 5 valandas virinamas 100°C temperatūroje. Mišinys atšaldomas ir į jį pridedama

300 ml 40 % , vand.natrio hidroksido tirpalo ir 300 g ledo. Po to pridedama 300 ml vandens, o gauta kieta medžiaga filtruojama, praplaunama vandeniu ir ištirpinama dichlormetane. Tirpalas džiovinamas, o tirpiklis pašalinamas. Liekana perkristalizuojama iš heksano, gaunant 1,1-dimetil-2-(2-morfolinofenil)-guanidiną (lyd.temp. 142-143°C).

302-304 Pavyzdžiai

Laisvo šarmo formos produktas, gautas pagal 175, 248 ir 300 pavyzdžius, veikiamas metanolyje (+)- vyno rūgštimi. Gaunami sekantys junginiai, kurie perkristalizuojami iš metanolio:

302. 4-(2-/1-(2-oksietil)-2-imidozolidinilidenamino/-fenil)- morfolinas, monotartratas (lyd.temp. 147-148°C).

303. 1,1-dimetil-2-(5-metil-2-morfolinofenil)-guanidinas, monotartratas (lyd.temp. 183-184°C).

304. 1,1-dimetil-2-(2-morfolinofenil)-guanidinas, monotartratas (lyd,temp. 184-185°C).

305 ir 306 Pavyzdžiai

Metanolis ir acetilo chloridas veikiamas, gaunant vandenilio chloridą, kuris reaguoja su produktais, gautais pagal 248 ir 301 pavyzdį, susiderant žemiau nurodytiems produktams. Produktai perkristalizuojami iš tirpiklių, pateiktų skliaustuose:

305. 1,1-dimetil-2-(5-metil-2-morfolinofenil)-guanidino monohidrochloridas (lyd.temp. 161-162°C), (izopropanolio-eterio mišinys (1:1)).

306. 1,1-dimetil-2-(2-morfolinofenil)-guanidino monohidrochloridas (lyd.temp. 200-201°C), (izopropanolis).

307 Pavyzdys

Pagal 301 pavyzdžio metodiką gautas produktas acetone veikiamas koncentruota sieros rūgštimi. Susidaręs produktas perkristalizuojamas iš metanolio-eterio mišinio (1;1), gaunant 1,1-dimetil-2-(2-morfolinofenil)-guanidino pusiausulfatą.

308 Pavyzdys

Produktas, gautas pagal 301 pavyzdį, veikiamas pamo rūgštimi, gaunant 1,1-dimetil-2-(2-morfolinofenil)-guanidino pusiaupamoatą (lyd.temp. 158-160°C).

309 Pavyzdys

4,6 g 1,3-dimetil-2-imidazolidinono 40 ml benzolo, 3,8 g 4-(4-aminobenzil)-morfolino 20 ml benzolo ir 3,6 ml fosforo oksichlorido mišinys 20 valandų virinamas 65-70°C temperatūroje. Susidaręs produktas perkristalizuojamas iš heksanų, gaunant 4-/2-(1,3-dimetil-2-imidazolidinilidenamino)-benzil-/morfoliną.

310 Pavyzdys

10,95 g 1,3-dimetil-2-imidazolidinono 100 ml benzolo, 13,6 g 4-(2-amino-4-chlorbenzilo)-morfolino 50 ml benzolo ir 8,8 ml fosforo oksichlorido mišinys 3 valandas virinamas 60-65°C temperatūroje. Gaunamas riebalinis skystis išvalomas chromatografiškai per molžemį, išplaunant heksanu, heksanodichlormetanu (1:1) ir po to dichlormetanu. 3,2 g gauto produkto ištirpinama 50 ml metanolio ir apdirbama 1,2 g fumaro

rūgšties. Junginys perkristalizuojamas iš metanolio-eterio mišinio (1:1), gaunant 4-/4-chlor-2-(1,3-dimetil)-2-imidazolidinilidenamino)-benzil/-morfolino monofumaratą (lyd.temp. 169-170°C).

311 Pavyzdys

10,6 g 4-(2-aminobenzil)-morfolino dihidrochlorido ir 4,2 g N,N-dimetilcianamido 40 ml m-krezolio 13 valandų virinama 90-95°C temperatūroje, gaunant kieta medžiagą (lyd.temp. 120-121°C), kurios dalis (2 g) ištirpinama 15 ml metanolio. Tirpalas apdirbamas 0,9 g fumaro rūgšties, susidarant produktui, kuris perkristalizuojamas iš propan-2-olio. Gaunamas N,N-dimetil-N¹-(2-morfolinometilfenil)-guanidino monofumaratas (lyd.temp. 164-165°C).

312 Pavyzdys

6,8 g 4-(2-aminobenzil)-morfolino, 4,3 g 4-cianomorfolino ir m-krezolio mišinys 12 valandų virinamas 90-95°C temperatūroje. Gaunamas produktas perkristalizuojamas iš heksano, gaunant N-(2-morfolinometilfenil)-morfolin-4-karboksamidiną (lyd.temp. 118-119°C). Pastarasis paverčiamas jo difumaratu, kuris perkristalizuojamas iš propan-2-olio (lyd.temp. 166-167°C).

313 Pavyzdys

Į maišomą 10,3 g N-etil-N-(2-metoksietil) amino 80 ml bevand. benzolo tirpalą, atšaldytą ledo vonioje iki 5°C, per 10 minučių pridedama 5,3 g ciano bromido 20 ml bevand. benzolo tirpalo. Reakcijos mišinio temperatūra pakeliama iki

aplinkos temperatūros ir mišinys maišomas per naktį. Po to tirpiklis pašalinamas po spaudimu, o liekana 4 kartus ekstrahuojama bevandeniu eteriu (4x25 ml). Organiniai ekstraktai išdžiovinami natrio sulfatu, filtruojami, o tirpiklis pašalinamas. Gaunama 6,3 g N-etil-N-(2-metoksietil)-cianamido, gelsvo riebalinio produkto.

2 g N-(2-aminofenil) morfolino hidrochlorido, 2,5 g N-etil-N-(2-metoksietil) cianamido ir 15 ml m-krezolio mišinys 8 valandas virinamas 90-95°C temperatūroje. Po to pridedama 2,5 g N-etil-N-(2-metoksietil) cianamido ir 20 valandų papildomai virinama. Tirpiklis pašalinamas, gaunant gelsvą riebalinę medžiagą, kuri išvaloma chromatografiškai per 80 g neutralaus aliuminio oksido, išplaunant dichlormetanu, o po to 1 % metanolio-dichlormetano. Gaunama 1 g bespalvės riebalinės medžiagos, kuri veikiama 0,38 g fumaro rūgšties 10 ml metanolio ir perkristalizuojama iš metanolio-eterio mišinio (1:2). Gaunama 0,8 g N-etil-N-(2-metoksietil)-N¹-[2-(4-morfolino) fenil] guanidino monofumarato, bespalvės kietos medžiagos (lyd. temp. 170-171°C).

314 Pavyzdys

Šiame pavyzdyje pateikiamas šio išradimo junginių panaudojimas, ruošiant farmacines kompozicijas. Terminas "aktyvus junginys" reiškia bet kokią šio išradimo junginį, ypač tą, kuris yra gelutinis bet kurio iš pateiktų pavyzdžių produktas.

a) Kapsulės

Susmulkinama ir sumaišoma 10 sv. dalių aktyvaus junginio ir 240 sv. dalių laktozės. Mišiniu užpildomos kietos

želatininės kapsulės, kiekvienoje iš kurių yra standartinė dozė arba dalis aktyvaus junginio standartinės dozės.

b) Tabletės

Tabletės paruošiamos iš sekančių komponentų:

	<u>Svorio dalys</u>
aktyvus junginys, gautas	
pagal 1 pavyzdį	10
laktozė	190
kukurūzų krakmolas	22
polivinilpirolidonas	10
magnio stearatas	3

Aktyvus junginys, laktozė ir dalis krakmolo susmulkinami, sumaišomi, o gauta masė granuliuojama su polivinilpirolidonu etanolyje. Sausos granulės sumaišomos su magnio stearatu ir krakmolo likučiais. Po to mišinys presuojamas tabletavimo mašina, gaunant tabletes; kiekvienoje iš jų yra standartinė aktyvaus junginio dozė arba dalis standartinės dozės.

c) Tabletės su tirpstančiu žarnyne apvalkalu

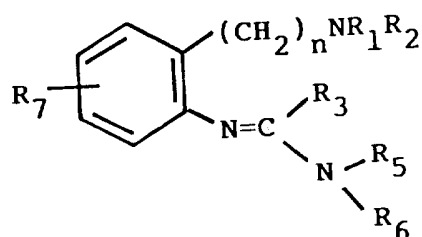
Tabletės ruošiamos pagal metodą, aprašytą punkte b). Tabletės padengiamos tirpstančiu žarnyne apvalkalu tradiciniu būdu, naudojant 20 % celiuliozės acetato ftalato ir 3 % dietilftalato tirpalą etanolio-dichlormetano mišinyje (1:1).

d) Žvakutės

100 sv. dalių aktyvaus junginio sumaišoma su 1300 sv. dalių trigliceridinio žvakučių pagrindo ir mišinys formuojamas žvakučių pavidalo; kiekvienoje iš jų yra terapiškai efektyvus aktyvaus komponento kiekis.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, kurio formulė (I):

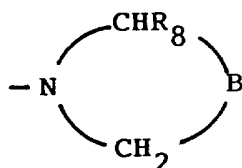


(I)

ir jo farmaciškai tinkamos druskos,

kur $n=0$ arba 1 ;

kur R_1 ir R_2 , vienodi arba skirtingi, yra a) C_1-C_3 alifatinė grupė, nebūtinai pakeista metoksi grupe, b) C_3-C_7 cikloalkilas arba c) R_1 ir R_2 kartu su azoto atomu, su kuriuo jie sujungti, sudaro nebūtinai pakeistą heterociklinį žiedą (II):

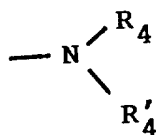


(II)

kur R_3 yra H arba C_{1-3} alkilas, o B yra 2-4 anglies atomų alkileno grupė, nebūtinai pertraukta deguonimi, siera, sulfonilu arba azotu, nebūtinai pakeistu alkilo grupe, turinčia 1-3 anglies atomus, be to alkileno grupė nebūtinai pakeista

viena arba daugiau alkilo grupių, turinčių 1-3 anglies atomus, arba dviejų gretimų anglies atomų pakaitai alkileno grupėje sudaro benzolo žiedą, arba B yra trijų anglies atomų alkenileno grupė;

R_3 yra tiesi arba šakota alkilo grupė, turinti 1-7 anglies atomus arba cikloalkilo grupė, turinti 3-7 anglies atomus, arba grupė (III):

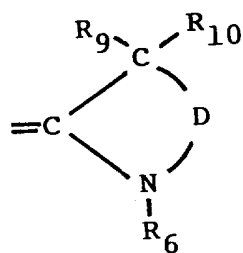


(III)

kur R_4 ir R_4^1 , vienodi arba skirtingi, yra vandenilio atomas arba alkilo grupė, turinti 1-4 anglies atomus; R_5 yra vandenilio atomas arba tiesi arba šakota 1-4 anglies atomų alifatinė grupė, be to alifatinė grupė nebūtinai pakeista metoksigrupe; R_6 yra a) vandenilio atomas, b) 1-6 anglies atomų tiesi arba šakota alifatinė grupė, nebūtinai pakeista oksigrupe arba jos acilintas darinys, 1-3 anglies atomų alkoksigrupė, alkiltiogrupė, turinti 1-3 anglies atomus, nebūtinai alkilinta aminogrupė, 3-7 anglies atomų karbociklinė grupė arba cianogrupė, arba c) 3-7 anglies atomų cikloalkilo žiedas;

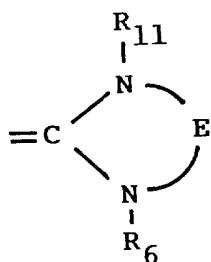
su sąlyga, jei NR_1R_2 yra dialkilamino grupė, o R_3 yra (III) formulės grupė, tai bent vienas iš R_4 , R_4^1 , R_5 arba R_6 nėra vandenilis, arba grupė R_3 ir grupė R_5 kartu su anglies ir

azoto atomais, su kuriais jie sujungti, sudaro heterociklinį žiedą (IV):



(IV)

kur R_6 yra pažymėta aukščiau, R_9 ir R_{10} , vienodi arba skirtingi, yra vandenilio atomas arba 1-4 anglies atomų alkilo grupė, nebūtinai pakeista metoksigrupe, o D yra oksietileno grupė, kurioje deguonies atomas sujungtas su anglies atomu, nešančiu R_9 ir R_{10} grupes, arba 2-5 anglies atomų alkileno grupė, nebūtinai pakeista viena ar daugiau 1-3 anglies atomų alkilo grupių; arba R_3 ir R_5 kartu su anglies ir azoto atomais, su kuriais jie sujungti, sudaro heterociklinį žiedą (V):



(V)

kur R_6 yra pažymėta aukščiau, o R_{11} yra vandenilio atomas arba 1-2 anglies atomų alkilo grupė, o E yra 2-4 anglies atomų alkileno grupė, nebūtinai pakeista viena ar daugiau 1-3 anglies atomų alkilo grupių;
arba R_5 ir R_6 kartu su azoto atomu, su kuriuo jie sujungti, sudaro heterociklinį žiedą (VI)



(VI)

kur G yra 4-5 anglies atomų alkileno grupė, nebūtinai pertraukta deguonimi, siera arba azotu, nebūtinai pakeistu 1-3 anglies atomų alkilo grupe, be to alkileno grupė nebūtinai pakeista viena ar daugiau 1-3 anglies atomų alkilo grupių, o R_7 yra vandenilio atomas arba vienas ar daugiau galimų pakaitų, pasirinktų iš halo, alkilo grupių, turinčių 1-4 anglies atomus, nebūtinai pakeistų metiltiogrupių, 1-3 anglies atomų alkoksigrupių, 1-3 anglies atomų alkiltiogrupių, 1-3 anglies atomų alkilsulfinilo grupių, 1-3 anglies atomų alkilsulfonilo grupių, alkoksikarbonilo grupių, turinčių du arba tris anglies atomus, trifluormetilo ir cianogrupės.