



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 90108619.3

[51] Int.Cl⁵

C07D249/14

[43] 公开日 1991年5月8日

[22] 申请日 90.10.25

[30] 优先权

[32] 89.10.25 [33] HU [31] 5428/89

[71] 申请人 埃吉斯药物工厂

地址 匈牙利布达佩斯

[72] 发明人 约瑟夫·巴考兹 约瑟夫·雷特
拉贾罗·邦高 路扎·比陶兹
伊斯特凡·嘎萨依 弗里吉斯·过根易
马顿·非克特
爱尼克·泽特·尼·其泽利
玛利亚·泽西·尼·和歌度丝
伊斯特凡·吉尔特岩

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
代理部
代理人 任宗华

C07D401/04 C07D413/04
A61K 31/41 A61K 31/44

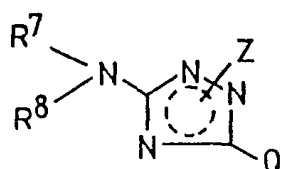
说明书页数: 29 附图页数:

[54] 发明名称 新的三唑基酰胺衍生物及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及新的三唑基酰胺衍生物及其制备方法。式(I)新的三唑基酰胺衍生物或其药学上可接受的加成盐具有有价值的抗心绞痛和/或抑制胃溃疡性能并可用于治疗。式中的 Q、Z、R⁷ 和 R⁸ 详见说明书。

1. 通式 (I) 的三唑基酰肼衍生物及其药学上可接受的盐类:



(I)

式中:

Q 代表氢或被 C1-4 烷基任意取代的杂环基, 或通式为 SR_1 的基团, 其中 R_1 代表 C1-4 烷基或苯基-(C1-4 烷基), 或通式为 NR_2R_3 的基团, 其中 R_2 和 R_3 分别代表氢、直链或支链 C1-6 烷基或 C2-6 链烯基;

Z 代表氢或式 $(C=X)-(N-R_4)-NR_5R_6$ 基团, 其中 X 代表氧或硫, R_4 , R_5 和 R_6 分别代表氢或 C1-4 烷基;

R_7 代表氢, C1-4 烷基或苯基-(C1-4 烷基)(可被一个或多个卤原子任意取代),

R_8 代表氢或式 $(C=X)-(N-R_4)-NR_5R_6$ 的基团, 其中 X, R_4 , R_5 和 R_6 如上所述定义,

条件是, 若 Z 代表式 $(C=X)-(N-R_4)-NR_5R_6$ 基团, 则 R_8 代表氢, 若 Z 代表氢, 则 R_8 代表式 $(C=X)-(N-R_4)-NR_5R_6$ 基团。

2.按权利要求1所述的化合物和其药学上可接受的加成盐，其中Q代表吗啉代，甲硫基，二甲基氨基或N-甲基-哌嗪基，R⁷和R⁸分别代表氢。

3.按权利要求1通式(I)的下列化合物及其药学上可接受的加成盐：

1-(5-氨基-3-吗啉代-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-甲基-硫代碳酰肼；

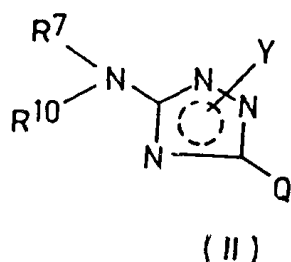
1-(5-氨基-3-甲硫基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-硫代碳酰肼；

1-(5-氨基-3-N-甲基哌嗪基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-硫代碳酰肼

1-(5-氨基-3-吗啉代-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N,N'-二甲基-硫代碳酰肼。

4.制备通式(I)化合物的方法，其特征在于：

a)使通式(II)三唑基酯：

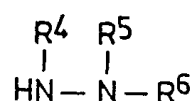


式中：Y代表氢或式(C=X)-XR⁹基团，其中X如上定义，R⁹为被一个或多个卤原子任意取代的C1-4烷基或苯基；

R_7 和 Q 如上定义;

R10代表氢或式 $(C=X)-XR9$ 基团, 条件是, 若Y代表氢, 则R10代表式 $(C=X)-XR9$ 基团 (其中X和R9如上定义), 若Y代表式 $(C=X)-XR9$ 基团, 则R10代表氢;

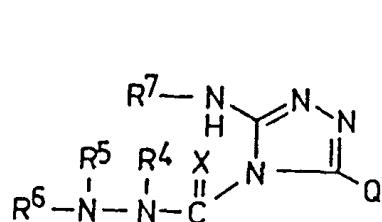
与通式 (Ⅲ) 胍衍生物反应:



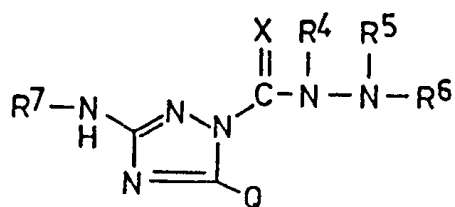
(iii)

式中 R_4, R_5 和 R_6 如上定义; 或者

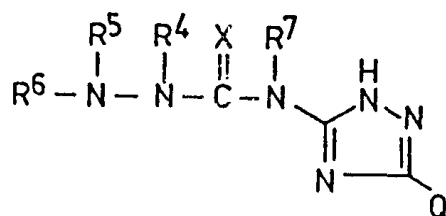
b) 为了制备代表通式 (I) 的子化合物, 通式为 (I b)、(I c) 和 (I d) 的异构体化合物,



(1b)

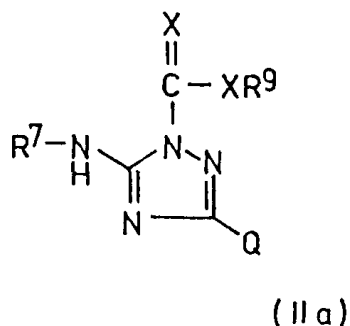


(1c)

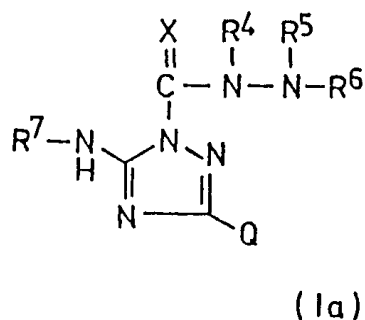


(1d)

使通式 (II a) 三唑基酯:



式中 R^7 , R^9 , X 和 Q 如上定义; 与通式 (III) 胍衍生物反应, 加热所得通式 (I a) 化合物,

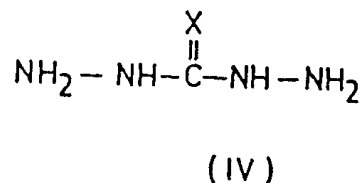


并利用已知方法将异构体彼此分开; 或者

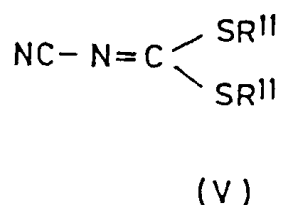
c) 为了制备代表通式 (I) 的子化合物, 通式 (I b)、(I c) 和 (I d) 异构体化合物, 加热通式 (I a) 化合物并按已知方法从所得产物中分离异构体; 或者

d) 为了制备代表通式 (I) 的子化合物, 通式 (I a) 化合物 (其中 R^4 , R^5 , R^6 和 R^7 代表氢, Q 代表式 SR_{11} 基团, R_{11} 代表选择带有一个或多个卤素、C1-4 烷基或硝基取代基的 C1-4 烷

基或苯基-(C1-4 烷基),使通式 (IV) 化合物:



式中X如上定义; 与通式 (V) 化合物反应:



式中R^{II}如上定义; 而且若需要, 将获得的通式 (I) 化合物转化成药学上可接受的盐类, 或者从其酸加成盐中释放出通式 (I) 的碱, 或者将通式 (I) 碱的酸加成盐转化成另外一种酸加成盐。

5.按权利要求4 中的方法a)和b)的方法, 其特征在于, 反应在熔化状态或在对反应物呈惰性的溶剂, 较好在甲醇、2-丙醇、二甲亚砷或苯中, 并按需要在一种碱存在下进行。

6.按权利要求5 所述的方法, 其特征在于, 使反应在0 °C 和190 °C 之间的温度, 较好在20 °C 和110 °C 之间的温度下进行。

7.按权利要求5 或6 所述的方法, 其特征在于, 使反应在一种有机碱, 较好是在三乙胺存在下进行。

8.按权利要求4 中的方法b)和c)的方法, 其特征在于, 在熔融态或在溶剂中, 较好在质子惰性或偶极性质子惰性溶剂中加热通式 (I a) 化合物。

9. 按权利要求4 中的方法b)和c)的方法, 其特征在于, 使通式 (I a)化合物的异构化反应在50℃和250℃之间的温度, 较好在100℃和190℃之间的温度下进行。

10. 按权利要求4 方法d)的方法, 其特征在于, 反应在质子东西溶剂或偶极性质子惰性溶剂中, 较好在甲醇水溶液或二甲基甲酰胺中进行。

11. 按权利要求4 中方法d)和权利要求10的方法, 其特征在于, 使反应在0℃和190℃之间的温度, 较好在50℃和160℃之间的温度下进行。

12. 药物组合物, 包括作为活性组分的至少一种式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 以及混合有适当的惰性固体或液体药物载体。

13. 制备权利要求12的药物组合物的方法, 其特征在于, 使通式 (I) 化合物或其药学上可接受的酸加成盐与适当的惰性固体或液体药物载体混合。

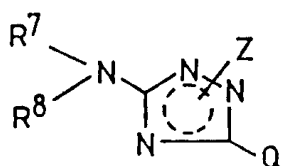
14. 通式 (I) 化合物或其药理学上可接受的酸加成盐在制备具有抗心绞痛和/ 或抑制胃溃疡作用的药物组合物中的应用。

15. 治疗抗心绞痛和/ 或抑制胃溃疡的方法, 其特征在于, 给患者施用有效量的通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐类。

新的三唑基胍衍生物及其制备方法

本发明涉及新的三唑基胍衍生物、其制备方法、含该物质的药用组合物以及将其用于治疗疾病和用于制备适合于治疗所述疾病的药用组合物。

根据本发明，提供了通式为下式 (I) 的新的三唑基胍衍生物及其药用酸加成盐：



(I)

式中：Q表示氢或被C1—C4烷基任意取代的杂环基；或通式为SR₁的基团，其中R₁表示C1-4烷基或苯基-(C1-4烷基)，或通式为NR₂R₃的基团，其中R₂和R₃分别表示氢、直链或支化的C1-6烷基或C2-6链烯基；

Z表示氢或通式为(C=X)-(N-R₄)-NR₅R₆的基团，式中X表示氧或硫，R₄、R₅和R₆分别表示氢或C1-4烷基；

R7 表示氢、C1-4 烷基或苯基-(C1-4 烷基)(被一个或多个卤原子任意取代)；

R8 表示氢或通式为 $-(C=X)-(N-R4)-NR5R6$ 的基团，式中 X、R4、R5 和 R6 的定义同上，条件是当 Z 是通式为 $-(C=X)-(N-R4)-NR5R6$ 的基团时，R8 为氢，而当 Z 是氢时，R8 是通式为 $(C=X)-(N-R4)-NR5R6$ 的基团。

本发明包括所有通式为式 (I) 的化合物的异构体或互变异构体。

本发明的新的化合物具有优异的生物效能和很低的毒性，例如，具有抗心绞痛性、安定—镇静作用、心血管酸分泌抑制作用、胃溃疡抑制作用和抗菌作用，并且还可用作其它药理活性衍生物的原料。

本文所用的“杂环基团”一词是指可由分别含一个或多个氮和/或氧原子的化合物形成的 4—8 元杂环基团或可通过使这种化合物相互之间或与苯发生缩合反应得到的一种基团。这种基团可以是芳族基团，或是部分或全部饱和的基团，并可以带有一个或多个取代基。

这种基团的例子有，例如氮己环基、吗啉基、对二氮己环基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、哒嗪基、异恶唑基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡喃基、或 δ -3-哌啶-1-基。

“烷基”一词则指直链或支化的含 1—4 或 1—6 个碳原子的

饱和脂族烃基，如甲基、乙基、异丁基、叔丁基、正己基、辛基等。

所述“C₂₋₆ 链烯基”是直链或支化链烯基（如乙烯基、烯丙基、2-甲基-烯丙基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、2-戊烯基，2-己烯基等）。

“卤素”一词包括氟、氯、溴和碘原子。

化合物的通式为式（I），式中Q代表吗啉代、甲硫基、二甲氨基或N-甲基哌嗪基及R₇和R₈分别表示氢和其药用酸加成盐时，该化合物的药用性能拥有特殊的价值。

特别推荐的典型通式（I）的化合物是下列衍生物：

1-(5-氨基-3-吗啉代-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-甲基-硫代碳酰肼，

1-(5-氨基-3-甲硫基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-硫代碳酰肼，

1-(5-氨基-3-N-甲哌嗪基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-硫代碳酰肼，

1-(5-氨基-3-吗啉代-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N',N'-二甲基硫代碳酰肼，

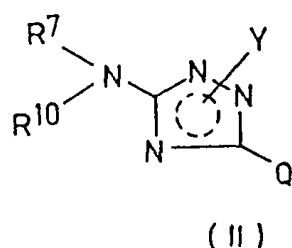
以及它们的药用酸加成盐。

通式（I）的化合物是有机碱，所以它们可被转变为酸加成盐。可用无机酸或有机酸将通式（I）的化合物制成其药用酸的加成盐。可列举的药用酸加成盐的例子有氢卤化物（如氢氯化物或氢溴化物）、碳酸盐、乙酸盐、富马酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、抗

坏血酸盐和酒石酸盐。

进一步根据本发明，提供了一种制备通式 (I) 的化合物及其药用酸加成盐的方法，该方法包括

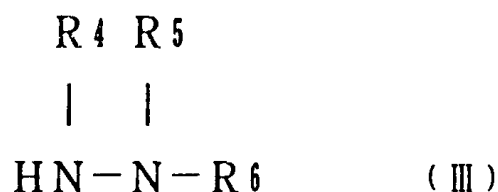
a)使下列通式 (II) 的三唑基酯与通式 (III) 的胍衍生物反应，



式中 Y 表示氢或通式为 $(C=X)-XR_9$ 的基团，其中 X 的定义同上， R_9 是 C1-4 烷基或苯基，(任意取代有 1 个或多个卤原子)，

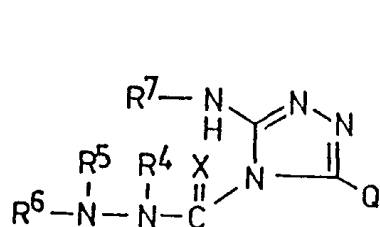
R_7 和 Q 的定义同上，

R_{10} 表示氢或通式为 $(C=X)-XR_9$ 的基团，条件是当 Y 是氢时， R_{10} 是通式为 $(C=X)-XR_9$ 的基团 (其中 X 和 R_9 的定义同上)，而当 Y 是通式为 $(C=X)-XR_9$ 的基团时， R_{10} 是氢，

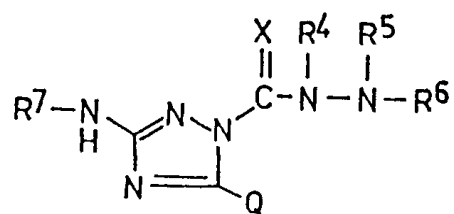


式中 R_4 、 R_5 和 R_6 的定义同上，或

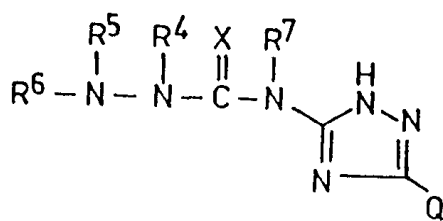
b) 制备通式为式 (I) 子式的 (I b)、(I c) 和 (I d) 的异构体化合物,



(I b)

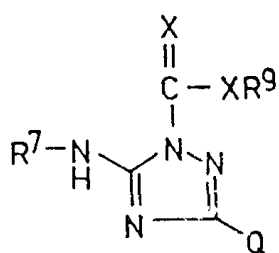


(I c)



(I d)

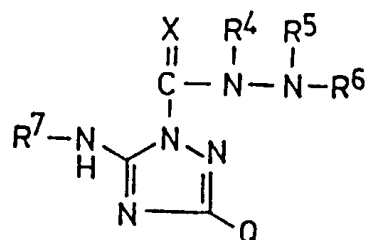
制法是使通式为 (II a) 的三唑基酯与通式 (III) 的胍衍生物反应:



(II a)

式中 R⁷、R⁹、X 和 Q 的定义同上,

加热该反应中得到的通式为 (I a) 的化合物

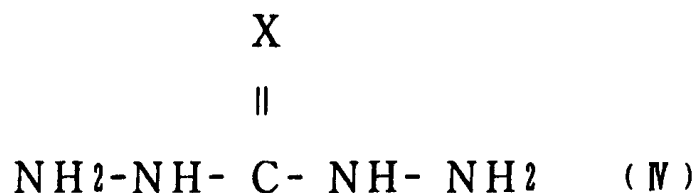


(I a)

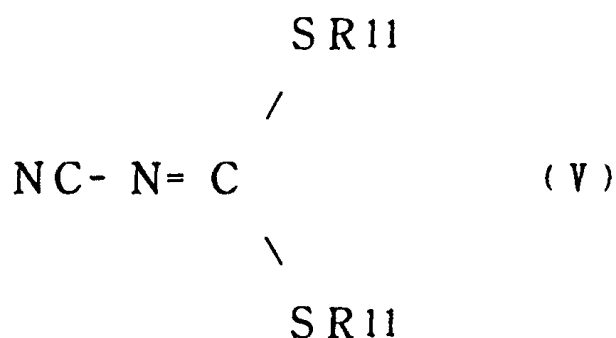
并按本来已知的方法使异构体相互分离；或者

c) 制备通式为式 (I) 的子式 (I b)、(I c) 和 (I d) 的异构体化合物，制法是加热通式为式 (I a) 的化合物，并按本来已知的方法从获得的产物中分离出异构体；或

d) 制备通式为式 (I) 的子式 (I a) 的化合物，式中 R^4 R^5 R^6 和 R^7 表示氢，Q 表示通式为 SR_{11} 的基团，其中 R_{11} 表示 C1-4 烷基或苯基-(C1-4 烷基)(任意取代有一个或多个卤素，C1-4 烷基或硝基取代基)，其制法是使通式为式 (IV) 的化合物与通式为式 (V) 的化合物反应：



式中 X 的定义同上，



式中R^{II}的定义同上；

如果需要，可将得到的式（I）化合物转变为其药用酸加成盐，或由其酸加成盐释放出式（I）的碱，或将式（I）的碱的酸加成盐转变为另一种酸加成盐。

通式（II）和（IIa）的化合物与通式（III）的胍衍生物的反应分别在对反应剂为惰性的溶剂中进行。为此，以使用甲醇、2-丙醇、苯或二甲亚砜为宜。在温度为0至190℃的条件下进行反应，以20至110℃为宜。可在碱存在下（尤以有机碱为佳）进行该反应。

可熔融进行通式（Ia）化合物异构化成为通式（Ib）、（Ic）和（Id）的反应，或在极性或非极性溶剂中进行该反应，在乙酸或二甲基甲酰胺中为宜，温度为50至250℃，以100至190℃为宜。在该反应中，产物为式（Ib）、（Ic）和（Id）化合物的混合物，可按本来已知的方法如色层分离法或分级结晶法将其分离为单独的异构体。

式（IV）和（V）的化合物的反应可在极性溶剂中进行，以在

甲醇水溶液、二甲基甲酰胺或二甲亚砜中进行为宜，温度为0 — 190 °C，以50至160 °C为宜。

可将得到的式 (I) 化合物碱按本来已知的方法转变为酸加成盐。为此，可在惰性溶剂中使该游离碱与相应的酸进行反应。

用作原料的通式 (II) 的三唑基酯是已知化合物，或可按已知化合物的相似方法来制备 (US 3,686,301, DD 105,897)。

通式 (III) 的胍衍生物也是已知化合物 (Belsteins Handbuch der Organischer Chemie 4, 546, Verlag Springer, Berlin, 1922; Ullmann: Encyklopädie der Technischen Chemie 13, p. 95, Verlag Chemie Weinheim, 1977)。

通式 (IV) 的碳酰胍和硫代碳酰胍均为市售产品。

通式 (V) 的化合物也是市售产品，或可按匈牙利专利 184,743 说明书所述方法来制备。

通式 (I) 的化合物仅有极轻微毒性，并具有优异的生物学性能，具有抗心绞痛作用、安定—镇静作用、心血管酸分泌抑制作用，胃溃疡抑制作用和抗菌作用。

通式 (I) 化合物的活性已按下列试验做过检验：

1. 抗心绞痛作用：

方法：Nieschulz, E., Popeniker, K. and Hoffmann, I., Arzneimittel-Forschung, 5, 680 (1955)

在称重为180 — 220 克的小鼠身上做此试验。用氯醛酶—氨基甲酸酯 (70—700 毫克/ 千克ip.) 麻醉。使用探针电极做第二标准导联的心电图，记录下来。用加压剂 (1NE/ kg i.v.) 诱发冠状动

脉闭锁不全。在注射加压剂前后，对比组和治疗组均测出高T波。
在用加压剂处理之前2分钟，静脉注射试验化合物。结果见表I。

表I 抗心绞痛作用

试验化合物 (实施例号)	半数有效量 (ED ₅₀) mg/kg (iv.)
17	0.84
16	0.70
心可定	6.5

2. 抑动作用:

方法: Borsy, J., Csányi, E., Lázár, I.: Arch. Int. Pharmacodyn. 124, 1-2 (1960)

用所试验的化合物按不同剂量对小鼠分组进行口服治疗，每组三只小鼠。服药后一小时，将各试验组放置在Dews装置中。在该装置中，计数30分钟内红外线射线间断的次数。结果见表II。

表II 抑动作用

化合物 (实施例号)	半数致死量 (LD ₅₀)mg/kg	P.O. 治疗指数
1	100	>10
17	70	~5
安宁	270	4.1

3. 对小鼠急性毒性:

方法: Litchfield, J. T., Wilcoxon, F. W.:

Pharmacol. Exp. Ther., 96, 99 (1949)

使用CFLP种白鼠(体重18—22克, 包括雄性和雌性), 每种剂量试验6只白鼠。口服该试验化合物20毫升/千克。服药后观察14天。小鼠于室温下关在塑料笼子中。小鼠随意取用饮水和标准鼠食。按Litchfield and Wilcoxon法测定毒性数据。结果见表III。

表III 对小鼠急性毒性

实施例号	半数致死量 (Ld50)mg/kg P. O.
17	350
16	1000
1	>1000
4	300
9	1000
20	1000

以上数据表明, 某些本发明有代表性的化合物的抗心绞痛的作用与对比物质心可定相比, 为其8或10倍, 作为抑动剂使用也优于对比物质安宁。同时这些化合物仅有轻微毒性。

此外，本发明化合物具有可贵的抗菌性能，尤其具有抗非发酵革兰阴性杆菌属菌种的性能。因此实施例9的化合物对杆菌属菌种具有抑制作用，其测定方法是在500 μ g/孔的浓度下的琼脂扩散法，结果见表N。

表N 实施例9 化合物的抗菌作用

微生物种	HNCMB ⁺ 沉积值	抑制作用 (%)
肠炎沙门菌	10091	17
索氏志贺氏菌	20046	19
乙酸钙不动杆菌	150001	20
铜绿假单胞菌	170006	14
施氏假单胞菌	173008	25
粪产碱菌	140001	23

HNCMB⁺ — 匈牙利全国采集的医用大肠杆菌

4. 小鼠胃分泌物和溃疡试验：

方法：见 Shay, H., Komarou, S. A., Fels. S. S., Meranze, D., Gruenstein, M., Siplet, H.: *Gastroenterology* 5, 45 (1945); Adami, E., Marazzi-Ubertti, E., Tirba, C.: *Arch. Int. Pharmacodyn* 147, 113 (1964)。

使用节食的体重为150 — 250 克的wistar 小鼠，每种剂量使用4 只雄鼠和4 只雌鼠。在试验期间，在乙醚麻醉条件下结扎小鼠的幽门。手术前3 小时，口服规定剂量的试验化合物。对照组则按照同样方法用载体处理。手术后4 小时，用乙醚将小鼠麻醉，切除胃，并分离其容纳物，离心分离后，测出胃液的体积，然后通过用0.1 N的氢氧化钠溶液滴定，来分别测定其游离酸含量和总酸度。放大研究胃粘膜的变化和用按Adami及其合作者的标点法测出的溃疡指数来表征。结果见表V。

表V 对小鼠胃分泌物和溃疡的抑制作用

实施例号	剂 量 mg/kg, P O	相对于对比物的抑制作用%			
		胃液	游离酸	总酸度	溃疡指数
4	60	41	60	50	67
20	50	36	46	36	39
	200	58	91	78	70
Cimetidine	50	22	24	15	18
	200	59	91	71	72

以上数据清楚地表明，本发明化合物的作用达到甚至超过了Cimetidine,而毒性却很低，又由于结构不同，而避免了使Cimetidine 失效的令人讨厌的副作用。

根据本发明，提供了含有至少一种通式（I）的化合物或其药

用酸加成盐作为活性成分与适宜的情性固体或液体药用载体混合而成的药用组合物。

可按本来已知的方法通过将活性成分与适宜的情性固体或液体载体相混合并将该混合物制成盖仑制剂的形式来制备本发明的药用组合物。

本发明的药用组合物可口服（如片剂、丸剂、包衣丸剂、糖衣丸、固体或软明胶胶囊、溶液、乳剂或悬浮液）、非肠道给药（如注射液）或直肠给药（如栓剂）。

为了制备片剂、包衣片剂、糖衣丸和固体明胶胶囊，可使用诸如乳糖、玉米淀粉、马铃薯淀粉、滑石粉、碳酸镁、硬脂酸镁、碳酸钙、硬脂酸或其盐等作为载体。可使用如植物油、动物油、石蜡或适当粘度的多元醇作为软明胶胶囊的载体。可使用诸如含水多元醇（聚乙二醇）、蔗糖或葡萄糖作为溶液和糖浆的载体。注射液可包括如含水醇、多元醇、甘油或植物油作为载体。可使用油、石蜡、动物油或适宜粘度的多元醇制备栓剂。

此外，制药配方中还可含有通常制药工业中使用的助剂如润湿剂、增甜剂、芳香物质、使渗透压变化的盐和缓冲剂等。

推荐以片剂或胶囊的形式使用通式（I）的化合物进行口服治疗。该胶囊或片剂尤以含有0.5 — 500 毫克活性成分为佳。

根据不同的因素，诸如活性成分的活性、患者的情况和年龄、疾病的严重程度等，通式（I）的化合物的日常剂量可在很大范围内变动。口服剂量一般为2 — 5000毫克/天，以5 — 1000毫克/天为佳。应该指出，以上剂量仅是示范性的，投药剂量必须经常由主

治医生来确定。

根据本发明，还提供了使用通式（I）的化合物或其药用盐用于制备特别具有抗心绞痛和/或胃溃疡抑制作用的药用组合物的用途。

另一方面，根据本发明，又提供了一种用于抗心绞痛和/或胃溃疡的抑制治疗的方法，该法包括给患者施用有效量的通式（I）的化合物或其药用盐。

下面以非限制性实施例进一步说明本发明。

实施例1

1-(5-氨基-3-吗啉代-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-甲基-硫代碳酰肼

于室温下将25.7克（0.1摩尔）（5-氨基-3-吗啉代-1H-1,2,4-三唑-1-基）二硫代羧酸甲酯于150毫升甲醇中并在6.9毫升（0.13摩尔）甲胼存在下搅拌4小时。然后滤出分离的晶体并在苯中重结晶。

收率：15.0克（59%）

熔点：144—146℃。

实施例2

1-(5-氨基-3-吗啉代-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N'-甲基-硫代碳酰肼

如实施例1所述进行试验，不同之处在于将反应混合物过滤后

得到的母液停放2天。然后滤出分离的晶体并在2-丙醇中重结晶。

收率：3.8 克 (15%)

熔点：125 —126 °C。

实施例3

1-(5-氨基-3-吗啉代-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-甲基-硫代碳酰肼

于室温下，将25.7g (0.1mol) (5-氨基-3-吗啉代-1H-1,2,4-三唑-1-基)二硫代羧酸甲酯于100 ml二甲亚砜中并在5.7 ml (0.11mol) 甲胍存在下搅拌8小时。将反应混合物倾入100 ml水中，滤出分离的晶体并且在苯中重结晶。

收率：8.3g (38%)

熔点：144 —146 °C

实施例4

1-(5-氨基-3-甲硫基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-甲基-硫代碳酰肼

在室温下，将22.0g (0.1mol) (5-氨基-3-甲硫基-1H-1,2,4-三唑-1-基)二硫代羧酸甲酯于150 ml甲醇中，并在6.9 ml

(0.13mol)甲胍存在下搅拌4小时。滤出分离的晶体并且在苯中重结晶。

收率：11.8g (54 %)

熔点：164 —166 °C

实施例5

1-(5-氨基-3-甲硫基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-甲基-硫代碳酰肼

在室温下, 将22.0g (0.1摩尔) (5-氨基-3-甲硫基-1H-1,2,4-三唑-1-基) 二硫代羧酸甲酯于400 ml 2-丙醇中, 并在6.9 ml (0.13mol) 甲肼存在下搅拌8 小时。滤出分离的晶体, 并在苯中重结晶。

收率: 10.5g (48 %)

熔点: 164 —166 °C

实施例6

1-(5-氨基-3-甲硫基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-甲基-硫代碳酰肼

在室温下, 将22.0g (0.1mol) (5-氨基-3-甲硫基-1H-1,2,4-三唑-1-基) 二硫代羧酸甲酯于200 ml 苯中, 并在6.9 ml (0.13 mol) 甲肼存在下搅拌8 小时。滤出分离的晶体并在苯中重结晶。

收率: 8.9g (41%)

熔点: 164 —166 °C

实施例7

1-(5-氨基-3-甲硫基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-甲基-硫代碳酰肼

在室温下, 将22.0g (0.1mol) (5-氨基-3- 甲硫基)- 1H-1, 2, 4- 三唑-1- 基) 二硫代羧酸甲酯于150 ml甲醇中, 并在6.9 ml(0.13 mol)甲胂存在下搅拌4 小时。滤出分离的晶体, 并在苯中重结晶。

收率: 11.8g (54 %)

熔点: 164 —166 °C

实施例8

1-(5- 氨基-3- 甲硫基-1H-1, 2, 4- 三唑-1- 基)-N- 甲基-硫代碳酰胂

将22.0g (0.1mol) (5-氨基-3- 甲硫基-1H-1, 2, 4- 三唑-1-基) 二硫代羧酸酯于140 ml甲醇中, 并在5.7 ml (0.11mol)甲胂存在下沸腾1 小时。随后将反应混合物蒸发至70ml, 滤出分离的晶体并在苯中重结晶。

收率: 8.3g (38%)

熔点: 164 —166 °C

实施例9

1-(5- 氨基-3- N- 甲基哌嗪基)-1 H-1, 2, 4- 三唑-1- 基)-N- 甲基- 硫代碳酰胂

将27.2g (0.1摩尔) (5- 氨基-3- N- 甲基哌嗪基-1H-1, 2, 4- 三唑-1- 基) 二硫代羧酸甲酯于150 ml甲醇中, 并在6.9 ml (0.13mol)甲胂存在下搅拌4 小时。将反应混合物真空蒸发至干。

通过加入2-丙醇使所得油状产物结晶。滤出分离的晶体并在乙腈中重结晶。

收率: 13g (48 %)

熔点: 150 – 152 °C

实施例10

1-(5-氨基-3-二甲基氨基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-甲基-硫代碳酰肼

在室温下, 将21.7g (0.1mol) (5-氨基-3-二甲基氨基-1H-1,2,4-三唑-1-基)二硫代羧酸甲酯于100 ml甲醇中, 并在6.9 ml (0.13 mol)甲胍存在下搅拌4 小时。滤出分离的晶体并在苯中重结晶。

收率: 12.2g (51 %)

熔点: 165 – 167 °C

实施例11

1-(5-氨基-3-吗啉代-4H-1,2,4-三唑-4-基)-N-甲基-硫代碳酰肼

在搅拌下, 将25.5g (0.1mol) 1-(5-氨基-3-吗啉代-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-甲基二硫代碳酰肼于75ml乙酸中沸腾30分钟。冷却反应混合物, 滤出分离的晶体, 并在甲醇中重结晶。

收率: 10.5g (41 %)

熔点: 239 – 240 °C

实施例12

1-(5-氨基-3-吗啉代-2H-1,2,4-三唑-2-基)-N-甲基-硫代碳酰肼

在实施如实施例11所述的方法时，将过滤反应混合物后所得母液蒸发至干，残余物先在乙醇水溶液后在乙腈中重结晶。

收率 6.12g (24 %)

熔点: 258 — 259 °C

实施例13

2-甲基-4-(3-吗啉代-1H-1,2,4-三唑-5-基)氨基硫脲

在搅拌下，将25.7g (0.1mol) (3-吗啉代-2H-1,2,4-三唑-5-基)二硫代氨基甲酸甲酯于250 ml甲醇中，并在6.9 ml (0.13 mol)甲胂存在下沸腾2 小时。滤出分离的晶体，并在甲醇中重结晶。

收率: 17.34g (68%)

熔点: 211 — 212 °C

实施例14

1-(5-苄氨基-3-吗啉代-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-甲基-硫代碳酰肼

在室温下，将34.9g (0.1mol) (5-苄氨基-3-吗啉代-1H-1,2,4-三唑-1-基)二硫代羧酸甲酯于150 ml甲醇中，并在6.9 ml (0.13 mol)甲胂存在下搅拌4 小时。滤出分离的晶体并在苯中重

结晶。

收率：22.5克 (63%)

熔点：133 — 134 °C

实施例15

1-(5- 苄基氨基-3- 吗啉代-1H-1, 2, 4- 三唑-1- 基)-N'-甲基- 硫代碳酰肼

按实施例14所述方法进行反应，不同的是将过滤后所得母液放置2 天。随后滤出分离的晶体并在正己烷和乙醚混合物中重结晶。

收率：5.6 g (16%)

熔点：86 — 87 °C

实施例16

1-(5- 氨基-3- 吗啉代-1H-1, 2, 4- 三唑-1- 基) 硫代碳酰肼
在室温下，将由25.7 g (0.1mol)(5- 氨基-3- 吗啉代-1H-1, 2, 4- 三唑-1- 基) 二硫代羧酸甲酯、200 ml 甲醇和6 ml (0.12 mol) 99% 肼水合物溶液组成的混合物搅拌4 小时。然后过滤并在二甲基甲酰胺和乙腈混合物中重结晶所得晶体。

收率：20.9 g (86 %)

熔点：180 — 182 °C

实施例17

1-(5- 氨基-3- 甲硫基-1H-1, 2, 4- 三唑-1- 基) 硫代碳酰肼

在室温下，将由22.0g (0.1mol) (5-氨基-3- 甲硫基-1H-1,2,4- 三唑-1- 基) 二硫代羧酸甲酯、200 ml甲醇和6 ml (0.12 mol) 99%胍水合物溶液组成的混合液搅拌4 小时。然后过滤，沉淀的晶体在二甲基甲酰胺中重结晶。

收率：17.3g (85 %)

熔点：185 —186 °C

实施例18

1-(5- 氨基-3- 甲硫基-1H-1,2,4- 三唑-1- 基) 硫代碳酰胍向10.6g (0.1mol) 硫代碳酰胍和130 ml水的混合物中，加入由15g (0.102mol) (N- 氰基碳亚氨基二硫代酸) 二甲酯和65ml甲醇组成的溶液，并将反应混合物沸腾2 小时。然后冷却，滤出分离的晶体并在二甲基甲酰胺中重结晶。

收率：17.8g (86 %)

熔点：185 —186 °C

实施例19

1-[5- 氨基-3-(N- 甲基哌嗪基)- 1H-1,2,4- 三唑-1- 基] 硫代碳酰胍

在室温下，将27.2g (0.1mol) [5-氨基-3-(N- 甲基哌嗪基)- 1H-1,2,4- 三唑-1- 基) 二硫代羧酸甲酯在150 ml甲醇中，并在6.9 ml (0.13mol) 胍水合物存在下搅拌4 小时。然后冷却反应混合物并使所得晶体在二甲基甲酰胺中重结晶。

收率: 24.5 g (94 %)

熔点: 194 – 196 °C

三盐酸盐的制备

将按上述方法制备的1g碱溶解在5 ml热的二甲基甲酰胺中, 用15%(v/v) 盐酸在异丙醇中的溶液酸化上述溶液至 pH=2。滤出分离的产物并用异丙醇洗涤。

收率: 0.9 g

熔点: 158 – 160 °C

实施例20

1-(5- 氨基-3- 吗啉代-1H-1, 2, 4- 三唑-1- 基)-N, N'-二甲基- 硫代碳酰肼

将25.7 g (0.1mol) (5-氨基-3- 吗啉代-1H-1, 2, 4- 三唑-1-基) 二硫代羧酸甲酯在150 ml甲醇中, 并在14.6ml (0.12mol) N; N'-二甲基肼二盐酸化物和46ml三乙胺的存在下, 沸腾16小时。然后, 反应混合物真空蒸发至干。向残余物加入400 ml水, 并用200 ml氯仿三次萃取水相。获得的有机相用200 ml水洗涤两次, 在硫酸镁中干燥并真空蒸发。将沉淀的晶体悬浮于乙醚中并过滤。

收率: 11.3 g (43 %)

熔点: 127 – 128 °C

实施例21

1-(5- 氨基-3- 二烯丙基氨基-1H-1, 2, 4- 三唑-1- 基)-N-

甲基- 硫代碳酰肼

在室温下, 使4.2g (0.0156mol) (5-氨基-3- 二烯丙基氨基-1H-1,2,4- 三唑-1- 基) 二硫代羧酸甲酯与1.38ml (0.026 mol) 甲肼在20ml甲醇中反应8 小时。向所得溶液中加入10ml水, 分离得到1.2g (29%) 纯的1-(5- 氨基-3- 二烯丙基氨基-1H-1,2,4- 三唑-1- 基)-N- 甲基硫代碳酰肼, 熔点86—88℃。进一步蒸发母液, 又得到2g结晶产物, 熔点85—88℃。因此总收率达77%。

实施例22

1-(5- 苄基氨基-3- 吗啉代-1H-1,2,4- 三唑-1- 基)-N, N'-二甲基硫代碳酰肼

将6.98g (0.02 mol) (5-苄基氨基-3- 吗啉代-1H-1,2,4- 三唑-1- 基) 二硫代羧酸甲酯在50ml甲醇中, 在2.92ml (0.024 mol) N,N'- 二甲基肼二盐酸化物和9.4 ml 三乙胺的存在下, 沸腾8 小时。然后将反应混合物真空蒸发至干。向残余物中加入100 ml水, 水相用50ml氯仿萃取三次。得到的有机相用50ml水洗涤两次, 在硫酸镁中干燥并且真空蒸发至干。将所得晶体悬浮于乙醚中并过滤。

收率: 3.25g (45 %)

熔点: 66—68℃

实施例23

1-[5-(4-二甲基氨基苄基氨基)-3-吗啉代-1H-1,2,4- 三唑-1- 基] 硫代碳酰肼

搅拌下, 将1.96 g (0.005mol) [5-(4- 二甲基氨基苄基氨基)-3-吗啉代-1H-1, 2, 4- 三唑-1- 基] 二硫代羧酸甲酯在20ml甲醇中, 并在0.3 ml胍水合物存在下, 沸腾1 小时。冷却反应混合物, 滤出分离的晶体并在甲醇中重结晶。

收率: 1.43 g (83 %)

熔点: 127 –129 °C

实施例24

1-(4- 氯代苄基氨基-3- 吗啉代-1H-1, 2, 4- 三唑-1- 基)-N- 甲基- 硫代碳酰胍

在搅拌下, 将38.2 g (0.1mol) [5-(4- 氯代苄基氨基)-3-吗啉代-1H-1, 2, 4- 三唑-1- 基] 二硫代羧酸甲酯在700 ml甲醇中, 并在6.4 ml (0.12mol)甲胍存在下沸腾1 小时。冷却反应混合物, 滤出沉淀的晶体并在苯和环己烷的混合物中重结晶。

收率: 23.2 g (61 %)

熔点: 152 –154 °C

实施例25

1-[5-(4-氯代苄基氨基)-3-甲硫基-1H-1, 2, 4- 三唑-1- 基] 硫代碳酰胍

在搅拌下, 将17.2 g (0.05 mol) [5-(4- 氯代苄基氨基)-3-甲硫基-1H-1, 2, 4- 三唑-1- 基] 二硫代羧酸甲酯在200 ml甲醇中, 并在6 ml胍水合物存在下, 沸腾0.5 小时。冷却反应混合物, 滤出

分离的晶体并在甲醇中重结晶。

收率：13.8g (84 %)

熔点：140 —142 °C

实施例26

1-(5- 苄基氨基-3- 吗啉代-1H-1,2,4- 三唑-1- 基) 硫代碳酰肼

在室温下，将3.49g (0.01 mol) (5-苄基氨基-3- 吗啉代-1H-1,2,4- 三唑-1- 基) 二硫代羧酸甲酯在50ml甲醇中，并在0.64ml (0.013 mol)肼水合物存在下，搅拌4 小时。滤出分离的晶体并在甲醇中重结晶。

收率：2.84g (85 %)

熔点：141 —143 °C

实施例27

1-[5-(4-氯代苄基氨基)-3-吗啉代-1H-1,2,4- 三唑-1- 基] 硫代碳酰肼

在搅拌下，将1.9g (0.005 mol) [5-(4- 氯代苄基氨基)-3-吗啉代-1H-1,2,4- 三唑-1- 基] 二硫代羧酸甲酯在40ml甲醇中，并在0.3 ml (0.0058mol)肼水合物存在下沸腾1 小时。然后滤出分离的晶体并在甲醇中重结晶。

收率：2.64g (71 %)

熔点：169 —171 °C

实施例28

1-(3,5-二氨基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-甲基-硫代碳酰肼

在室温下,将0.76g (0.004mol) (3,5-二氨基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-甲基-二硫代羧酸甲酯在75ml甲醇中,并在0.29ml肼水合物存在下,搅拌1小时。滤出分离的晶体并在2-丙醇中重结晶。

收率: 0.68g (73 %)

熔点: 184 —186 °C

实施例29

1-(5-氨基-3-二烯丙基氨基-1H-1,2,4-三唑-1-基)硫代碳酰肼

在搅拌下,将26.90g (0.1 mol) (5-氨基-3-二烯丙基氨基-1H-1,2,4-三唑-1-基)二硫代羧酸甲酯在200 ml甲醇中,并在6 ml肼水合物存在下沸腾1小时。滤出沉淀的晶体并在苯中重结晶。

收率: 20.64g (82%)

熔点: 142 —144 °C

实施例30

1-(5-氨基-3-甲硫基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-硫代碳酰肼
在搅拌下,向9g (0.1 mol)碳酰肼和160 ml甲醇的混合物中加

入14.6 g (0.102 mol) N- 氰基碳亚氨基二硫代羧酸二甲酯和100 ml 甲醇组成的溶液。将反应混合物沸腾3 小时，然后冷却，滤出分离的晶体，并在甲醇中重结晶。

收率：15.6 g (83 %)

熔点：163 —164 °C

实施例31

1-(5- 氨基-2H-1,2,4- 三唑-2- 基)-N- 甲基- 硫代碳酰肼
在室温下，将0.61 g (0.0035 mol) 1-(5-氨基-2H-1,2,4- 三唑-2- 基) 二硫代羧酸酯在10ml甲醇中，并在0.184 ml (0.004 ml) 甲胍中搅拌2 小时。使溶液真空蒸发至干，残余物在异丙醇中重结晶。

收率：0.4 g (66%)

熔点：85—90 °C

实施例32

按照制药工业已知的方法，制备具有以下组分的片剂：

组分	含量, g/片
1-(5- 氨基-3- 吗啉代-1H- 1, 2, 4-三唑-1- 基) 硫代碳酰肼	5
乳糖	18.5
马铃薯淀粉	13.0
聚乙烯吡咯烷酮	6.8
硬脂酸	2.7
滑石	4.0

总量	50.0 g

实施例33

按制药工业已知方法, 制备具有以下组分的膏剂:

组分	含量
1-(5- 氨基-3- 吗啉代-1H- 1, 2, 4-三唑-1- 基)-N- 甲基- 硫代碳酰肼	500mg
Unguentum hydrophilicum nonbonicum (亲水性非离子软膏)	10g

有效组分以溶解状态存在于膏剂的外表。

实施例34

按制药工业已知的方法，制备具有以下组成的栓剂：

组分	含量，mg/ 栓
1-(5- 氨基-3- 吗啉代-1H- 1, 2, 4-三唑-1- 基) 硫代碳酰肼	100
卵磷脂	48
白蜂蜡	96
可可油	1870
去离子水	386

总量	2500 mg

实施例35

按制药工业已知的方法，制备具有以下组成的胶囊剂：

组分	含量，mg/ 胶囊
1-(5- 氨基-3- 吗啉代-1H- 1, 2, 4-三唑-1- 基) 硫代碳酰肼	50
乳糖	
马铃薯淀粉	10
硬脂酸镁	1

总量	180mg